



ŪMINIAI SIMPTOMINIAI TRAUKULIAI IR POINSULTINĖ EPILEPSIJA: KADA SKIRTI ILGALAIKĮ GYDYMĄ VNE?

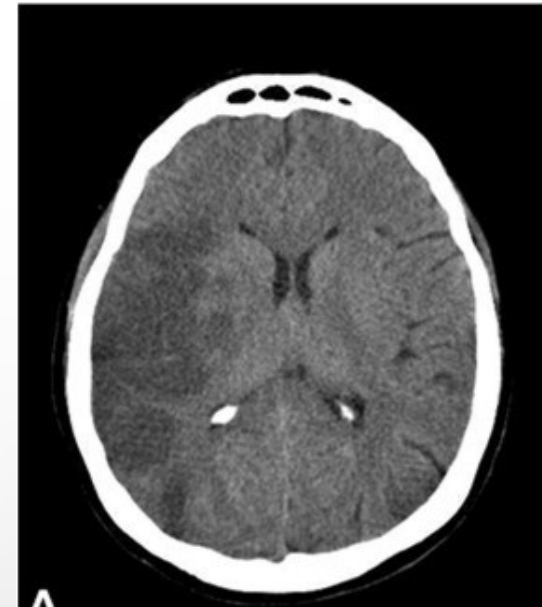
Gyd. Bernadeta Viesulaitė

Klaipėdos jūrininkų ligoninė

LIA konferencija 2017 03 31

60 m. moteris

- Antrą parą ~1min. trukę kloniniai parezinių galūnių patūkčiojimai
- Pasikartojo trūkčiojimai ketvirtą ir penktą parą
Skirti ilgalaikį gydymą VNE? Kuriam laikui?
- Pirmas židininis priepuolis praėjus 10 d. nuo insulto pradžios




Argumentuotas VNE skyrimas

- **Potencialus smegenų atsistatymo slopinimas**
- **Sąveika su antikoaguliantais, statiniais**
- **Šalutiniai reiškiniai (kognityvika, kardiotoksiškumas...)**
- **Neįrodyta profilaktinė reikšmė**





PRANEŠIMO PLANAS

- Epidemiologija
 - Kada galime diagnozuoti poinsultinę (PE) epilepsiją?
 - Kada skirti gydymą VNE?
 - Kokį vaistą pasirinkti?
- 

EPIDEMIOLOGIJA - ŪST

| | | |
|---|--------------------|----------------|
| Insultas | 16% (senyvi - 50%) | <10% |
| Galvos smegenų trauma | 16% | |
| CNS infekcija | 15% | |
| Alkoholis ir medikamentai | 14% | |
| Elektrolitų disbalansas ir kiti metaboliniai sutrikimai | 9% | |
| Encefalopatija | 5% | |
| Eklampsija | 2% | |

EPIDEMIOLOGIJA - PE

Structural-
metabolic
N=767
(43.3%)

| Causes of structural-metabolic epilepsy | N=767 | Percent |
|--|-------|---------|
| Stroke | 162 | 21 |
| Perinatal insults | 110 | 14 |
| Neoplasia | 101 | 13 |
| Traumatic brain injury | 99 | 13 |
| Infections | 43 | 6 |
| Malformations of cortical or other brain development | 31 | 4 |
| Degenerative neurologic diseases | 28 | 4 |
| Metabolic or toxic insults to the brain | 20 | 3 |
| Inborn errors of metabolism | 14 | 2 |
| Mesial temporal sclerosis | 13 | 2 |
| Neurocutaneous syndromes | 11 | 1 |
| Other | 135 | 18 |

Genētīnēs (ar galimai): N359 (20,3%); Nežinoma: N645 (36,4%)

Norvegijas populācijas tyrimas. Syvertsen M et al., 2015


EPIDEMIOLOGIJA – PE (2)

- Poinsultinės epilepsijos (PE) rizika 2 – 15% **2 - 4%**
- 3310 patyrusių insultą asmenų perspektyvusis tyrimas (JK):
 - 3 mėn. – 1,5% (CI 1,1 – 2,0)
 - 1 metai – 3,5% (CI 2,9 – 4,3)
 - 5 metai - 9% (CI 7,8 – 10,5)
 - 10 metų – 12,4 % (CI 10,8 – 14,3)

6 mėn. – 2 metai

Graham et al., 2013; Camilo O et al., 2004

ŪMINIAI SIMPTOMINIAI TRAUKULIAI

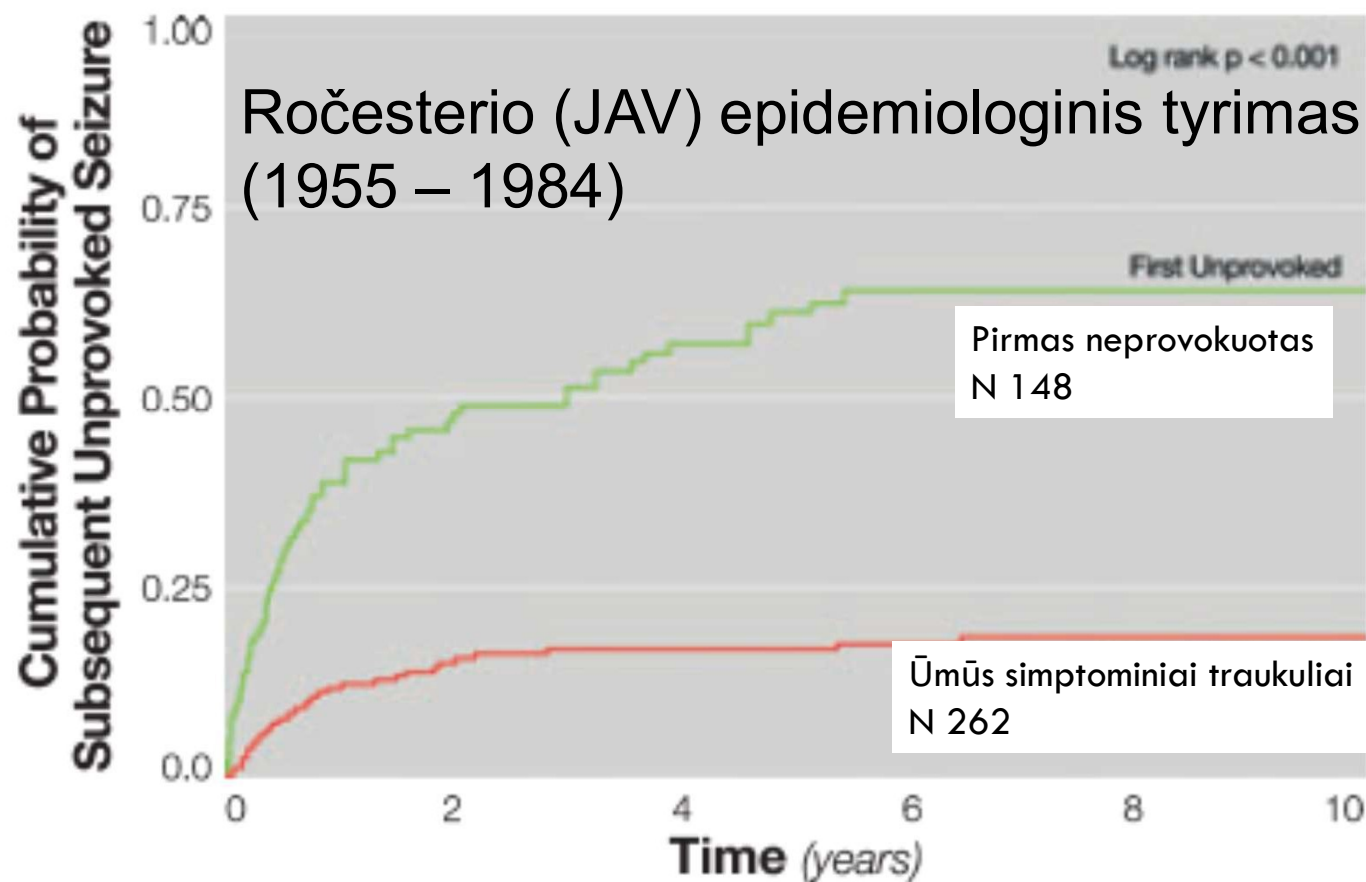
- **Ūminiai simptominiai traukuliai (ŪST)** – epilepsijos priepuoliai, įvykstantys ūmaus CNS pažeidimo metu
- **Laiko intervalas:** pirmos **7d.** po insulto
- **Traukulių priepuolis**  **epilepsija**

SIMPTOMINIAI EPILEPSIJOS PRIEPUOLIAI

- **Ankstyvieji** – vietiniai metaboliniai sutrikimai, jonų persiskirstymas, ekscitotoksinių neurotransmiterių išsiskyrimas (neuronų dirginimas)
- **Vėlyvieji** – pastovus galvos smegenų pažeidimas lemia neuronų jaudrumo pokyčius (epileptogenezė)

Skirtinga neprovokuotų priepuolių pasikartojimo rizika

Huang JF, 2017; Zelano J. 2016



10 metų rizika insulto grupėje:

- **ŪST - 33%**
(CI 20,7 – 49,9 %)
- **>1sav. – 71.5 %**
(CI 59,7 – 81,9 %)

Bendras: GSI + GST + CNS infekcija

Hesdorff et al. 2009

PRAKTINIS KLINIKINIS EPILEPSIJOS APIBRĖŽIMAS

- Epilepsija g.b. diagnozuojama **po vienintelio priepuolio**, jei pasikartojimo rizika yra tokia pati, kaip po 2 neprovokuotų priepuolių (bent 60% per 10 metų, *ILEA*)
- **Vėlyvasis neprovokuotas** priepuolis po insulto* – 71,5% (95% CI: 59,7 – 81,9 %) kito neprovokuoto priepuolio rizika

* > 1 sav.

Fisher et al., 2014; Hesdorfferr et al., 2009



PE galima diagnozuoti po vieno vėlyvojo (>1 sav.) epilepsijos priepuolio, bet:

prieštaringi duomenys apie priepuolių pasikartojimo riziką ar epilepsijos diagnozė naudinga pacientui?
> 1 sav. ar > 2 sav.

1 ankstyvasis priepuolis – gydymas VNE paprastai nereikalingas, bet:

ISK ar hemoraginė transformacija?
cerebrinė veninė trombozė?
besikartojantys ankstyvieji priepuoliai?

NEPRIKLAUSOMI PE RIZIKOS VEIKSNIAI

- Jaunas amžius
- Žievinis pažeidimas
- Platus insultas
- Intrasmegeninė kraujosruva

Nė vienu atveju nėra įrodyta profilaktinio VNE skyrimo nauda

Graham et al., 2013, Zelano J 2016

Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke : A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

2013

- „Pasikartojantys priepuoliai po insulto turėtų būti gydomi panašiai, kaip kitų ūminių neurologinių būklių atveju ir VNE turėtų būti parenkamas, atsižvelgiant į individualias paciento savybes (Klasė I; įrodymų lygis B)“



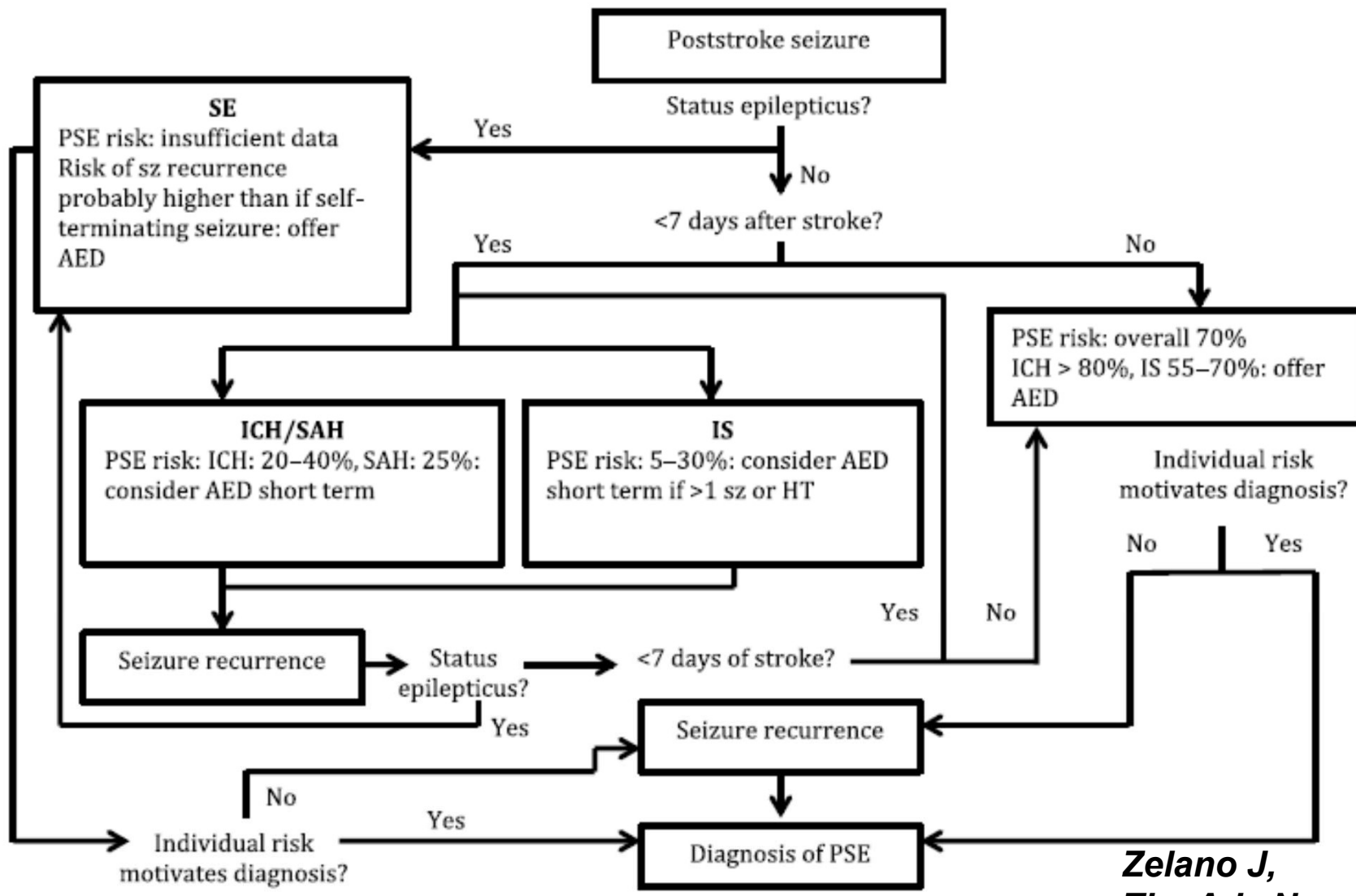
DGN

Deutsche Gesellschaft
für Neurologie

2012 m.

- Superūmūs (vok. *immediateanfällen*) – iki 24val; ankstyvieji - 7-14d. ir vėlyvieji
- Superūmūs ir ankstyvieji: atrodytų tikslingas VNE skyrimas 3 – 6 mėn.
- Vėlyviesiems ar besikartojantiems priepuoliams – skirtingas gydymas VNE
- Pirmo pasirinkimo medikamentai: **LTG ir LEV**

<https://www.dgn.org/leitlinien/2310-II-22-2012-akuttherapie-des-ischaemischen-schlaganfalls>



Zelano J,
The Adv Neurol Disord 2016

SMEGENŲ VENŲ/VENINIŲ ANČIŲ TROMBOZĖ

Traukuliai - 37% suaugusių

EFNS (2010m.):

- ilgalaikis gydymas (1 metus) VNE g.b. tikslingas pacientams su ankstyvaisiais priepuoliais + hemoragija KT/MRT
- Profilaktinis VNE skyrimas g.b. naudingas esant supratentoriniam pažeidimui, tik neaiški trukmė (GPP)

AHA (2011m.) - VNE skyrimas *apibrėžtą laiką*:

- 1 priepuolis* + parenchiminis pažeidimas (I klasė, B lygis)
- 1 priepuolis be parenchimos pažeidimo – turbūt rekomenduotinas (IIa klasė, C lygis)

Jei priepuolių nėra – rutininis VNE skyrimas nerekomenduojamas (III klasė, C lygis)

* *Ankstyvieji* < 2sav.

EFNS guideline 2010; AHA 2011



iStock

LEV, LTG, (GBP)
Ther Adv Neurol Disord
Zelano J, 2016



LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTRO
Į S A K Y M A S

DĖL EPILEPSIJOS AMBULATORINIO GYDYMO KOMPENSUOJAMAJAIS
VAISTAIS TVARKOS APRAŠO PATVIRTINIMO

2011 m. kovo 29 d. Nr. V-303
Vilnius

Levetiracetamas

| | | | |
|---|--|------------------------------|--|
| 2 | Nuo smegenų pažeidimo lokalizacijos priklausanti (židininė, dalinė) simptominė epilepsija ir epilepsiniai sindromai su paprastais daliniais priepuoliais (G40.1). Nuo smegenų pažeidimo lokalizacijos priklausanti (židininė, dalinė) simptominė epilepsija ir epilepsiniai sindromai su sudėtiniais (kompleksiniais) daliniais priepuoliais (G40.2) | Karbamazepinas Valproatai | Diazepamas ¹ Etosuksimidas Fenitoinas <u>Gabapentinas</u> Klonazepamas ¹ <u>Lamotriginas</u> Okskarbazepinas Pregabalinas ² Primidonas Sultiamas Tiagabinas ² Topiramatas |
|---|--|------------------------------|--|

SPECIAL REPORT

Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes

Table 4. Summary of studies and level of evidence for each seizure type and epilepsy syndrome

| Seizure type or epilepsy syndrome | Class I studies | Class II studies | Class III studies | Level of efficacy and effectiveness evidence (in alphabetical order) |
|---|-----------------|------------------|-------------------|--|
| <u>Adults with partial-onset seizures</u> | 4 | 1 | 34 | Level A: CBZ, LEV, PHT, ZNS Level B: VPA Level C: GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB Level D: CZP, PRM |
| Children with partial-onset seizures | 1 | 0 | 19 | Level A: OXC Level B: None Level C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA, VGB Level D: CLB, CZP, LTG, ZNS |
| <u>Elderly adults with partial-onset seizures</u> | 1 | 1 | 3 | Level A: GBP, LTG Level B: None Level C: CBZ Level D: TPM, VPA |

VYRESNIO AMŽIAUS YPATUMAI

- Dažna polifarmakoterapija (N 593 - 6,7 vaisto/d*;))
- Gretutinės ligos
- Pasikeitusi farmakokinetika
- Didesnis farmakodinaminis jautrumas – prastesnė gydymo tolerancija
- Didesnis jautrumas ŠR
- Tyrimai iš esmės nerodo skirtumo tarp efektyvumo - skiriasi tik tolerancija
- „Start slow – go slow“

*Choi H, Mendiratta A 2016, *Rowan AJ 2005*

VALPROINĖ RŪGŠTIS

- Vidutinė sąveika su **varfarinu**: iki 33% ↑ laisvos frakcijos
- Su NKA, statiniais reikšmingos sąveikos nėra
- Didina fibrinogeno koncentraciją
- Dažniausi ŠR: slopinimas, tremoras, svorio augimas
- Vyresnio amžiaus asmenims – 500mg/p (prail.atp)

KARBAMAZEPINAS

- Sąveika su **varfarinu** – indukuoja jo metabolizmą (*moderate*)
- Vengti skirti su **NKA** – reikšmingai mažina NKA koncentraciją (*major*)
- Sąveika su **statiniais** – mažina jų koncentraciją (*moderate*)
- F indukuojantys VNE siejami su kaulų tankio mažėjimu
- Didina b.cholesterolio ir jo frakcijų koncentraciją
- Didina vW faktoriiaus aktyvumą; fibrinogeno koncentraciją
- **Proaritminis** poveikis
- Poveikis kognityvinėms funkcijoms (dėmesys, psichomotorinis greitis...)



PE PROFILAKTIKA

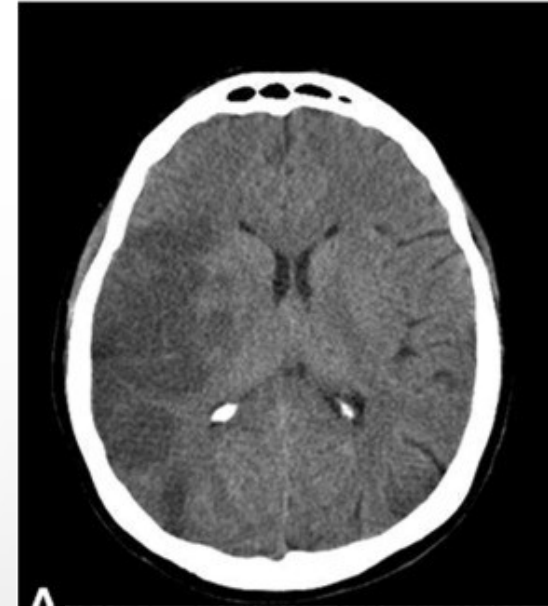
- Statinai?
- Levetiracetamas?



- **Methods:** In this cohort study, patients with a first-ever ischemic stroke and no history of epilepsy before stroke were enrolled. After a mean follow-up period of 2.5 years, a follow-up assessment was performed to identify poststroke epilepsy. Logistic regression and Cox regression analyses were used to assess the relationship between statin use and poststroke early-onset seizures or poststroke epilepsy.
- **Results:** Of 1,832 enrolled patients, 63 (3.4%) patients had poststroke early-onset seizures and 91 (5.0%) patients had poststroke epilepsy. Statin use was associated with a lower risk of poststroke early-onset seizures (odds ratio [OR] 0.35, 95% confidence interval [CI] 0.20–0.60, $p < 0.001$), and this reduced risk was seen mainly in patients who used a statin only in the acute phase (OR 0.36, 95% CI 0.20–0.62, $p < 0.001$). No significant association was found between statin use and poststroke epilepsy (OR 0.81, 95% CI 0.52–1.26, $p = 0.349$). In 63 patients who presented with early-onset seizures, statin use was associated with reduced risk of poststroke epilepsy (OR 0.34, 95% CI 0.13–0.88, $p = 0.026$).
- **Conclusions:** Statin use, especially in the acute phase, may reduce the risk of poststroke early-onset seizures. In addition, **statin treatment may prevent the progression of initial poststroke seizure-induced neurodegeneration into chronic epilepsy.** Because of the observational nature of the study, more studies are needed to confirm the results. (*Guo J et al., Neurology 2015; III klasé*)

60 m. moteris

- Antrą parą ~1min. trukę kloniniai parezinių galūnių patūkčiojimai
- Pasikartojo trūkčiojimai ketvirtą ir penktą parą
Skirti ilgalaikį gydymą VNE? Kuriam laikui?
- Pirmas židininis priepuolis praėjus 10 d. nuo insulto pradžios



APIBENDRINIMAS

- Ūminiu insulto periodu kartojantis epilepsijos priepuoliams svarstytinas VNE trumpalaikis skyrimas (3 – 6 mėn.)
- Poinsultinę epilepsiją galima diagnozuoti įvykus 1 neprovokuotam priepuoliui praėjus >1 sav. po insulto
- VNE turi būti pasirenkamas atsižvelgiant į ligonio amžių, vartojamus vaistus, gretutines ligas

AČIŪ UŽ DĒMESI!

