

## Γενικές αρχές χορήγησης αντιεπιληπτικών φαρμάκων

Ν. Τριανταφύλλου

Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο  
Αθηνών, Αιγινίτσειο Νοσοκομείο

Basic principles  
of antiepileptic treatment

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Αντιεπιληπτικά φάρμακα  
Αντιεπιληπτική θεραπεία

Η χορήγηση αντιεπιληπτικής θεραπείας δεν είναι θέμα απλής συνταγογραφίας και μόνο. Βεβαίως, η αντιεπιληπτική αγωγή καθοδηγείται, όπως άλλωστε γενικά συμβαίνει, από αρχές και κανόνες που στηρίζονται εν μέρει στην εμπειρία, αλλά κυρίως στην επιστημονική έρευνα, δηλαδή στα αποτελέσματα συγκριτικών κλινικών μελετών. Ωστόσο, έχει κάποιες ιδιαιτερότητες και διέπεται, περισσότερο από κάθε άλλο είδος φαρμακευτικής αγωγής, από μια φαρμακοκινητική λογική. Επιλέγεται με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της κλινικής εικόνας και η έναρξή της, ο τρόπος χορήγησης, η διάρκεια, καθώς και ο τρόπος διακοπής της υπακούουν σε συγκεκριμένους κανόνες.

Μόνο με τη γνώση των βασικών αρχών χορήγησης των αντιεπιληπτικών φαρμάκων μπορεί να εξαλειφθεί το φαινόμενο της ύπαρξης υποθεραπευόμενων ή υπερθεραπευόμενων ασθενών, ένα φαινόμενο που είναι επιζήμιο και για τους ίδιους τους ασθενείς αλλά και για το κοινωνικό σύνολο. Θα πρέπει δε να είναι κανείς σχολαστικός και να τις εφαρμόζει πιστά, μην ξεχνώντας ποτέ ότι μπορεί για το γιατρό η συνταγογράφηση ενός αντιεπιληπτικού φαρμάκου να είναι ζήτημα ενός ή δύο λεπτών, για τον ασθενή όμως μπορεί να είναι η απαρχή μιας επώδυνης και μακροχρόνιας ταλαιπωρίας.

### Έναρξη της θεραπείας

Έχει αναπτυχθεί έντονος προβληματισμός σχετικά με το πότε πρέπει να αρχίσει η χορήγηση της αντιεπιληπτικής αγωγής.

Παλαιότερα, η επικρατούσα άποψη ήταν να αρχίζει κανείς την αντιεπιληπτική θεραπεία από την πρώτη

επιληπτική κρίση. Η τακτική αυτή στηριζόταν στη λογική του έγκαιρου ελέγχου των κρίσεων, διότι επιστεύετο ότι όσο περισσότερο διατρέχει η νόσος χωρίς θεραπεία, τόσο πιο δύσκολα ελέγχεται και συνεπώς πιο εύκολα μεταπίπτει στη χρονιότητα.<sup>1</sup> Μια μελέτη που έγινε στις αρχές της δεκαετίας του '70 επιβεβαίωσε αυτή την άποψη. Σύμφωνα με το σχεδιασμό της μελέτης αυτής, τέθηκαν σε παρακολούθηση δύο ομάδες των 100 παιδιών (η κάθε μία) μετά την πρώτη τους επιληπτική κρίση. Η μια ομάδα έμεινε χωρίς φαρμακευτική αγωγή, ενώ η άλλη έλαβε φαινοβαρβιτάλη. Τέσσερα χρόνια αργότερα, τα 91 από τα παιδιά που δεν έλαβαν φαρμακευτική αγωγή είχαν εμφανίσει τουλάχιστον μία επιληπτική κρίση στο διάστημα που μεσολάβησε. Αντίθετα, μόνο τα 19 από όσα έλαβαν αγωγή, παρουσίασαν 1 ή περισσότερες επιληπτικές κρίσεις στη διάρκεια της παρακολούθησης.<sup>1</sup>

Σήμερα, τα πράγματα έχουν αλλάξει. Η χορήγηση αντιεπιληπτικής αγωγής εξαρτάται από την πιθανότητα υποτροπής της κρίσης. Με την προϋπόθεση, φυσικά, ότι η κρίση που λογίζεται ως πρώτη είναι πραγματικά η πρώτη, γιατί αρκετές φορές η λήψη ενός καλού ιστορικού αποκαλύπτει την προϋπαρξη και άλλων κρίσεων, που δεν αξιολογήθηκαν από τον ασθενή, το περιβάλλον του ή το θεράποντα γιατρό του.

Εκτιμάται ότι ένα ποσοστό της τάξης του 9-10% του γενικού πληθυσμού θα εμφανίσει σε κάποια φάση της ζωής του ένα επεισόδιο απώλειας συνείδησης,<sup>2,3</sup> σχετιζόμενο με οξεία προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Από τα άτομα αυτά, μόνο το 1/3 θα

νοσώσει μελλοντικά από επιληψία και μάλιστα το 30% θα εμφανίσει τη δεύτερη κρίση μέσα σε 1 χρόνο, το 40% μέσα σε 2 χρόνια και το 50% μέσα σε 5 χρόνια.<sup>4</sup>

Έτσι, αντιεπιληπτική αγωγή δεν θα πρέπει να χορηγείται από την πρώτη, αλλά μετά από τη δεύτερη επιληπτική κρίση. Κατ' εξαίρεση, αντιεπιληπτική αγωγή χορηγείται από την πρώτη κρίση, όταν η πιθανότητα υποτροπής είναι αυξημένη, όπως συμβαίνει σε μία από τις κατωτέρω περιπτώσεις:<sup>5</sup>

- α. Η κρίση είναι εστιακή ή είναι γενικευμένη με εστιακή έναρξη
- β. Στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) υπάρχει επιληπτόμορφη δραστηριότητα ή εστιακή ανωμαλία
- γ. Στην αντικειμενική εξέταση ή σε απεικονιστική εξέταση υπάρχουν εστιακά ευρήματα.

Βεβαίως, αγωγή θα χορηγηθεί από την πρώτη κρίση, ακόμη και εάν δεν πληρούνται οι προϋποθέσεις, σε περίπτωση που κάποιος το επιθυμεί, π.χ. για λόγους κοινωνικούς ή άλλους.

Προβληματισμός υπάρχει επίσης και για την περίπτωση όπου το χρονικό διάστημα ανάμεσα στην πρώτη και στη δεύτερη κρίση είναι σχετικά μεγάλο, δεδομένου ότι η χορήγηση της αντιεπιληπτικής αγωγής διακόπτεται τουλάχιστον μετά από μια ζετία. Παράλληλα, έχειδειχθεί ότι όσοι εμφάνισαν δεύτερη επιληπτική κρίση δεν θα κάνουν κατ' ανάγκη και τρίτη, παρά μόνο το 50-70% από αυτούς.<sup>6,7</sup> Έτσι, στις περιπτώσεις αυτές, δεν είναι λάθος να περιμένει κανείς την επόμενη κρίση.

#### Μονοθεραπεία ή πολυφαρμακία;

Ο παραδοσιακός τρόπος αντιμετώπισης των επιληπτικών κρίσεων, ο οποίος σήμερα ακολουθείται από ελάχιστους, είναι η χορήγηση συνδυασμού πολλών φαρμάκων σε μικρές ή μέτριες δόσεις, με το σκεπτικό ότι το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι αθροιστικό και η τοξικότητα μικρή λόγω των χαμηλών δόσεων. Ωστόσο, κάτι τέτοιο δεν έχει αποδειχθεί για τα αντιεπιληπτικά φάρμακα (ΑΕΦ). Σε μια πολυκεντρική μελέτη,<sup>8</sup> που έγινε στις αρχές της δεκαετίας του '70 σε 11.720 ασθενείς που έπασχαν από επιληψία, βρέθηκε ότι κάθε ασθενής ελάμβανε κατά μέσο όρο 3,2 φάρμακα, των οποίων η πλειοψηφία ήταν αντιεπιληπτικά και τα υπόλοιπα βιταμίνες ή νευροληπτικά. Το 4,2% των ασθενών είχε τεθεί σε μονοθεραπεία και το 29,4% ελάμβανε συνδυασμό δύο φαρμάκων. Στο υπόλοιπο 66,4% χορηγούνταν από 3 έως 12 φάρμακα!

Σήμερα, με τον καλύτερο σχεδιασμό των ερευνητικών πρωτοκόλλων και την προσθήκη των ΑΕΦ νέας γενιάς, τα πράγματα άλλαξαν. Έχει πλέον δείχθει ότι με την

πολυφαρμακία, εκτός του ότι είναι πιθανότατα η μη συμμόρφωση στην αγωγή, αυξάνεται η πιθανότητα μη ελέγχου των κρίσεων, αλλά κυρίως αυξάνεται η πιθανότητα εκδήλωσης τοξικών φαινομένων. Σε τέτοια περίπτωση, ειδικά όταν πρόκειται για ιδιοσυγκρασιακή ανεπιθύμητη ενέργεια, ο θεράπων ευρίσκεται σε αδιέξοδο, γιατί δεν είναι εύκολο να προσδιορίσει το υπεύθυνο φάρμακο.

Έτσι, σήμερα, ο γενικά παραδεκτός τρόπος αντιμετώπισης των επιληπτικών κρίσεων είναι η ορθολογική μονοθεραπεία.<sup>9</sup> Έχει αποδειχθεί<sup>10,11</sup> ότι ένα ποσοστό γύρω στο 75% των ατόμων που πάσχουν από επιληψία θα επιτύχει με ένα μόνο φάρμακο (όχι κατ' ανάγκη με το πρώτο επιλεγέν) πλήρη ή ικανοποιητικό έλεγχο των κρίσεων του. Από αυτούς, το 40% περίπου θα επιτύχει πλήρη έλεγχο,<sup>12</sup> από δε τους υπόλοιπους μόνο το 10-40% θα ωφεληθεί σημαντικά από την πολυφαρμακία.<sup>13-15</sup> Το εναπομένον περίπου 25% του συνόλου των ασθενών πάσχει από τη λεγόμενη «ανθεκτική ή χρονία επιληψία» και δεν μπορεί να ρυθμιστεί με κανένα συνδυασμό φαρμάκων.<sup>16-18</sup>

Βεβαίως, στις ανθεκτικές μορφές επιληψίας είναι αναγκασμένος να καταφύγει κανείς στην πολυφαρμακία. Όμως, με κριτήριο το μέγιστο θεραπευτικό όφελος και την ασφάλεια του ασθενούς, καλό είναι η αγωγή να περιορίζεται και πάλι στη χορήγηση συνδυασμού δύο ή, το πολύ, τριών φαρμάκων. Φυσικά, ορισμένοι ασθενείς, ειδικώς αυτοί που εμφανίζουν περισσότερες του ενός τύπου κρίσεις, συχνά έχουν την ανάγκη λήψης τριών ή περισσότερων φαρμάκων.

#### Εκλογή του κατάλληλου φαρμάκου

Μέχρι σήμερα δεν έχει ανακαλυφθεί το ιδεώδες ΑΕΦ. Το φάρμακο, δηλαδή, που είναι ασφαλές και αποτελεσματικό, που έχει καλή συχνότητα ημερήσιας χορήγησης, που χορηγείται εύκολα από όλες τις οδούς, που έχει μεγάλη βιοδιαθεσιμότητα, που δεν συνδέεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες, που δεν ασκεί επαγωγική ή ανασταλτική δράση και του οποίου η αποβολή ακολουθεί γραμμική κινητική.

Από την άλλη πλευρά, δεν υπάρχουν αντιεπιληπτικά ευρέως φάσματος, γεγονός που σημαίνει ότι ένα φάρμακο μπορεί να είναι πολύ αποτελεσματικό για κάποιον ασθενή, αλλά μπορεί να μη ρυθμίζει ή ενδέχεται και να αυξάνει τη συχνότητα των κρίσεων κάποιου άλλου. Άρα, δεν απομένει πλέον παρά να επιλέξει κανείς, ανάμεσα σε μια σειρά φαρμάκων, το καταλληλότερο.

Βασικό ρόλο στην εκλογή του κατάλληλου ΑΕΦ παίζει ο τύπος των κρίσεων. Ο τύπος των κρίσεων τεκμαίρεται από πληροφορίες που συλλέγονται από τον ασθενή και κυρίως από τους μάρτυρες μιας κρίσης και αφορούν στα γεγονότα που προηγήθηκαν της κρίσης, στον τρόπο έναρξης και εξέλιξής της, καθώς και στη συμπεριφορά του ασθενούς κατά τη μετακριτική περίοδο. Χωρίς την εξακρίβωση του τύπου της επιληπτικής κρίσης, τις περισσότερες φορές η θεραπεία είναι καταδικασμένη σε αποτυχία.

Στη συνέχεια, γίνεται μια επιλογή ανάμεσα στα ΑΕΦ που είναι κατάλληλα για το συγκεκριμένο τύπο κρίσεων (πίν. 1). Σ' αυτή την επιλογή θα ληφθούν υπόψη ορισμένες παράμετροι, όπως η ηλικία του ασθενούς, το φύλο, η γενική σωματική και ψυχική του κατάσταση, τυχόν συνυπάρχοντα νοσήματα και το τοξικό προφίλ κάθε φαρμάκου. Έτσι, αποκλείονται φάρμακα αποτελεσματικά μεν, αλλά τοξικά και φάρμακα ασφαλέστατα, αλλά λίγο αποτελεσματικά. Για παράδειγμα, αποφεύγει κανείς να χορηγήσει σε παιδί φάρμακα που προκαλούν καταστολή (φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη, βενζοδιαζεπίνες) ή διαταραχή της συμπεριφοράς (φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη), σε γυναίκα φάρμακα που ενδέχεται να προκαλέσουν υπερτροφία ούλων, υπερτρίχωση, ακμή (φαινοτοΐνη) ή αύξηση του σωματικού βάρους (βαλπροϊκό) κ.ο.κ. Επίσης, δεν χορηγούνται σε άνδρα φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν ανικανότητα (πριμιδόνη) ή βιγκαπατρίνη σε άτομα με ιστορικό ψυχικής νόσου. Σε καρδιοπαθείς ασθενείς πρέπει να είναι κανείς ιδιαίτερα προσεκτικός. Έτσι, σε άτομο με καρδιακή ανεπάρκεια θα αποφευχθεί η χορήγηση ΑΕΦ που μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών (καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη) και σε ασθενείς με διαταραχές του ρυθμού η χορήγηση καρβαμαζεπίνης. Παράλληλα, στους ηλικιωμένους είναι προτιμότεα η χορήγηση φαρμάκων με τις μικρότερες επιπτώσεις στις γνωσιακές λειτουργίες (βαλπροϊκό, καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, λαμοτριγίνη).

Σε γενικές γραμμές, δηλαδή, στη διαδικασία εκλογής του κατάλληλου ΑΕΦ θα πρέπει να σταθμιστεί το όφελος

που θα προκύψει για τον ασθενή, προς τη ζημία που ενδέχεται να του προκαλέσει η λήψη του φαρμάκου («ωφελείν ή μη βλάπτειν»).

Καλό είναι, φυσικά, το κόστος του επιλεγέντος φαρμάκου να είναι μικρό. Ωστόσο, η τιμή δεν μπορεί να αποτελεί κριτήριο χορήγησης ενός φαρμάκου. Εννοείται ότι, επί ισοδυνάμων φαρμάκων (το ίδιο αποτελεσματικών και με ταυτόσημο τοξικό προφίλ), πρέπει να προτιμάται το φθηνότερο. Αλλά υπάρχουν ισοδύναμα φάρμακα; Άλλωστε, ο γιατρός δεν είναι υποχρεωμένος να γνωρίζει τις τιμές μιας πληθώρας σκευασμάτων. Ο καθορισμός των τιμών των φαρμάκων είναι έργο της Πολιτείας.

### Τρόπος έναρξης της θεραπείας

Η αντιεπιληπτική αγωγή είναι μακροχρόνια. Άρα, πρέπει κανείς να εκπονήσει ένα μακράς διάρκειας θεραπευτικό σχέδιο και να το υποβάλλει στον ασθενή (ή στους οικείους του, εάν είναι παιδί). Και επειδή είναι απαραίτητη η πλήρης συμμόρφωση του ασθενούς προς την αγωγή, ο γιατρός είναι παράλληλα υποχρεωμένος να του εξηγήσει ορισμένα πράγματα. Να απαιτήσει από αυτόν την απαρégκλιτη τήρηση του ωραρίου λήψης των φαρμάκων, να του υποδείξει τον τρόπο αντίδρασης στην εμφάνιση μιας ανεπιθύμητης ενέργειας (ιδιοσυγκρασιακής ή δοσοεξαρτώμενης) και να του συστήσει την ταυτόχρονη τροποποίηση ορισμένων συνθηκών της ζωής του.

Στη συνέχεια, αφού έχει επιλεγεί το κατάλληλο φάρμακο, αρχίζει η χορήγησή του από το βράδυ με μικρή δόση, η οποία ανά τακτά διαστήματα (π.χ. ανά 5ήμερο, ανά εβδομάδα) αυξάνει σταδιακά. Έτσι, αποφεύγεται η εμφάνιση δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, ειδικότερα για τα φάρμακα που προκαλούν καταστολή, και επομένως εξασφαλίζεται η συμμόρφωση προς την αγωγή. Η αύξηση της δόσης πρέπει να συνεχιστεί μέχρι τη μέγιστη ανεκτή δοσολογία. Δηλαδή, η ημερήσια δόση του φαρμάκου εκλογής αυξάνεται, σταδιακά, μέχρις ότου ελεγχθούν

**Πίνακας 1.** Θεραπευτικές προτάσεις ανάλογα με τον τύπο των κρίσεων. ΑΕΦ: Αντιεπιληπτικό φάρμακο.

Τύπος κρίσεων	ΑΕΦ εκλογής	Εναλλακτική λύση
Πρωτοπαθείς, γενικευμένες, τονικοκλονικές	Βαλπροϊκό	Καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη
Γενικευμένες με εστιακή έναρξη	Καρβαμαζεπίνη	Φαινοτοΐνη, βαλπροϊκό
Αφαιρέσεις	Εθοσουξιμίδη	Βαλπροϊκό
Αφαιρέσεις και άλλος τύπος κρίσεων	Βαλπροϊκό	Συνδυασμός βαλπροϊκού με άλλο ΑΕΦ
Εστιακές με στοιχειώδη συμπτωματολογία	Καρβαμαζεπίνη	Φαινοτοΐνη, λαμοτριγίνη
Εστιακές με σύνθετη συμπτωματολογία	Καρβαμαζεπίνη	Συνδυασμός καρβαμαζεπίνης με άλλο ΑΕΦ
Ατονικές	Βαλπροϊκό	Κλοναζεπάμη
Μυοκλονίες	Βαλπροϊκό	Κλοναζεπάμη

πλήρως οι κρίσεις του ασθενούς ή εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες.<sup>19-21</sup> Βεβαίως, στις περιπτώσεις όπου απαιτείται άμεσος έλεγχος των κρίσεων (π.χ. μεγάλη συχνότητα κρίσεων ή περίοδος μετά από ένα status) η αύξηση της δοσολογίας θα γίνει απότομα. Δηλαδή, το επιλεγέν φάρμακο θα χορηγηθεί σε δόση εφόδου, χωρίς να ληφθεί υπόψη η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (ενδεχομένως, ο ασθενής θα πρέπει να παραμείνει κλινικής για λίγες ημέρες).

Όταν το ΑΕΦ εκλογής κρίνεται αναποτελεσματικό, πρέπει να αντικαθίσταται. Πριν αποσυρθεί, ως αναποτελεσματικό, ένα ΑΕΦ, θα πρέπει να έχει μεσολαβήσει ένα ελάχιστο χρονικό διάστημα αναμονής μετά την τελευταία αύξηση της δόσης του, το οποίο είναι διαφορετικό για κάθε φάρμακο και ισούται περίπου με το 5πλάσιο του χρόνου ημίσειας ζωής του (που είναι ο απαιτούμενος χρόνος για να φθάσει η συγκέντρωση του φαρμάκου σε επίπεδα σταθερής κατάστασης).<sup>22</sup> Έτσι, για να αποφανθεί κανείς ότι η καρβαμαζεπίνη είναι αναποτελεσματική για κάποιον ασθενή, πρέπει να περιμένει το λιγότερο 60 (5×12) ώρες μετά την τελευταία αύξηση της δοσολογίας, για τη λαμοτριγίνη το λιγότερο 1 εβδομάδα (5×29 ώρες), για τη φαινοβαρβιτάλη το λιγότερο 3 εβδομάδες (5×90 ώρες) κ.ο.κ. Η απόσυρση του φαρμάκου γίνεται σταδιακά, για την αποφυγή ενός status, με ταυτόχρονη εισαγωγή του ΑΕΦ δεύτερης επιλογής για το συγκεκριμένο τύπο κρίσεων. Κατ' άλλους, χωρίς να αποσυρθεί το αποτυχόν ως μονοθεραπεία ΑΕΦ, προστίθεται το δεύτερης επιλογής ΑΕΦ μέχρι την επίτευξη του ελέγχου των κρίσεων και στη συνέχεια αποσύρεται το αρχικό.

Ορισμένοι, όμως, αντί της προσφυγής στην εναλλακτική μονοθεραπεία, προτιμούν να διατηρήσουν το ΑΕΦ εκλογής (που ωστόσο απέτυχε) στη μέγιστη ανεκτή δοσολογία και να προσθέσουν ένα δεύτερο φάρμακο (καταφεύγουν, δηλαδή, σε συμπληρωματική θεραπεία).

### Τρόπος λήψης και συχνότητα χορήγησης της αγωγής

Όταν ο ασθενής σιτίζεται κανονικά, δεν τίθεται ζήτημα τρόπου λήψης του φαρμάκου. Τα προβλήματα εμφανίζονται σε περίπτωση που ο ασθενής αδυνατεί να λάβει το φάρμακο από το στόμα (π.χ. όταν κάποιος εμφανίζει εμέτους, όταν μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση δεν διατηρεί τις αισθήσεις του, όταν έχει υποβληθεί σε αμυγδαλεκτομή κ.λπ.) και όταν ευρίσκεται σε status epilepticus. Τότε το φάρμακο πρέπει να χορηγηθεί από άλλη οδό, ενδοφλέβια ή από το ορθό. Αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα για κάποιο φάρμακο να μπορεί να χορηγηθεί από όλες τις οδούς. Στο ζήτημα αυτό πλεονεκτούν η φαινοβαρβιτάλη, το βαλπροϊκό και η φαινοβαρβιτάλη, ενώ φάρμακα πολύ αποτελεσματικά, όπως η

καρβαμαζεπίνη, η οξκαρβαζεπίνη και η λαμοτριγίνη, μειονεκτούν.

Η ημερήσια συχνότητα χορήγησης ενός ΑΕΦ δεν είναι αυθαίρετη. Υπακούει και αυτή σε κανόνες. Συγκεκριμένα, εξαρτάται από το χρόνο ημίσειας ζωής του φαρμάκου. Έτσι, το διάστημα δύο διαδοχικών δόσεων ενός φαρμάκου δεν θα πρέπει να ξεπερνά το χρόνο ημίσειας ζωής του. Αυτό σημαίνει ότι φάρμακα με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής πρέπει να χορηγούνται συχνά μέσα στο 24ωρο, σε αντίθεση με φάρμακα με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, τα οποία μπορεί να χορηγηθούν λίγες ή και μία φορά ημερησίως.\* Για παράδειγμα, η τιαγκαμπίνη (μέσος χρόνος ημίσειας ζωής 5–7 ώρες) και η γκαμπαπεντίνη (μέσος χρόνος ημίσειας ζωής 6–8 ώρες) θα χορηγηθούν 3 φορές ημερησίως. Ίδια είναι και η συχνότητα χορήγησης της καρβαμαζεπίνης (μέσος χρόνος ημίσειας ζωής 12 ώρες), του βαλπροϊκού (μέσος χρόνος ημίσειας ζωής 12 ώρες) και της οξκαρβαζεπίνης (μέσος χρόνος ημίσειας ζωής 12 ώρες). Η τοπιραμάνη (μέσος χρόνος ημίσειας ζωής 22 ώρες) και η λαμοτριγίνη (μέσος χρόνος ημίσειας ζωής 29 ώρες) πρέπει να χορηγηθούν 2 φορές ημερησίως, ενώ η χορήγηση της φαινοβαρβιτάλης, που έχει μέσο χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 90 ώρες, μία φορά την ημέρα είναι αρκετή. Πρέπει να γνωρίζει κανείς ότι τα φάρμακα με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής δεν αυξάνουν την αποτελεσματικότητά τους, εάν χορηγηθούν συχνότερα μέσα στο 24ωρο.

Βεβαίως, ο κανόνας έχει και τις εξαιρέσεις του. Έτσι, εάν ένα φάρμακο κρίνεται απαραίτητο, αλλά δεν γίνεται ανεκτό επειδή προκαλεί γαστρεντερικές διαταραχές (π.χ. πριμιδόνη, βαλπροϊκό), θα πρέπει να ληφθεί σε συχνές (και μικρότερες) δόσεις μέσα στο 24ωρο (ανεξάρτητα από το χρόνο ημίσειας ζωής του) ή κατά τη διάρκεια των γευμάτων, έτσι ώστε να επιβραδυνθεί ο ρυθμός απορρόφησης του και να μειωθεί η τιμή της μέγιστης συγκέντρωσής του στο πλάσμα. Παρόμοια είναι και η τακτική που ακολουθείται στην περίπτωση εγκύου που λαμβάνει αντιεπιληπτική αγωγή.<sup>23</sup>

### Διάρκεια της θεραπείας

Ένα άλλο σημείο σοβαρού προβληματισμού αποτελεί η διάρκεια χορήγησης της αντιεπιληπτικής θεραπείας,

\* Η βιγκαμπατρίνη,<sup>22,24</sup> αν και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 5–7 ώρες, λόγω του ότι είναι μη αναστρέψιμος αναστολέας της GABA-αμινοτρανσφεράσης, του ενζύμου που διασπά το GABA, μπορεί να χορηγηθεί 2 φορές ημερησίως.

Ο μεταβολισμός της φαινοβαρβιτάλης είναι διαφορετικός από άνθρωπο σε άνθρωπο, γι' αυτό άλλωστε ο χρόνος ημίσειας ζωής της κυμαίνεται από 6–60 ώρες. Έτσι, αν και θα μπορούσε να χορηγηθεί 2 φορές ημερησίως, καλό είναι να χορηγείται 3 φορές στο 24ωρο.<sup>22,24</sup>

της οποίας η μακρά διάρκεια δεν είναι άμοιρη εμφάνισης τοξικών φαινομένων και από το ΚΝΣ<sup>5,26</sup> και από άλλα συστήματα.<sup>27,28</sup> Το χρονικό διάστημα που πρέπει ο ασθενής να παραμείνει ελεύθερος κρίσεων, ώστε να αποφασιστεί η διακοπή της αντιεπιληπτικής αγωγής, βασίζεται μεν στις παρατηρήσεις και τα αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών, αλλά είναι μάλλον αυθαίρετο. Έτσι, έχει οριστεί ότι στα παιδιά, όπου ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών είναι αυξημένος, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται εάν παραμένουν ελεύθερα κρίσεων επί μια 2ετία. Στους ενήλικες, η αγωγή διακόπτεται όταν αυτοί παραμένουν ελεύθεροι κρίσεων επί μια 3ετία.

Εκτιμάται ότι, μετά τη διακοπή της αντιεπιληπτικής αγωγής, το 20% των ασθενών θα εμφανίσει υποτροπή μέσα σε 1 χρόνο και περίπου το 25% μέσα σε 2 χρόνια.<sup>29,30</sup> Όταν παρέλθουν δύο χρόνια από τη διακοπή των φαρμάκων, η υποτροπή των κρίσεων είναι εξαιρετικώς σπάνια.<sup>29-31</sup>

Δεν είναι πάντως απαραίτητο να επαναληφθεί η χορήγηση της αντιεπιληπτικής αγωγής αμέσως μετά την πρώτη υποτροπή. Καλό είναι να αναμένεται η δεύτερη, επειδή σε ορισμένους ανθρώπους η δεύτερη υποτροπή επέρχεται μετά από 5 ή και 10 χρόνια. Μεγαλύτερη πιθανότητα να υποτροπιάσουν έχουν όσοι εμφανίζουν μικτό τύπο κρίσεων, κροταφικές κρίσεις, όσοι έχουν ανώμαλο ΗΕΓ, όσοι εμφανίζουν συνοδό νευρολογική ή ψυχιατρική νόσο και όσοι πάσχουν από νεανική μυοκλονική επιληψία.<sup>32-34</sup> Παρομοίως, αυξημένη πιθανότητα υποτροπής έχουν εκείνοι που μέχρι να ελεγχθούν εμφάνιζαν μεγάλο αριθμό κρίσεων, καθώς και εκείνοι που μετά τη διακοπή της αγωγής θα κάνουν χρήση οινόπνευματων ποτών ή θα έχουν περιορισμένο σε διάρκεια ύπνο.

Εννοείται ότι σε ηλικιωμένους ασθενείς, που ζουν μόνοι τους ή που έχουν κακή γενική κατάσταση (οπότε

τυχόν υποτροπή των κρίσεων μπορεί να είναι προβληματική ή επικίνδυνη, ενώ ένα status μοιραίο), δεν είναι λάθος να συνεχιστεί η θεραπεία, έστω και εάν παραμένουν ελεύθεροι κρίσεων για μεγάλο διάστημα.

### Τρόπος διακοπής της θεραπείας

Η αντιεπιληπτική αγωγή πρέπει να διακόπτεται αργά και σταδιακά και αυτό είναι ένα θέμα στο οποίο όλοι συμφωνούν. Ωστόσο, δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς το ρυθμό διακοπής της θεραπείας. Έτσι, σε περίπτωση μονοθεραπείας, ορισμένοι προτείνουν η διακοπή να γίνεται σταδιακά μέσα σε 6 περίπου εβδομάδες, με ρυθμό μείωσης της δόσης 12–20% εβδομαδιαίως.<sup>35</sup> Άλλοι συνιστούν η διακοπή να γίνεται με βραδύτερο ρυθμό, π.χ. με μείωση του 25% της δόσης ανά 3μηνο.<sup>36</sup> Σε περίπτωση πολυθεραπείας, τα φάρμακα αποσύρονται το ένα μετά το άλλο, με τελευταίο το βασικό ή κύριο φάρμακο.

Ένα υπόδειγμα<sup>37</sup> διακοπής της θεραπείας σε περίπτωση που ο ασθενής λαμβάνει συνδυασμό 3 ΑΕΦ είναι το ακόλουθο: Αρχικά, διακόπτεται το πρώτο φάρμακο (κάποιο από τα συμπληρωματικά), σταδιακά μέσα σε διάστημα 10 εβδομάδων. Στη συνέχεια, η δοσολογία παραμένει αμετάβλητη για 6 εβδομάδες. Μετά, διακόπτεται το επόμενο φάρμακο (συμπληρωματικό ή κύριο), σταδιακά, πάλι μέσα σε 10 εβδομάδες και στη συνέχεια η δόση παραμένει σταθερή για 6 εβδομάδες. Στο τέλος, αποσύρεται σταδιακά και το τρίτο φάρμακο, το οποίο θα πρέπει να είναι το φάρμακο εκλογής για τον τύπο των κρίσεων του ασθενούς.

Η φαινοτυπική και το βαλπροϊκό μπορεί να αποσυρθούν με σχετικά ταχύ ρυθμό, με μικρό, γενικά, κίνδυνο υποτροπής, σε αντίθεση με την καρβαμαζεπίνη, τα βαρβιτουρικά και τις βενζοδιαζεπίνες, των οποίων η διακοπή πρέπει να γίνεται βραδέως.<sup>38</sup>

## ABSTRACT

### Basic principles of antiepileptic treatment

N. TRIANTAFYLLOU

Department of Neurology, University of Athens, Eginition Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(5):518–523

The reduction of antiepileptic therapy to routine prescription is poor medical practice. The choice of antiepileptic drugs (AEDs) should be based on the type of seizures and dosage should follow well-defined pharmacokinetic principles. Initial dosage, maintenance dosage, the duration of treatment and the tapering off of AEDs should follow established practice. Overtreatment and unnecessary polytherapy are detrimental to both patients and their social environment. Such pitfalls of antiepileptic treatment can be avoided only by applying well-rounded knowledge of the principles of antiepileptic therapy.

**Key words:** AEDs, Antiepileptic drugs, Antiepileptic therapy

## Βιβλιογραφία

- LIVINGSTON S. *Comprehensive Management of Epilepsy in Infancy, Childhood and Adolescence*. Thomas, Springfield, Illinois, 1972:332-343
- HART YM, SANDER JWAS, JOHNSON AL, SHORVON SD. The national general practice study of epilepsy: recurrence after the first seizure. *Lancet* 1990, 336:1271-1274
- ENGEL J Jr. The epilepsies. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Claude Bennet J (eds) *Cecil Textbook of Medicine*. Saunders, Philadelphia, 1992:2202-2213
- ANNEGERS JF. Epidemiology and genetics of epilepsy. *Neurol Clin* 1994, 12:15-29
- TREIMAN DM. Current treatment strategies in selected situations in epilepsy. *Epilepsia* 1993, 34(Suppl 5):S17-S23
- HAUSER WA, ANDERSON VE, LOWENSON RB, McROBERTS SM. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure. *N Engl J Med* 1982, 307:522-528
- HIRTZ DG, ELLENBERG JH, NELSON KB. The recurrence of nonfebrile seizures. *Neurology* 1984, 34:637-641
- GUELEN PJM, VAN DER KLEIJN E, WOUDESTRA U. Statistical analysis of pharmacokinetic parameters in epileptic patients chronically treated with antiepileptic drugs. In: Schneider H, Janz D et al (eds) *Clinical Pharmacology of AEDs*. Springer, Berlin, 1975:2-10
- REYNOLDS EH, SHORVON SD. Monotherapy or polytherapy for epilepsy? *Epilepsia* 1981, 22:1-10
- WILDER BJ. Treatment consideration in anticonvulsant monotherapy. *Epilepsia* 1987, 28(Suppl 6):S1-S7
- SANDER JWAS. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia* 1993, 34:1007-1016
- PELLOK JM. Antiepileptic drug therapy in the USA: a review of clinical studies and unmet needs. *Neurology* 1995, 45(Suppl 2):S17-S24
- MATTSON RH, CRAMER JA, COLLINS JF. Comparison of CBZ, PB, PHE and PRI in partial and secondary tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985, 313:145-151
- BRODIE MJ. Drug interactions in epilepsy. *Epilepsia* 1992, 33(Suppl 1):S13-S22
- CALLAGHAN N, GOGGIN T. Adjunctive therapy in resistant epilepsy. *Epilepsia* 1988, 29(Suppl 1):S29-S35
- ANNEGERS JF, HAUSER WA, ELVEBACK LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979, 20:729-737
- GOODRIDGE DMG, SHORVON SD. Epilepsy in a population 6,000. *Br Med J* 1983, 287:643-646
- REYNOLDS EH, ELWES RDC, SHORVON SD. Why does epilepsy come intractable? *Lancet* 1983, ii:952-954
- REYNOLDS EH, SHORVON SD. Monotherapy or polytherapy for epilepsy? *Epilepsia* 1981, 22:1-10
- HOLMES GL. *Diagnosis and Management of Seizures in Children*. Saunders, Philadelphia, 1987:72-111
- FERRENDELLI JA. Rational polypharmacy in the treatment of epilepsy. Proceedings of a symposium held in Oslo during the 20th International Epilepsy Congress, 1993
- ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ ΝΙ. Παραδοσιακά αντιεπιληπτικά φάρμακα. Στο: *Επιληψία/Κλινική Φαρμακολογία*. Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα, 1995:51-86
- ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ ΝΙ. Η αντιεπιληπτική αγωγή και οι εν γένει χειρισμοί κατά τη διάρκεια της κύησης. Στο: *Επιληψία και Κύηση*. Εκδόσεις Βασιλειάδη, Αθήνα, 1999:91-99
- ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ ΝΙ. Εφαρμογές. Στο: *Αλληλεπιδράσεις Αντιεπιληπτικών Φαρμάκων στην Κλινική Πράξη*. Εκδόσεις CN&N, Αθήνα, 1998:19-30
- ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ ΝΙ, ΖΑΛΟΝΙΣ Ι, ΚΟΚΟΤΙΣ Ρ, ΑΝΘΡΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Μ, ΣΙΑΦΑΚΑΣ Α, ΜΑΛΛΙΑΡΑ Σ ET AL. Cognition in epilepsy: a multichannel ERP (P300) study. *Acta Neurol Scand* 1992, 86:462-465
- TRIMPLE MR. Anticonvulsant drugs and cognitive function: a review of the literature. *Epilepsia* 1987, 28:S37-S45
- SCHMIDT D. Discontinuation of antiepileptic drugs. In: Porter RJ, Morselli PL (eds) *The Epilepsies*. Butterworth, London, 1985: 227-241
- CHADWICK D. The discontinuation of antiepileptic therapy. In: Pedley TA, Meldrum BS (eds) *Recent Advances in Epilepsy*. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1985:111-124
- ARTS WFM, VISSER LH, LOONEN MCB. Follow-up of 164 children with epilepsy after withdrawal of antiepileptic therapy. *Epilepsia* 1988, 29:244-250
- MASTROPAOLO C, TONDI M. Prognosis after therapy discontinuation in children with epilepsy. *Eur Neurol* 1992, 32:141-145
- ANNEGERS JF. Epidemiology and genetics of epilepsy. *Neurol Clin* 1994, 12:15-29
- TODD H. The late prognosis of epilepsy in childhood: results of a prospective follow-up study. *Epilepsia* 1984, 25:137-144
- THURSTON JH, THURSTON DL, HIXON BB, KELLER AJ. Prognosis in childhood epilepsy. Additional follow-up of 148 children 15 to 23 years after withdrawal of anticonvulsant therapy. *N Engl J Med* 1982, 306:831-836
- RESOR SR Jr, RESOR LD. The neuropharmacology of juvenile myoclonic epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 1990, 13:465-491
- DEAN JC, PENRY JK. General principles. Discontinuation of anti-epileptic drugs. In: Levy R, Mattson R et al (eds) *Antiepileptic Drugs*. Raven Press, New York, 1989:133-142
- TREIMAN DM. Current treatment strategies in selected situations in epilepsy. *Epilepsia* 1993, 34(Suppl 5):S17-S23
- FORSTER FM, BOOKER HE. The epilepsies and convulsive disorders. *Clin Neurol* 1991, 3:1-68
- THEODORE WH. Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. *Neurol Clin* 1990, 8:177-191

### Corresponding author:

N. Triantafyllou, Department of Neurology, University of Athens, Eginition Hospital, 74 Vas. Sofias Ave., GR-115 28 Athens, Greece