

КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЈА
Презентација за специјализанти на
неврологија
ТЕРАПИЈА НА ЕПИЛЕПСИИ
СОВРЕМЕН ПРИСТАП

*Проф. д-р. Гордана Китева-
Тренчевска*

ЕПИЛЕПСИЈА?

Дијагноза
Анамнеза, статус,
ЕЕГ, МРИ, видео ЕЕГ
мониторирање

да

Пациентот има епилептични напади

не

Класифицирај напади

Друга дијагноза

Фокални напади

Генерализирани
напади

Синкопа
Мигрена
Парасомнии
ТИА
Психогени напади
Movement disorders
Нарколепсија

Select Antiepileptic Drug

Traditional
Carbamazepine
Mysoline
Phenobarbital
Phenytoin
Valproate

Newer
Gabapentin
Lamotrigine
Topiramate
Tiagabine
Levetiracetam
Oxcarbazepine
Zonisamide

Select Antiepileptic Drug

Traditional
Ethosuximide (Absence
Seizures Only)
Valproate

Newer
Lamotrigine
Topiramate
Zonisamide

Диференцијална дијагноза на епилепсии

- **Епилепсија**

- **Синкопа**

- Исправена позиција
- Во будна состојба
- Бледа кожа
- Постепен почеток
- Со вртоглавица, темнење пред очи
- Вегетативни симптоми и знаци
- Кратки, транзиторни напади
- Ретко со повредување
- Ретко со неволево уринирање
- Ретко со дезориентација по нападот
- Можни грчеви - тонични/клонични
- Нема афтоматизми
- Нормална ЕЕГ интериктално
- ЕЕГ спора и аплатирана активност иктално

Диференцијална дијагноза на епилепсии

- **Епилепсија**

- **Психогени напади**

- Кај млади, ретко кај стари
- Емоционални тригери
- Пролонгирано траење
- Моторна ригидност
- Опистотонус
- Нерегуларни движења
- Стегнати очни капаи
- Покрети со карлицата
- Вртење на главата лево-десно
- Плачење
- Пред публика
- Во будност, никогаш во спиење
- Без повредување
- Сугестибилност
- ЕЕГ уредна иктално/постиклано

Differential diagnose

- *Migraine*
- AURA
- Visual-scintillating scotoma, monocular blindness
- Other sensory (auditory, olfactory, paresthesia)
- Motor (aphasia, weakness)
- Confusion
- Silent- Acephalgic migraine (aura without headache)
- Nausea, photophobia
- **Focal seizures**
- AURA
- Motor
- Autonomic
- Dyscognitive –altered awareness and responsiveness

Differential diagnose

- *TIA (Temporary disruption of the blood supply to part of brain, due to blood clots, dissolved in a few min)*
- *Symptoms and signs due to **deficits** of the part of brain*
- Limb paralisys
- Aphasia/dysphasia
- Numbness
- Clumsiness
- Sensory
- Lack of balance and coordination
- **Focal seizures**
- Symptoms and signs due to **irritability** of the part of brain
- AURA
- Motor
- Autonomic
- Dyscognitive – altered awareness and responsiveness

PARASOMNIAS

- Parasomnias are a group of sleep disorders
- occur while one is falling asleep, sleeping or waking up
- Parasomnias may include abnormal movements, behaviors, emotions, perceptions or dreams
- Although the behaviors may be complex and appear purposeful to others, a person remains asleep during the event and often has no memory that it occurred.

PARASOMINIAS

- Confusional Arousals
- Sleepwalking – somnambulism (SWS disorder)
- Sleep terrors (SWS disorder)
- Nightmares (REM sleep disorder)
- Sleep talking
- Sleep paralysis
- (hypnagogic/hypnopompic)
- Sleep hallucinations
(hypnagogic/hypnopompic)

Narcolepsy

- Excessive daytime sleepiness
- Cataplexy
- Sleep paralysis
- Hypnagogic hallucinations



Movement disorders

- Episodic (paroxysmal) distonias
- Episodic dyskinesias
- RLS

ILAE 2017 Classification of Seizure Types Expanded Version ¹

Focal Onset

Aware

Impaired
Awareness

Motor Onset

automatisms
atonic ²
clonic
epileptic spasms ²
hyperkinetic
myoclonic
tonic

Nonmotor Onset

autonomic
behavior arrest
cognitive
emotional
sensory

focal to bilateral tonic-clonic

Generalized Onset

Motor

tonic-clonic
clonic
tonic
myoclonic
myoclonic-tonic-clonic
myoclonic-atonic
atonic
epileptic spasms

Nonmotor (absence)

typical
atypical
myoclonic
eyelid myoclonia

Unknown Onset

Motor

tonic-clonic
epileptic spasms

Nonmotor

behavior arrest

Unclassified ³

Seizure types

Focal
onset

Generalized
onset

Unknown
onset

Etiology

Structural

Genetic

Infectious

Metabolic

Immune

Unknown

Epilepsy types

Focal

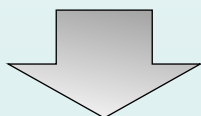
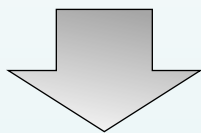
Generalized

Combined
Generalized
& Focal

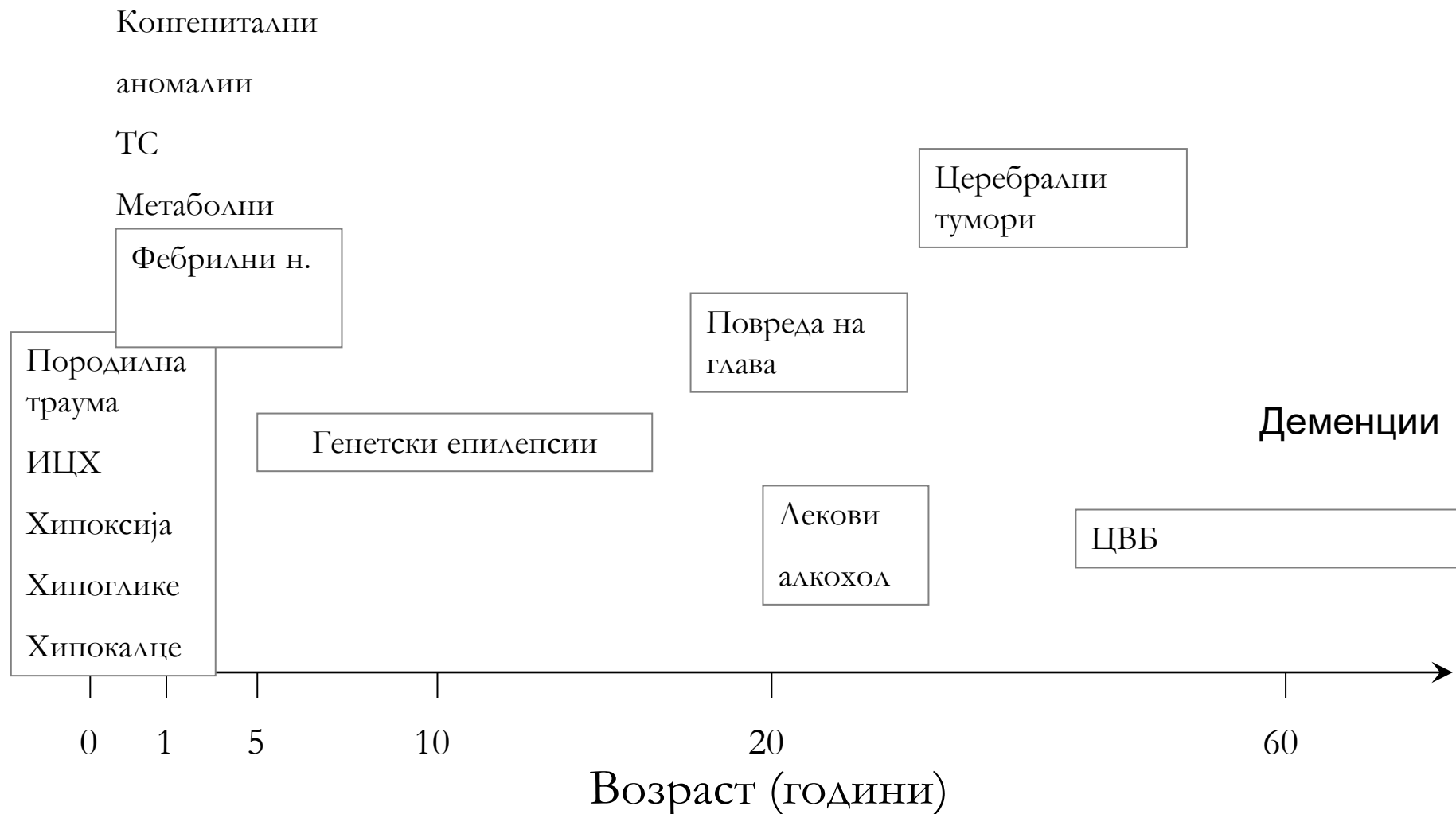
Unknown

Epilepsy Syndromes

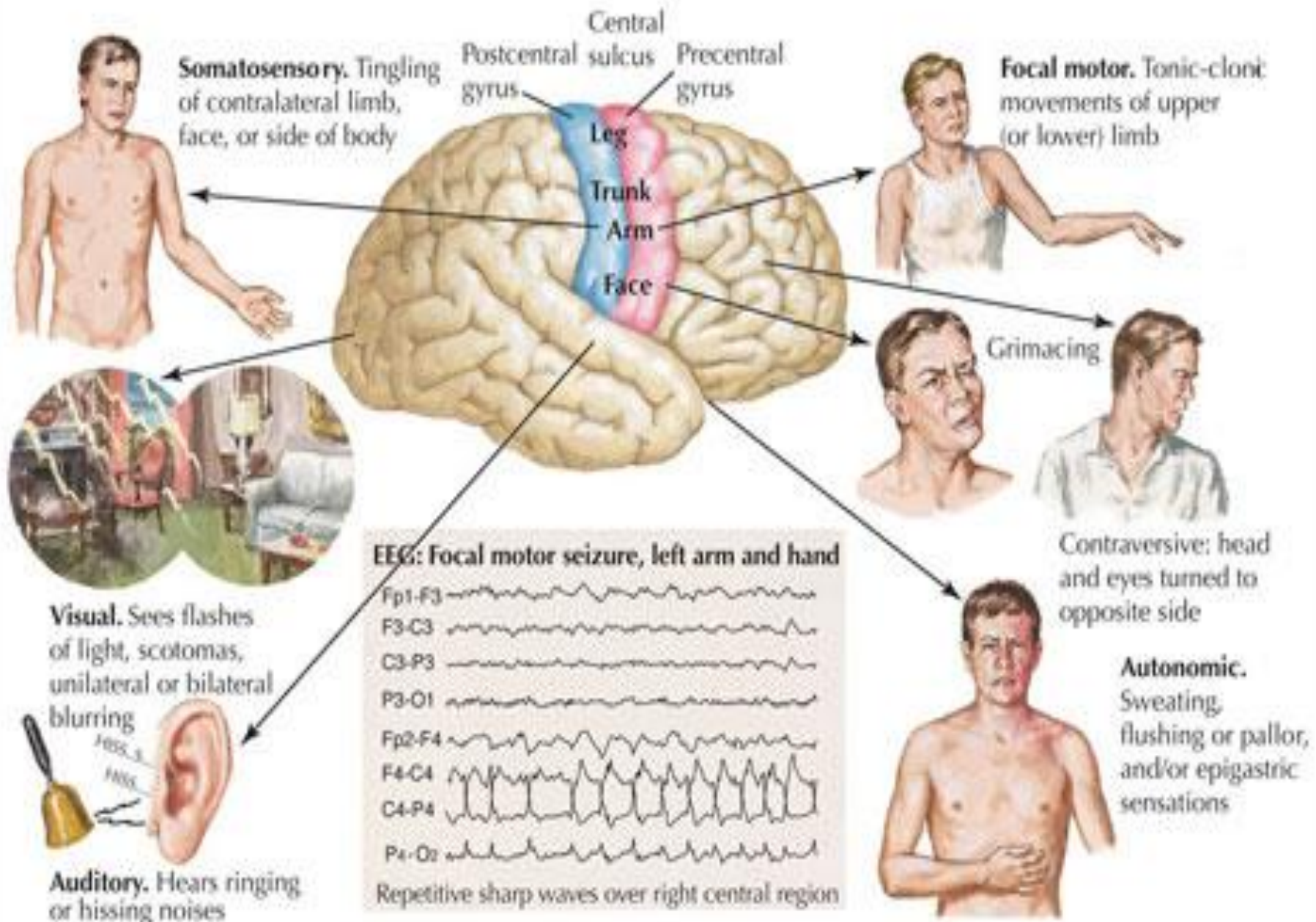
Co-morbidities



Етиологија на епилепсиите во однос на возраста



фокални напади и аури со очувана свест

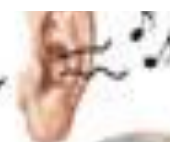
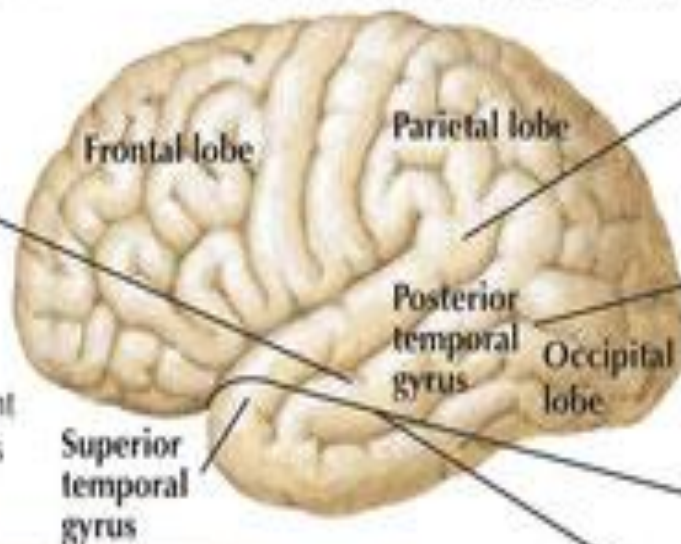


Impairment of consciousness:
cognitive, affective symptoms

фокални напади со засегната свест



Dreamy state; blank, vacant
expression; déjà vu; jamais
vu; or fear



Formed auditory
hallucinations. Hears
music etc



Formed visual hallucinations. Sees
house, trees that are not there



Bad or
unusual
smell

Olfactory hallucinations

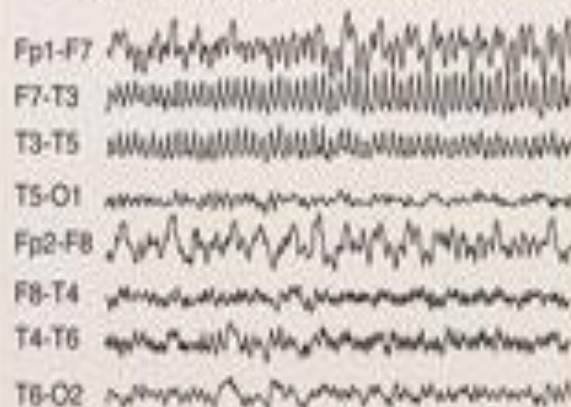


Psychomotor
phenomena.
Chewing
movements,
wetting lips,
automatisms
(picking at
clothing)



Dysphasia

EEG: left temporal lobe seizure



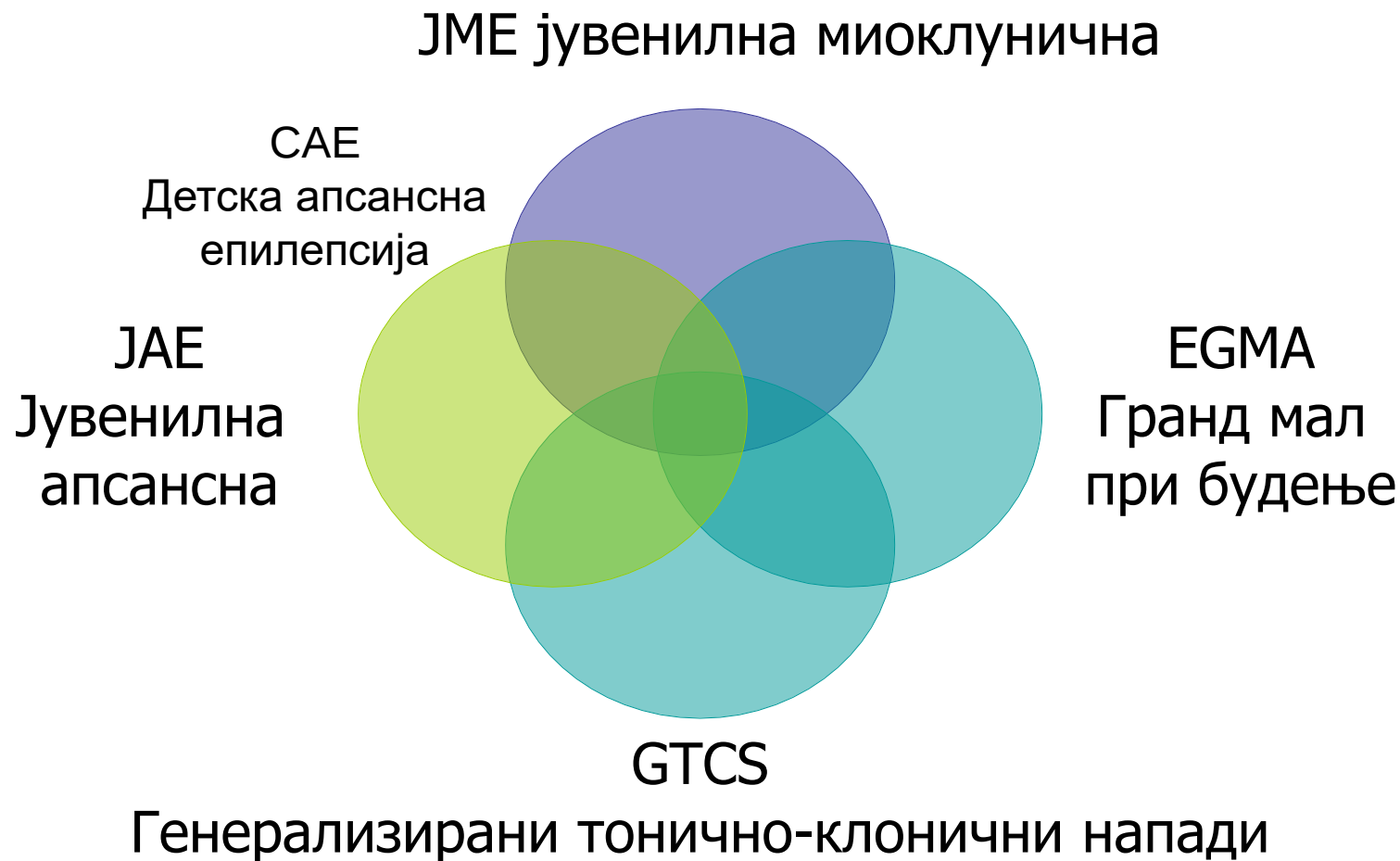
Repetitive sharp waves over left temporal region

BENIGN ROLANDIC EPILEPSY

BRE with left contemporal spikes



Генерализирани идиопатски епилепсии



Генерализирани симптоматски/ криптогени епилепсии

- Sy West
- Sy Lennox-Gastaut

ТРЕТМАН НА ЕПИЛЕПСИИ

- МЕДИКАМЕНТОЗЕН
- ХИРУРШКИ
- ВАГУС НЕРВ СТИМУЛАЦИЈА
- КЕТОГЕНА ДИЕТА
- АЛТЕРНАТИВНИ ТРЕТМАНИ

ФАРМАКОТЕРАПИЈА НА ЕПИЛЕПСИИ

- Скоро кај **70 %** од луѓето со епилепсија антиепилептичната терапија (АЕТ) ќе воспостави **контрола на нападите**
- Кај околу една третина од луѓето со епилепсија, епилепсијата е **фармакорезистентна на АЕТ или т.н. рефрактерни епилепсии**

ТЕРАПИЈА НА ЕПИЛЕПСИИ

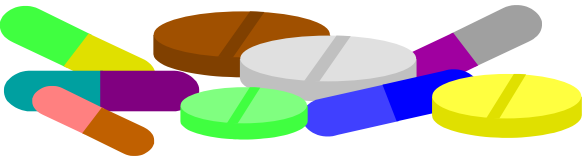
- **Рефрактерни епилепсии** се евалуираат на терцијално ниво, се третираат:
- ХИРУРШКИ (предхируршка евалуација)
- ВАГУС НЕРВ СТИМУЛАЦИЈА
- КЕТОГЕНА ДИЕТА
- Комбинирано и со АЕТ- полифармакотерапија

ФАРМАКОТЕРАПИЈА НА ЕПИЛЕПСИИ- ПРИНЦИПИ

АЕТ има за цел

- Контрола на нападите
- Без или минимални несакани дејства
- Квалитет на живот

Антиепилептични лекови (АЕЛ)



- АЕЛ ги **превенираат нападите**, а **не епилептогената основа на нападите**
- АЕЛ намалуваат фреквенција и/или тежина на напади
- АЕЛ го подобруваат квалитетот на животот со контрола/минимизирање на нападите

МЕДИКАМЕНТОЗНА АЕТ

принципи

1. Почеток на АЕТ со АЕЛ
2. Селекција на соодвентен АЕЛ
3. Дозирање (максимален ефект, без или со минимални несакани ефекти)
4. Промена на АЕЛ
5. Повлекување на АЕЛ



Да се третира или да не се третира

• Не

1. Акутен симптоматски напад
2. Непровоциран 1. напад
3. Парцијални едноставни напади со минорни моторни, сензорни, ментални симптоми и знаци

• Да

1. Барем 2 непровоцирани напади во период >24 h
2. После 1. напад ако ЕЕГ и КТ/МР на глава укажува на можност за сукцесивни напади



Да се третира или да не се третира

- Ризикот за повторен напад е **30 – 35 %** по прв непровоциран напад
- Ризикот за повторен напад е **60%** по втор непровоциран напад

АЕТ почеток - ПРИНЦИПИ

1. АЕТ се започнува по поставување Dg epilepsy (барем 2 непровоцирани епилептични напади)
2. АЕТ се започнува и по 1 непровоциран епилептичен напад, ако има голема веројатност за повторни напади, во одредени случаи:
 - ЕЕГ специфични абнормалности
 - Фамилијарна историја
 - Мозочни лезии
 - Иницијален Status epilepticus

Консензус лекар-пациент за АЕТ

- **Бенефити од АЕТ**
- Нема/мал ризик за повторување на нападот
- (повредување, смрт, психолошки и социјален бенефит од заштитата со АЕТ од повторни напади)
- **Негативности од АЕТ**
- Потенцијални несакани ефекти од АЕТ
- Стигматизација (епилепсија) со негативни психосоцијални реперкусии
- АЕТ чини пари
- Лимитира (спорт, вработување, управување со моторно возили, употреба на алкохол, стил на живот, неудобност)

АЕТ - почеток

- **Монотерапија** – 1. антиепилептичен лек (АЕЛ)
- Ако 1. обид не даде ефект или се јават сигнификантни несакани ефекти
- ПОВТОРНО
- **Монотерапија** – се воведува 2. АЕЛ
- Оваа процедура може да се повтори уште еднаш, потоа се користи политерапија од 2 АЕЛ

2. Селекција на АЕЛ

1. Монотерапија пред политерапија
 - Помалку интеракции
 - Помалку несакани ефекти
2. Медицина базирана на докази
3. Препораки од ILAE
4. АЕЛ према епилептичниот синдром, типот на епилепсијата, епилептичниот напад
5. Повеќето АЕЛ делуваат на повеќе типови на напади и може да се користат за повеќе видови на епилептични синдроми и епилепсии

АЕТ- избор на 1. АЕЛ

- Тип на напади
- Тип на епилепсија/епилептичен синдром
- Возраст (детска, адултна, стари лица)
- Генеративен период (бременот, доење)
- По мерка на пациент (слаб/обезен, коморбидни состојби- депресија, главоболка, оштетен црн дроб, бубрези, со остеопороза, со антикоагулантна терапија, со срцева аритмија, вработен/невработен, стил на живот)

СЕЛЕКЦИЈА НА АЕТ КАЈ КОМОРБИДНИ СОСТОЈБИ

Депресија/биполарно р. (CBZ, LTG, OXC, VPA)

Мигрена (TPM, VPA)

Невропатска болка (PGB, GBP, OXC, CBZ, LCZ)

Обезност (TPM, ZNS)

Нефролитијаза (избегнувај TPM, ZNS)

Атопија (избегнувај LTG, CBZ)

Избор на АЕЛ зависно од коморбидни состојби

- Депресија/биполарно растројство
(CBZ, OXC, LTG, VPA)
- Мигрена (TPM, VPA)
- Невропатска болка (PGB, GBP, OXC,
CBZ, LCZ)
- Обезност (TPM, ZNS)

АЕТ- стартна ниска доза

- **Start low and go slow**- важи за дозирање на АЕЛ
- Се почнува со ниска доза и постепено се зголемува до ефективна доза, но без при тоа да се јават сигнификантни несакани ефекти

АЕТ-постепено зголемување/намалување на дозите

- Ако 1. АЕЛ е неефективен и/ или има сигнификантни несакани дејства
- Се воведува 2. АЕЛ (а 1. останува) до постигнување на ефективна доза од 2. АЕЛ
- Потоа 1. АЕЛ постепено се повлекува, ако може потполно

Постепено намалување на АЕЛ

- Ако 1.лек е неефикасен и се прекине наеднаш по воведување на 2. АЕЛ,
- Може да се предизвика повторен напад
- 2. АЕЛ и самиот постепено се воведува и му треба време да постигне ефикасна терапевска серумска концентрација

АЕТ - политерапија

- Кога со минимум 2 обида за монотерапија не се постигнува контрола на нападите
- Се користи полифармакотерапија со 2, а може и повеќе лекови
- Ефикасноста на АЕТ не е пропорционална со бројот на АЕЛ
- Со политерапија се зголемува **ризикот од појава на сигнификантни несакани ефекти** од АЕТ и се намалува толеранцијата на АЕЛ

АЕТ- рационална политерапија

- Рационална дуотерапија (2 АЕЛ)
- Рационална политерапија (> 2 АЕЛ)
- Ги потенцира терапевските ефекти, а ги минимизира несаканите ефекти од АЕТ
- Треба да се комбинираат АЕЛ со различни механизми на дејство

Рационална политерапија со АЕЛ

- Ефект

1. Супраадитивен

2. Адитивен

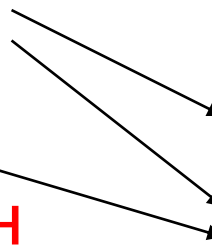
3. Инфраадитивен

- Несакани дејства

1. Супраадитивни

2. Адитивни

3. Инфраадитивни



Историја на медикаментозната АЕТ и новите АЕЛ

- ❖ 1857 - Bromides
- ❖ 1912 - Phenobarbitone
- ❖ 1937 - Phenytoin
- ❖ 1944 - Trimethadione
- ❖ 1954 - Primidone
- ❖ 1960 – Ethosuximide
- ❖ 1974 – Carbamazepine, **Oxcarbazepine, Eslicarbamazepin**
- ❖ 1975 - Clonazepam
- ❖ 1978 - Valproate
- ❖ 1993 - **Felbamate, Gabapentin**
- ❖ 1995 – **Lamotrigine, Levetiracetam**
- ❖ 1997 - **Topiramate, Tiagabine**
- ❖ ... **Vigabatrin, Pregabalin, Zonisamid, Lacosamid, Brivaracetam**

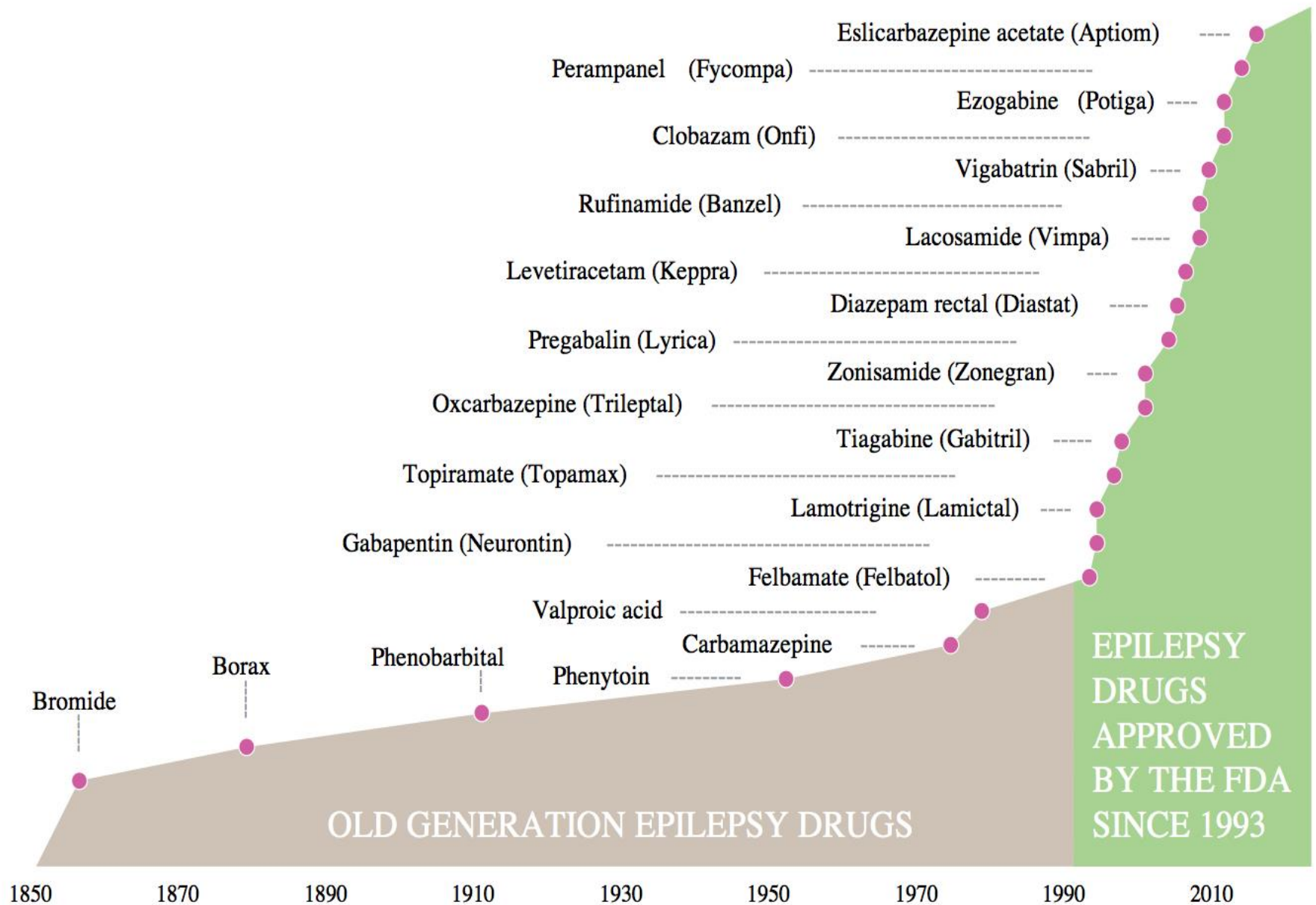


Table 1: AEDs

First Generation	Second Generation	Third Generation
• Phenobarbital (PB) • Phenytoin (PHT) • Primidone (PME) • Ethosuximide (ESM) • Carbamazepine (CBZ) • Sodium valproate (VPA) • Benzodiazepines (BNZ)	• Vigabatrin (VGN) • Lamotrigine (LTG) • Gabapentin (GPN) • Topiramate (TPM) • Tiagabine (TGB) • Oxcarbazepine (OXC) • Levetiracetam (LEV) • Pregabalin (PGB) • Zonisamide (ZNS) • Felbamate (FBM)	• Rufinamide (RFN) • Stiripentol (STP) • Lacosamide (LCM) • Eslicarbazepine (ESL) • Retigabine (RTB) • Perampanel (PML)

Механизми на дејство и спектарот на дејство на АЕЛ

АЕЛ	главни механизми на дејство	Широк спектар
CBZ	↓ Na +	не
CLB	↑ GABA A	не
CLN	↑ GABA A	не
ETH	↓ Ca 2+	не
GBP	Неколку механизми (Ca 2+ канали и ослободува невротрансмитер)	не
LTG	↓ Na +	да
LEV	Нов механизам SV2A	да
OXC	↓ Na +	не
Pb	Неколку механизми (↓ Na +, ↓ Ca 2+, ↑ GABA A, , ↓ Glu	да
PHY	↓ Na +	не
TGB	↑ GABA A (uptake инхибитор)	не
TPM	Неколку механизми (↓ Na +, ↓ Ca 2+, ↑ GABA A, , ↓ Glu)	да
VPA	Неколку механизми (↓ Na +, ↓ Ca 2+, ↑ GABA A, , ↓ Glu)	да
VGB	↑ GABA A (GABA A трансаминаза инхибитор)	не
ZNS	Неколку механизми (↓ Na +, ↓ Ca 2+)	да

Ефикасноста на АЕЛ во контрола на нападите

AEL	фокални	Од фокални во ГТКН	Прим. ГТКН	Миоклони н.	Апсанси
CBZ	ефективен	ефективен	ефективен	<i>агравира</i>	<i>агравира</i>
CLB	ефективен	ефективен	ефективен?	ефективен?	ефективен?
CLN	ефективен?	ефективен	<i>агравира?</i>	ефективен	ефективен
ETH	<i>неефективен</i>	<i>агравира?</i>	<i>агравира?</i>	ефективен	ефективен
GBP	ефективен	ефективен	<i>неефективен</i>	<i>агравира</i>	<i>агравира</i>
LTG	ефективен	ефективен	ефективен	<i>агравира</i>	ефективен
LEV	ефективен	ефективен	ефективен	ефективен	ефективен
OXC	ефективен	ефективен	ефективен	<i>агравира</i>	<i>агравира</i>
PB	ефективен	ефективен	ефективен	ефективен	<i>агравира?</i>
PHY	ефективен	ефективен	ефективен	<i>неефективен</i>	<i>агравира</i>
TGB	ефективен	ефективен	<i>неефективен</i>	<i>агравира</i>	<i>агравира</i>
TPM	ефективен	ефективен	ефективен	ефективен	ефективен?
VPA	ефективен	ефективен	ефективен	ефективен	ефективен
VGB	ефективен	ефективен	<i>неефективен</i>	<i>агравира</i>	<i>агравира</i>
ZNS	ефективен	ефективен	ефективен	ефективен	ефективен?

Селекција на АЕЛ

- Ефикасност
 - Тип на напади
 - Епилептичен синдром
- Толеранција
 - Несакани ефекти
 - Интеракции на лекови
 - Коморбидни состојби
 - дозирање/цена
 - Посебни популации на пациенти

АЕЛ- несакани ефекти

- Губење на килажа
- TPM
- ZNS
- Добивање на килажа
- GBP
- PGB
- VPA

АЕЛ- споредни ефекти

- Психостабилизатори
- Предизвикуваат агитација и анксиозност, бихевиорални промени
- VPA
- CBZ
- OXB
- LTG
- LEV

АЕЛ- несакани ефекти

- Тератогеност
потенцијална
- VPA
- Тератогеност
потенцијално мала
- LTG
- LEV

АЕЛ- несакани ефекти

- Козметски ефекти

старите АЕЛ (РНУ, Рb, VРА)

АЕЛ- когнитивни несакани ефекти

- Pb
- TPM
- ZNS

Секој лек има несакани ефекти !!!

АЕЛ го инхибираат екцесивното и брзо избивање во мозочните неврони и успоруваат одредени физиолошки процеси каде е потребно брзо дешаржирање во невроните (мислење, одржување рамнотежа, фокусирање на очите)

Идиосинкразија –непредвидлива

Сериозни несани ефекти (системски, тератогени)

Минливи несакани ефекти

Несакани ефекти од ЦНС

Несакани ефекти од внатрешни органи (ГИТ, УТ, хематолошки, кожа, слузници, коски...)

Дозно зависни несакани ефекти

3. Дозирање на АЕЛ

- Постепено золемување на дозата до контрола на нападите, без / со минимални несакани ефекти
- При токсични ефекти, намалување на дозата
- Редовноста во земање на АЕЛ (комплијансата)
- Времето на земање на АЕЛ
- Следење на серумските концентрации на АЕЛ

ДОЗИРАЊЕ НА АЕЛ

Потребно е подесување на дозата на АЕЛ

ФК интеракции на АЕЛ при политерапија

ФК интеракции на АЕЛ со други лекови (beta blokatori, antagonisti na kanalite na kalcium, antikoagulansi, antibiotici, citostatici, steroidni hormoni i dr.)

АЕЛ кои се индуктори или инхибитори на CYP 450 ензимскиот комплекс на црниот дроб, старите АЕЛ се индуктори/инхибитори, нивни супстрати се многу лекови, се непогодни

Подесување на дозата (зголемување на цитостатици ако АЕЛ е индуктор), или (зголемување на дозата на антикоагулантните лекови ако АЕЛ е индуктор за да има терапевска ефикасност, или намаливање на дозата при повлекување на АЕЛ, за да не дојде до неколкукратно зголемување на концентрација на антикоагулансот, со консекутивни крварење)

4. Промена на АЕЛ

- Ако 1. АЕЛ е неефикасен или има изразени несакани ефекти, не се толерира, се воведува постепено 2. соодветен АЕЛ, а се повлекува постепено 1. АЕЛ (монотерапија со 2. АЕЛ)
- Ако не е можна монотерапија, се останува на политерапија
- При промена на АЕЛ, постои ризик од појава и зачестување на нападите

АЕТ - ПСЕУДОРЕФРЕКТЕРНОСТ

- Погрешна дијагноза
- Погрешен лек
- Погрешна доза
- Греша пациентот (не зема редовно АЕТ, стил на живот, алкохол, неспиенење и др, стимуланти)

Мониторирање на АЕТ

therapeutic drug monitoring (ТДМ)

- АЕД (мерење на серумска концентрација на АЕЛ)
- Утринско
- Пред да ја зема утринската доза
- Несакани ефекти
- Комплијанса
- Интеракции

АЕТ - интеракции

- АЕЛ-АЕЛ (политерапија)
- АЕЛ- др. медикаменти

Фармаколошки интеракции:

- ФИ се јавува кога еден лек ќе го модифицира дејството на друг лек со што ќе ги зголеми или намали неговите ефекти¹
- Интеракцијата е позитовна доколку ја зголемува ефикасноста на другиот лек, а негативна доколку ги зголемува несаканите дејства, или ја намалува ефикасноста

Интеракции

- Фармакокинетски (ФК)
- Фармакодинамски (ФД)
- Апсорпција
- Дистрибуција
- Метаболизам
- Елиминација
- Механизам на дејство

ФК интеракции-Апсорпција

1. Повеќето АЕЛ и новите АЕЛ се апсорбираат со пасивна дифузија и немаат значајни ФК интеракции при апсорпција
 - освен габапентин (**GBP**) Ѓ активен дозно зависен транспорт и прегабалин (**PGB**)? од новите АЕЛ

ФК интеракции-апсорпција

2. Во апсорпционата фаза некои лекови можат да ја промена апсорпцијата на други лекови.
 - Антацидите ја намалуваат апсорпцијата на РНТ, РВ, СВЗ и GBP преку намалување на гастричниот ацидитет и создавање на нерастворливи комплекси
 - Активниот јаглен ја намалува апсорпцијата на СВЗ и VPA

ФК интеракции - дистрибуција

- Фазата на дистрибуција се однесува на врзувањето на АЕЛ за протеините во плазмата и слободните фракции на активниот лек
- 1. VРА и РНТ од старите АЕЛ се врзуваат за протеините
- Истовремено давање на VРА и РНТ оведува до ослободување на РНТ од протеинската врска и можност за токсичност од фенитоин од слободната плазматска фракција

ФК интеракции- дистрибуција

2. Тиагабинот (**ТГБ**) од **новите АЕЛ** се врзува во 96 % за протеините на плазмата
- Истовремено давање на VPA и TGB доведува до истиснување на TGB од протеинската врска и можност за негова токсичност од слободната плазматска фракција
 - Истовремено давање на TGB и др лекови со висок аафинитет за врзување за плазма протеините (салицилати и паргохен), доведува до истиснување на TGB од протеинската врска и можност за негова токсичност од слободната плазматска фракција

ФК интеракции- дистрибуција

И во првиот и во вториот случај плазматската концентрација на АЕЛ ќе биде неизменета, дури и намалена заради елиминација на слободната фракција, а ќе се јават токсични клинички ефекти

Во вакви случаи (како 1. и 2.) не ги третирајте плазматските концентрации

Tretirajte go pacientot !!!

Затоа што при вакви ФК интеракции **нема корелација** меѓу клиничката слика (постојат токсични несакани ефекти) и плазматски концентрации на АЕЛ во терапевтски рамки

ФК интеракции-дистрибуција

- Лекови како LTG, LEV, TPM и VGB не се врзуваат за протеините и затоа немаат вакви ФК интеракции во дистрибуцијата
- Повеќето нови АЕЛ (освен ТГБ) не се врзуваат во голем процент за плазма протеините ии затоа немаат вакви ФК интеракции во дистрибуцијата

ФК Интеракции Ѓ елиминациона фаза

➤ Ренална екскреција

- VGB, GBP, LEV, FBM, TPM, PGB

➤ Црнодробен метаболизам

S Асоциран со клинички најзначајни ФК интеракции

S Може да се одвива преку глюкуронидација (LTG), преку биотрансформација на лекот преку CYP P450 системот или по други механизми

ФК интеракции-елиминациона фаза

➤ Црнодробен МЕ

- Ензимска индукција

постепен процес, потребни се недели до појава на ефектите од индукцијата

Индукцијата на CYP ензимите вклучува **синтеза на бројни протеини**

- Ензимска инхибиција

настанува **веднаш**, ефектот е присутен од првите денови

Значење на CYP P450 системот²

- Лековите индуктори на P-450 ензимите предизвикуваат побрза елиминација на придружните лекови и намалување на нивната концентрација на месотото на делување
- Индуктори АЕЛ се PB, PRM, CBZ и PHT
- Инхибитори на CYP ензимите го намалуваат метаболизмот на другите придружни лекови и го зголемуваат ризикот од нивна токсичност
- Инхибиток од АЕЛ е VPA

Ензимска индукција и инхибиција на старите АЕЛ

АЕЛ	индуктор	CYP 2C/3A, UGT
CBZ	индуктор	CYP 2C/3A, UGT
Pb	индуктор	CYP 2C/3A, UGT
PHY	индуктор	CYP 2C/3A, UGT
VPA	инхибитор	CYP 2C, UGT

Нови АЕЛ и нивната непроменета екскрециона фракција

FBM	GBP	LTG	LEV	OXC	PGB	TGB	TPM	VGB	ZNS
50%	66%	8%	65%	< 1%	> 90%	< 1%	63%	49%- 65%	< 1%

Интеракции ФК- метаболизам

- Стари АЕЛ
 - Индуктори на ензимите во црн дроб
 - Pb, DNY,CBZ
 - Инхибитори на ензимите во црн дроб
 - VPA
- Нови АЕЛ
 - минимални

Интеракции ФК- метаболизам во црн дроб

- Ензимска индукција
- Ензимска инхибиција
- Постепен процес
- Настапува веднаш
- ефектите се следат по период од 3 недели
- Ефектите настануваат веднаш

Сериозни ФК интеракции

- Антикоагуланси, цитостатици, стероиди со АЕЛ-индуктори на ензимите на црниот дроб
- Поголема доза ако се употребуваат заедно со АЕЛ-индуктор
- Намалување на дозата на лековите, при повлекување на АЕЛ (токсични ефекти, крварења)

Фармакодинамски интеракции (ФД)

- ФД интеракции меѓу АЕЛ и другите лекови се откриваат емпириски кога ефектите не се објаснуваат со ФК интеракции
- ФД интеракции не корелираат со плазматските концентрации
- ФД интеркции се однесуваат на ефикасноста и на токсичноста
- ФД интеракции се поволни со поголема ефикасност и помала токсичност кога се комбинираат АЕЛ со различни механизми на дејство
- Токсичноста од АЕЛ се потенцира кога се комбинираат АЕЛ со исти примарни механизми на дејство

Корисни ФД интеракции

- VPA + LTG супраадитивна ефикасност
- VPA + ESM кај апсансни напади

Фармаколошки интеракции меѓу ЛЕКОВИ

Ефикасност	Токсичност
Infra- aditivna	Infra- aditivna
Infra- aditivna	Aditivna
Infra- aditivna	Supra-aditivna
Aditivna	Infra- aditivna
Aditivna	Aditivna
Aditivna	Supra-aditivna
Supra-aditivna	Infra- aditivna
Supra-aditivna	Aditivna
Supra-aditivna	Supra-aditivna

Табела на интеракции меѓу АЕЛ-ви^{3, 4}

Лек	Интеракции
CBZ	↓ CLB, CLN, LTG, OXC, PHT, TGB, TPM, VPA
GBP	Не се пријавени интеракции
LTG	↑ CBZ
LEV	↑ CBZ
OXC	↓ CBZ, ↑ PB, PHT
PHT	↓ CLN, CBZ, LTG, OXC, TGB, TPM, VPA, ↑ PB
PB	↓ CBZ, VPA, сукцинимида
TPM	↑ PHT
VGB	↓ PB, PHT, PRM
VPA	↓ OXC, ↑ CBZ, LTG, PB, PHT, PRM, ETS

3. Association of British Pharmaceutical Industry. *Medicines compendium 2002*. London: Datapharm Communications; 2002.

4. <http://www.drugs.com/ppa/>

Интеракции на CBZ

- **Лекови чии нивоа се намалуваат од CBZ**
 - Acetaminophen, aripiprazol, benzodijazepini (midazolam), bupropion, citalopram, clozapin, kortikosteroidi (dexamethason), cyclosporin, dicumarol, itraconazol, levothyroxin, methadon, olanzapin, praziquantel, risperidon, sertralin, simvastatin, sukcinimidi (ethosuximide), tiagabin, topiramat, tramadol, ziprasidon, zonisamid
- **Лекови кои го покачуваат нивото на CBZ**
 - Acetazolamid, azolni antifungalni lekovi, danazol, diltiazem, sok od grejpfrut, loratadin, makrolidi (osven azithromycin), niacinamid, nicotinamid, propoxyphen, quinini, terfenadin, verapamil

Интеракции на CBZ

➤ Drugi interakcii

- Antikoagulansi, barbiturati, cimetidin, cisplatin, doxorubicin, methilsuximid, rifamicini (rifampin) clomipramin, oralni kontraceptivi, delavirdin, doxiciclin, felbamate, felodipine, haloperidol, hidantoini (phenitoin) isoniazid, lamotrigin, litium, primidon, proteaza inhibitori (indinavir) SSRI (fluoxetin, fluvoxamin), theophiline, трициклични антидепресиви, valproat

➤ Kontraindicirano

- MAO inhibitori, voriconazol, nefazodon

Интеракции valproat

- Лекови чии нивоа се зголемуваат од VPA
 - Amitriptilin/nortriptilin, barbiturati, diazepam, ethosuximid, carbamazepin, hidantoini
- Лекови кои го пкачуваат нивото на VPA
 - Chlorpromazin, cimetidin, erithromicin, rifampin, salicilati
- Drugi interakcii
 - Felbamate, lamotrigin, meropenem, zidovudin

Интеракции Pb

- Лекови чии нивоа се намалуваат од Pb
 - Antikoagulansi (varfarin), beta-blokeri (metoprolol, propranolol), doxiciclin, metronidazol, quinidin, theophilin, verapamil carbamazepin, valproat, sukcinimidi, kortikosteroidi, oralni kontraceptivi
- Drugi interakcii
 - Phenitoin

Итеракции topiramate

- Лекови чии нивоа се намлуваат од ТРМ
 - Oralni kontraceptivi, digoxin, lithium, pioglitazon
risperidon
- Лекови кои го покачуваат нивото на ТРМ
 - Hidrochlorothiazid, lamotrigin
- Други интеракции
 - Amitriptilin, carbamazepin, acetazolamid, metformin
phenitoin, valproat

Интеракции lamotrigin

- Лекови кои го намалуваат нивото на LTG
 - Acetaminophen, carbamazepin, hidantoini (phenitoin), oralni kontraceptivi, oxcarbazepin, phenobarbital, primidon, progestini, rifamicini (rifampin), sukcinimidi (methsuximide)
- Лекови чии нивоа се зголемуваат од LTG
 - Carbamazepin, clozapin
- Други интеракции
 - Valproat, inhibitori na folatite

Без значајни интеракции

- LEV
- GBP
- PGB
- Повеќето АЕЛ од втората и третата генерација на АЕЛ

ФК + ФД интеракции - импликации

- Оптимизирање на АЕЛ кај одредени популации: стари лица, деца, адолесценти, жени во генеративен период, во врска со бременост, доење, контрацепција
- Оптимизирање на АЕЛ кај срцеви болни
- Оптимизирање на АЕЛ кај мозочен удар
- Оптимизирање на АЕЛ кај пациенти со васкуларни ризик фактори
(НТА, DM, Hiperlipidemija, obeznost)
- Оптимизирање на АЕЛ кај болни со имunosупресивна терапија -kortikosteroidna, citostatska terapija
- Оптимизирање на АЕЛ кај коморбидни состојби
(psihozi, nevrozi, glavobolki, nevropatii, esencijalen tremor)

Интеракции

- Фармаколошките интеракции се значаен сегмент во терапијата на епилепсиите, особено кај пациентисо политерапија со АЕЛ или со коморбидни заболувања и богата придружна терапија
- Првата генерација АЕЛ имаат многу интеракции на кои треба да им се обрне внимание
- Новите АЕЛ, особено оние кои се слаби индуктори, со доминантно ренална екскреција и ниско врзување за протеините на плазмата, имаат поповолен профил на интеракции

Оптимална АЕТ

1. Базирана на мултицентрични, интернационални, рандомизирани клинички студии од класа 1 и ниво на доказ А , мета-анализи и квалитетни нерандомизирани клинички студии

АЕТ

- Старо, но актуелно правило “**Primum nil nocere**”!
- Правило од 80-те: монотерапија со CBZ за фокалните напади/епилепсии, VPA за генерализирани напади/епилепсии, ако не е одреден типот на напади/епилепсии почни со VPA, при неефикасност премини на CBZ!
- Современа АЕТ (нови АЕЛ)
- Индивидуален пристап МБД
- Рационална политерапија- при неефективна монотерапија и кај епилептичните енцефалопатии - специфични АЕЛ и АЕЛ со широк спектар, АЕЛ со различни механизми на дејство

ILAE GUIDELINES

Based on the best evidence available, what is the optimal initial monotherapy for patients with newly diagnosed or untreated epilepsy?

Summary of Evidence and Recommendations

Partial onset seizures

Seizure type or epilepsy syndrome	Class I	Class II	Class III	Level of efficacy and effectiveness evidence (in alphabetical order)
POS: Adults	2	1	30	Level A: CBZ, PHT, (LEV) Level B: VPA Level C: GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB
POS: Children	1	0	17	Level A: OXC Level B: None Level C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA
POS: Elderly	1	1	2	Level A: GBP, LTG Level B: None Level C: CBZ

Summary of Evidence and Recommendations

Generalized onset seizures

Seizure type or epilepsy syndrome	Class I	Class II	Class III	Level of efficacy and effectiveness evidence (in alphabetical order)
GTC: Adults	0	0	23	Level A: None Level B: None Level C: CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA
GTC: Children	0	0	14	Level A: None Level B: None Level C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA
Absence seizures	0	0	6	Level A: None Level B: None Level C: ESM, LTG, VPA

Summary of Evidence and Recommendations

Epilepsy syndromes

Seizure type or epilepsy syndrome	Class I	Class II	Class III	Level of efficacy and effectiveness evidence (in alphabetical order)
BECTS	0	0	2	Level A: None Level B: None Level C: CBZ, VPA
JME	0	0	0	Level A: None Level B: None Level C: None

genetic generalised epilepsy—sodium valproate is the most effective AED; if, however, sodium valproate is poorly tolerated or contraindicated, lamotrigine and topiramate are suitable alternatives. In women of childbearing age, levetiracetam or lamotrigine are advisable

Practitioners should avoid switching between different manufacturers of AEDs because evidence suggests that changing formulations may jeopardise seizure control.

Dr Anne Coker reviews SIGN Guideline 143 on adults with epilepsy and the recommendations for specific patient groups including people with psychiatric conditions

Dr Anne Coker: GPwSI in Neurology, Ninewells Hospital, Dundee; Member of the guideline development group for SIGN 143

Published online: 01 August 2015

SANAD

Standard and new antiepileptic drugs - RCT

- VPA е најефективен АЕЛ за третман на генерализирани и некласифицирани епилепсии

Juvenile myoclonic epilepsy

- Drugs to be avoided
- Clinical evidence has been provided that **PHT, CBZ, OXC, VGB, TGB, GBP (PRE?)** may aggravate absence and myoclonic seizures
- LTG has been shown to aggravate myoclonic seizures in severe myoclonic epilepsies in infancy and in JME

Level of Evidence III-IV,

Recommendation C

Ефикасноста и безбедноста на новите АЕЛ кај ЈМЕ во однос на VPA

	Миокл.Н.	ГТКН	Апсанси	Фотосенз.	Сериозни несакани ефекти	титрација	Интеракции со лекови
Пациенти %	100%	90%	30%	30%			
VPA	Ефект силен	Ефект силен	Ефект силен	ефект	да	кратка	Со LTG
LEV	Ефект силен	Ефект силен	ефект	ефект	не	кратка	нема
LTG	<i>агравира</i>	Ефект силен	Ефект силен	ефект	да	потребна	многу
TPM	Ефект веројатен	Ефект силен	Ефект слаб	неодреден	да	потребна	многу

Seizure type or epilepsy syndrome (in alphabetical order)	Class I studies	Class II studies	Class III studies	Level of efficacy and effectiveness evidence (in alphabetical order)
Adults with partial-onset seizures	4	1	34	A: CBZ, LEV, PHT, ZNS B: VPA Level C: GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB D: CZP, PRM
Children with partial-onset seizures	1	0	19	A: OXC Level B: None C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA, VGB D: CLB, CZP, LTG, ZNS
Elderly adults with partial-onset seizures	1	1	3	A: GBP, LTG B: None C: CBZ D: TPM, VPA
Adults with generalized- onset tonic–clonic seizures	0	0	27	A: None B: None C: CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA D: GBP, LEV, VGB
Children with generalized-onset tonic–clonic seizures	0	0	14	A: None B: None C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA D: OXC
Children with absence	1	0	7	A: ESM, VPA B: None C: LTG D: None
Benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS)	0	0	3	A: None B: None C: CBZ, VPA D: GBP, LEV, OXC, STM
Juvenile myoclonic epilepsy (JME)	0	0	1	A: None B: None C: None D: TPM, VPA ,

NICE guidelines [CG137] Published date: January 2012 Last updated: February 2016

Seizure type	First-line AEDs	Adjunctive AEDs	Other AEDs that may be considered on referral to tertiary care	Do not offer AEDs (may worsen seizures)
Generalised tonic–clonic	Carbamazepine Lamotrigine Oxcarbazepine ^a Sodium valproate	Clobazam ^a Lamotrigine Levetiracetam Sodium valproate Topiramate		(If there are absence or myoclonic seizures, or if JME suspected) Carbamazepine Gabapentin Oxcarbazepine Phenytoin Pregabalin Tiagabine Vigabatrin

**Do not
offer AEDs
(may
worsen
seizures)**

**Other AEDs that may
be considered on
referral to tertiary care**

**Adjunctive
AEDs**

First-line AEDs

**Seizure
type**

Focal
Carbamazepine
Lamotrigine
Levetiracetam
Oxcarbazepine
Sodium valproate

Carbamazepine
Clobazam^a
Gabapentin^a
Lamotrigine
Levetiracetam
Oxcarbazepine
Sodium
valproate
Topiramate

Eslicarbazepine acetate^a
Lacosamide
Phenobarbital
Phenytoin
Pregabalin^a
Tiagabine
Vigabatrin
Zonisamide^a



Other AEDs that
may be
considered on
referral to
tertiary care

**Do not offer AEDs
(may worsen seizures)**

Seizure type	First-line AEDs	Adjunctive AEDs	Other AEDs that may be considered on referral to tertiary care	Do not offer AEDs (may worsen seizures)
Absence	Ethosuximide Lamotrigine ^a Sodium valproate	Ethosuximide Lamotrigine ^a Sodium valproate	Clobazam ^a Clonazepam Levetiracetam ^a Topiramate ^a Zonisamide ^a	Carbamazepine Gabapentin Oxcarbazepine Phenytoin Pregabalin Tiagabine Vigabatrin

NICE guidelines [CG137] Published date: January 2012 Last updated: February 2016



Seizure type	First-line AEDs	Adjunctive AEDs	Other AEDs that may be considered on referral to tertiary care	Do not offer AEDs (may worsen seizures)
Myoclonic	Levetiracetam ^a Sodium valproate Topiramate ^a	Levetiracetam Sodium valproate Topiramate ^a	Clobazam ^a Clonazepam Piracetam Zonisamide ^a	Carbamazepine Gabapentin Oxcarbazepine Phenytoin Pregabalin Tiagabine Vigabatrin

NICE guidelines [CG137] Published date: January 2012 Last updated: February

Epilepsy syndrome	First-line AEDs	Adjunctive AEDs	Other AEDs that may be considered on referral to tertiary care	Do not offer AEDs (may worsen seizures)
Childhood absence epilepsy or other absence syndromes	Ethosuximide Lamotrigine ^a Sodium valproate	Ethosuximide Lamotrigine ^a Sodium valproate	Clobazam ^a Clonazepam Levetiracetam ^a Topiramate ^a Zonisamide ^a	Carbamazepine Gabapentin Oxcarbazepine Phenytoin Pregabalin Tiagabine Vigabatrin

NICE guidelines [CG137] Published date: January 2012 Last updated: February 2016

Epilepsy syndrome	First-line AEDs	Adjunctive AEDs	Other AEDs that may be considered on referral to tertiary care	Do not offer AEDs (may worsen seizures)
Juvenile absence epilepsy or other absence syndromes	Ethosuximide Lamotrigine ^a Sodium valproate	Ethosuximide Lamotrigine ^a Sodium valproate	Clobazam ^a Clonazepam Levetiracetam ^a Topiramate ^a Zonisamide ^a	Carbamazepine Gabapentin Oxcarbazepine Phenytoin Pregabalin Tiagabine Vigabatrin

NICE guidelines [CG137] Published date: January 2012 Last updated: February 2016

Epilepsy syndrome	First-line AEDs	Adjunctive AEDs	Other AEDs that may be considered on referral to tertiary care	Do not offer AEDs (may worsen seizures)
Juvenile myoclonic epilepsy	Lamotrigine ^a Levetiracetam ^a Sodium valproate Topiramate ^a	Lamotrigine ^a Levetiracetam Sodium valproate Topiramate ^a	Clobazam ^a Clonazepam Zonisamide ^a	Carbamazepine Gabapentin Oxcarbazepine Phenytoin Pregabalin Tiagabine Vigabatrin

NICE guidelines [CG137] Published date: January 2012 Last updated: February 2016

Epilepsy syndrome	First-line AEDs	Adjunctive AEDs	Other AEDs that may be considered on referral to tertiary care	Do not offer AEDs (may worsen seizures)
Epilepsy with generalised tonic–clonic seizures only	Carbamazepine Lamotrigine Oxcarbazepine ^a Sodium valproate	Clobazam ^a Lamotrigine Levetiracetam Sodium valproate Topiramate		

Epilepsy syndrome	First-line AEDs	Adjunctive AEDs	Other AEDs that may be considered on referral to tertiary care	Do not offer AEDs (may worsen seizures)
Idiopathic generalised epilepsy	Lamotrigine ^a Sodium valproate Topiramate ^a	Lamotrigine ^a Levetiracetam ^a Sodium valproate Topiramate ^a	Clobazam ^a Clonazepam Zonisamide ^a	Carbamazepine Gabapentin Oxcarbazepine Phenytoin Pregabalin Tiagabine Vigabatrin

NICE guidelines [CG137] Published date: January 2012

Last updated: February 2016

**Do not
offer
AEDs
(may
worsen
seizures)**

Epilepsy syndrome	First-line AEDs	Adjunctive AEDs	Other AEDs that may be considered on referral to tertiary care
Benign epilepsy with centrotemp oral spikes	Carbamazepine ^a Lamotrigine ^a Levetiracetam ^a Oxcarbazepine ^a Sodium valproate	Carbamazepine ^a Clobazam ^a Gabapentin ^a Lamotrigine ^a Levetiracetam ^a Oxcarbazepine ^a Sodium valproate Topiramate ^a	Eslicarbazepine acetate ^a Lacosamide ^a Phenobarbital Phenytoin Pregabalin ^a Tiagabine ^a Vigabatrin ^a Zonisamide ^a

**NICE guidelines [CG137] Published date: January 2012 Last updated:
February 2016**

**Do not
offer
AEDs
(may
worsen
seizures)**

Epilepsy syndrome	First-line AEDs	Adjunctive AEDs	Other AEDs that may be considered on referral to tertiary care
Panayiotopoulos syndrome	Carbamazepine ^a Lamotrigine ^a Levetiracetam ^a Oxcarbazepine ^a Sodium valproate	Carbamazepine ^a Clobazam ^a Gabapentin ^a Lamotrigine ^a Levetiracetam ^a Oxcarbazepine ^a Sodium valproate Topiramate ^a	Eslicarbazepine acetate ^a Lacosamide ^a Phenobarbital Phenytoin Pregabalin ^a Tiagabine ^a Vigabatrin ^a Zonisamide ^a

Epilepsy syndrome	First-line AEDs	Adjunctive AEDs	Other AEDs that may be considered on referral to tertiary care	Do not offer AEDs (may worsen seizures)
Late-onset childhood occipital epilepsy (Gastaut type)	Carbamazepine ^a Lamotrigine ^a Levetiracetam ^a Oxcarbazepine ^a Sodium valproate	Carbamazepine ^a Clobazam ^a Gabapentin ^a Lamotrigine ^a Levetiracetam ^a Oxcarbazepine ^a Sodium valproate Topiramate ^a	Eslicarbazepine acetate ^a Lacosamide ^a Phenobarbital Phenytoin Pregabalin ^a Tiagabine ^a Vigabatrin ^a Zonisamide ^a	

NICE guidelines [CG137] Published date: January 2012 Last updated: February 2016

Epilepsy syndrome

referral to tertiary care
refractory epilepsy

Do not offer AEDs
may worsen seizures



Infantile spasms

Dravet syndrome



Continuous spike and wave during slow sleep

Lennox–Gastaut syndrome



Landau–Kleffner syndrome

Myoclonic-astatic epilepsy

CBZ, GBP, LTG, OXC,
PHY, PGB, TGB, VBT

CBZ, GBP, OXC,
PGB, TGB, VBT

5. Повлекување на АЕЛ

- При потполна контрола на нападите од неколку години
- Ризикот за повторна појава на напади при прекин на АЕЛ е кај 1 од 3 пациенти
- Ризикот е мал ако (нема предиспозиција, нема епилептогена активност при ЕЕГ, нема претходен неуспешен обид за повлекување на АЕЛ)
- Ризикот е голем за повторна појава на напади и АЕЛ не се прекинува кај (мозочен удар, тумор на мозок, А-В малформации, породилни трауми)
- Одредени епилептични синдроми имаат контрола на нападите само со АЕЛ и повлекувањет на АЕЛ резултира со повторна појава на напади (JME)

5. Повлекување на АЕЛ

- Водено од доктор
- Постепено повлекување, освен во итни случаи
- Договор меѓу докторот и пациентот
- (при повлекување на АЕЛ, не се препорачува управување со возило, што
- обично ги спречува пациентите да
- прифатат обид за повлекување на АЕЛ)

Прогноза

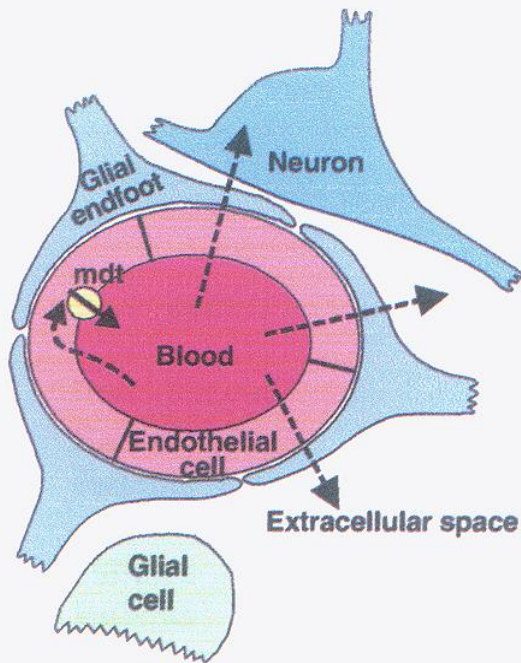
- Кај фокалните **идиопатски** – генерално добра
- Кај генерализираните **идиопатски** – добра
- Кај фокалните и генерализирани **симптоматските и криптогени** – зависи од контролата на нападите (**полоша прогноза кај активната епилепсија**, без контрола на нападите)

ФАРМАКОРЕЗИСТЕНЦИЈА

- Ако барем 2- 3 обиди на соодветна
 - монотерапија со АЕЛ и политерапија
 - не постигнат контрола на нападите,
 - без/ со минимални несакани ефекти
-
- Се препорачуваат другите опции на
 - немедикаментозен третман (да не
 - се чека подолго од 2 години)

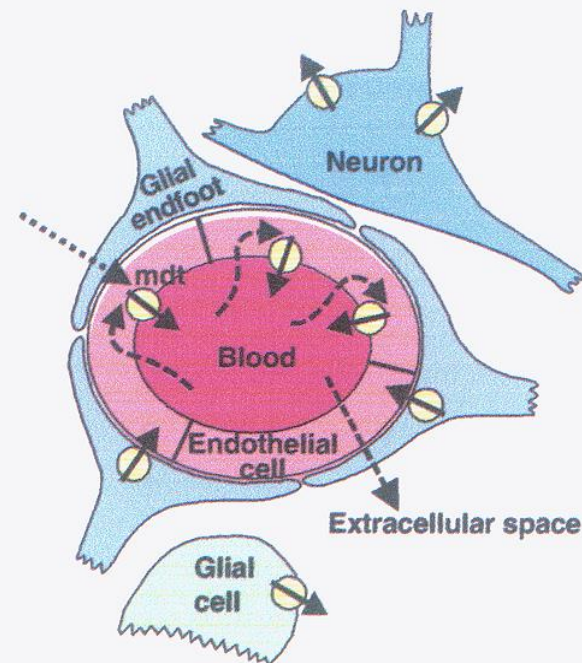
The multidrug transporter hypothesis of drug resistance

A. Normal expression of multidrug transporters



Drug penetration
----->

B. Overexpression of multidrug transporters after seizures



Expression:

In endothelial cells ↑	}	Drug uptake ↓
In perivascular astrocytes ↑		Drug extrusion ↑
In parenchymal astrocytes ↑	}	Protection from
In neurons ↑		apoptosis?

ПСЕУДОФАРМАКОРЕЗИСТЕНЦИЈА

1. Дијагноза (не-епилептични напади)
2. АЕЛ (агравација на напади)
3. Доза (субтераписка)
4. Пациент (комплијанса, тригер - фактори)

Менеџирање на тригерирачки фактори на епилептични напади

- Пропушта доза/доза
- Депривација на спиење
- Стрес
- Алкохол (↓доза, потенцира несакани ефекти)
- Злоупотребува лекови
- Менструален циклус (↑ на естрогени)
- Нутритивни фактори (↓гликоза, ↓јони - Na, Ca)
- Over the counter (OTC) лекови
- Фотостимулација (5 Hz – 30 Hz)

Status epilepticus

- Епилептичните напади се самолимитирани, освен во случај на
- Епилептичен статус (**напад кој трае подолго од 5 мин** (30 мин - старата дефиниција) или состојба кога нападите се надоврзуваат еден на друг без функционално опоравување на мозокот помеѓу нападите
- Смртноста на оваа состојба е 10 % и бара **ургентна хоспитализација на оддел за интензивна нега, особено ГТКГ**

KM (f) 28 ys

IGE with
phantom
absences, GTCS

and

Non-convulsive
Absence status
epilepticus

Seizure
aggravation
with CBZ

Seizure free on
VPA for years



АЕТ

АЕТ е хронична, долгогодишна,
влијае на квалитетот на животот на
пациентот

Најголема е цената на АЕТ кога **нема**
контрола на нападите

АЕТ-ЗАКЛУЧОК

Перспективите се во откривање на:

Не само **превентивни АЕЛ (antiseizure)**

Но во откривање на **антиепилептогени**
лекови