Pharma (1)

Treatment of Epilepsy ...

* اول attack هتيجي للمريض على طول هيجي فيها المستشفى ، ومش بالضرورة اشخصها epilepsy ، اول attack هتعامل معها كـ emergency ، وبعدها بعدها work up لأنه في reversible causes أدت إلى الـ seizures ، اولها الـ hypoglycemia ، fever في الـ pediatric لو نزلت الحرارة هتروح ، لو نربطت السكر هتروح يعني مش بالضرورة أشخصه انو epilepsy.

← اذا كانت epilepsy فالـ attack التاني هيجي خلال سنتين من اول attack ، وكمان بتتكرر اذا كانت unprovoked seizure يعني مش معروف سببها

∴ الـ diagnosis انو epilepsy بتكون بعد فترة (خلال سنتين) لما يجيه الـ attack التاني.

* من الـ work up انو نعمل للمريض MRI او CT في البداية ، لانه لو في tumor هيبين اذاً لازم تستثني انو في tumor (في ناس ضلت سنين تتعالج على انه epilepsy وطلعت tumor) ، وكمان بنعمل الـ EEG عشان الـ diagnosis.

* لما تبدأ العلاج في الوقت المناسب ← 50% منهم مجرد متبدأ الـ treatment هيصيروا controlled على monotherapy ، في 20% هادول هتحتاج نعمل معهم standardization وتزبط الجرعات تبعتهم ، كده صاروا عندي 70% controlled بيضل 30% هادول الصعبين الـ refractory وبيكونوا uncontrolled.

← شو هي الـ Epilepsy ؟

unprovoked electrical discharges, recurrent, spontaneous, manifested as abnormal motor, sensory or psychomotor experience.

Classification of seizures :-

[1] Focal seizure (partial) → onset start from one hemisphere (one side of brain).

↳ subtypes : a- simple partial → لا يفقد وعيه (conscious).

b- complex partial → loss of consciousness.

c- secondarily generalized → الـ discharge بدأت في 1 hemisphere ولكنه انتقلت للتاني وصارت generalized.

[2] Generalized seizure → onset start from 2 hemispheres (both sides of brain).

↳ subtypes :

a- tonic → الـ electrical discharge عاملي stiffness & contraction

b- clonic → الـ electrical discharge عاملي stimulation & inhibition يعني contraction & relaxation.

c- tonic clonic (grand mal) → وهادا المصيبة
يبدأ كـ tonic وينتهي بـ clonic.
* الـ stiffness هيصير معاها cyanosis ، وصوت زي الصراخ من كتر الـ contraction في الـ forced outlet of the air من الـ lungs.
* بعدها هيدخل المريض في postictal وبيكون drawsy و weak لكن صاحي

d- myoclonic → jerking movement معناها في عندي
سواء في one muscle أو group related muscles يعني الـ eyelid لحالها.
* وهادي بنشوفها في مرضى الـ ICU بعد الـ head trauma بمجرد متشوف الـ eyelid أو حركة الـ lips ← يعني عنده convulsion على طول ادخل معاه emergency.
* بتكون common أكتر عند الأطفال ، صار عندهم brain anoxia بسبب تعسر الولادة ، ممكن تكون الـ convulsion في one limb والأم الشاطرة بتلاحظها.
وطبعاً لازم نتدخل ← كل متطلع الـ electrical discharge يعني بيصير more destruction في الـ brain ← فلازم نعملهم control.

← هادول الي قبل كلهم بالنسبة للـ motor.
* بالنسبة للـ sensory ، لو صار والـ discharge عملت stimulation لـ
a- occipital lobe → هيشوف المريض شغلات مش موجودة
b- temporal lobe → هيسمع المريض أصوات مش موجودة
c- olfactory → هيشم أشياء مش موجودة
وهادي بنسميها ← sensory hallucination.

* بالنسبة لـ psychomotor ← هادي للـ emotional و mentally حتى في الـ sexual disturbance ، وبنقسمها لـ 3 subtypes ←
① deja vu → بيدخل على هادا الـ experience وهو عارف انو شافها قبل (والله هادا الإشي شفته قبل هيك) زي هيك.
② Automatism → involuntary movement (uncontrolled) (مثلاً بياكل أصابعه)
③ jama vu (مش متأكدة من الكتابة)

← الـ psychomotor & sensory تسبق الـ motor على هيئة شغلتين ←
[1] Prodrome ← إحساس انه مخنوق ، قاسي حاله هيموت (هيجيه الإحساس هادا قبل الـ convulsion بساعات) وعتاده قبل بساعات بقدرش أعتبره من الـ faces تبعوه الـ convulsion.
وبس المريض يلي بيحس فيه (objective).

2 Aura ← بتيجي قبل الـ convulsion بدقائق (within minutes) عشان هيك بتكون concluded من الـ faces تعوده الـ convulsion ، وبتكون subjective يعني المريض بيشوفها وبيقدر يوصفها وكمان إلي حواليه بيشوفوها.

← لما تيجي لأول مرة لازم تعملها workup عشان تعرف هل هي epilepsy with unprovoked cause ولا هيا provoked وصلح السبب هتروح.

Mechanism of action... (سلايدة 6)

* في عنا narrow-spectrum ومعناها انو مش كل أنواع الـ convulsion هتمشي معاها
وفي عنا broad-spectrum

[الجدول حفظ]

← Gabapentin , Pregabalin ← بيشتغلوا على الـ Ca channels.

← Vigabatrin , Tiagabine , Phenobarbital ← بيشتغلوا على الـ GABA

(سلايدة 7) ← الجدول حفظ

← sodium channel
- ← phenytoin
- ← carbamaze واخواته : oxcarba & Lamo.
- ← Zonisamide & Lacosamide

مش مهم مين fast & slow

← Ca channel
- ← Gabapentin & pregabalin
- ← Ethosuximide ← إلو indication وحيد معنا هناخده.

← GABA
- ← بتطول فتح الـ CL channels ← Barbiturates
- ← تزيد الـ frequency ← Benzodiazepines
- ← inhibit GABA transaminase ← Vigabatrin
- ← Block reuptake ← Tiagabine.

← synaptic vesicle protein 2A (يعني هادا البروتين لازم يصيرلوا activation عشان يعمل exocytosis لما ينبع هادا البروتين بمنع الـ neurotransmitters ...)
- ← brivara. ← الـ selective
- ← Leve. ← الأكثر استخداماً

← كملوا الباقي من السلايد...

(سلايدة 8) ← ضيفوا الأدوية إلي مش في الجدول يعني احفظوها ← مثلاً Stiripentol على الـ GABA

وشوفه إلي إلها أكثر من مكان زي الـ Valproate.

* الـ neurons لما بيكونوا excitatory او inhibitory ، والـ Electrical discharge اللي
بيعملوها زيادة في الـ excitatory ونقصان في الـ inhibitory
معناها في الـ treatment بنركز على ؛
Na & Ca ← عشان أوقف الـ propagation لـ action potential .
او أرفع الـ excitatory neurons او أشجع الـ inhibitory .
← في حالاتين لو وضع العلاج وحشة ، بنقدر نسحب العلاج لذا لا ينبغي ما اجاله المريض ولا fit .
طبيب المخ تشخص epilepsy وبده أفضل للو العلاج ؛
← لازم يكون well-diagnosed او نوع الـ epilepsy الموجود ، كل زيادة بدو يجيله
لازم نعمل review لـ type of epilepsy .
← نبدأ بـ monotherapy ← lowest dose possible .
← increase interval كل أسبوعين ، بعد أسبوعين فكر لذلك تزود الجرعة .
← والقاعدة الأساسية don't treat figure , treat patient .
* تنزود الجرعة slowly ، ومعيارنا هو الـ serum concentration وليس الـ dose
يلي بأعطيه إياها ، مريض بأعطيه Levetiracetam هو الـ (500mg) serum concent. بحيث الـ
لقيته subtherapentic ومستحيل كمان تزود الجرعة توصله (750mg) كل 12 ساعة .
او حتى (1g) كل 12 ساعة عشان توصل الـ therapentic dose .
بالمقابل مريض تاني (500mg) كل 12 ساعة therapentic dose ولو زودته لـ 1g هيدخل
toxicity .
← لو حبيت للمريض serum level subtherapentic وكان controlled كمان عمرك
ما تعلي الجرعة .
← وصلت الـ therapentic وباعتقاد المريض والـ seizure بتبع الـ convulsion زي هيك
يعني فشل العلاج منسحبه ونستخدم دواء تاني
(1) استفاد partially يعني تباعدت بدل مرتين في الشهر صارت تيجيه مرة ، هنا
منعمل combination .
مبدئياً نسحبه suddenly ، بدنا نعمله tapering ، اول شهر منمشي حالي
⅔ الجرعة ← الشهر اللي بعده ⅓ الجرعة ← الشهر الثالث بنوقفه
(minimum برضو 3 أشهر عشان أعطي الدواء وممكن أكثر ممكن 6 أشهر)
وفي نفس الفترة بأكون بدخل الدواء الثاني عشان أوصل الـ therapentic dose .
* اذا الي استفاد partially منضيف عليه ومنضيف كمان دواء ونقلل في الجرعة
تدريجياً لحد ما نوصل الـ minimum effective dose .
الهدف اننا نوصل zero convulsion في الـ life style تبعته .
انا معني بأقل جرعات من الـ anticonvulsant عشان نمشي عليها حتى

* Levetiracetam من أروع الأدوية المستخدمة الآن كـ anticonvulsant ، العلبة منه حقها 100$ ، هل المريض قادر يشتريه ؟
∴ الـ cost من أهم الأشياء اللي بدي أتطلع عليها ، والـ availability للدواء هل هوا موجود عنا ولا لأ

← بالنسبة للـ discontinuation من سنتين لـ 5 سنين يكون zero convulsion لكن اللي بيحدد كمان أكم دواء بياخد وجرعات هادي الأدوية ، وفي ناس ما بوقف معها الدواء نهائي وخاصة اللي بيكون low IQ (mentally retarded) اللي بفكر إنو أعمالهم discontinuation خلال سنتين من توقف الـ convulsion (zero fit) اللي بياخدوا monotherapy و low dose و free EEG .

سلايدة (12)

1 ← First line 2 ← second line 3 ← الـ benefits .
4 ← adjunctive (add-on) 5 ← منافعوا أكتر من مخاطره

* كل نوع محطوط نجمة عند الأدوية الـ first line الـ (وكلو update) .
* النوع الـ absence ← هي generalized فيها loss of consciousness ، بيغيب 10-15 ثانية بس ، بيعطي masked face وبتكون في الأطفال وصعب جداً تعرفها إنها epilepsy .
وهنا الـ indication الوحيد للـ Ethosuximide .
* Infantile , Dravet , Lennox ← كلهم بيجوا في الأطفال وبيكون عندهم طفرات معينة و refractory وصعب التعامل معها .
[احفظوا كل الأدوية الـ first line اللي عليهم نجوم]
← لما يحطلك في الخيارات أكتر من دواء first line هتختار أقل واحد side effects

سلايدة (13) ← لما بنضيف دواء كيف هيتأثر الدواء اللي موجود
مثلاً مريض ماشي على Brivaracetam وحطيتله Phenobarbital هيقل الـ Briva. لأنه الـ metabolism هيزيد .
* مريض ماشي على Carbamazepine وأضفت Brivaracetam هيزيد الـ Carba. لأنه زاد الـ active component تبعه (inhibit epoxide degradation)
والزيادة هادي rare ← إذا إجا سؤال هيجي في الـ rare .
بعدين ذكرت الدكتورة كل اللي بيزيدوا .
phenytoin على الـ phenobarbital هيزيدوا لكن السبب unknown .
* valporic acid هيزيد الـ Lamo. ← عشان هيك لما بدخله بنزل جرعة الـ Lamo. (50%)

Benzodiazepines. Clobazam , Clonazepam.

* الجروب هادا إلو استخدامات تانية ، mainly anxiety ، muscle relaxant.
← إجا المريض ب convulsion بسبب او بدون سبب الآن التعامل emergency
هأعطيه Benzodiazepam واحد من ثلاثة : diazepam , lorazepam , midazolam
الأفضل ← lora. ← ثم midozolam ← ثم dia.
(IV) (IV or IM or buccal) ← rectal
موضع سؤال فش للمريض IV access ← إعطي buccal
* كـ anticonvalsant انا معني في اتنين ← Clobazam, Clonazepam.

Brivaracetam

- high affinity for vesicle protein 2A → prevent exocytosis of neurotransmitters (Glutamate & aspartate) → inhibition of NMDA.
- more selective → expensive → so Levetiracetam is more common
ويستخدم أكثر وموجود منه oral / IV
الشريط (100 شيكل) مش رخيص يعني

Carbamazepine

* مهم ورخيص وموجود ، وكان first line في أكثر من نوع
* ببدأ فيها 200mg وممكن اوصل 1000mg باليوم.
* موجود على sustained release ، أقل اي يعطي مرتين باليوم
* enzyme inducer
* الو indications تانية ← neuropathic pain ، يعني الناس يلي عندهم diabetic neuropathy
وبيتوجعوا من رجليهم بنعطيهم لمياه ، وكمان لل fibromyalgia.
* من اهم ال side effects بيعمل hyponatremia بسبب ال SIADH اللي بيعملها.
← aplastic anemia , thrombocytopenia , leukopenia , كل اي هينزلنا
لمياه ← وهادا بنسميه ← blood dyscrasias.
← rash معها بنسميها idiosyncratic reaction يعني بس بسوفها هنا
وال rash تبعتها بتوصل لـ Stevens-Johnson syndrome.
وال incidence لهادا ال rash هيكون أكثر مع الناس ال Asians والهنود لأنه عندهم
HLA-B1502 بيكون 10 fold ال risk فلازم نفحصلهم.
* الناس اللي عندهم HLA-A3101 عندهم 12 fold ، بس rare وجود هاي
ال mutation فمش بالضرورة نفحصها.

Oxcarbazepine

* more common ← SIADH ↓ لكن ، أقل blood dyscrasias ↓ incidence ↓
more common لـ hyponatremia يعني ↓

Eslicarbazepine acetate ⇝ drug inducer

* side effects ↓ تقل عنه Carbamazepine ← structure ↓ لأنها تغيرنا في
Carba. ما بنستخدم ولا واحد فيهم ، لأنه نستخدم ↓ سبب فعلياً

Phenytoin

drug inducer.
nonlinear kinetics ← يعني ؟

* linear ← معناها كل ما زودت ↑ concentration يزيد ↑ elimination ، لأنه يعني
(elimination نسبة ثابتة بيصير لها) constant percentage elemination ، يعني مثلاً 50٪
500 ↑ elemenation ، لو جرعتي 1000 ← صار ↑ elemenation
لو جرعتي 500 صار ↑ elemenation 250 ... وهكذا.

* nonlinear ← معناها كل ما زودت الجرعة يزيد ↑ elemenation لغاية ما توصل الـ
نقطة ↑ saturation ، ↑ liver enzymes تشبعت ، فالكمية اللي ضلت ما زالت
تستنى يفضى لها مكان ، وهاي بنسميها constant amount elemenation.

← إذا المريض وأعطيتوا benzodiazepine للوجود ، الأيد ما أعطي
Levetiracetam أو phenytoin لأن urgent
IV loading dose 20mg/kg أو

طيب أكملية وإياه ، وبعد حوالي راجتو ↑ convulsion تاني ، راحوا أعطوه كمان
1000mg ← دخل toxicity مع يعني كالعادة لأنه nonlinear.
↓ even ، centrally وكلها dose related side effects الو phenytoin
بتوصل لنو تزود ↑ convulsion.
طيب كيف أتعامل معاه اليوم جاولوا recurrent تاني ؟ أعطيه نفس جرعة الـ loading.
وهنوديه على ↑ ICU عشان يتعاملوا معاه.

← very basic ، يعني بيعمل phlebitis مخوفة ، صعب جداً.
20 دقيقة لازم 1000mg يعني واحد بدي أعطيه 50mg/minute ، يعني أقطع عليه ←
وأنا بأعطيه فيه أقل اشي ← وهاي مشكلة لأنه المريض مش بيتحمل المريض.
(limited infusion rate)

← non-dose side effect ↓ ← gingival hyperplasia ، acne ، hirsutism ، rash
عشان هيك لازم نعطيه لـ female لأنه بيشوه وجهها
coarsening of fescial expressions.

Fosphenytoin

← هادا عشان اتغلب على مشاكل ال Phenytoin

← ملاحظة لل phenytoin ← ما بقدر احلله للا في normal saline ، لو حللته في اي تاني بيصير لوا percipitation قدامك في ال syringe.

← ال Fosphenytoin ← ال phlebitis اقل بكتير و neglected

← infusion rate تلاتي اضعاف (150mg/min) ← اسرع

← بنقدر نعطيه في غير ال normal saline

* مش موجود عنا

Valproic Acid (Divalproex sodium) (Valproate) أسماء أخرى للو

- Enzyme inhibitor.
- T-type Ca currents & Na channels blocker, GABA.
  (للو كتير mechanisms)
- nonepileptic indications → Manic episodes ← للناس اللي عندها agitation في ال psychosis ← بأعطيه إياه كحاجة مهدئة هو وال topiramate كـ tranquilizers.

* واحد عنده bipolar بيترنح ما بين ال Manic & depression ← بستخدمه معهم.

Ethosuximide

- absence epilepsy.

Cannabidiol

* من الحشيش (cannabis product)

- approved for Dravet syndrome & Lennox-Gstaut syndrome.

Felbamate

- block glycine site in NMDA.
- side effect : hepatotoxicity ← عشان هيك ما بنستخدمه للا لو كان عنا refractory و uncontrolled epilepsy ووصلنا لحد ③ ولسا في convulsion ولازم آخر موافقة من المريض لنو بستخدمه ، وما بستخدمه إلا للي عنده risk عالي كتير.

Gabapentin

↳ Ca channel blocker.

↳ other indication ⇒ postherpetic neuralgia pain & muscle relaxant.

↳ بعد الـ herpes zoster.

Lacosamide

↳ Na channel blocker.

* لازم آخد baseline & ECG ، لانه بيعمل PR interval prolongation.

* ممنوع آخده مع أدوية تانية بتعمل الـ PR prolongation وخاصة الـ β-blockers & Ca channels blockers nondihydropyridine.

Lamotrigine

* المرأة المقبلة على الحمل او في سن الحمل ، ممنوع نمشيها على valproic acid , Phenobarbital , carbamazepine , phenytoin.

طيب على ايش نمشيها ؟ Lamotrigine , Levetiracetam.

عشان يكون في safety على الـ pregnancy من الـ teratogenicity.

* الـ valporic acid اصعبهم من ناحية الخطورة والـ teratogenicity ، طيب كانت ماشية عليه واجتك حامل ، ايش تعمل ؟ سيبها زي مهيا ولا تعمل إشي لانك تسحب عنها العلاج الخطر بكتير من انو تضل عليه ، بس إعمل control انو ما يزيد الـ convulsion ولو زاد زود الجرعة.

← مشكلة الـ Lamotrigine انو هيعمل severe rash ، وبيوصل الـ steven-johnson وممكن يكون fatal ← هادا ما إلو أليل نفحصه قبل في كل الاحوال جاية الـ rash

← بيبدأ very slowly وبأعلى الجرعة very slowly ، لو طلعت الـ rash وقف الدواء واسحبه.

Levetiracetam

← ابن حلال ← drug-drug interactions قليل ، كل إشي محترم فيه.

← incidence للـ side effects كتير قليلة.

← very broad-spectrum على الـ convulsion & epilepsy بيغطي كل انواع الـ epilepsy وآمن على الـ pregnancy.

← ودخل في الـ urgent drug treatment زيوري الـ phenytoin.

* مش موجود عدا ☺

Perampanel.

- NMDA glutamate inhibition.
- side effects : neuropsychiatric , weight gain.

Phenobarbital (Lumenal).

- GABA على ال
- enzyme inducer

* مدة تمس عملية ال thiopental بلي أخدناه في ال anesthesia ، والاتنين بيشتغلوا على ال GABA.

Primidone

* في الأول فكروه prodrug لما يدخل الجسم بيتحول إلى phenobarbital لكن وجدوا انه جزء منه بيتحول إلى phenobarbital ، ولكن الجزء الأكبر بيتحول إلى phenylethylmalonamide ، عشان هيك هو more potent من ال phenobarbital.

* enzyme inducer

Pregabalin (Lyrica).

- other indications : postherpatic neuralgia , fibromyalgia , diabetic neuropathy.

Rufinamide

- for Lennox-gastant syndrome.

Stiripentol → جديد

- for dravet syndrome.

Tiagabine

- blocks GABA reuptake.
- indication ⇒ prophylaxis of migrine.

Vigabatrin

- vision loss بيعمل → عشان هيك لا يستخدم للأمي ال refractory ويمضي انو على مسؤوليته (موافقة المريض)

احفظوها ⑦ ع ⑦

سلايدة (27)

* Drug-Drug interactions.

← هادي الأدوية هيستخدمها لسنوات وممكن العمر كله.

فقائمة الـ interactions كتير طويلة ...

* cimetidine لا يستخدم الأيام هادي.

* diltiazem ← بيعمل enzyme inhibition ← هيزيد الـ serum concentrati. للـ Carba.

* verapamil ← enzyme inhibition ← يزيد الـ serum concent.

* isoniazid ✓ * erythromycin ✓

* Fluconazole & omeprazole ← enzyme inhibitor ✓

* Antiacids ← تقلل الـ absorption للـ Gabapentin ← فيقل الـ concentration.

* Estrogen-containing تقلل الـ serum concent. للـ Lamo. يعني هزود جرعة الـ Lamo

$\boxed{\%50}$

نتذكر الـ Lamo. مع الـ valporic acid قللتها %50

ومع الـ contraceptive زودتها %50 (مهم)

سلايدة (28)

* كل القائمة تبعت الـ anticonvulsant بيصير المهم decrease effectiveness مع الـ

vaginal ring & patch & oral contraceptive

أما الـ IM DEPOT (no effect) كويس أقلهم drug-drug interactions.

← لمرة كل 3 شهور.

---

* Status Epilepticus. (الجرعات مش حفظ)

→ Emergency ~> Lorazepam ~> Midazepam ~> diazepam.

→ Urgent ~> Phenytoin, Fosphenytoin, Phenobarbital, Levetiracetam. Lacosamide

→ refractory ~> infusion & anesthesia ما بالناحل غير في

من الـ Propofol, Midazolam, Thiopental, Pentobarbital

وعلى الـ mechanical ventilation من لأنه الـ respiratory tract راحت

* وممكن نعطيهم muscle relaxant ولكن دير بالك، لأنها ما بتمنع الـ discharge

لو عملت EEG هتلاقيها موجودة.

* Status epilepticus كل معناها لنو الـ convulsion عشرين دقيقة فما فوق أو لنو recurrent وبيده الـ fit ما بيرجع للـ conscious level، والـ mortality تبعتهم %20.

موفقين ♥

دعواتكم ...♥