

2. *Brodie MJ, Dichter MA.* Antiepileptic drugs. *New Engl J Med* 1996;334:168-175.
3. *Petroff OAC, Rothmann DL, Behar KL, Mattson RH.* Human brain GABA levels rise after initiation of vigabatrin therapy but fail to rise further with increasing dose. *Neurology* 1996;46:1459-1463.
4. *Petroff OAC, Rothmann DL, Behar KL, Lamourex D, Mattson RH.* The effect of gabapentin on brain gamma-aminobutyric acid in patients with epilepsy. *Ann Neurol* 1996;39:95-99.
5. *Walker MC, Sander JWAS.* The impact of new antiepileptic drugs on the prognosis of epilepsy: Seizure freedom should be the ultimate goal. *Neurology* 1996;46:912-914.
6. *Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W.* Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996;40:367-378.

### Az antiepileptikumok alkalmazásának stratégiája

**Szupera Zoltán**

SZOTE. Neurológia

Az epilepszia többnyire rohamszerű tünetekben megnyilvánuló betegségek gyűjtőfogalma. E kórképek megjelenésükben, rohamformában, lefolyásban jelentősen különbözhetnek egymástól, mégis - többek között - az foglalja őket közös egységbe, hogy a központi idegrendszer kórosan fokozott izgalmi állapotával jellemezhetők. A gyógyszeres kezelés célja a fokozott izgalmi állapot visszaszorítása és így a rohamkialakulás esélyének a csökkentése.

Az antiepileptikum hatása eltérő, nem ritkán többes. 1. Az antiepileptikumok egyik csoportja a feszültségfüggő  $\text{Na}^+$ -csatorna blokkolásával csökkenti a sejtek magas frekvenciájú tüzelését. Ide tartozik a carbamazepin, valproat, fenitoin, lamotrigin. 2. Másik csoport a GABA-A receptor által mediált  $\text{Cl}^-$ -ioncsatorna forgalmának növelésével segíti a hiperpolarizációt. A barbiturátok direkt a  $\text{Cl}^-$ -csatornához kötődnek és megnövelik az ionophor nyitvatartási idejét. A benzodiazepinek a GABA-A receptor szomszédságában hatnak. A valproat a GABA szintézis serkentésével, míg a vigabatrin a GABA-transzamináz enzim irreverzibilis gátlása révén emeli a GABA szintet. 3. A thalamus relay-sejtjeinek T-típusú (alacsony küszöbű)  $\text{Ca}^{2+}$ -áramát csökkenti az ethosuximide. 4. A Glutaminerg excitatoros hatás mérséklése ma még jórészt kihasználatlan terület. A lamotrigin a preszimpatikus glutamin felszabadulását csökkenti. Az NMDA-receptort befolyásoló antiepileptikum azonban még nincs a klinikai gyakorlatban. 5. A gabapentin, stiripentol, topiramate és levetiracetam hatásmechanizmusa ma még nem ismert.

Az elsőként alkalmazandó szer megválasztásában a betegség klasszifikálása (szindromatológia) és a rohamforma ismerete a fő szempont. Alapelv, hogy a kezelés monoterápia formájában kezdődjön, a szer bevezetése fokozatosan történjen, az egyénre szabott "hatásos" dózist kell alkalmazni (ami eltérhet az úgynevezett "terápiás" vérszinttől). A kezelésnél figyelemmel kell lenni az akut és krónikus mellékhatásokra. Az akut mellékhatások közül a dózisfüggő toxikus tünetek és mellékhatások, a farmakokinetikai változások (politerápia, terhesség, hormonális változások, életkor),

valamint az allergiás és idiosyncrasiás jelenségek ismerete a fontos. A krónikus mellékhatások közül a vérképzőszervi eltérések, kognitív mínusz tünetek, hormonális diszfunkciók a leggyakoribbak. Ezért a gondozás során időszakosan a gyógyszer vérszintjének az ellenőrzése és laborkontroll szükséges. A monoterápia az esetek kb. 50%-ában hatásos rohamkontrollt biztosít, 25-30%-ban biterápia alkalmazása szükséges, a betegek kb. 20%-a terápiaerezisztens. Közülük kb. 5-10% műtéttel sikeresen kezelhető.

Az epileptogenesis molekuláris-ionális mechanizmusainak minél jobb ismerete, valamint a célzott farmakológiai kutatások eredményeként napjainkban kipróbálásra vagy klinikai bevezetésre kerülő új antiepileptikumok közül (oxcarbazepine, zonisamide, remacemide, flunarizine, denzimol, loreclezole, tiagabine, gabapentin, levetiracetam, topiramate, stiripentol, stb.) vélhetően egyre több kerül be a honi terápiás fegyvertárunkba. Ez, valamint az újabb racionális kezelési stratégiák felismerése, a modern diagnosztikus eljárások (SPECT, PET, digitális EEG, video-EEG) révén a betegségek pontosabb klásszifikálása tovább növelheti a gyógyszeres antiepileptikus kezelés hatékonyságát.

### Irodalom

1. *Halász P.* Az epilepszia korszerű gyógyszeres kezelése. *Lege Artis Medicinae* 1995; 5:104-116.
2. *Brodie MJ.* Drug interactions in epilepsy. *Epilepsia* 1992;33:13-22.

### Az antiepileptikumok és az endokrin rendszer kapcsolata

**Szok Délia**

SZOTE, Neurológia

Epilepszia esetén az idegi és a hormonális rendszer között számos interakció észlelhető. Ezek az interakciók elsősorban a hypothalamuson keresztül valósulnak meg. A hypothalamus olyan struktúra, amely a szervezet élettani folyamatait idegi és hormonális úton egyaránt szabályozza, mint neuroendokrin központ.

Az epilepszia gyógyszeres kezelése évekig tart. A hosszú kezelés során számos gyógyszer-interakcióval és a krónikus mellékhatásokkal is kell számolnunk. A gyógyszerek, így az antiepileptikumok biológiai hatását a farmakokinetikai és farmakodinamikai kölcsönhatások határozzák meg.

A hormonok és az antiepileptikumok közötti interakciók fontos helyei: a kötődés a plazmafehérjékhez és a májon keresztüli metabolizáció. Mind a hormonok, mind az antiepileptikumok kb. 80-90%-ban kötődnek a plazmafehérjékhez. Az antiepileptikum átalakítását a máj monooxigenáz rendszere végzi. Az enziminduktor antiepileptikumok csökkentik a vérben a hormonszinteket, valamint fokozzák a plazmafehérjék szintézisét, ezáltal csökkentve a biológiailag aktív hormonmennyiséget. Vizsgálatok alapján ezek a vérkémiái változások klinikai tünetekben is megnyilvánulhatnak. A fenitoin alkalmazása során észlelt hirsutizmus és hyperglycaemia a mellékvesekéreg-hormonok fokozott termelésének tulajdonítható. Valproat kezelés kapcsán menstruációs zavarokat, policystás ovarium szindrómát és hyperandrogenizmust tapasztaltak. Tanulmányok alapján az ösztrogénnek mintegy "rohamprovokáló", míg a progeszteronnak "rohamvédő" hatása lehet. A perimenstruális epilepsziás rohamszaporulat háttérben