

ЕФЕКТОТ НА ВАЛПРОАТ НА КОРТИКАЛНАТА ЕЛЕКТРОГЕНЕЗА

Илиевска, Л., Горгиева, Е., Петров, И, Петрова В. Никодиевиќ, Д.
Универзитетска Клиника за неврологија, Скопје

ИЗВАДОК

Цел: Да покажеме некои наши клинички искуства за ефектот на хроничниот третман со валпроат (ВПА) на кортикалната електрогенеза, кое досега многу малку е студирано иако лекот е во употреба од 1964 година.

Пациенти и метод: Испитувани се 16 пациенти (11 жени и 5 мажи), на возраст помеѓу 18 и 54 години, просечно 28 години. Од овие пациенти 9 беа со ИГЕ, 5 со Парцијални комплексни напади (ПКН) и 2 случаи каде епилепсијата беше поврзана со мигрена. Предходно пациентите не беа третирани со други антиепилептици. ВПА е вклучен од 500мг вечерна доза и по потреба е зголемувана до контрола на нападите. ЕЕГ е направено пред третманот и после 3 месеци од третманот со постигнување на ефективната дневна доза. Кај сите пациенти е одредувано АЕД, кое се движи во терапевски вредности од 350-700 ммол/л.

Резултати: Сите пациентите беа без напади завреме на испитувањето. Дневната доза на ВПА беше меѓу 500 и 1500 мг. Пациентите немаа неуротоксични или адверзицни ефекти. ЕЕГ анализата покажува дека од вкупно 16 испитувани пациенти кај 12 хроничниот третман на ВПА покажува видна редукција на пароксизмалните избивања, особено од видот на шилџак-бран комплекс и нормализација на основната активноста кај 12 од вкупно 16 пациенти, или во 75% од испитуваните случаи.

За илустрација се покажани само неколку случаи со ВПА третман, каде е видлив јасно ефектот на валпроатот врз нормализација на кортикалната електрогенеза.

Дискусија: Ефектот на ВПА е дискутиран во склоп на наодите во литературата. Редукцијата на пароксизмалните

избивања и нормализацијата на електрогенезата може да биде резултат на акумулација на неуропротективни протеини во кортексот, кое може да биде ефект на хроничниот третман со ВПА од генски детерминирани ефекти на ВПА при епилептични пациенти.

Заклучок: Хроничниот третман со ВПА според нашето клиничко искуство упатува на редукција пред се на пароксизмални избивања во ЕЕГ, особено на шилџак-бран комплексите, кое бара понатамошни компаративни студии со другите антиепилептици

Клучни зборови: епилепсија, електроенцефалографија, валпроат.

ВОВЕД

Валпроатот (ВПА) и неговите активни метаболите имаат антиепилептичен ефект и други ефекти кај психијатриските болести, а во последно време и кај мигренозната главоболка. Антиепилептичниот ефект на валпроат е особено изразен кај идиопатските епилепсии, за кои се смета дека се работи за "умерена дифузна епилептогена состојба ". Во последната декада резултатите од интерикатлните и иктални студии водат до заклучок да многу абнормалности беа најдени во фронталниот лобус кај ИГЕ пациентите, и да фронталната регија игра значајна улога во иницијацијата на генерализираните напади, која понатаму ги вклучува и другите регии.

Постојат мал број на студии на ефектот на ВПА врз кортикалната ЕЕГ активност.

Целта на ова студија е да покаже ефектот на хроничната терапија валпроат врз кортикалната електрогенеза.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

Испитувани се 16 пациенти (11 жени и 5 мажи), на возраст помеѓу 18 и 54 години, просечно 28 години.

Од овие пациенти 9 беа со ИГЕ, 5 со Парцијални комплексни напади (ПКН) и 2 случаи каде епилепсијата беше поврзана со мигрена..

Предходно пациентите не беа третирани со други антиепилептици. ВПА е вклучен од 500мг вечерна доза и по потреба е зголемувана до контрола на нападите.

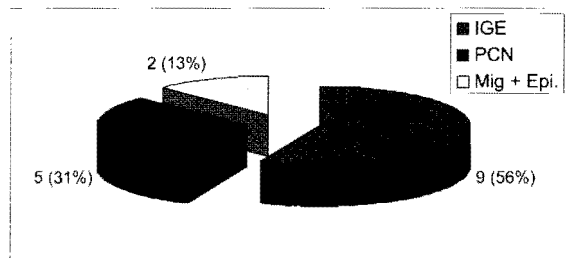
ЕЕГ е направено пред третманот и после 3 месеци од третманот со постигнување на ефективната дневна доза. ЕЕГ регистрацијата е направена наутро после доволно преспана ноќ.

Кај сите пациенти е одредувано АЕД, кое се движи во терапевски вредности од 350-700 ммол/л.

РЕЗУЛТАТИ

Сите испитувани пациентите беа без напади завреме на испитувањето. Дневната доза на ВПА беше меѓу 500 и 1500 мг. Серумското ниво на ВПА беше во терапевски вредности. Пациентите немаа неуротоксични или адверзицни ефекти.

ЕЕГ анализата покажува дека од вкупно 16 испитувани пациенти кај 12 хроничниот третман на ВПА покажува видна редукција на пароксизмалните избивања, особено од видот на шиљак-бран комплекси и нормализација на основната активноста кај 12 од вкупно 16 пациенти, или во 75% од испитуваните случаи.



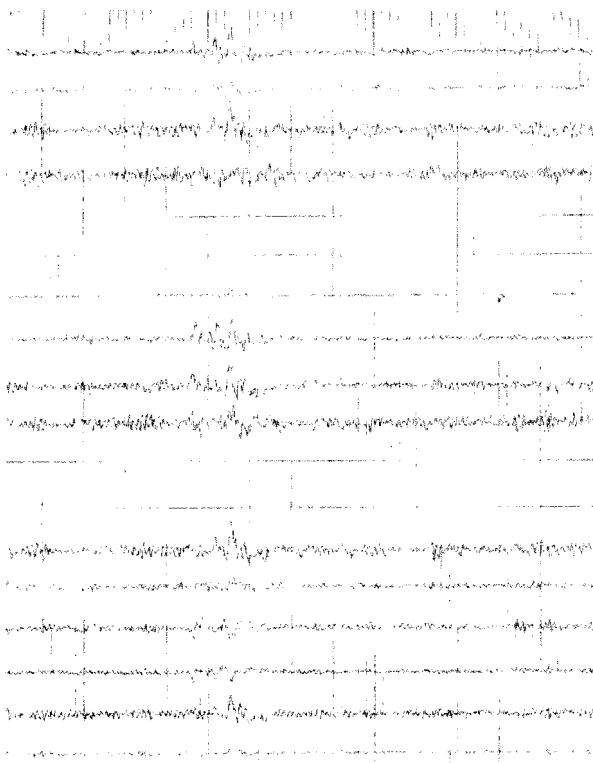
За илустрација ќе бидат покажани само неколку случаи со ВПА третман:

Сл.1.С.С. 28-годишна жена ИГЕ: со историја на напади кои започнуваат со аура од осеќај на тешкотии во концентрацијата, во траење од 15 мин, кои понекогаш се пратени со генерализирани тонично-клонични конвулзии, со

прегризување на јазикот и инконтиненција. Нападите се јавуваат месечно околу мензисот. Иницијално е започнато со Карбамазепин (Erial), но ова доведува до зголемување на нејзините аури. Потоа е дадено табл. Валпроат 2x500 мг, со што нападите се купирани.КТМ и МРИ:б.о

ЕЕГ наодот покажува присуство на пароксизмални избивања од високи шиљак-бран комплекси, во траење од 1-2 сек. билатерално и со акцентуација над фронтотемпоралните одводи.Основната активност е ирегуларна.

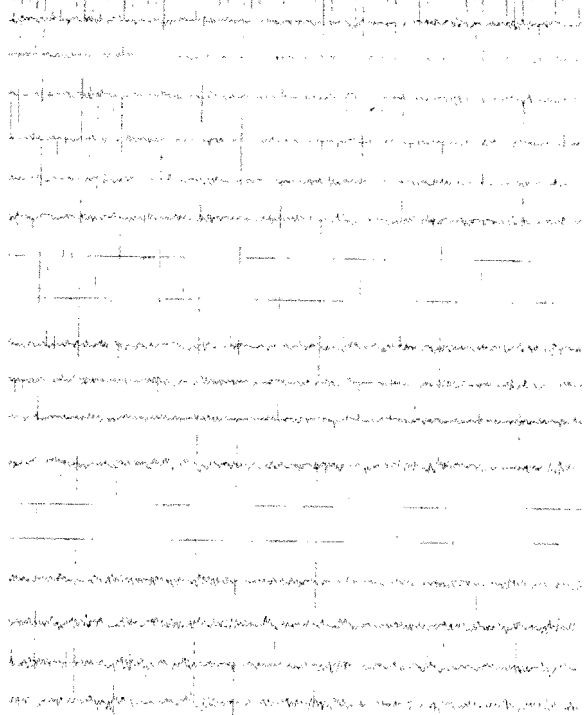
Контролниот ЕЕГ по 3 м со третман од Депакин 2x500 мг, со серумско ниво од 380 ммол/л е со отсуство на пароксизмални избивања и ирегуларна основна активност



Фиг.1.С.С.28 год.Дг. Epilepsia IGE. Th. Valproat 2x500mg

Кај пациентката беше препишано карбамазепин (Erial) на база на погрешната претпоставка дека нејзините напади се парцијални со секундарна генерализација. Де факто нејзината" аура е во однос на генерализираните ш-б комплекси кои предходат на нејзините тонично-клонични конвулзии. Ова е релативно чест феномен при пациенти со ИГЕ, која често води до погрешни дијагнози.Пациентот може да има он и оф симптоми со пролонгиран период, или може да биде присутен миоклонус. Овде ЕЕГ може да помогне во

класификацијата на нападите.

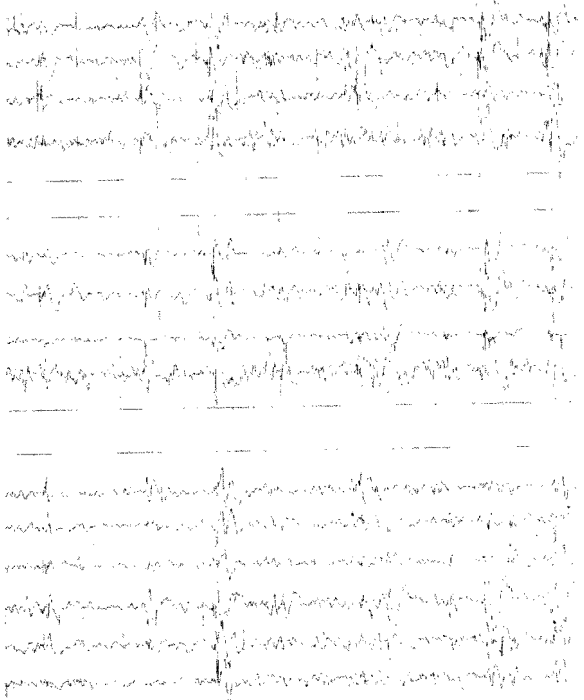


Фиг. 2. Контролен ЕЕГ

Сл.2. Т.М. 13 год. ученик, со Дг. Јуvenilна миоклонична епилепсија

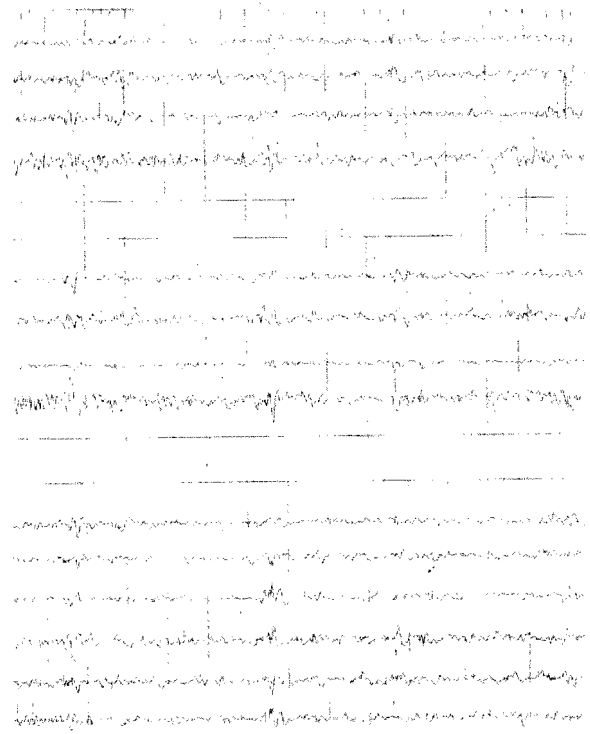
Добива чести напади со миоклонични грчеви во рацете и нозете наутро, кои се јавуваат особено кога сонот е деприван, изгубен, или при стрес. Неуролошки: б.о.КТМ и НМР: б.о

ЕЕГ интерикатално е со чести билатерални дешаржи од ш-б комплекси 2-4 Хз во сек, со фронто-централна преминација



Фиг. 3. 13.год. ученик со Дг. JME Epilepsia.

Пациентот е на 13 г. и има JME. Третманот вклучува : валпроат, топирамат, или леветирацетам. Во овој случај се одлучивме на ВПА, со оглед да е машко дете, каде хроничниот ВПА третман нема ризик од забременување. Карбамазепинот индуцира ИГЕ.Клоназепам може да контролира миоклонус, но не е лек од прва линија. Ламотригин може да егзацерира миоклонични напади.



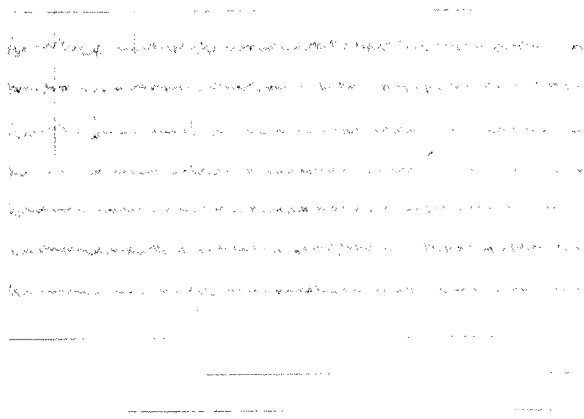
Фиг. 4. Контролен ЕЕГ.

Контролниот ЕЕГ по 3 месеци третман со Депакине 2x500 мг покажува видна редукција на пароксизмите избивања.

Сл.3. В.Б.54 г. маж. Дг. Epilepsia -PKN со сек. генерализија

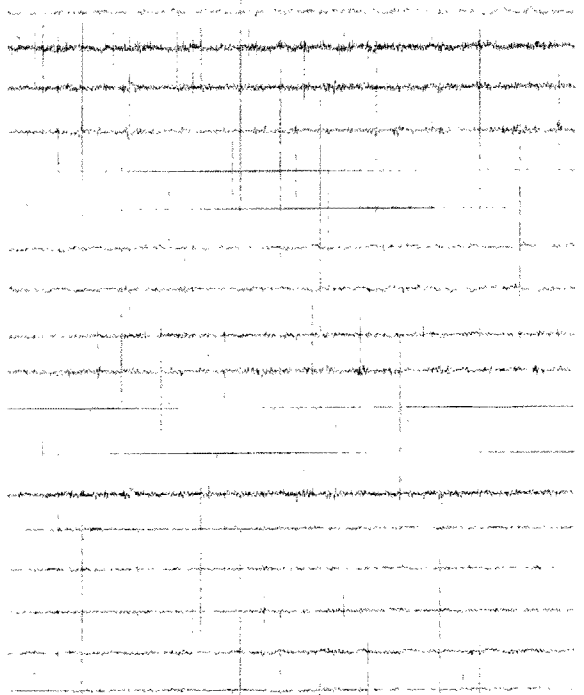
За прв пат примен на Клиника за напади од пред неколку месеци со чувство на мачнина во stomакот, со губиток на континуитетот на свеста, кога може да залута, а понекогаш и тресење на десната рака, кои во еден наврат се секундарно генерализирани. КТМ:б.о. Невролошки :бо. Психички статус: висок степен на анксиозност

ЕЕГ покажува присуство на буфеи од високи остри бавни бранови и ш-б комплекси, со јасна акцентуација во подлабоките структури на фронто-темпоралните регии. Започнато е со таб. Депакин 2x250 мг.



Фиг. 5. БВ. 54 г. Дг.Epilepsia (PCN со sec. generalizacija)

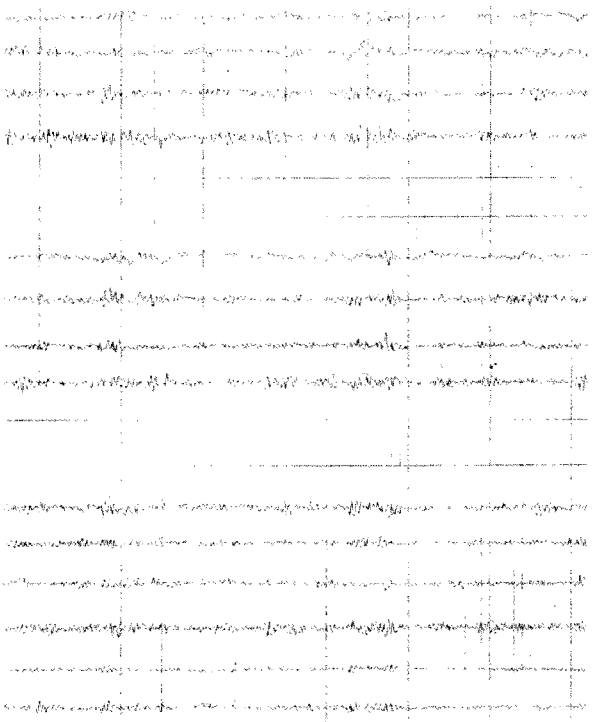
Контрола по 1 месец ЕЕГ во граници на нормала, без напади, субјективно се чувствува добро, без главоболки.



Фиг. 6 . Б.В. Контролен ЕЕГ

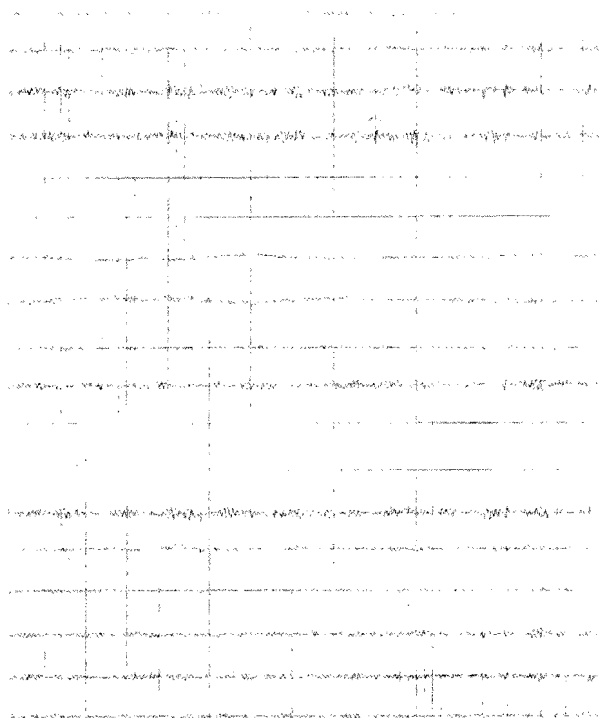
Сл.4. В.И. 28 год. жена Дг. Мигрена + Епилепсија

На Клиника престојува во 4 наврати поради упорни мигренозни главоболки со аура од светли линии во вид. поле и субптоза на десен очен капак.Пред 2-3 м добива напади со краткотраен губиток на континуитетот на свеста, кои се јав. Независно од мигренозните напади. Ординирано е антимигренозна терапија со антидепресиви + Топирамат, кој не го поднесува заради чувство на парестезии и е заменет со Депакине 2x500 мг, кој истовремено делува на превенција на миг. напади и на епи нападите, кои се корегирани.



Фиг. 7. И.В. 28 г. Дг.Migrena + Epilepsia

Контролен ЕЕГ по 3 м. со Депакине 2x500 мг. постигнато е купирање на мигренозните напади и епилептичните напади.



Фиг. 8. Контролен ЕЕГ, И.В. 28 г. Дг. Migrepa + Epilepsia

ДИСКУСИЈА :

Неколку предходни квантитативни ЕЕГ студии упатуваат да ВПА ја намалува патолошката ЕЕГ синхронизација во фронталните деривации Кондакор и сор 2005 деменстрираа нормализација на ЕЕГ активност на пошироки спацијални скали. Меѓутоа, анализата на потенцијалното поле не е секогаш анатомски локализирано во генераторите на активност.

Студијата на Clemens и сор. во 2007 година упатуваат дека ЕЕГ ефектите на ВПА беа карактеристично дистрибуирани во кортексот. Статистички сигнификантни разлики беа за делта и тета бандот. Делта и тета активност се намалива билатерално на фронталните регии, инсула, предните делови на париеталниот лобус, вклучувајќи делови на постцентралниот гирус, супрамаргиналниот гирус, ангуларниот гирус и во предната 1/3 од темпоралниот кортекс, предниот темпорален кортекс и хипокампус и предните делови на париеталниот кортекс. Патолошката синхронизирана активност е посебно реверзирана со ВПА третманот, посебно во anteriорните одводи на ЕЕГ.

Патолошката синхронизирана активност беше реверзирана со ВПА

третманот посебно во anteriорните деривации што сугерира намалување на синхронизацијата на фронталниот лобус. Овие студии се компарирани со ЛОРЕТА студии се слични и упатуваат на намалување на делта и тета бандот во anteriорните регии. ВПА ефектот и во намалување на кортикалната активност во кортикалниот нетворк што е вклучен во иктогенезата.

Меѓутоа, зголемувањето на активност не може да биде главно детерминирана од анатомската дистрибуција на ВПА ефектот. ВПА не ги редуцира активностите на сите кортикални регии. Тродимензионалните ЛОРЕТА резултати ги потврдуваат овие наоди.

Интересни се новите линии на експериментални испитувања, кои може да помогнат во интерпретација на овие ЛОРЕТА резултати. Хроничната ВПА администрација ги модифицира неуроналните сигнални патишта, резултирајќи со акумулација на неуропротективните протеини во хипокампусот, во предниот гирус цингули, фронталниот и париетален лобус кај глумци.

Де факто сет на генски детерминирани терапевтски одговори на ВПА при епилептични пациенти и генски-медираните ефекти на ВПА на ЦНС се претпоставува дека се механизми на дејство при ИГЕ. (Toth, 2005).

Некои други теоретски можности за објаснување на овие резултати се неизвесни. Меѓутоа, постои умерена редуција на крвниот проток и користењето на гликоза внатре во кортексот, наспроти селективниот акцес наа anteriорниот кортекс на дрогата. Ова може според резултатите на ЛОРЕТА резултатите да биде секундарно со регионалните промени на крвниот проток и метаболизмот на гликоза.

Нашите пилот студии од резултатите добиени со клиничките и електроенцефалографски наоди ги потврдуваат и се во согласност со овие податоци од литературата.

ЗАКЛУЧОК :

Хроничниот третман со ВПА според нашето клиничко искуство упатува на редуција пред се на пароксизмални избивања во ЕЕГ, особено на шилџак-бран комплексите, кое бара понатамошни

компаративни студии со другите антиепилептици.

Ова може да биде резултат на акумулација на неуропротективни протеини во кортексот, кое може да биде ефект на ВПА од генски детерминирани тераписки ефекти на ВПА при епилептични пациенти.

Литература

1. Clemes Bela et al.: Valprate selectively reduced EEG activity in anterior parts of the cortex in patients with idiopathic generalized epilepsy. A low resolution electromagnetic tomography (LORETA) study. *Epilepsy Research* 75,186-191, 2007.
2. Kondakor, I et al. Distribution of spatial complexity of EEG in idiopathic generalized epilepsy and its change after chronic valproate therapy. *Brain Topogr.* 18,115-123, 2005.
3. Michael A. Rogawski & W. Loscher: The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions: *Nature Medicine* vol 10. No 7, 685-692, 2004.