

ANTIPILEPTICELE ȘI TRATAMENTUL EPILEPSIILOR

STANISLAV GROPPA

CHIȘINĂU 2006

ANTIEPILEPTICELE ȘI TRATAMENTUL EPILEPSIILOR

Stanislav Groppa

CHIȘINĂU 2006

CZU 615.214.2:616.853
G87

Aprobat de Consiliul Metodic Central postuniversitar al USMF
Nicolae Testemițanu
Proces-verbal nr. 7 din 28.09.2006

Autori:

Stanislav Groppa – doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

Cu colaborarea **Andreei Pruteanu** – medic neurolog

Recenzenți:

B. Parii – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
I. Artemi – doctor în științe medicale, conferențiar

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Groppa, Stanislav

Antiepilepticele și tratamentul epilepsiilor / Stanislav Groppa. -
Ch.: F.E.-P."Tipogr. Centrală", 2006. - 176 p.

ISBN 978-9975-923-62-0

500 ex.

Com. 1405

Î. S. Firma editorial-poligrafică "Tipografia Centrală",
MD-2068, Chișinău, str. Florilor, 1
Tel. 43-03-60, 49-31-46

Ministerul Culturii și Turismului al Republicii Moldova

ISBN 978-9975-923-62-0

Cuvînt înainte

Ne aflăm astăzi la aproape un secol și jumătate distanță de la prima încercare de tratament medicamentos a epilepsiei și putem spune că oamenii încă se ascund în spatele superstițiilor și a unor metode de tratament alternative.

Din 1857 cînd au debutat bromidele, trecînd prin anul 1912 care a culminat cu descoperirea fenobarbitalului și pînă la antiepilepticele de azi, s-au scris mii de lucrări și s-au făcut tot atîtea experimente pentru a putea fi găsit un remediu eficient contra epilepsiei.

Din păcate însă, scepticismul în ceea ce privește găsirea unui drog unic se menține, așa cum există încă stigmatul bolii.

Cele aproape 17.000 de lucrări referitoare la tratamentul medicamentos al epilepsiilor, publicate în ultimii 10 ani, reprezintă o explozie spectaculoasă a informației și un avantaj asupra unui subiect tot atît de spectaculos.

Una dintre ariile principale ale descoperirilor ultimilor ani, este reprezentată de înțelegerea mecanismelor de acțiune, calităților, efectelor secundare majore, avantajelor și a impactului biologic al antiepilepticelor.

Metodele de tratament și strategiile terapeutice diferă încă astăzi de la o țară la alta, iar lipsa unui consens, face ca diferențele sociale să primeze asupra contextului medical.

Lucrarea de față încearcă, pe baza vastei experiențe a clinicienilor din toată lumea și a cercetărilor din ultimii ani, să sintetizeze pe cît posibil, calitățile terapeutice ale principalelor antiepileptice utilizate la începutul secolului XXI.

Sunt prezentate aici proprietățile farmacocinetice, mecanismele de acțiune, indicațiile de dozare și utilizare a acestui tip de droguri, precum și cîteva schițe ale modalităților de intervenție medicamentoasă a epilepsiilor și sindroamelor epileptice.

Se subliniază și faptul că succesul acestui tip de tratament este cate-

goric condiționat de bolnav pentru că "reacția somatică și cea psihică nu pot fi separate, căci ele țin de reacția unică a organismului".

În triumghiul bolnav - medicament - medic, acesta din urmă joacă un rol fundamental, căci atitudinea lui poate diminua sau spori efectele medicamentului.

Fiind o boală cu impact psihologic și implicații sociale grave, trebuie ca odată diagnosticat, pacientul să fie supus unui tratament nu doar prescris ci și prezentat pentru a fi acceptat.

Epilepsia este o boală de lungă durată, adesea invalidizantă ca și tratamentul, iar medicamentul în acest caz, reprezintă o speranță și o credință.

Această lucrare se dorește a fi pe lângă un ghid practic, ușor de accesat, și o cale de a atrage atenția că epilepsia este o boală care se tratează greu, dar pentru a avea succes trebuie pe lângă atenție și răbdare o bună cunoaștere a capacităților antiepilepticelor.

Să nu uităm că cei care suferă de această boală nu sunt victimele magiei sau a vrăjitoriilor și că speranțele și visele lor, sunt și ale noastre.

Mulțumim firmei Desitin pentru sprijinul acordat la apariția acestei lucrări.

Autorii

Clasificarea crizelor epileptice
a Ligii Internaționale de Combatere a Epilepsiei (ILAE)
- Handbook of Epilepsy Treatment, Blackwell Science 2000

I. Crize parțiale sau focale	<p>A. Crize parțiale simple (fără tulburări ale conștienței)</p> <p>a). Cu semne motorii: focal motorii cu sau fără particularități; versive, posturale, fonatorii</p> <p>b). Cu semne somato - senzoriale sau senzoriale particulare: somatosenzoriale, vizuale, auditive, olfactive, gustative, vertiginoase, halucinații simple (ex. flash luminos, amorțeli, acufene)</p> <p>c). Cu simptome sau semne de tip vegetativ, inclusiv aura epigastrică</p> <p>d). Cu simptome psihice (tulburări ale funcțiilor psihice superioare): disfazie, dismenzie, tulburări cognitive, afective, iluzii, halucinații sistematizate</p> <p>B. Crize parțiale complexe</p> <p>a). Crize cu debut parțial, urmate de tulburări ale conștienței. Crize cu caracter parțial simplu, urmate de tulburări ale conștienței. Crize cu automatisme</p> <p>b). Crize cu tulburări de conștiență de la debut Crize manifestate doar cu tulburări de conștiență Crize cu automatisme</p> <p>C. Crize parțiale cu generalizare secundară (tonico -clonice, tonice sau clonice)</p> <p>a). Crize parțiale simple cu generalizare secundară</p> <p>b). Crize parțiale complexe cu generalizare secundară</p> <p>c). Crize parțiale simple cu evoluție în parțiale complexe cu generalizare secundară</p>
II. Crize generalizate (convulsive și non-convulsive)	<p>A. Crize absență</p> <p>a). Doar cu tulburări de conștiență, cu componente clonice, tonice, atonice, autonome, sau cu automatisme</p> <p>b). Absențe atipice, cu schimbări mai pronunțate de tonus decât cele precedente, cu debut și final lent</p> <p>B. Crize mioclonice</p> <p>C. Crize clonice</p> <p>D. Crize tonice</p> <p>E. Crize tonico-clonice</p> <p>E. Crize atonice (combinații posibile: crize mioclonice cu crize atonice sau tonice cu mioclonice)</p>
III. Crize neclasificate	<p>Crize neclasificate</p>

Clasificarea epilepsiilor și sindroamelor epileptice după ILAE

Handbook of Epilepsy Treatment, Blackwell Science 2000

(continuare)

1. Generalizate

Epilepsii și sindroame idiopatice generalizate cu debut legat de vîrstă (în ordinea vîrstei de debut)

- Convulsiile benigne neonatale familiale
- Convulsiile benigne neonatale
- Epilepsia mioclonică benignă a vîrstei infantile
- Epilepsiile absență ale copilăriei (cunoscută sub numele de picnolepsie)
- Epilepsia absență juvenilă
- Epilepsia mioclonică juvenilă (petit - mal impulsiv)
- Epilepsia de trezire cu crize tonico - clonice
- Alte epilepsii idiopatice
- Epilepsii cu moduri specifice de activare a crizelor

Epilepsii generalizate criptogenice sau simptomatice (în ordinea vîrstei de debut)

- Sindromul West (spasmele infantile)
- Sindromul Lennox - Gastaut (encefalopatia epileptică a copilăriei)
- Epilepsia cu crize mioclonic - astatice
- Epilepsia cu absențe mioclonice

Epilepsii generalizate simptomatice

- Cu etiologie nespecifică
- Epilepsia mioclonică precoce
- Encefalopatia epileptică infantilă precoce cu supresia exploziilor de vîrfuri
- Alte epilepsii simptomatice nedefinite
- Sindroame specifice
- Epilepsii asociate altor boli

2. Epilepsii și sindroame parțiale (localizate sau focale)

Epilepsii focale idiopatice cu debut legat de vîrstă

- Epilepsia benignă cu vîrfuri centrotemporale a copilăriei
- Epilepsia cu paroxisme occipitale a copilăriei
- Epilepsia primară de citire

Epilepsii focale - simptomatice

- Epilepsia partialis continua
- Sindroame cu moduri de activare diferite
- Epilepsiile lobului temporal

Epilepsiile centrale

- Epilepsiile frontale
- Epilepsiile parietale
- Epilepsiile occipitale

Epilepsiile focale criptogenice sau focale

3. Epilepsii și sindroame nedefinite ca focale sau generalizate

Epilepsii manifestate atât cu crize focale cât și cu crize generalizate

Crizele neonatale

Epilepsia infantilă mioclonică severă

Epilepsia cu vîrfuri - unde continue, în timpul somnului cu unde lente

Afazia epileptică dobîndită sau Sindromul Landau - Kleffner

Epilepsii nedefinite ca generalizate sau focale

4. Sindroame speciale

Convulsiile febrile

Crize izolate sau status epilepticus izolat

Crize determinate de evenimente metabolice sau toxice acute datorate unor factori ca alcoolul, medicamentele, eclampsia, hiperglicemia fără cetonemie

Crize asociate stresului, schimbărilor hormonale, suspendării alcoolului sau deprivării de somn

Episoade epileptice izolate, fără prezența unui factor provocator aparent

Capitolul I

FARMACOCINETICA ȘI FARMACODINAMICA ANTIEPILEPTICELOR

Farmacocinetica și farmacodinamica reprezintă “uneltele” folosirii raționale a antiepilepticelor (AE).

Obiectivul principal al farmacocineticii este de a evalua și interpreta cantitativ nivelele serice ale medicamentelor și metabolizilor lor în organism, precum și modificările lor în timp datorită fenomenelor de absorbție, distribuție și eliminare, iar farmacodinamica descrie acțiunile medicamentului la nivelul organelor.

PRINCIPII DE FARMACOCINETICĂ

Parametrii farmacocineticii reflectă concentrația serică a medicamentului în urma unei singure sau a mai multor doze, indiferent de calea de administrare. Cunoașterea lor este necesară în alegerea dozelor optime, deci pentru a nu expune pacienții ineficiențelor terapeutice și riscului recurențelor.

Parametrii farmacocinetici

Parametrii absorbției

Absorbția orală - este un proces care depinde atât de proprietățile farmacologice ale medicamentului, respectiv de formula de prezentare, liposolubilitate, legarea și gradul de ionizare la pH-ul tractului gastro intestinal, cât și de caracteristicile biologice ale persoanei căreia îi sunt administrate.

O absorbție bună este necesară pentru instalarea unui efect rapid și este mai puțin importantă în terapia de durată, care accentuează fluctuațiile de concentrație.

Astfel, preparatele sub formă de soluții sunt mult mai repede absorbite decât tabletele sau capsulele.

Ideal ar fi ca fiecare antiepileptic să poată fi administrat parenteral sau intravenos, în formule cu eliberare prelungită sau “retard”, utile în tratamentul de lungă durată.

Trecerea medicamentului din tractul gastro intestinal în plasmă este un proces pasiv pentru majoritatea antiepilepticelor și depinde de liposolubilitatea sa, de gradientul de concentrație de-a lungul membranelor, precum și de aria și timpul de contact cu suprafața de absorbție.

Formulele enterice cu peliculă protectoare, respectiv cu eliberare

prolongată (ex. acidul valproic), nu se absorb înainte de a traversa intestinul subțire, dar odată dizolvată pelicula gastro-rezistentă, absorbția preparatului va avea loc rapid. Astfel, curba de concentrație va releva o absorbție întârziată, dar promptă, iar concentrația serică diurnă cea mai scăzută va fi atinsă în timpul amiezii, nu dimineața, și face ca preparatul în această formulă să fie benefic în terapia de durată.

Pentru optimizarea administrării formelor orale este necesară cunoașterea constantei de absorbție **pka**, adică pH-ul la care are loc ionizarea maximă a medicamentului.

Fenomenul este exprimat prin ecuația **pH=pka + Log (ionizare / medicament total)** și arată concentrația de medicament disponibil pentru absorbție în tractul gastro intestinal, la diferite valori ale pH-ului.

Biodisponibilitatea

Biodisponibilitatea reprezintă calea parcursă de medicament, sau transformările suferite de acesta, ori partea absorbită dintr-o doză orală disponibilă în același timp pentru folosirea sa de către organism.

Biodisponibilitatea unui medicament în urma administrării sale intravenoase este de 100% sau de 1,0.

Biodisponibilitatea absolută se poate aprecia comparând absorbția unui preparat administrat intravenos (i. v.) cu a unuia administrat oral, intramuscular, rectal, etc.

Dacă preparatul nu poate fi administrat i.v., atunci poate fi evaluată doar biodisponibilitatea relativă a medicamentului.

Pentru a determina, de exemplu, biodisponibilitatea acidului valproic, trebuie să calculăm cantitatea de medicament absorbită după administrarea orală în soluție, a tabletelor cu peliculă protectoare și a supozitoarelor.

Biodisponibilitatea va fi aceeași pentru toate cele trei formule farmaceutice, diferită va fi doar rata absorbției.

Biodisponibilitatea orală poate fi alterată de factori ca vârsta, sexul, sau ingestia de alimente.

Dozele mari pot, de asemenea, reduce biodisponibilitatea după atingerea nivelelor de saturație, fiind necesar un sistem activ de absorbție, respectiv o mobilizare sporită a motilității membranei celulare (ex. gabapentina). La rîndul sau mobilitatea membranei celulare poate fi redusă în cazul unor boli ale tractului gastrointestinal, sau în stările acute.

Interacțiunile dintre alte remedii farmacologice și antiepileptice, vor duce, de asemenea, la o scădere a fenomenului de absorbție a acestora din urmă (ex. fenitoina cu antacidele). De aceea, în cazul a două sau mai multe medicamente cu potențial ridicat de interacțiune, se indică administrarea lor la interval de câteva ore.

Tab. 1 Biodisponibilitatea principalelor antiepileptice
Handbook of Epilepsy Treatment, Blackwell Science 2000

Medicamentul	Biodisponibilitatea orală
Carbamazepină	75-85%
Clobazam	90%
Clonazepam	>80%
Ethosuximid	< 100%
Felbamat	90%
Gabapentin	60%
Lamotrigin	<100%
Levetiracetam	<100%
Oxacarbazepin	<100%
Fenobarbital	80-100%
Fenitoină	95%
Primidonă	< 100%
Tiagabin	96%
Topiramata	<100%
Valproat	<100%
Vigabatrin	< 100%

T_{max} sau timpul necesar pentru atingerea nivelelor serice stabile (steady state) după ingestia orală a medicamentelor, reflectă balanța dintre absorbție, distribuție și eliminare, mai exact momentul în care eliminarea este superioară absorbției.

După administrarea repetată a unui antiepileptic, **T_{max}** se scurtează (comparativ cu T_{max} mai mare după o doză unică) ca rezultat al unor concentrații tisulare mari.

Tab.2 Timpul necesar pentru atingerea nivelelor serice maxime
Handbook of Epilepsy Treatment, Blackwell Science 2000

Medicamentul	T _{max}
Carbamazepină	4-8 h
Clobazam	1.4h
Clonazepam	1-4h
Ethosuximid	4h
Felbamat	1-4h
Gabapentin	2-4h
Lamotrigin	1-3h
Levetiracetam	0.6-1.3h
Oxacarbazepin	4-5h
Fenobarbital	1-3h (variabil)
Fenitoină	8-12h
Primidonă	3h
Tiagabin	1h
Topiramata	2h
Valproat	1-8h (în dependență de formulă)
Vigabatrin	2h

Influența diferitelor formule de administrare asupra indicilor farmacocinetici

Formulele generice

Forma generică a unui medicament trebuie să aibă în principiu o biodisponibilitate similară cu cea a compusului de bază.

Doar în cazul fenitoinii, formele generice pot crea probleme la nivele apropiate celor de saturație, ceea ce face necesară monitorizarea concentrațiilor serice pentru ajustarea dozelor.

Formulele cu eliberare prolongată

În general, absorbția antiepilepticilor standard este relativ rapidă. Formulele modificate se folosesc pentru încetinirea absorbției, prelungirea efectului sau pentru a produce fluctuații ale nivelului seric.

Formulele cu eliberare lentă sau prolongată cu peliculă protectoare, insolubilă în acid, permit incapsularea unor particule mai mari de substanță activă și asigurarea unei matrice mai sigure. Biodisponibilitatea acestor medicamente diferă însă de cea a preparatului de bază. Avem ca exemplu forma cu eliberare prolongată a carbamazepinei, care este cu 30% mai puțin biodisponibilă decât forma standard.

Formulele pentru administrare rectală

Administrarea rectală este utilizată pentru cazurile de urgență, preparatul fiind bine absorbit la acest nivel. Sunt folosite soluțiile care se absorb mai rapid și supozitoarele cu bază lipidică. Ca exemplu avem diazepamul în soluție rectală (foarte des utilizat în convulsiile febrile) și în supozitoare cerate.

Administrarea parenterală este posibilă doar pentru câteva antiepileptice și numai în cazurile de urgență. Astfel, calea intravenoasă este folosită pentru unele formule proiectate special în scopul prevenirii fenomenelor tromboflebitice, sau a altor complicații locale (ex. Diazemulus pentru Diazepam și Phosphenitoin pentru Fenitoină).

Pentru injectare intramusculară sunt folosite doar Fenobarbitalul și Midazolamul, deoarece altele (ex. Fenitoina), se cristalizează la pH-ul tisular și produc necroză locală.

Parametrii distribuției

Odată pătruns în sânge, medicamentul (indiferent de modul de administrare), difuzează în fluidele organice și țesuturi, pînă la atingerea unei concentrații echilibrate.

Distribuția medicamentului este un fenomen de transfer pasiv de-a lungul membranelor celulare, de aceea preparatele liposolubile pot penetra și bariera hemato - encefalică, ale cărei joncțiuni intercelulare sunt extrem de strînse. Există cazuri în care lipidele tisulare concurează cu antiepilepticele liposolubile pentru penetrarea acestei bariere.

Distribuția unor preparate mai puțin liposolubile depinde de fluxul sanguin spre un anumit organ, așa cum este cazul fenobarbitalului, care se administrează intravenos în timpul statusului epileptic, pentru a fi distribuit rapid la nivelul creierului.

Cantitatea de medicament disponibil pentru distribuție reprezintă fracția sa liberă, nelegată de proteinele plasmatică, care este întotdeauna mai mică decît concentrația serică totală.

Valoarea distribuției se exprimă prin volumul de distribuție (**Vd**), a cărui valoare ipotetică se calculează în funcție de concentrația plasmatică a medicamentului într-o unitate de volum.

Astfel, **Vd** poate fi definit drept volumul de lichid necesar pentru dizolvarea unui medicament, în dependență de concentrația plasmatică a acestuia.

Astfel, dacă valoarea **Vd** pentru un medicament ce se conține în sânge este de 0,005 l / kg, (adică 5% din volumul corporal), atunci distribuția extracelulară va fi de 0,15 l / kg, iar distribuția în toate lichidele corporale de 0,5 l / kg.

Mărirea **Vd** implică o creștere a distribuției tisulare, în consecință un risc sporit de acumulare a preparatului. Pentru persoanele obeze se recomandă raportarea **Vd** la greutatea corporală ideală.

Vd este un indice teoretic, iar valoarea sa este relativă, deoarece presupune existența unor concentrații egale în toate compartimentele, adică o distribuție uniformă.

Vd poate fi folosit pentru estimarea nivelului plasmatic maxim al unui preparat, după administrarea unei doze inițiale. Altfel spus, reprezintă relația dintre doza prescrisă și concentrația plasmatică așteptată.

Tab.3 Volumul de distribuție al principalelor antiepileptice
Handbook of Epilepsy Treatment, Blackwell Science 2000

Medicamentul	Volum de distribuție (l/kg)
Carbamazepină	0.8-1.2
Clobazam	-
Clonazepam	2.0
Ethosuximid	0.65
Felbamat	0.75
Gabapentin	0.9
Lamotrigin	0.9-1.3
Levetiracetam	0.5-0.7
Oxcarbazepin	0.3-0.8
Fenobarbital	0.42-0.75
Fenitoină	0.5-0.8
Primidonă	0.6-1.0
Tiagabin	1.0
Topiramat	0.6-1.0
Valproat	0.1-0.4
Vigabatrin	0.8

Nivelul seric total se referă la concentrația plasmatică totală a medicamentului, adică la suma fracțiilor sale legate și nelegate.

Nivelul seric liber se referă la fracțiile nelegate de medicament, disponibile pentru distribuție.

Legarea cu proteinele serice reprezintă procesul de legare chimică a medicamentului cu totalul de proteine plasmatică, proces ce poate fi alterat în bolile renale sau hepatice, la persoanele vârstnice, ori în cazurile de interacțiuni medicamentoase.

Biotransformarea

Concomitent pătrunderii antiepilepticului în sânge, are loc și procesul de eliminare prin biotransformare enzimatică la nivelul ficatului, direct prin rinichi, ori pe ambele căi.

Rata eliminării este importantă din punct de vedere clinic deoarece determină:

1. Valoarea dozei la care concentrația preparatului începe să scadă, odată cu încheierea completă a procesului de absorbție.
2. Valoarea la care medicamentul respectiv trebuie înlocuit, iar concentrația obținută trebuie menținută.

Cele mai multe antiepileptice sunt metabolizate în ficat, cu ajutorul unui sistem de enzime microzomale, în două faze.

În prima fază are loc un proces de oxidare, reducere sau hidroxilare, cu ajutorul citocrom oxidazei P 450, din care rezultă metaboliți mai puțin biologic activi (ex. fenobarbitalul din primidonă sau dismetilclobazamul din carbamazepină).

Valproatul nu urmează o cale de metabolizare microzomală, ci folosește pentru proces un sistem enzimatic reprezentat de monoaminoxidază.

În faza a doua, metaboliții rezultați sunt conjugați printr-un mecanism de glucuronidare, rezultând un produs biologic inert, ușor de excretat. Calea de eliminare a antiepilepticelor este mai degrabă un proces de biotransformare decât unul de excreție.

Cinetica biotransformării

Cinetica de eliminare liniară

Cele mai multe medicamente se elimină urmînd o cinetică liniară, ceea ce înseamnă că toate procesele implicate se desfășoară în mod proporțional.

De exemplu, numărul moleculelor de medicament care circulă prin ficat sau rinichi este de două ori mai mare decât al celor din sînge (20 mg/ml pentru ficat și, respectiv, 10 mg/ml pentru rinichi). Ceea ce înseamnă că, de două ori mai multe molecule de medicament vor fi metabolizate într-o unitate de timp de către enzimele hepatice, decât filtrate de glomerulii renali (ex. 20 mg/ml comparativ cu 10 mg/ml).

Medicamentele a căror relație dintre doză și nivelul seric este liniară, se supun unei cinetici de ordinul întâi.

Un parametru al cineticii de saturație îl reprezintă constanta Michaelis, care reflectă afinitatea legăturilor dintre enzime și moleculele de antiepileptic.

Deși constanta de eliminare este unul dintre parametrii farmacocinetici de bază, indicele ce relevă perioada de înjumătățire este mai util deoarece ajută la determinarea:

1. timpului în care concentrația scade la jumătate;
2. frecvenței administrării unui AE în cadrul unui tratament de lungă durată (dacă este posibil, o dată la fiecare perioadă de înjumătățire);
3. timpului necesar pentru obținerea concentrațiilor stabile, dacă antiepilepticul se administrează în doze constante.

Tab.4 Biotransformarea și excreția antiepilepticelor
Handbook of Epilepsy Treatment, Blackwell Science 2000

Medicament	Metabolism și excreție
Carbamazepină	1.Epoxidare hepatică urmată de conjugare
Clobazam	2.Epoxidare hepatică urmată de conjugare
Clonazepam	3.Reducere hepatică și acetilare
Ethosuximid	4.Oxidare hepatică și conjugare
Felbamat	5.Hidroxilare hepatică și conjugare (60%), excreție renală ne-schimbată (40%)
Gabapentin	6.Excreție renală fără metabolizare
Lamotrigin	7.Glucuronidare hepatică
Levetiracetam	8.Hidroliză sangvină parțială-rezultat, compuși inactivi
Oxcarbazepin	9.Hidroxilare hepatică și conjugare
Fenobarbital	10.Oxidare hepatică, glucozidare și hidroxilare, apoi conjugare
Fenitoină	11.Oxidare hepatică, glucozidare și hidroxilare, apoi conjugare
Primidonă	12.Metabolizare în fenobarbital și fenilmetilmelanamid
Tiagabin	13. Oxidare hepatică și conjugare
Topiramat	14. Excreție renală fără metabolizare (o mare parte din medicament)
Valproat	15.Oxidare hepatică și conjugare
Vigabatrin	16.Excreție renală fără metabolizare

Cinetica de eliminare non - liniară

După cum s-a menționat anterior, la o concentrație de 20 mg/ml, într-o unitate de timp prin ficat vor circula de două ori mai multe molecule de medicament și de două ori mai multe molecule se vor supune biotransformării enzimatică decît la o concentrație de 10 mg/ml.

Atunci cînd enzimele implicate în aceste procese nu sunt saturate, ele continuă să se lege de moleculele adiționale ale antiepilepticului.

În cazul în care concentrațiile serice ating nivele ce depășesc capacitatea de metabolizare a sistemelor enzimatice, viteza de metabolizare nu va crește, iar eliminarea și timpul de înjumătățire vor fi dependente de doză.

Astfel, mici creșteri ale dozei vor atrage după sine mărimi neprevăzute ale nivelurilor plasmaticice și implicit a efectului biologic.

Acești parametri pot fi traduși într-un limbaj clinic mai simplu astfel: orice pacient dispune de un anumit set de enzime hepatice care se saturează progresiv, odată cu creșterea concentrației de medicament. Viteza maximă de reacție a pacientului este atinsă atunci când toate enzimele funcționează la întreaga lor capacitate.

Viteza maximă (V_{max}) de reacție nu este un indice abstract și poate fi exprimat în mg/zi.

La adulți valoarea V_{max} este de 8 mg/zi, indicînd de exemplu, că ficatul unui pacient cu masa corporală de 70 de kg nu poate metaboliza mai mult de 560 mg de fenitoină în 24 de ore. Dacă acest pacient va lua mai mult de 600 mg/zi, la fiecare administrare se va mări rata de eliminare, ducînd la acumularea a cel puțin 40 mg sau 0,57 mg/kg.

Concentrațiile stabile (steady state)

La administrarea zilnică a unei doze de antiepileptic nivelul său plasmatic va fi inițial scăzut, cantitatea eliminată într-o zi va fi mai mică decît doza administrată, iar concentrația sa va crește.

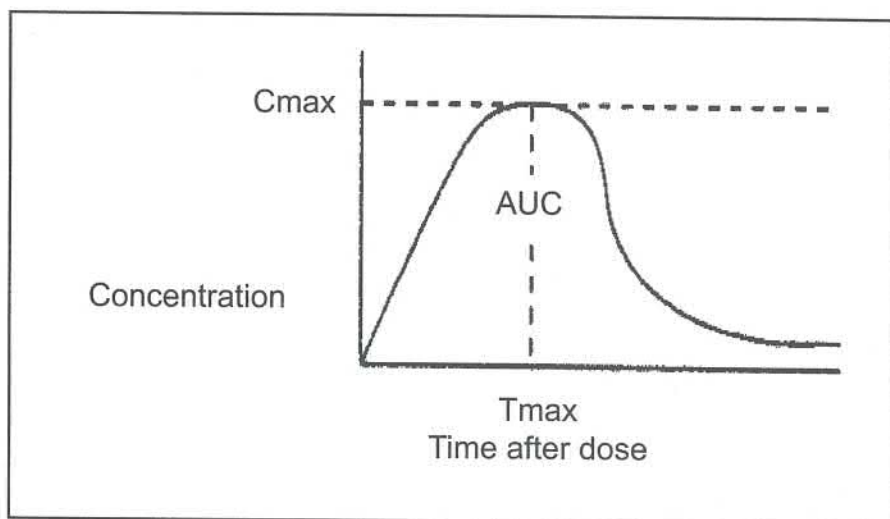
Creșterea concentrației va fi concomitentă cu eliminarea pînă la atingerea unei concentrații plasmaticice finale, de menținere sau stabilizată în platou, care reprezintă concentrația stabilă sau steady state. Altfel spus, cînd cantitatea administrată devine egală cu cea eliminată într-o unitate de timp, atunci se realizează nivelul de echilibru sau steady state.

În practică **steady state** sau **concentrația stabilă** este importantă pentru monitorizarea terapeutică, mai ales în tratamentul de lungă durată.

Administrarea intravenoasă a unei doze unice de antiepileptic realizează instantaneu o concentrație maximă care va scade lent, datorită proceselor de distribuție tisulară și epurare.

Dacă substanța se administrează pe altă cale, atunci intervine procesul de absorbție. Dacă acesta are loc rapid, atunci concentrațiile maxime se vor atinge la fel de repede ca în cazul infuziei intravenoase. În cazul administrării repetate, dacă intervalul dintre doze este mare sau epurarea va avea loc rapid, atunci substanța va dispărea din sînge pînă la următoarea doză.

Dacă intervalul dintre doze este mic, iar epurarea se face lent, atunci preparatul se va acumula în sânge. În acest caz, ritmul de acumulare va scade progresiv, deoarece cantitatea epurată este proporțională cu cea acumulată.



Excreția

Cele mai multe dintre antiepileptice sunt excretate după metabolizare pe cale renală, acesta fiind un proces activ, dependent de concentrație. Bolile renale încetinesc sau alterează procesul de excreție, ceea ce favorizează acumularea preparatului.

Unele antiepileptice sunt excretate fără a fi metabolizate (ex. gabapentina) majoritatea însă, sunt eliminate sub formă de metaboliți conjugați după o biotransformare hepatică anterioară. Antiepilepticele administrate prin inhalare (în statusul epileptic) pot fi eliminate prin respirație, altele prin lacrimi sau prin laptele matern.

Timpul de înjumătățire ($T_{1/2}$) este timpul în care concentrația de medicament din plasmă scade la jumătate și depinde de clearance-ul plasmatic și de volumul de distribuție. Poate fi influențat de interacțiunile medicamentoase și variază de la un individ la altul.

Cunoașterea valorilor $T_{1/2}$ este necesară pentru a afla timpul în care se realizează concentrația în platou prin acumularea treptată a preparatului, în condițiile administrării sale repetate, deci pentru stabilirea dozelor și a intervalului dintre ele.

Tab.5 Perioada de înjumătățire ($T_{1/2}$)
Handbook of Epilepsy Treatment, Blackwell Science 2000

Medicament	Timpul de înjumătățire în ore
Carbamazepină	5-26
Globazam	10-50
Clonazepam	20-80
Ethosuximid	30-60
Felbamat	20 (13-30 la pacienți tratați cu enzimoinductori)
Gabapentin	5-9
Lamotrigin	30 (în monoterapie); 15 (comedicație); 60 (comedicație cu valproat)
Levetiracetam	6-8
Oxcarbazepin	8-10
Fenobarbital	75-120
Fenitoină	7-42 (în medie 20 în dependență de nivelul plasmatic)
Primidonă	5-18; 75-120 (derivații de fenobarbital)
Tiagabin	3.8-4.
Topiramat	18-23
Valproat	4-12 (în dependență de comedicație)
Vigabatrin	4-7

Eliminarea prin urină a fracțiilor neconjugate de antiepileptic ($F_u(x)$) se evaluează pentru șapte perioade de înjumătățire, cu ajutorul probelor de urină, iar proporția de medicament nelegat demonstrează contribuția renală la eliminarea totală a preparatului. Dacă valoarea acestui indice este mare, atunci se atestă prezența unui deficit renal care va impune scăderea dozelor.

Dacă valoarea este micșorată, înseamnă ca funcția renală nu influențează cinetica medicamentului.

Clearance-ul este unul din indicii cei mai relevanți ai terapiei de durată cu antiepileptice. El reprezintă cantitatea excretată de medicament sau volumul de plasmă epurat într-o unitate de timp. Acest parametru justifică necesitatea menținerii unei doze atunci când nivelul plasmatic obținut este cel dorit.

Tab.6 Clearance-ul plasmatic al antiepilepticelor
Handbook of Epilepsy Treatment, Blackwell Science 2000

Medicament	Clearance
Carbamazepină	0.133
Clonazepam	0.09
Ethosuximid	0.010-0.015
Felbamat	0.27-0.032
Gabapentin	0.120-0.130
Lamotrigin	0.044-0.084
Levetiracetam	0.6 ml/min/kg
Fenobarbital	0.006-0.009 L/kg/h
Fenitoină	0.003-0.02 L/kg/h
Primidonă	0.006-0.009 L/kg/h
Tiagabin	12.8 L/h
Topiramat	0.022-0.036 L/kg/h
Valproat	0.010-0.115 L/kg/h
Vigabatrin	0.102—0.114 L/kg/h

Nivelele serice

Atingerea steady state reflectă raportul dintre concentrația plasmatică, cerebrală și tisulară a unui antiepileptic. Așa cum am mai spus, aceasta este o balanță între nivelele plasmatică și efectele terapeutice, care se pot însă modifica datorită variațiilor biologice. Cu toate acestea, nu depășesc niciodată nivelele statistice, numite și nivele terapeutice, ținte terapeutice sau valori optime.

În practică ele se pot evalua cu ajutorul unor teste speciale, care trebuie bine interpretate și utilizate.

Tab.7 Limitele terapeutice ale antiepilepticilor
Handbook of Epilepsy Treatment, Blackwell Science 2000

Medicament	Limite terapeutice ($\mu\text{mol/L}$)
Carbamazepină	20-50
Ethosuximid	300-700
Felbamat	200-460
Lamotrigin	4-60
Oxcarbazezin	50-125
Fenobarbital	40-170
Fenitoină	40-80
Primidonă	60; 40-170, pt. Derivați
Topiramet	6-74
Valproat	300-600

Tab.8 Factori ce alterează valorile nivelelor serice ale antiepilepticilor
Handbook of Epilepsy Treatment, Blackwell Science

Antiepilepticul
Structura chimică
Formula de prezentare
Interacțiunile medicamentoase
Momentul decelării probei de sînge și orarul administrării AE
Pacientul
Factorii constituționali / genetici (vîrstă, sex)
Absorbția influențată de ingestia de alimente sau de bolile aparatului gastro-intestinal
Metabolismul modificat de bolile hepatice sau de starea enzimelor microzomale
Distribuția alterată de proteinele serice, statusul nutrițional, greutatea corporală, sarcină
Excreția modificată de bolile renale

Tab.9 Termeni farmacocinetici

ABSORBȚIA	Pasajul medicamentului de la locul de administrare pînă în compartimentul plasmatic
BIODISPONIBILITATEA	O cantitate relativă din doza administrată ce pătrunde în circulația sistemică.
VOLUM DE DISTRIBUȚIE	Volumul (ipotetic) de fluid necesar pentru a dizolva cantitatea totală de medicament necesară pentru atingerea unei concentrații similare cu cea sangvină. Reprezintă mai mult un volum aparent decît unul real, în general mai mare pentru preparatele cu capacități mari de legare cu proteinele plasmatiche și mic pentru cele cu proprietăți de legare reduse. Este exprimat în unități de volum - ml sau l.
TIMPUL DE ÎNJUMĂTĂȚIRE PRIN ELIMINARE	Reprezintă timpul necesar pentru eliminarea unei jumătăți dintr-o doză administrată după ce distribuția ei a avut loc. Este exprimat în unități de timp - minute sau ore.
CLEARANCE	Este indexul de eliminare a unui medicament din circulația sistemică; reprezintă volumul de plasmă în care preparatul este eliminat într-o unitate de timp. Este exprimat în unități de volum și poate fi corectat în funcție de masa corporală.

Capitolul II

INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE

Interacțiunile farmacocinetice

Monoterapia este eficientă în crizele epileptice primare, obținându-se astfel un control al maladiei la aproximativ 70% din pacienți. Deși acest model terapeutic este o regulă pentru debutul tratamentului, 10-15% din pacienți sunt mai bine controlați prin terapie combinată, adică prin administrarea a două sau mai multe medicamente.

Pacienții cu epilepsie persistentă, necesită în mod special politerapie prin administrarea mai multor antiepileptice, în funcție de tipul crizelor.

În majoritatea cazurilor, după o perioadă îndelungată de tratament se semnalează interacțiuni medicamentoase ce constau în modularea efectului unui medicament de către un altul, la administrarea lor concomitentă.

Aceste interacțiuni au fost semnalate după apariția unor modificări în tabloul clinic al pacientului, în urma adăugării sau suspendării preparatelor din schema de tratament. Astfel de interacțiuni sunt posibile nu numai între antiepileptice, dar și între acestea și alte grupe de remedii folosite în tratamentul unor afecțiuni asociate.

Interacțiunile pot fi divizate în două categorii:

1. Farmacocinetice (corelate cu absorbția, legarea cu proteinele plasmatice, metabolismul hepatic, inhibiția, inducția, eliminarea și excreția).
2. Farmacodinamice (efectele sinergice și antagoniste ale preparatelor în raport cu tipurile de receptori).

Interacțiunile de tip farmacocinetic alterează metabolizarea hepatică și legarea cu proteinele plasmatică, fiind posibilă apariția fenomenului de inhibiție, ce presupune sinteza unor noi enzime. Astfel, în lipsa altor metaboliți activi, se intensifică metabolismul medicamentului, se reduce concentrația serică și se atenuează efectele farmacologice.

Inhibiția este un alt efect al interacțiunilor și rezultă din "competiția" dintre medicamentul activat și enzime, comparativ cu **inducția** care presupune o majorare a producției de enzime.

Enzimele metabolizante sunt de mai multe tipuri și au cel puțin 15 forme de citocrom P450 (electronul terminal al acestui sistem), ceea ce vorbește despre faptul că interacțiunile la acest nivel pot apărea doar dacă ambele medicamente utilizate se leagă cu locurile activate ale aceleiași forme enzimatică.

Interacțiuni între antiepileptice

Politerapia cu două antiepileptice poate controla crizele în proporție de 10 -15%. Deși sunt puține relatări științifice referitor la combinațiile adecvate ale antiepilepticelor, există totuși câteva folosite pe larg:

- Valproat (VPA) + Ethosuximid (ESM), care se consideră a fi una dintre cele mai eficiente în controlul absențelor atipice refractare la tratament cu alte AE;

- Carbamazepină (CBZ) + Valproat (VPA)

- Lamotrigin (LTG) + Valproat (VPA).

Unii autori au demonstrat că pacienții cu crize parțiale sau generalizate care nu răspund adecvat unei terapii combinate Carbamazepină (CBZ) +Fenobarbital (PB) + Fenitoină (PHT), pot fi tratați cu combinații de felul;

CBZ + PHT; CBZ + VGB și pentru crizele generalizate VGB + LTG deoarece primul preparat facilitează transmisia GABA-ergică, iar al doilea reduce efectele excitatorii ale glutamatului.

Interacțiunile farmacodinamice dintre VPA + PB se manifestă prin potențarea unor efecte adverse, pînă la apariția stuporului și comei, iar combinația VPA + LTG favorizează apariția tremorului.

Utilizarea antiepilepticelor în combinații poate afecta funcțiile cognitive, fapt ce poate fi evitat, prin folosirea aceluiași preparate în monoterapie.

Rata malformațiilor congenitale la copiii născuți din mame cu epilepsie tratate cu AE, constituie 2%, incidența lor crescînd proporțional cu numărul de antiepileptice administrate în primul trimestru de sarcină. Mecanismul teratogenezei are la bază producerea unor metaboliți reactivi intermediari.

**Tab. 10 INTERACȚIUNILE FARMACOCINETICE DINTRE DIFERITE
ANTIEPILEPTICE**

	Levels of Antiepileptic Drug Affected								
	PHT	CBZ	VPA	PB	CLB	LTG	TGB	TPM	FBM
PHT	—	↓CBZ;↑10,11-epoxide	Total↓; free↑	↓or no change	Rarely↑N-D-CLB ↑	↓	↓	↓	↓
CBZ	↑or↓	↓	↓	↑or↓	—	↓	↓	↓	↓
VPA	Total↓; free ↑	↑10,11-epoxide	—	↑	—	↑	—	—	↑
PB	↑or↓	↓ CBZ;↑ 10,11-epoxide	↓	—	—	↓	↓	↓	—
CLB	Rarely ↑	—	Rarely ↑	—	—	—	—	—	—
VGB	20% ↓	—	—	—	—	—	—	—	—
FBM	↑	↓ CBZ;↑ 10,11-epoxide	↑	—	—	—	—	—	—

Interacțiuni ale antiepilepticelor cu alte medicamente

Majoritatea interacțiunilor cinetice se referă la inhibiția sau inducția biotransformării enzimatică a antiepilepticelor. Inductorii antiepileptici ce micșorează concentrația altor agenți medicamentoși sunt fenitoina, fenobarbitalul, primidona și carbamazepina. Aceleași medicamente au efect inductor asupra metabolismului carbamazepinei și valproatului. Carbamazepina își poate induce și propriul său metabolism (acțiune autoinductoare) fiind în același timp inductor al metabolismului valproatului și inhibitor ocazional al fenitoinii.

Conversia primidonei în fenobarbital este accelerată de fenitoină și carbamazepină, iar valproatul inhibă metabolismul fenobarbitalului, ethosuximidului și al epoxidului de carbamazepină.

Antiepilepticele acționează inductor asupra altor preparate, diminuându-le concentrația.

Cele mai des întâlnite sunt interacțiunile cu anticoagulantele, contraceptivele și steroizii, datorită folosirii lor frecvente.

Acțiunea altor remedii asupra antiepilepticelor este, de obicei, de tip inhibitor și are ca rezultat apariția efectelor toxice.

Un alt tip de interacțiune farmacocinetică nu este legată de activitatea sistemului enzimatic, ci constă în înlocuirea proteinelor serice. În rezultat are loc creșterea fracției libere de medicament. Astfel, concentrația cerebrală poate fi proporțională cu cea serică.

Fracția liberă a unui medicament poate fi modificată în rezultatul înlocuirii din legăturile sale cu proteinele serice de către alt preparat, mai ales la copii, bătrâni și gravide, sau la pacienții cu hipoalbuminemie.

De exemplu, fracția serică liberă a fenitoinii este în mod normal de 10% (0,1), restul de 90% legându-se cu proteinele serice.

Se menționează mai des interacțiunea antiepilepticelor cu antihistaminicele, alcoolul și fenotiazidele, datorită efectului inhibitor asupra sistemului nervos central. Asocierea neurolepticelor și antidepresanților cu antiepilepticele poate duce la diminuarea pragului de declanșare a acceselor, precum și la exacerbarea frecvenței apariției lor.

Interacțiunea antiepilepticelor cu alcoolul nu este elucidată, deși se știe că atât abuzul cât și suspendarea pot accentua, în cazuri individuale, crizele epileptice.

Simptome de intoxicație, cum ar fi confuzia, dezorientarea, somnolența și ataxia, însoțite de tremor, hiperreflexie și alte tulburări ale funcțiilor cerebrale, au fost semnalate la unii pacienți tratați cu carbamazepină sau fenitoină în combinație cu litiul.

La pacienții epileptici aflați sub tratament antiepileptic de durată este posibilă uneori o absență a răspunsului adecvat la unii agenți farmacologici, ca blocantele neuromusculare (atracurium, metocurin, pancuronium), precum și la diureticele de tipul furosemidului.

Tab.11. Inhibitori și inductori enzimatici non-antiepileptici

Inhibitori enzimatici non - antiepileptici	Inductori enzimatici non - antiepileptici
Alopurinol, Amiodaronă, Thioridazin, Verapamil, Warfarin, Chloralhydrat, Danazol, Chloramfenicol, Cimetidin, Miconazol, Contraceptive orale, Oxyphenbutazon, Phenylbutazon, Propanolol, Diltiazem, Disulfiram, Metronidazol, Imipramin, Eritromicin, Isoniazid, Ketoconazol, Sulfonamide Metoprolol	Alcool, Dichloralphenazone, Gluteimid Griseofulvină, Marijuana, Rifampicină Nicotină, Meprobamat, Spironolactonă

Tab.12 Efectele altor remedii farmacologice asupra antiepilepticelor

Acid acetilsalicilic	↓PHT ↑VPA
Amiodaronă Anticoagulante Azopropazon	↑PHT
Antacide Diazoxid Oxacilină	↓PHT absorbție
Cloramfenicol Clorpromazin Cimetidină Dicumarol Disulfiran Eritromicină Acid folic Isoniazidă Miconazol Fenilbutazon Propoxifen Piridixin Sulfonamide Tioridazin Tolbutamid Viloxazin	↑PHT ↓PB ↓VPA ↑PHT ↑CBZ sau OCBZ ↑CZP ↓PB ↑PHT ↑CBZ ↓PHT ↓PB ↑PHT ↑PRM ↑CBZ ↑ESM ↓PB ↑PHT ↑PB ↑CBZ ↓PB ↑PHT ↓PHT ↑CBZ

Interacțiunile farmacodinamice

Interacțiunile farmacodinamice sunt acelea în care acțiunea antiepilepticului este alterată, prin interferența altor remedii asupra receptorilor comuni ai sistemelor enzimaticice, sau prin acțiunea independentă a două procese diferite, cum ar fi neurotransmisia excitatorie și inhibitorie.

Cînd două sau mai multe antiepileptice sunt administrate concomitent, este important a se ține seama de interacțiunile lor farmacodinamice, deoarece ele verifică justetea acelei combinații.

Cînd două antiepileptice sunt administrate simultan, efectul lor combinat poate fi aditiv (egal cu suma efectelor individuale) sau infra-aditiv.

Un efect supra aditiv nu este suficient pentru a face combinația de antiepileptice mai eficientă, deoarece depășirea dozei limită a unui AE favorizează apariția efectelor neurotoxice.

Dacă interacțiunea supra aditivă este neurotoxică, atunci protecția anticonvulsivantă prin combinarea dozelor maxime tolerabile nu va fi adecvată. Se preferă în acest caz administrarea în doze maxime a antiepilepticului, ca monoterapie.

Conform părerii majoritare a clinicienilor, interacțiunile farmacodinamice sunt preponderent aditive.

Tab.13 Sumarul interacțiunilor farmacodinamice între diferite AE

PERECHI DE AE	INTERACȚIUNI	
	ANTIEPILEPTIC	NEUROTOXIC
PHT – PB	Aditiv	Infra aditiv
PHT – CBZ	Aditiv	Aditiv
CBZ – PB	Aditiv	Aditiv
VPA – ESM	Aditiv	Infra aditiv
VPA – PB	Aditiv	Aditiv
VPA – CBZ	Aditiv	Infra aditiv
VPA – PHT	Supra aditiv	Aditiv
CBZ – CBZ - E	Aditiv	Aditiv
PRM – PB	Supra aditiv	Infra aditiv
PB - PEMA	Supra aditiv	Supra aditiv

În general atît interacțiunile cu caracter aditiv cît și cele supra aditive sunt neurotoxice. De aceea, mai multe antiepileptice pot fi indicate concomitent în condițiile în care efectele secundare scontate sunt minime și dacă potențialul de protecție împotriva crizelor este foarte ridicat prin comparație cu monoterapia cu aceleași antiepileptice.

Astfel, doar cîteva combinații de antiepileptice sunt potențial superioare monoterapiei, sau cel puțin echivalente acestuia: VPA - ESM, VPA - CBZ, VPA - PHT.

Două antiepileptice pot fi uneori mai eficiente decît unul singur, în special la pacienții cu crize combinate, care pot răspunde favorabil la doi agenți antiepileptici diferiți.

Concluzie

Utilizarea pe larg a combinațiilor de antiepileptice, sau concomitent cu alte medicamente folosite în tratamentul bolilor asociate, favorizează dezvoltarea interacțiunilor farmacocinetice.

Din punct de vedere clinic, sunt favorabile doar cîteva interacțiuni de acest fel, de aceea ele ar trebui știute de către practicieni.

Este importantă, de asemenea, și cunoașterea tipului de interacțiune pentru a putea modifica dozele în funcție de necesități și pentru a preveni dezvoltarea efectelor toxice.

Monitorizarea concentrațiilor serice este necesară și utilă în timpul terapiei combinate sau cînd se impune suspendarea unui medicament.

A se reține faptul că interacțiunile farmacocinetice sunt întotdeauna în detrimentul pacientului.

Capitolul III

NEUROFARMACOLOGIA MEDICAȚIEI ANTIEPILEPTICE MECANISME DE ACȚIUNE

Din cauza înțelegerii insuficiente a proceselor fiziopatologice ale epilepsiei, mecanismele și locul de acțiune al antiepilepticilor nu sunt nici ele pe deplin elucidate.

În acest capitol se vor descrie acțiunile la nivel celular și molecular ale celor mai frecvent folosite antiepileptice.

Mecanismele celulare ale declanșării epilepsiei sunt de două tipuri: prin alterarea proprietăților intrinseci ale membranei cu apariția anomaliilor conductanței ionice și prin alterarea funcțiilor sinaptice, manifestate prin creșterea transmisiei excitatorii sau prin insuficiența acțiunilor inhibitorii. Preparatele antiepileptice au fost clasificate în funcție de implicarea lor în aceste tipuri de procese.

Antiepilepticele care acționează asupra proceselor membranare se clasifică la rândul lor în cele care blochează canalele voltaj-dependente de Na^+ și cele care blochează influxul ionilor de Ca^{2+} . Antiepilepticele care în concentrații terapeutice inhibă canalele de Na^+ prin oprirea descărcărilor neuronale de frecvență înaltă, sunt fenitoina, carbamazepina și valproatul.

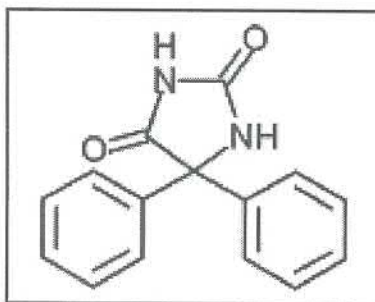
Cele mai cunoscute antiepileptice care acționează asupra canalelor de Ca^{2+} , sunt ethosuximidul și în mai mică măsură fenobarbitalul și fenitoina.

Antiepilepticele care potențează efectul inhibitor al GABA-ergic sunt fenitoina, benzodiazepinele și valproatul, deși aproape toate pot influența direct sau indirect sistemul GABA-ergic. Noii agenți antiepileptici cum sunt vigabatrina (VGB), lamotrigina (LTG), tiagabina (TGB), acționează pe baza aceluiași mecanisme și, probabil, prin implicarea altor sisteme de neurotransmițători cu rol important în epileptogeneză, cum ar fi aminoacizii sau peptidele neuroactive.

PRINCIPALELE ANTIEPILEPTICE ȘI MECANISMUL LOR DE ACȚIUNE FENITOINA - PHT

Difenil hidantoina (fenitoina) este unul dintre cele mai cercetate și mai des utilizate antiepileptice. Este un acid organic slab, insolubil în apă, ce penetrează ușor membrana celulară, proprietate care îi facilitează accesul spre locurile de acțiune.

Unul din efectele principale ale fenitoinii constă în blocarea descărcărilor neuronale



de frecvență înaltă, prin acțiunea directă asupra canalelor voltaj - dependente de sodiu. Se presupune că acțiunea fenitoinii este similară cu cea a lidocainei, sau cu a altor anestezice locale, care, penetrând membrana celulară, acționează asupra canalelor ionice la nivel citoplasmatic. Se mai știe că locurile de legătură ale PHT sunt libere doar atunci când canalele sunt deschise sau inactiv.

Legarea medicamentului pe canalele ionice, le poate frâna deschiderea, sau facilita închiderea, ori le poate stabiliza forma inactivă.

Fenitoina stabilizează starea inactivă a canalelor deschise de Na^+ , întârziind astfel reactivarea lor. Efectul asupra canalelor de sodiu este dependent de timp și de voltaj, deoarece proporția canalelor inactiv depinde de potențialul membranal și de interacțiunea medicamentelor cu aceste canale, într-o perioadă limitată de timp.

Canalele deschise de Na^+ sunt implicate în generarea și propagarea potențialelor de acțiune sodiu-dependente, întârzierea reactivării lor limitând frecvența descărcărilor neuronale.

Limitarea descărcărilor de frecvență înaltă de către fenitoină, atrage după sine diminuarea potențialului post-tetanic, acesta fiind unul dintre mecanismele cele mai importante de inhibare a crizelor epileptice de către fenitoină.

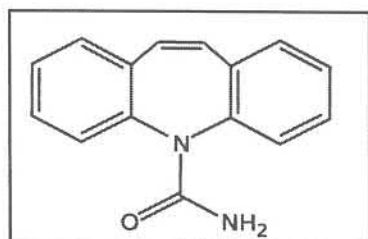
Alt mecanism de acțiune al fenitoinii include stimularea activității canalelor Na^+/K^+ și ATP.

Efectul este mai pronunțat atunci când concentrația K^+ este scăzută, iar cantitatea de Na^+ depășește nivelele normale, situație ce caracterizează, probabil, starea neuronilor din focarul epileptic, iar stimularea pompelor ionice de către fenitoină, menține gradientul ionic al neuronilor la valori normale.

S-a mai demonstrat că fenitoina are capacitatea de a scădea conductanța canalelor de Ca^{2+} , care poate fi crescută în terminațiile sinaptice. Blocarea lor de către fenitoină este un mecanism încă neclar.

Fenitoina are, de asemenea, capacitatea de suprimare a transmisiei sinaptice, inhibând astfel curenții ionici de Na^+ și Ca^{2+} . Preparatul are și o largă varietate de efecte asupra sistemelor secundare de mesageri, ce alterează mecanismele celulare, sau sinteza, stocarea și eliberarea neurotransmițătorilor.

Cu toate acestea, cea mai importantă acțiune anticonvulsivantă a fenitoinii constă în efectul direct asupra influxurilor ionice.

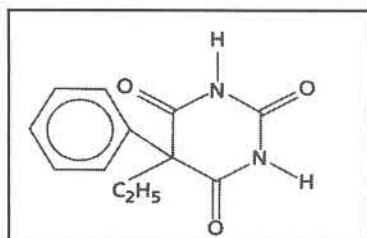


CARBAMAZEPINA - CBZ

Carbamazepina este un derivat iminostilbenic solubil, metabolitul său major, CBZ - epoxid având acțiune similară cu a componentei

principale. La nivel celular, în concentrații terapeutice, CBZ limitează descărcările de înaltă frecvență a neuronilor, prin inactivarea canalelor deschise de Na^+ . Ca și fenitoina, CBZ se leagă de canalele inactivate de Na^+ și le încetinește reîncărcarea, respectiv, inhibă intrarea Ca^{2+} în membranele sinaptice.

FENOBARBITALUL - PB



Fenobarbitalul este un acid barbituric, ce aparține unei clase de medicamente folosite pe larg pentru proprietățile hipnotice, sedative și anestezice.

Este unul dintre barbiturații cu o pronunțată eficiență antiepileptică. Nivelele plasmatiche mari duc la sedare și anestezie. Comparativ cu PHT și CBZ care blochează faza tonică a descărcărilor electroșoc, PB mărește pragul care inițiază crizele epileptice, avînd în consecință un mod de acțiune diferit.

Fenobarbitalul are capacitatea de a se interfera în desfășurarea descărcărilor de voltaj înalt și de a stopa activitatea focarelor epileptice de genăză amigdaloidă prin oprirea răspîndirii lor în regiunile corticale.

Primidona și fenilmetilmalonamida sunt metaboliții fenobarbitalului, care au un spectru de activitate similar cu acesta, dar mai puțin pronunțat. Mecanismul de acțiune la nivel celular al fenobarbitalului constă în potențarea influențelor inhibitoare asupra neuronilor și deprimarea celor excitatorii. Ambele efecte pot fi obținute la nivele terapeutice normale.

Experiențele arată că fenobarbitalul potențează selectiv inhibiția de tip GABA și poate reduce eliberarea neurotransmițătorului la nivelul terminațiilor nervoase prin blocarea canalelor de Ca^{2+} .

Inactivarea și blocarea acestor canale este un mecanism voltaj-dependent, fiind analog blocării conducerii Na^+ de către PHT și CBZ.

BENZODIAZEPINELE - BZD

Benzodiazepinele sunt droguri cu efect sedativ și hipnotic. Dintre ele, cele mai folosite în tratamentul crizelor convulsive fiind diazepamul, clonazepamul și lorazepamul. Se presupune că benzodiazepinele micșorează durata și limitează răspîndirea activității epileptiforme. Ele potențează selectiv semnalul inhibitor GABA-ergic.

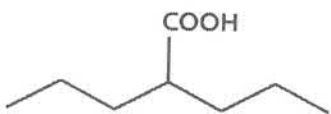
Ca și fenitoina și carbamazepina, benzodiazepinele blochează descărcarea de înaltă frecvență a neuronilor, iar efectul se observă doar la concentrații plasmatiche supraterapeutice, care pot fi obținute doar în cadrul tratamentului statusului epileptic generalizat tonico-clonic.

Benzodiazepinele inhibă captarea adenozei în țesutul cerebral, mecanism mediat de receptori specifici extracelulari. Aceste efecte pot fi blocate prin acțiunea antagoniștilor receptorilor adenozei, cum ar fi cofeina, care poate reduce eficacitatea anticonvulsivantă a benzodiazepinelor.

Dezvoltarea rapidă a toleranței la benzodiazepine limitează folosirea lor ca antiepileptice. Studiile demonstrează scăderea activității lor funcționale după folosirea timp îndelungat, datorită slăbirii abilității de a influența fluxul ionic GABA-ergic, schimbări asociate cu scăderea numărului de receptori benzodiazepinici.

ACIDUL VALPROIC - VPA

Este un acid dipropil acetic cu un larg spectru anticonvulsivant ce potențează activitatea cerebrală GABA-ergică și poate activa enzima responsabilă de sinteza acestui amino-acid din glutamat. Un alt mecanism ar fi cel al măririi directe al producției de GABA.



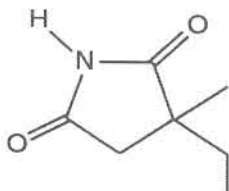
Efectul postsinaptic al valproatului asupra transmisiei GABA a fost observat la doze puțin mai mari decât cele terapeutice.

Un alt mecanism are la bază acțiunea asupra canalelor de Na^+ voltaj dependente și inhibarea descărcărilor neuronale frecvente.

Un al treilea mecanism se referă la alterarea curenților ionici prin canalele de calciu tip T. Datorită spectrului său larg de acțiune și eficacității sale clinice, se pare că eficiența valproatului se datorează combinării acestor mecanisme.

ETHOSUXIMIDUL - ESM

Face parte din clasa succinimidelor, activitatea sa antiepileptică fiind bazată pe inhibarea canalelor de Ca^{2+} de tip T, care nu se desfășoară după un model similar cu al fenitoinii sau carbamazepinei și are loc preponderent la nivelul neuronilor talamici. În concentrații serice libere



cuprinse între 300 - 700 $\mu\text{mol/L}$, ethosuximidul reduce amplitudinea curentului de tip T cu 25%. S-a observat că activitatea anormală a canalelor de Ca^{2+} în regiunile talamocorticale este responsabilă de apariția pe EEG a vîrfurilor - undă în timpul crizelor cu absență.

Capitolul IV

COMPLIANȚA

Compliante sunt persoanele a căror nivele serice de medicament se încadrează în limitele "normei". Numeroase studii definesc non-compliante persoanele a căror nivele serice de antiepileptic depășesc "limitele terapeutice". Acest mod de abordare al comportamentului compliant este destul de evaziv, deoarece unele persoane considerate compliante, pot primi doze mult mai mici în raport cu masa lor corporală și, în consecință, să se obțină nivele serice mai scăzute decât limitele normei.

Fenomenul de non - complianță în cadrul tratamentului antiepileptic este un factor major ce determină reapariția crizelor epileptice. O rezolvare optimă a acestor cazuri prevede identificarea lor de către medic și elaborarea imediată a unei noi strategii terapeutice.

Tab.14 STRATEGII DE ÎMBUNĂȚĂȚIRE A COMPLIANȚEI

Directe
<ul style="list-style-type: none">• măsurarea izolată a nivelelor serice de AE• metode de măsurare în serie a variațiilor nivelelor serice de AE• înregistrarea modului de administrare a AE (numărarea cutiilor folosite de pacient)
Indirecte
<ul style="list-style-type: none">• interogarea pacientului• aprecierea evoluției terapeutice• aprecierea evoluției terapeutice prin prisma personală a medicului în funcție de datele individuale ale fiecărui pacient• interogarea persoanelor care îngrijesc persoanele epileptice• numărarea pastilelor administrate

Se estimează că mai mult de jumătate din bolnavii epileptici sunt non-complianți, ceea ce afectează desfășurarea optimă a tratamentului. Comportamentul non-compliant înseamnă sporirea numărului de crize și implicit a costurilor necesare pentru medicații adiacente, un număr mai mare de apeluri la serviciile de urgență, de consultații în departamentele specializate și mai multe spitalizări, precum și un risc sporit al leziunilor fizice ce survin în urma acceselor.

Un tratament optim prevede menținerea unor concentrații stabile de antiepileptic. Interferența în cadrul tratamentului cu antiepileptice, a analge-

zicelor sau a remediilor bactericide nu este contraindicată, epilepsia fiind mai bine controlată cînd apar mici variații ale concentrațiilor de AE.

Unul dintre cei mai severi factori precipitanți ai paroxismelor este reducerea concentrațiilor terapeutice de medicament care se poate produce prin intensificarea proceselor metabolice prin omiterea dozelor sau asocierea altor boli.

Crizele epileptice sunt generate de o populație de neuroni hiperexcitabili care necesită modularea permanentă a proceselor inhibitorii și excitatorii cu ajutorul unui tratament adecvat. Domeniul antiepilepticilor prezintă doar cîteva diferențe care separă concentrațiile eficiente, normale, de cele toxice. Astfel, variațiile concentrațiilor plasmatiche reprezintă o problemă majoră a terapiei antiepileptice.

Deși toți parametrii farmacocinetici pot influența nivelele plasmatiche, complianța se poate aprecia doar atunci cînd concentrațiile sunt stabile constante sau menținute.

Tab.15 Factori ce favorizează apariția cazurilor de non-complianță

Medicali
Ingestia medicamentelor - neregulată - sporadică Greșeli în prescripțiile medicale Orarul neregulat al vizitelor medicale
Modul de viață
Nerespectarea orelor de somn și odihnă Întrebuințarea alcoolului Stresul psihologic Expunerea îndelungată la zgomote, muzică sau lumină stroboscopică Abuzul de droguri
Intenționali
Raționali
- la femeile gravide care întrerup tratamentul sau nu-l urmează deoarece vor să evite efectele teratogene ale AE
Iraționali
- frica de medicamente sau de doctori - superstițiile
Structurali
- dereglări de memorie - probleme financiare

Metodele accesibile și simple prin care poate fi îmbunătățită complianța pacienților aflați sub tratament antiepileptic se bazează pe interogarea pacientului și a persoanelor care îl îngrijesc. O metodă nouă este înregistrarea numărului de cutii de antiepileptice folosite de bolnav.

Noile metode performante pentru evaluarea nivelelor serice de AE includ cromatografia cu lichid sau cu gaz-lichid, însă ele necesită personal înalt calificat și laboratoare dotate cu tehnologie modernă.

Identificarea cauzelor ce duc la non-complianță și stabilirea unei noi tactici de abordare terapeutică (dacă mai este încă posibil) este cea mai bună metodă de îmbunătățire a complianței.

Decizia de a iniția un nou tratament se va lua individual, în funcție de datele personale ale fiecărui pacient.

Unui pacient non-compliant cu resurse financiare limitate, i se pot recomanda medicamente din aceeași grupă, dar mai puțin costisitoare. La fel de important poate fi și factorul educațional la pacienții care nu înțeleg că perioada scurtă de înjumătățire a antiepilepticelor poate fi un factor agravant al crizelor, sau care nu cunosc importanța administrării regulate a acestor medicamente.

În condițiile unei practici medicale care nu dispune de metode performante de apreciere a nivelelor serice, cazurile de non-complianță se pot identifica mai simplu, folosind factorii enumerați în tabelul de mai sus.

Tab.16 Strategii de îmbunătățire a complianței

Metode educaționale
<ul style="list-style-type: none"> - Explicarea de către medic a diagnosticului și a planului de tratament - Sublinierea importanței menținerii unui regim terapeutic regulat și respectarea orarului de administrare al AE - Folosirea materialelor video sau scrise pentru a sublinia gravitatea bolii și importanța respectării tratamentului - Organizarea unui personal specializat, capabil să ajute pacienții și familiile lor să respecte tratamentul
Dozarea
<ul style="list-style-type: none"> - Reducerea numărului de medicamente - Reducerea la minimum a numărului de doze zilnice - Întocmirea unei liste cu numărul maxim de doze posibil de administrat - Înscrierea pe cutia de medicamente a orarului de administrare, fixarea unui ceas deșteptător sau instalarea în casă a unor "semne", care să-i amintească bolnavului sau familiei orele fixate pentru administrarea dozelor
Orarul examinărilor clinice
<ul style="list-style-type: none"> - Mărirea numărului de vizite - Desemnarea unui personal calificat pentru contactul cu bolnavii epileptici

Concentrația medicamentelor poate fi evaluată teoretic ușor și relativ corect cu ajutorul informațiilor obținute la interogarea pacientului și analiza datelor clinice.

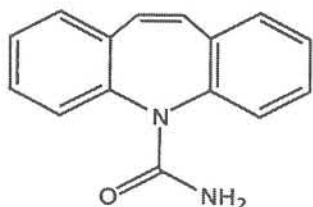
La pacienții cu orar regulat de administrare a AE, variațiile concentrațiilor serice sunt mici (aproximativ 20%), mai ales la cei ce se tratează cu PHT, CBZ, VPA. O monitorizare atentă a nivelelor serice și aducerea concentrațiilor în limitele dorite, permit menținerea complianței și reduc frecvența crizelor.

Capitolul V

MEDICAȚIA ANTIEPILEPTICĂ SPECIFICĂ

CARBAMAZEPINA - CBZ (TIMONIL®)

Carbamazepina este unul dintre antiepilepticele din prima linie sau de primă alegere pentru tratamentul de lungă durată al epilepsiei. Eficacitatea sa a fost demonstrată și în cazul altor dereglări neurologice și psihiatrice.



Structura chimică

Carbamazepina a fost sintetizată în anii 70, în combinație cu un derivat tricyclic, predecesor al imipraminei. Între anii 1963 și 1965 carbamazepina a fost licențiată ca antiepileptic în Marea Britanie, Elveția, Germania și Austria. În anii 1970 ea a început a fi utilizată și în tratamentul bolilor psihice.

Din punct de vedere chimic, carbamazepina este o dibenzazepină, care se prezintă sub formă de pudră cristalină, insolubilă în apă, dar solubilă în alți solvenți organici. Spre deosebire de psihotropicele tricyclice, CBZ nu este compusă din lanțuri de acizi, ceea ce îi conferă proprietăți liofilizante și îi permite penetrarea rapidă a barierei hemato-encefalice.

Mecanism de acțiune

Proprietățile anticonvulsivante ale CBZ constau în reducerea excitabilității neuronale și influența asupra sistemelor de transmisie GABA-ergice, glutamatergice și purinergice, a canalelor de sodiu și receptorilor de NMDA.

Acțiunea benefică în nevralgia de trigemen se atribuie inhibiției directe a nucleilor trigeminali spinali. În polineuropatia diabetică și în cazul altor sindroame dureroase, efectul ei analgezic se datorează capacității de stabilizare a membranelor celulare.

Efectele CBZ în cazul bolilor psihice nu sunt încă pe deplin elucidate, deși se știe că preparatul este eficient în reducerea fenomenelor generate de sistemul limbic și complexul "cognitiv - perceptiv - emotiv".

Farmacocinetica

Absorbția

După administrarea orală, CBZ este absorbită lent în tractul gastrointestinal. În funcție de forma de prezentare, concentrațiile plasmatiche

maxime se ating după 2 ore de la administrarea orală sub formă de sirop, în 8 ore - (Timonil 200) și în 21 de ore - pentru formele retard (Timonil retard). Ingestia simultană a hranei nu afectează concentrațiile plasmatice.

Cele mai înalte concentrații serice se ating într-un timp foarte scurt și scad rapid, fapt ce impune administrarea a 3-4 doze pe zi în cazul preparatelor obișnuite.

Utilizarea preparatului de marcă TIMONIL®, forma retard, cu eliberare lentă a substanței active este mai convenabilă, deoarece favorizează toleranța și reducerea numărului de administrări (de două ori pe zi), evitându-se atingerea unor vârfuri sau fluctuația concentrațiilor plasmatice.

Biodisponibilitatea

Rata biodisponibilității este de aproximativ 75% - 85%, medicamentul fiind supus unui proces complet de biotransformare pe 4 căi: epoxidare, hidrolizare, glucuronidare și sulfuronidare.

Studiile comparative pe diferite prezentări ale carbamazepinei au evidențiat că Timonilul®, are cea mai mare biodisponibilitate.

Biotransformarea și excreția

Carbamazepina este metabolizată aproape complet, 72% fiind excretată pe cale renală, iar restul - cu masele fecale. Doar 2-3% dintr-o doză administrată se excretă neschimbată.

Metabolitul cel mai activ al ei, carbamazepina-epoxid, are proprietatea de a interacționa cu alte medicamente și de a contribui la apariția efectelor adverse.

Inducția enzimatică

La nivelul hepatocitelor, carbamazepina activează diferite enzime care participă la metabolizarea ei și a altor substanțe.

Proprietatea de inducție enzimatică este responsabilă de accelerarea metabolismului începând cu a doua - a patra zi de la administrare (cu variații mari individuale) și atinge un platou în decurs de o lună. După suspendarea CBZ din medicație, activitatea enzimelor hepatice se normalizează.

Carbamazepina accelerează metabolismul altor medicamente, aspect ce trebuie luat în considerare în cazurile de terapie combinată. Se va avea în vedere și necesitatea reducerii dozelor preparatelor administrate concomitent, după suspendarea CBZ.

Timpul de înjumătățire plasmatică

Timpul de înjumătățire după administrarea unei doze unice la un subiect normal, este de 18-55 de ore. În terapia pe termen lung, timpul de

Înjumătățire se scurtează la 3-23 de ore, ca rezultat al inhibiției enzimactice. În pofida scurtării timpului de înjumătățire, readaptarea dozelor nu este necesară.

Legarea cu proteinele plasmatic

CBZ se leagă cu proteinele plasmatic în proporție de 78%.

Volumul de distribuție

Volumul aparent de distribuție al CBZ este de aproximativ 0,8-2 l/kg.

Pasajul în lichidul cefalorahidian

Concentrația de carbamazepină în LCR reprezintă 17-31% din concentrația sa plasmatică.

Pasajul placentar

Carbamazepina trece rapid bariera placentară și se acumulează în țesuturile fetale.

Metode de determinare

Metodele de determinare a nivelelor sangvine ale carbamazepinei și metabolitului său sunt: spectrofotometria cu raze UV, spectrofotometria cu lumină, fluorometria, combinate cu metodele de cromatografie cu gaz și lichid. Recent au fost implementate testele imunologice ELISA, care sunt mult mai practice, prin necesarul unor cantități foarte mici de sînge, ușor de obținut și de la copii.

Determinarea cantităților de CBZ liberă sau nelegată cu proteinele serice, ajută la o evaluare mai bună a efectelor benefice și toxice ale anti-epilepticului. Cercetarea fracțiilor libere se face cu ajutorul unor examene speciale de laborator, o parte dintre care au fost enumerate mai sus.

Farmacocinetica carbamazepinei în bolile asociate

Administrarea CBZ pacienților cu boli hepatice duce la alterarea parametrilor farmacocinetici, urmată de o scădere nesemnificativă a legării preparatului de proteinele plasmatic. În cazul disfuncțiilor hepatice severe, farmacocinetica CBZ poate fi dereglată substanțial, ceea ce duce la intoxicații, datorită scăderii marcate a activității hepatice microsomale.

Nu a fost semnalată nici o modificare la pacienții cu boli renale. În cazul unor patologii cardiace sau renale grave, se atestă o scădere a absorbției și metabolismului CBZ. Tulburările de ordin hemodinamic pot fi agravate la rîndul lor de către CBZ, datorită capacității de reținere a apei în organism.

Farmacocinetica carbamazepinei la gravide, în perioada perinatală și la copii

Nivelele plasmatic și absorbția CBZ la gravide nu se modifică în primele două trimestre de sarcină dar se reduc în ultimele trei luni, datorită scăderii proteinelor plasmatic maternelor. Fraacțiile libere ale CBZ și metabolitu-

lui său nu sunt alterate în perioada gravidității, la naștere sau în perioada postnatală, ceea ce nu impune modificarea dozelor.

După cum s-a menționat, în primele săptămâni de sarcină nu se modifică parametrii farmacocinetici ai CBZ și metabolitului său, fiind supuși unui proces de transferare rapidă și de distribuție în țesuturile fetale. Nivelul plasmatic al CBZ și CBZ-epoxid în țesutul cerebral al copiilor este identic cu al adulților.

Procesul de legare cu proteinele plasmatică este de obicei scăzut în perioada neonatală, comparativ cu cea a copilăriei. În acest context, conținutul sporit de fracții libere ale CBZ impune micșorarea dozelor de medicament necesare pentru tratarea crizelor convulsive la nou-născuți.

La copii au fost observate doar mici variații a indicilor farmacocinetici ai CBZ, comparativ cu adulții.

Interacțiuni medicamentoase

Carbamazepina este un puternic inductor hepatic, care își poate induce chiar și propriul său metabolism (autoinducție) în decurs de 3-5 săptămâni de la debutul tratamentului.

În acest sens au fost descrise numeroase interacțiuni prin inhibiție selectivă între CBZ, CBZ-epoxid și metaboliții săi subsecvențiali, importante din punct de vedere clinic nu numai prin faptul că epoxidul potențează efectul CBZ, dar poate provoca și efecte toxice.

Carbamazepina și benzodiazepinele

Carbamazepina reduce timpul de înjumătățire plasmatică al clonazepamului și al altor benzodiazepine.

Carbamazepina și acidul valproic (VPA)

Acidul valproic triplează concentrația de CBZ-epoxid (în lipsa schimbărilor concentrației de CBZ), prin inhibarea procesului de hidroxilare al epoxidului. Această interacțiune are ca rezultat apariția efectelor toxice la pacienții tratați cu CBZ în combinație cu acid valproic sau valpromid.

Carbamazepina și lamotrigina (LTG)

Lamotrigina interacționează cu CBZ, provocând o creștere a concentrației de epoxid, ce duce la apariția efectelor toxice, mai ales la pacienții cărora li se administrează doza maximă tolerabilă de CBZ.

Carbamazepina și fenitoina (PHT)

În cazul unui tratament combinat, după adăugarea CBZ, se observă o creștere nesemnificativă a nivelului plasmatic al fenitoinii.

Carbamazepina și ethosimidul (ESM)

CBZ mărește clearance-ul ethosimidului și îi scurtează timpul de înjumătățire, argumente pentru desfășurarea unui proces de tip inductor.

Carbamazepina și fenobarbitalul (PB)

Metabolismul PB nu este afectat de către CBZ, deși uneori au fost observate nivele mai mari de PB în cadrul comedicației.

Carbamazepina și primidona (PRM)

CBZ intensifică metabolizarea primidonei și metabolizilor ei.

Alte interacțiuni

Asocierea macrolidelor cu CBZ este acompaniată întotdeauna de apariția efectelor adverse. Eritromicina este un inhibitor puternic al metabolismului CBZ și duce la creșterea concentrației sale serice cu apariția ulterioară a confuziei, somnolenței, ataxiei, vertijului, tremorului, vomiei. Toate acestea apar odată cu introducerea eritromicinei în medicație și dispar după anularea ei.

Macrolidele măresc semnificativ concentrația CBZ, fapt ce impune monitorizarea obligatorie.

Severitatea fenomenelor de interacțiune depinde de durata terapiei cu antibiotice.

Cimetidina, în dependență de doză, inhibă metabolismul CBZ, făcând posibile creșteri ale concentrației de CBZ cu 20-30%. Semnele clinice ale acestei interacțiuni apar după administrarea îndelungată a cimetidinei, ducând la acumularea în timp a CBZ, fiind astfel binevenită folosirea altor H2 antagoniști, cum ar fi ranitidina sau famotidina.

Imidazolul, nicotinamida, izoniazida, striptinolul și denzimolul inhibă metabolismul CBZ, având drept rezultat apariția efectelor secundare și a intoxicației.

Combinatia CBZ cu agenți diuretici (hidroclortiazid sau furosemid) duc la hiponatriemie.

Au fost notate efecte neurotoxice (confuzie, nesiguranță la mers, ataxie, nistagm orizontal, accentuarea reflexelor, ticuri) la combinarea CBZ cu litiul, mai ales la pacienții de vîrstă înaintată și cei cu afecțiuni ale SNC, pe fundalul unor concentrații plasmatice mărite de CBZ.

Blocantele canalelor de calciu, cum sunt verapamilul, diltiazemul ș.a., au capacitatea de a dubla concentrația serică a CBZ.

Nifedipina nu interacționează cu CBZ, în timp ce danazolul și steroizii antiestrogeni îi sporesc concentrația cu 50-100%.

Alți inhibitori ai metabolismului CBZ sunt fluoxetinel și viloxazinul.

La pacienții aflați sub tratament cu CBZ se preferă ca analgetice ibuprofenul și codeina.

Dintre antiepilepticele, care duc la scăderea concentrației de CBZ, putem menționa fenobarbitalul, primidona, fenitoina.

De o importanță clinică deosebită sunt fluctuațiile diurne și efectele adverse ale CBZ în cadrul politerapiei cu alte enzimoinductoare.

În monoterapie, concentrația CBZ poate varia între 23-45%, în timp ce în politerapie aceste fluctuații pot ajunge la 50-90%.

Indicații de utilizare și dozare

Carbamazepina este folosită în tratamentul epilepsiilor generalizate și a crizelor primar generalizate tonico-clonice.

Crizele tonico-clonice asociate epilepsiei idiopatice generalizate sunt considerate o indicație absolută pentru administrarea carbamazepinei. Studiile arată că monoterapia cu carbamazepină în aceste cazuri reduce frecvența crizelor, ajungându-se la un control de 51-99%, comparativ cu cei tratați cu VPA (78%) sau cu PHT (81%).

Rezultatele sunt mai favorabile la pacienții cu crize generalizate tonico-clonice, decît la cei cu crize focale sau secundar generalizate.

Un echivalent al CBZ, preferabil altor AE în crizele primar generalizate tonico-clonice, este valproatul sau acidul valproic.

Absențele și crizele mioclonice

Carbamazepina nu este preparatul de elecție în tratamentul absențelor, starea pacienților înrăutățindu-se după administrarea acesteia.

Încercarea de a controla cu CBZ crizele generalizate tonico-clonice asociate cu absențe, a dus la sporirea frecvenței crizelor sau reapariția perioadelor de absență. Amintim că înainte, crizele atonice, mioclonice sau absențele cu debut brusc la vîrsta de 5 ani, cu crize generalizate tonico-clonice, erau tratate doar ca un singur tip de criză.

Epilepsiile generalizate simptomatice

Carbamazepina nu și-a dovedit eficiența în cazul spasmelor infantile sau a sindromului Lennox-Gastaut, dar a fost recomandată de mai mulți autori pentru tratamentul crizelor mioclonic-astatice simptomatice, rezultatele fiind benefice în combinație cu benzodiazepinele.

Epilepsiile focale

Carbamazepina este preparatul de primă alegere în epilepsiile focale benigne ale copiilor, comparativ cu PHT, PB, VPA sau PRM, deși toate s-au dovedit eficiente, exceptînd apariția mai frecventă a dereglărilor cognitive, comportamentale sau sedative.

Carbamazepina este preparatul de prima alegere și pentru crizele psihomotorii sau parțiale complexe, precum și a celor secundar generalizate.

Convulsiile febrile

Observațiile făcute pe copiii cu convulsii febrile care au primit după a doua criză CBZ, au dovedit ineficiența ei împotriva acestui tip de crize.

Politerapia cu carbamazepină

Terapia combinată CBZ-PHT s-a dovedit a fi benefică pentru unii pacienți cu epilepsie focală, fiind observată o scădere semnificativă a frecvenței crizelor și un număr redus de efecte adverse.

Tot în cazul crizelor focale s-a dovedit eficiență și combinația CBZ-VPA, fiind relatate rezultate similare.

Tratamentul cu carbamazepină la gravide și în perioada alăptării

Anomaliile de dezvoltare a fătului în urma tratamentului cu carbamazepină au fost atestate rar și doar după asocierea sa cu alte antiepileptice. Studiile arată că administrarea CBZ nu afectează gravitatea și nașterea. Riscul efectelor embriotoxice la femeile care hotărăsc să rămână gravide este mult mai scăzut în comparație cu cele pe care le prezintă întreruperea sau administrarea neregulată a medicamentului în aceeași perioadă.

Cînd carbamazepina este administrată în perioada lactației, se pot determina mici concentrații de medicament în serul nou-născuților. Concentrațiile serice terapeutice ale antiepilepticelor la mame, nu produc tulburări la copii.

Tratamentul trebuie întrerupt doar dacă la copil se manifestă fenomene de sedare. Administrarea profilactică a acidului folic (4-5 mg/zi) înaintea concepției și în timpul primelor 3 luni de graviditate (în timpul organogenezei), reduce riscul de apariție a malformațiilor. La sfîrșitul gravidității (38 săptămîni) se recomandă mamei administrarea vitaminei K în doze de 10 mg/zi pentru a preveni hemoragiile cerebrale ale nou-născutului. Copiii născuți din mame tratate cu CBZ, trebuie să primească tratament profilactic cu vitamina K, administrată i.m. și, ca excepție, în doze orale repetate după 1-2 sau 4-6 săptămîni.

DOZARE

La începerea tratamentului, doza este 100 mg. Se administrează seara, înainte de somn. Doza de menținere pe zi trebuie să se încadreze între 400 mg și 1600 mg, dar nu mai mult de 2400 mg.

Pentru formulele cu eliberare prelungită se pot folosi doze mari. La copii mai mici de un an doza recomandată este de 100-200 mg; între 1 și 5 ani, de 200-400 mg; pentru 5-10 ani, 400-600 mg; iar pentru 10-15 ani, 600-1000 mg.

Tab. 17 Variabilele farmacocinetice, nivelele terapeutice și sugestii pentru dozele inițiale și de menținere la trei grupe de vîrstă în cadrul tratamentului cu carbamazepină

Carbamazepină	Nou-născuți	Vîrstă infantilă	Copii
Calea de administrare	oral	oral	oral
Doza inițială	-	-	-
Doza de menținere mg/kg/zi	10	15-30	30-35 (<10 ani) 10-18 (>10 ani)
Volum distribuție l/kg	?	1.6-2.9	1.2-1.8
Legarea cu proteinele plasmatic, %	60-70	60-70	65-72
Timpul de înjumătățire plasmatic, h	8-37	8-20?	10-20
Nivelul terapeutic	4-10	4-10	4-8

Contraindicații absolute

- afecțiuni ale măduvei osoase
- disfuncții cardiace severe; bloc atrio-ventricular
- hipersensibilitate la CBZ sau la derivații triciclici
- boala Addison
- dieta fără sare
- porfirie acută intermitentă
- crize cu absențe
- medicație concomitentă cu inhibitori nespecifici de MAO
- boli însoțite de dereglarea metabolismului sodiului
- bolile renale (primele 4 luni)

Contraindicații relative

- boli hematologice
- dereglări ale metabolismului sodiului
- intoleranță;
- efecte secundare particulare: dereglări de mers, tremor, dermatoză
- disfuncții cardiace, renale sau hepatice severe
- graviditate sau alăptare
- pacienți care refuză tratamentul

Eficacitatea terapeutică a carbamazepinei în alte maladii

Sindroame algice

- Nevralgie de trigemen
- Nevralgie glosofaringiană genuină
- Neuropatie diabetică

Crize neepileptice provocate de:

- Scleroză multiplă
- Nevralgie de trigemen
- Dizartrie paroxismală
- Ataxie paroxismală
- Parestezie paroxismală
- Crize algice paroxismale
- Prevenirea crizelor de abstenență după suspendarea alcoolului (doar la pacienții aflați în staționar)

În psihiatrie carbamazepina este indicată în:

Prevenirea recurenței stărilor maniaco-depresive (cu ciclu rapid)

Prevenirea recurențelor psihozei schizo-afective

Tratamentul stărilor maniacale

Tratamentul stărilor depresive

Comedicație în psihozele schizo-afective

Tratamentul agresivității

Prevenirea crizelor de sevraj alcoolic (doar la pacienții aflați în staționar).

Tratamentul profilactic al tulburărilor afective cu carbamazepină (Timonil®)

Eficacitatea adimistrării profilactice a CBZ sub formă de Timonil® pentru combaterea recurenței dereglărilor afective, se observă după o perioadă mai îndelungată, în dependență de manifestările precedente.

Reducerea intensității și frecvenței episoadelor de tulburări afective vorbește în favoarea ameliorării stării pacientului, chiar dacă remisia lor completă nu a fost obținută.

Parțial, succesul tratamentului profilactic cu CBZ la pacienții cu tulburări afective constă în durata administrării preparatului, care trebuie să fie atât de lungă încât să permită comparația eficacității sale cu fazele anterioare ale bolii folosind un "calendar al stărilor afective", pe care pacientul sau rudele sale trebuie să-l dețină.

Dacă se observă o scădere semnificativă a frecvenței și intensității episoadelor în urma tratamentului cu CBZ, întreruperea lui incorectă va mări riscul de apariție a recidivelor. Chiar dacă preparatul este eficient și pacientul răspunde favorabil tratamentului, medicul trebuie să țină întotdeauna cont că succesul acestei terapii constă în administrarea îndelungată a medicamentului.

Chiar dacă o parte din pacienți solicită întreruperea tratamentului după

ameliorarea stării, respectiv după câțiva ani, acest lucru se va face doar după evaluarea atentă a riscurilor posibile, beneficiilor și implicațiilor recidivelor asupra vieții pacientului.

Indicații de administrare

Dereglările unipolare	două episoade în 5 ani (Angst, 1981)
Dereglările bipolare	două episoade în 4 ani (Angst, 1981)
Dereglări schizoafective	două episoade în 3 ani (Angst, 1981)
După un episod maniacal	

Strategii de profilaxie a stărilor maniaco-depresive cu carbamazepină (Timonil®) (conf. cu "Rote Liste"-German Drug List 1995)

Dacă pacientul maniaco-depresiv tratat cu litiu nu răspunde favorabil acestui program terapeutic sau apar semne de intoleranță, suspendarea acestui preparat nu se face brusc, ci gradat, cu câte ½ de tabletă la fiecare 14 zile sau la patru săptămîni. Aceasta este faza de conversie, care necesită o atenție deosebită la apariția semnelor interacțiunilor medicamentoase.

Concomitent cu reducerea dozei de litiu, se adaugă gradat forma retard a preparatului **Timonil®**. Doza poate fi ajustată în funcție de tolerabilitatea medicamentului. Monitorizarea și controlul nivelelor serice, analiza generală a sîngelui și probele hepatice trebuie efectuate în fiecare săptămîină. Scăderea nivelului seric sub 6-8 μg/ml este cauzată de inducția enzimatică, dar este acceptată atîta timp cît eficacitatea clinică și toleranța sunt adecvate. Doza de menținere recomandată pentru terapia pe termen lung este de 600-1200 mg/zi.

Prevenirea recidivelor este posibilă dacă se folosește combinația litiu-carbamazepină.

Dacă pacientul răspunde parțial la profilaxia mono-medicamentoasă cu litiu sau CBZ, atunci prevenirea recurențelor prin terapia combinată (litiu - CBZ) are rezultate mult mai bune.

Sunt posibile interacțiuni toxice între CBZ și litiu, dar ele pot fi prevenite dacă se vor exclude din această strategie pacienții cu leziuni grave ale sistemului nervos central, cu patologia glandei tiroide sau cei care manifestă intoleranță la monoterapia cu litiu ori CBZ. Se va urmări menținerea concentrațiilor serice de 0,3-0,8 mval/l pentru litiu și de 6-8 μg/ml pentru CBZ.

Durata tratamentului este de câteva săptămîni, iar reducerea dozei de CBZ se va face treptat, cu 150 mg la 7-14 zile.

Tab. 18 Regimul de dozare a carbamazepinei (Timonil®) în profilaxia stărilor maniaco-depresive

Tratamentul cu Timonil începe cu doza în creștere		
	dimineața	seara
Ziua 1 - 31	-	150 mg Timonil® retard
Ziua 3 - 6	150 mg Timonil® retard	150 mg Timonil® retard
Ziua 7 - 9	150 mg Timonil® retard	300 mg Timonil® retard
Ziua 9 - 12	300 mg Timonil® retard	300 mg Timonil® retard

Tratamentul stărilor de abținere alcoolică

În tratamentul stărilor de abținere alcoolică și al celor maniaco-depresive, efectele administrării CBZ apar în câteva zile. Dacă doza se majorează foarte încet, cu 150 mg la 3 zile, nivelele plasmatiche eficiente se vor atinge după o săptămână de la stabilirea dozei de menținere.

Stabilirea duratei tratamentului cu CBZ (Timonil®) în stările de sevraj se va face după o perioadă de o săptămână de la stabilizarea stării pacientului.

Efecte secundare

Carbamazepina este mai puțin toxică decât alte antiepileptice, prezența unor efecte secundare tranzitorii semnalându-se doar la 50% din pacienți, acestea fiind reversibile și de intensitate moderată. Doar 5-10% dintre pacienții tratați cu CBZ necesită întreruperea tratamentului din cauza gradului înalt de exprimare a efectelor adverse (exantem alergic).

Cu excepția cazurilor de idiosincrazie, efectele adverse apar în dependență de doze și sunt reversibile după ajustarea lor.

Fiind mai puțin toxică, CBZ afectează într-o măsură mult mai mică funcțiile cognitive, în comparație cu fenobarbitalul, primidona sau fenitoina. La pacienții epileptici, tratamentul incipient cu CBZ conduce la creșterea fluxului sangvin cerebral și îmbunătățirea rezultatelor la testele psihometrice. În cadrul tratamentului cu CBZ, efectele secundare se asociază de obicei fluctuațiilor plasmatiche ale medicamentului.

Efecte neurotoxice

- confuzie, amețelă, ataxie
- diskinezii: mișcări distonice, coreoatetozice, ticuri, asterixis, mioclonii (mai ales la vîrstnici)

- dereglări vizuale (diplopie)
- cefalee, greață
- vorbire incoerentă

Efecte adverse hematologice

Efectele toxice hematologice se atestă foarte rar, dar posibilitatea apariției lor impune necesitatea monitorizării permanente a indicilor hematologici pînă la inițierea tratamentului și apoi cel puțin o dată pe lună, iar după șase luni de tratament, de două - trei ori pe an. Modificările hematologice pot fi:

- anemie aplastică
- anemie hemolitică
- scăderea numărului de eritrocite și hemoglobină
- anemie megaloblastică
- reticulocitoză
- agranulocitoză
- leucopenie
- trombocitopenie
- eozinofilie

Efecte adverse dermatologice

Exantemul cutanat poate fi de tip maculopapulos, morbiliform, urticarian, vezicular, eritematos.

Eritemul multiform este atît o reacție medicamentoasă, cît și o manifestare a bolilor sistemice, cum sunt colagenozele. Leziunile eritematoase - maculele, papulele, eroziunile și bulele - se dezvoltă cu rapiditate pe față, gît, antebrățe și picioare. Elementul inițial este un inel edematos, pal, care înconjoară ariile eritematoase. Reacțiile buloase sunt caracterizate de formarea unor vezicule, la care se asociază febră și greață. Aceste reacții pot fi controlate prin reducerea sau reajustarea dozelor.

Dermatita exfoliativă și eritrodermia reprezintă reacții cutanate severe, care debutează cu apariția unor pete exfoliative ce se răspîndesc rapid devenind eritematoase, care se acoperă apoi de cruste, se descuamează, după care apare un exudat însoțit de infecție secundară. Această erupție debutează cu elemente de tip scarlatiniform, ce progresează ulterior în dermatită exfoliativă. Se dezvoltă la 1-4 săptămîni de la debutul tratamentului și se însoțește de febră, eozinofilie, limfadenopatie, hepato - și splenomegalie, mialgii. În aceste cazuri, tratamentul se întrerupe și se administrează terapie hormonală.

Sindromul Stevens-Johnson este o reacție alergică veziculo-papulară, cu implicarea în proces a mucoaselor, caracterizată de conjunctivită și keratită. Poate fi însoțit de stomatite, inflamație vaginală, artralгии și uneori chiar de pneumonie. În aceste cazuri este necesară întreruperea tratamentului, spitalizarea și inițierea terapiei hormonale.

Sindromul Lyell sau necroliza toxică epidermică se manifestă prin leziuni buloase confluențe și este considerat cel mai periculos efect secundar al CBZ. Prezintă fenomene de prodrom nespecifice ca greață, vomă, diaree, urmate de apariția unui exantem macular ce confluează și care se dezvoltă ulterior în exantem bulos. Sindromul Lyell necesită asistență medicală de urgență.

Alte reacții dermatologice sunt dermatită/eczemă, purpură, alopecie, reacțiile fotoalergice sau fototoxice, erupții acneiforme, toxicodermie, lupusul eritematos, eritemul exudativ multiform, epidermoliza buloasă (incurabilă), pigmentațiile anormale, uscăciunea tegumentelor, exantem psoriatic, exantem lupic.

În aproximativ 75% din cazuri, aceste fenomene sunt tranzitorii și de gravitate medie. În cazul apariției exantemului alergic fără alterarea stării generale, tratamentul poate fi continuat cu reducerea temporară a dozei și numai pacienților aflați în staționar. În condiții de ambulator tratamentul trebuie întrerupt în special atunci când manifestările sunt foarte pronunțate.

Efecte adverse din partea altor organe și sisteme

În prima săptămână de tratament apar mai ales simptome gastrointestinale sub formă de constipație și diaree.

Dereglările cardiovasculare ce apar după o perioadă mai lungă de tratament, datorită afectării conductibilității cardiace mai des la pacienții vârstnici, se manifestă sub formă de bradicardie sau tahiaritmie. În timpul tratamentului cu CBZ se evită folosirea anestezicelor volatile.

Efectele adverse ale CBZ asupra aparatului urinar sunt rare, reprezentând doar 3% din totalul efectelor secundare înregistrate și se manifestă prin proteinurie, hematurie sau oligurie.

Efectele secundare endocrinologice ale CBZ includ scăderea semnificativă a metaboliților vitaminei D și a calciului seric, elevarea cortizolului plasmatic și scăderea hormonilor tiroidieni, în timp ce TSH rămâne constant sau crește ușor fără a fi însoțit de semne clinice de hipotiroidism. Foarte rară și fără relevanță clinică în majoritatea cazurilor, este retenția apei de către CBZ cu hiponatriemie adiacentă.

Dereglările psihice includ astenie, agitație, insomnie, anxietate, neliniște, manie.

Supradozarea și intoxicația

În literatura de specialitate au fost descrise peste 300 de cazuri letale în urma supradozării și intoxicației cu CBZ. Dozele maxime tolerabile care permit supraviețuirea variază în limite foarte largi și depind de timpul care a trecut de la debutul ingestiei medicamentului.

Au fost identificate patru stadii clinice ale intoxicației cu CBZ:

- I. Comă, convulsii
- II. Halucinații, mișcări coreiforme
- III. Confuzie, ataxie
- IV. Deteriorarea gravă a stării generale

În aceste cazuri, concomitent cu măsurile terapeutice simptomatice, se recurge la lavaj gastric, hemoperfuzie, tratamentul convulsiilor cu diazepam și fenitoină, cu evitarea diurezei forțate sau hemodializei.

Monitorizarea terapiei cu carbamazepină

Înainte de a lua decizii asupra ajustării dozelor de CBZ se monitorizează funcțiile hepatice și cardiace. În caz de apariție a aritmiilor cardiace, se efectuează ECG. În decursul primelor două luni de tratament se monitorizează săptămânal funcțiile hepatice și hemograma, apoi la fel, în fiecare lună. După șase luni de tratament, controlul se recomandă a fi efectuat o dată la trei luni (cu evaluarea obligatorie a electroliților).

O scădere a leucocitelor în prima săptămână de tratament a fost semnalată la majoritatea pacienților. Atâta timp cât numărul leucocitelor nu scade sub 3000, nu există motive de întrerupere a medicației. În caz contrar, se repetă hemograma (cu investigarea trombocitelor).

Tratamentul trebuie întrerupt în următoarele cazuri:

- apariția purperei hemoragice sau peteșiale
- scăderea eritrocitelor sub 4 mln/ μ l
- hematocritul sub 32%
- diminuarea hemoglobinei sub 11 g%
- leucocitele sub 2000 / μ l și granulocitele sub 1000 / μ l
- scăderea trombocitelor sub 80000 / μ l

Tab.19 Recomandări pentru monitorizarea clinică și de laborator în cadrul terapiei cu carbamazepină

Monitorizare clinică	Monitorizare de laborator
<ul style="list-style-type: none">• Anamneză și examen clinic detaliat înainte de inițierea tratamentului	<ul style="list-style-type: none">• Hemograma completă (scăderea reticulocitelor impune reducerea dozei)
<ul style="list-style-type: none">• Pacientul trebuie să raporteze urgent apariția semnelor de intoxicație (febră, ulceratii bucale, purpură peteșială sau hemoragică) și anomalii hematologice conform testărilor de laborator	<ul style="list-style-type: none">• Evaluarea periodică a funcțiilor ficatului, rinichilor, glandei tiroide și a nivelului fierului (modificările impun scăderea dozei)
<ul style="list-style-type: none">• Se atenționează pacientul asupra posibilității de apariție a amețelii și stărilor confuzionale	<ul style="list-style-type: none">• Monitorizarea serică a preparatului, pentru verificarea cazurilor de răspuns nefavorabil la tratament, complianței și a reacțiilor toxice
<ul style="list-style-type: none">• Alte examinări: examenul F.O., etc.	

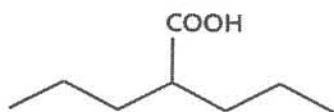
Tab.20 Monitorizarea periodică a indicilor de laborator a pacienților aflați sub tratament cu CBZ

Monitorizare de laborator	Orarul examinărilor de laborator
<ul style="list-style-type: none"> Formula leucocitară, trombocitele 	- săptămînal în prima lună de tratament, apoi lunar în primul an
<ul style="list-style-type: none"> Analiza generală a sîngelui 	- lunar; după 6 luni de tratament - o dată la trei luni
<ul style="list-style-type: none"> Hemograma desfășurată 	- de două ori pe lună, după două luni de tratament - o dată la trei luni
<ul style="list-style-type: none"> Nivelul fierului seric, a funcțiilor tiroidiene, renale și hepatice 	- la intervale regulate
<ul style="list-style-type: none"> Examinările de rutină nu sunt necesare la: 	<ul style="list-style-type: none"> - pacienții asimptomatici; - pacienții cu control adecvat al crizelor și tratamentului

ACIDUL VALPROIC SAU VALPROATUL - (VPA) (Orfiril®)

Descoperirea și proprietățile chimice

Acidul valproic este un acid carboxilic (acid dipropilacetic), a cărei structură diferă de a altor antiepileptice. A fost sintetizat în 1881 de Burton și colaboratorii săi. Sarea cristalină de sodiu este solubilă în solvenți organici polari și în apă, ceea ce explică proprietățile higroscopice ale acestei substanțe.



Acțiunea anticonvulsivantă a acidului valproic a fost descoperită în 1963 de către Meunier prin utilizarea lui ca solvent în testarea altor anticonvulsivante.

Primul studiu clinic a fost publicat în 1964 de Carraz, iar din 1970 acidul valproic a devenit unul din preparatele frecvent folosite în epileptologie.

În 1966, folosind valpromidul (un derivat al VPA) în tratamentul stărilor maniaco-depresive, Lambert a stabilit că în afară de proprietățile sale anticonvulsivante, acidul valproic oferă beneficii majore și în terapia unor maladii psihiatrice. Datorită profilului său farmacologic favorabil, a eficacității și a modului facil de manipulare, valproatul aparține agenților anticonvulsivanți de elecție în tratamentul tuturor tipurilor de crize epileptice.

Cercetările au demonstrat că valproatul are efecte enzimoinductoare reduse, ceea ce nu duce la o accelerare a metabolismului altor medicamente, atunci când sunt administrate concomitent. Aceste proprietăți reprezintă un avantaj în tratamentul persoanelor vîrstnice, la pacienții cu patologii asociate, precum și pentru femeile ce folosesc contraceptive orale.

În ultimii ani au fost produse diferite forme de valproat, dar cea mai nouă este valproatul cu eliberare prelungită, care are avantajul simplificării orarului de administrare și ajustării ușoare a dozelor, precum și o tolerabilitate maximă, ce rezultă din stabilitatea preparatului în sînge pe parcursul unei zile.

Dacă tratamentul este ineficient, atunci se recurge la o ajustare a dozelor pentru a atinge concentrații serice maxime, care nu obligă însă folosirea unei forme cu eliberare rapidă și cu potențiale efecte secundare.

Posibilitatea largă de dozaj, evitarea nivelelor serice mari și a fenomenului de doze-dumping, realizarea concentrațiilor plazmatice constante cu control superior al crizelor favorizează complianța pacienților și succesul tratamentului de lungă durată.

Pacienții cu dificultăți de deglutiție pot beneficia de forme sirop.

Mecanismul de acțiune al valproatului

Proprietățile anticonvulsivante ale valproatului se bazează pe un număr mare de interacțiuni neurochimice și moleculare. Valproatul acționează asupra sistemelor de neurotransmițători și structuri neuronale prin:

1. stimularea sintezei și inhibiția scăderii concentrației de acid gamma-aminobutiric (GABA);
2. potențarea directă a efectului receptorilor GABA postsinaptici;
3. inhibiția producerii metabolitului GABA, acidul gamma-hidroxi-butiric (GHB) care are efecte excitatoare;
4. modulează efectele GABA asupra aminoacidului glicinic, acidului asparaginic, aminelor biogene și nucleotidelor ciclice;
5. influențează schimbul de ioni în membrana neuronală;
6. are efect de modulare a acizilor grași ce se conțin în membrana celulară.

Acidul gamma-aminobutiric este un important neurotransmițător, care inhibă descărcările neuronale excesive pre- și postsinaptice. Valproatul nu acționează direct asupra receptorilor GABA, ci sporește concentrația sa cerebrală prin stimularea presinaptică a glutamatdecarboxilazei și prin inhibarea postsinaptică a unor enzime de degradare a GABA.

Valproatul inhibă sinteza acidului gama-hidroxi-butiric sau GHB care este un aminoacid excitator, cu marcate proprietăți excitatoare, fiind principalul declanșator al crizelor cu absențe.

O altă calitate a acestui antiepileptic constă în intensificarea eliberării de serotonină și dopamină, neurotransmițători cu proprietăți inhibitorii. Excitabilitatea neuronală depinde în mare parte de echilibrul schimbului de ioni intra- și extracelular, iar valproatul inhibă descărcările neuronale exacerbate, prin blocarea canalelor de sodiu și de calciu.

Influența asupra excitabilității neuronale se atribuie stocării sale în membranele celulelor nervoase și/sau modulării activității enzimatice.

Farmacocinetică

Absorbție și biodisponibilitate

După ingestie, acidul valproic sau sarea sa, sunt absorbite rapid și aproape integral în tractul gastrointestinal. Atingerea concentrației plasmatice maxime este de la trei minute pînă la opt ore și depinde de doză și de formula preparatului (sirop, tablete cu eliberare lentă și rapidă etc.), iar **T_{max}** pentru formele cu eliberare rapidă este de aproximativ două ore. Limita normală a concentrației serice este de 50-100 μg/ml. Depășirea indicelui de 100 μg/ml crește rata de apariție a efectelor secundare.

Pentru evitarea disconfortului gastric a fost propusă o formulă specială cu peliculă protectoare (coated), care este mai bine tolerată, dar a cărei viteză de absorbție este mai redusă.

Creșterea rapidă a concentrației plasmatice după ingestie poate induce efecte secundare dependente de doză, iar diminuarea subsecvențială a aceleiași concentrații conduce la scăderea eficienței terapeutice după cîteva ore. De aceea, formele cu acțiune prolongă sunt mai bune, datorită optimizării timpului de atingere a concentrației plasmatice. Mai mult decît atît, datorită acestor forme, necesarul de 3-4 tablete (forme cu eliberare rapidă) zilnic, se poate reduce la 1-2 tablete, ceea ce îmbunătățește considerabil complianța pacienților.

Biotransformare și eliminare

Valproatul se supune unui proces extensiv de biotransformare. Mai mult de 96% dintr-o doză este metabolizată hepatic. Procesele ce se desfășoară în ficat se referă la glucuronidare, formarea ester carnitinei, conjugarea cu coenzima A, conjugarea cu glicină, β-oxidarea, hidroxilarea, formarea cetonelor, epoxidarea și alte căi de metabolizare, în urma cărora au fost identificați mai mult de 20 de metaboliți. Excreția se face în mare parte pe cale renală, iar restul se elimină cu masele fecale. Mai puțin de 5% dintr-o doză administrată se elimină neschimbată prin urină.

Inhibiția enzimatică

Valproatul inhibă metabolizarea altor medicamente datorită interferenței cu sistemele microzomale hepatice, ceea ce favorizează supradozajul în comedicație, cu apariția ulterioară a semnelor de intoxicație. În astfel de cazuri, se poate reduce sau mări doza acestor preparate, după suspendarea valproatului.

Timpul de înjumătățire plasmatică

Timpul de înjumătățire plasmatică în cadrul monoterapiei este de la

12 la 16 ore și nu se modifică nici în cadrul terapiei pe termen lung. În combinație cu alte antiepileptice enzimo inductoare, cum sunt fenobarbitalul, primidona, fenitoina sau carbamazepina, timpul de înjumătățire este redus la 4-9 ore, în dependență de gradul individual de inducere enzimatică. Dereglarea funcțiilor hepatice și supradozarea prelungesc timpul de înjumătățire la aproape 30 de ore, ceea ce duce la apariția riscului de intoxicare.

Limitele terapeutice

Valoarea inferioară a așa-numitei limite terapeutice este în general de 50 $\mu\text{g/ml}$, iar cea superioară variază între 100 și 150 $\mu\text{g/ml}$. În psihiatrie concentrația plasmatică s-a dovedit a fi eficientă la valorile sale inferioare sau medii. Excepție fac stările maniacale unde este necesară atingerea unor nivelele plasmatică mai înalte. Cu toate acestea, trebuie să se țină seama întotdeauna că obiectivul principal al medicului este tratarea pacientului, nu saturarea nivelelor plasmatică. În acest sens, orice nivel plasmatic ce relevă eficacitatea clinică în lipsa efectelor secundare, se numește, așa cum am mai spus, "nivel terapeutic".

Legarea de proteinele plasmatică

Studiile au demonstrat că 90-95% din cantitatea de valproat se leagă cu albuminele. Odată cu saturarea legăturilor plasmatică, fracțiile active de valproat liber pot crește, ducând la sporirea concentrației sale plasmatică. Alte medicamente ce se leagă cu proteinele plasmatică, pot fi înlocuite din legăturile lor de către acidul valproic sau vice versa, fenomen ce duce la apariția interacțiunilor farmacologice. Legarea de proteinele plasmatică este scăzută la pacienții vîrstnici, la gravide, precum și la cei cu disfuncții hepatice sau renale, datorită scăderii concentrației de albumine.

Volumul de distribuție

Volumul de distribuție al medicamentului depinde de vîrsta pacientului, la tineri fiind de 0,13-0,19 l/kg, dar în medie valorile sunt de 0.13 - 0.25 l/kg.

Pasajul în lichidul cefalo-rahidian

Concentrația valproatului în lichidul cefalo-rahidian reprezintă 10% din concentrația plasmatică.

Pasajul acidului valproic prin bariera placentară

Valproatul traversează bariera placentară și trece în laptele matern la o valoare de 10% din concentrația plasmatică.

Indicații de utilitare și dozare

Valproatul ocupă acum un loc special printre antiepilepticele standard, datorită eficacității sale în aproape toate tipurile de crize convulsive.

Este avantajos mai ales când este necesară inițierea unui tratament specific, iar tipul de epilepsie nu poate fi stabilit cu certitudine, sau când toate variantele de diagnostic sunt epuizate și când crizele primar generalizate nu se pot diferenția de cele cu debut parțial cu generalizare rapidă.

Acidul valproic este folosit în absențele generalizate, crizele mioclonice, tonico-clonice, precum și în crizele parțiale sau secundar generalizate.

În afară de efectul anticonvulsivant, valproatul s-a dovedit eficient și în cadrul maladiilor psihiatrice și în stabilizarea modificărilor de personalitate și comportament depistate la 30- 40% din epileptici.

Valproatul se utilizează și pentru tratamentul combinat al diferitelor tipuri de crize (parțiale cu simptomatologie complexă sau simplă și crize parțiale cu generalizare secundară), atunci când nu răspund la tratamentul antiepileptic standard.

Epilepsiile primar generalizate

Valproatul este preparatul de primă alegere pentru toate formele de epilepsie primar generalizată. Rezultatele demonstrează că la pacienții cu crize tonico-clonice, mioclonice sau absențe tratați cu valproat, acestea s-au remis în proporție de 75%.

Epilepsiile parțiale

Valproatul este o alternativă sigură a carbamazepinei și poate fi folosit în toate tipurile de epilepsie. Cercetările efectuate în vederea stabilirii eficacității și duratei remisiei celor două preparate n-au depistat nici o diferență semnificativă între ele.

Epilepsiile secundar generalizate

Tratamentul epilepsiilor secundar generalizate este dificil, iar succesele monoterapiei sunt în general nesatisfăcătoare. Experiența în domeniu subliniază eficiența terapiei inițiale cu valproat în cadrul sindromului West cu dispariția crizelor în 50% din cazuri. Au fost înregistrate rezultate favorabile ale tratamentului cu doze mari de valproat și în sindromul Lennox - Gastaut.

Contraindicațiile tratamentului cu valproat:

- hipersensibilitate la acidul valproic sau la sărurile sale
- la pacienți cu patologie hepatică sau pancreatică în anamneza personală sau familială
- dereglări ale funcțiilor hepatice

- boli ale pancreasului
- la pacienții cu tulburări grave ale funcțiilor hepatice în urma tratamentului cu valproat
- porfirie

Valproatul se administrează cu precauție sau în regim special în următoarele cazuri:

- la copii care necesită tratament anticonvulsivant concomitent
- la copii sau adolescenți cu patologii asociate și forme severe de crize epileptice
- boli ale măduvei osoase
- insuficiență renală sau hipoproteinemie
- patologia sistemului de coagulare
- boli enzimatice ereditare

Măsuri speciale ce trebuie luate înainte sau în timpul tratamentului cu valproat

Înainte de inițierea tratamentului se va avea în vedere prezența deficiențelor enzimatice cu dereglări ale ciclului ureei, nivelelor de amoniac, etc.

În cazul administrării concomitente a antagoniștilor vitaminei K se recomandă efectuarea permanentă a testului Quick.

La adolescenți (începînd cu 15 ani) și adulți se vor efectua controale medicale și teste de laborator atît înainte de începerea tratamentului, cît și periodic, la fiecare 6 luni.

Apariția unor simptome ca apatia, somnolența, vomeele sau hipotensiunea, ori creșterea frecvenței crizelor impune evaluarea serică a nivelelor de valproat iar la necesitate se reduce doza.

Posibilitatea unei intervenții chirurgicale impune monitorizarea factorilor de coagulare.

Întreruperea tratamentului cu valproat se va face în următoarele cazuri:

- agravarea inexplicabilă a stării generale
- apariția semnelor de afectare hepatică, pancreatică sau a hemoragiilor
- creșterea transaminazelor hepatice în lipsa semnelor clinice, evidențiate prin două sau trei teste de laborator (se are în vedere fenomenul de inducție enzimatică datorat comedicației)
 - creșterea de 1½ - 2 ori a transaminazelor serice acompaniată de infecții acute febrile
 - modificări pronunțate a indicilor de coagulare

Interacțiuni medicamentoase

Datorită inhibiției enzimatice, metabolismul altor antiepileptice administrate concomitent poate să scadă, simultan cu apariția efectelor secundare, dependente de doză. Dacă sodiul valproat este administrat în combinație cu alte anticonvulsivante sau ca terapie de substituție, atunci doza acestora (în special a fenobarbitalului), trebuie redusă imediat. Dacă medicația precedentă nu este administrată constant, atunci scăderea se va face gradat. Deoarece efectul antiepilepticelor este reversibil, nivelul seric al valproatului trebuie verificat la fiecare 4- 6 săptămâni după ultima administrare, paralel cu evaluarea necesității de reducere a dozei zilnice.

- Preparatele care scad nivelul plasmatic al valproatului sunt primidona, fenobarbitalul, fenitoina, carbamazepina.

- Medicamentele care cresc nivelul plasmatic al VPA sunt cimetidina și eritromicina.

- Barbiturații, neurolepticele sau antidepresantele, în combinație cu valproatul își potențează reciproc acțiunea depresantă centrală. În cazul în care aceste combinații sunt necesare, se recurge la ajustarea dozelor.

- Nivelul plasmatic al fenobarbitalului, primidonei și a altor medicamente poate fi crescut de valproat prin inhibarea metabolismului lor, cu sedare ulterioară, mai ales la copii.

- Valproatul substituie alte medicamente din legăturile lor cu proteinele (ex. fenitoina), ceea ce duce la apariția efectelor secundare dependente de doză sau chiar la intoxicație. În acest mod, metabolizarea și eliminarea altor medicamente se poate accelera, concomitent cu creșterea fracției plasmatice libere.

- Deoarece valproatul afectează funcția trombocitară, o atenție sporită se va acorda la administrarea concomitentă a acidului acetilsalicilic.

- În contrast cu antiepilepticele enzimoinductoare, valproatul nu alterează eficacitatea contraceptivelor orale.

Efecte secundare

Efectele secundare ale valproatului se manifestă prin pierdere sau sporire în greutate, greață, disconfort gastric, tremor, căderea părului, cefalee. Unele din aceste simptome sunt dependente de doză și dispar după reducerea ei.

Trombocitopenia apare frecvent în urma tratamentului cu valproat și este tolerată în absența semnelor clinice. Cifrele de trombocitopenie sub 80000 necesită monitorizare permanentă.

Leucopenia apare ocazional și este reversibilă chiar și în condițiile con-

tinuării tratamentului și complet reversibilă după suspendarea lui. În unele cazuri, afectarea măduvei osoase se va manifesta prin neutropenie, pancitopenie sau anemie. Acidul valproic duce uneori la scăderea concentrației de fibrinogen și / sau a factorului VIII al coagulării, inhibând faza a doua a agregării plachetare, cu creșterea ulterioară a timpului de sîngerare.

Dereglările funcțiilor hepatice și pancreatice în urma administrării valproatului, au fost semnalate mai des la copii.

Există cazuri în care rezultatele testelor de laborator nu sunt deviate de la normele fiziologice, în timp ce semnele clinice pot fi fatale. De aceea, clinicienii nu trebuie să conteze exclusiv pe testele de laborator.

La debutul tratamentului se mai atestă hipersalivație, diaree, edeme periferice, hemoragii, cefalee, spasticitate, ataxie, iritabilitate, hiperactivitate confuzie sau greață însoțită de vome și de pierderea apetitului. Aceste manifestări dispar odată cu reducerea dozelor sau cu întreruperea tratamentului.

Cazurile de stupor, asociate cu crize au fost observate mai rar, dar au dispărut după suspendarea medicației. Majoritatea apar în urma terapiei combinate (în special cu fenobarbital), sau după ridicarea bruscă a dozei de antiepileptic.

O atenție deosebită se acordă slăbiciunii generale, pierderii apetitului, grețurilor, vomelor repetate, edemelor, disconfortului gastric de origine necunoscută, dereglărilor de conștiență și confuziei, agitației, dereglărilor motorii, creșterii nivelului seric al transaminazelor de două-trei ori deasupra valorilor normale, precum și modificărilor indicilor de coagulare.

Tinnitus-ul, halucinațiile și enurezia sunt observate la copii, dar foarte rar. Amenoreea, polichistoza ovariană și ridicarea nivelelor de testosteron au fost semnalate în câteva cazuri izolate.

Imediat după administrarea acidului valproic pot apărea cazuri de encefalopatie, reversibilă însă după suspendarea tratamentului.

În câteva cazuri a fost notată creșterea nivelului de amoniac după terapia combinată cu fenobarbital, paralel cu mărirea concentrației sale în sînge. În tratamentul combinat cu fenitoină este posibilă apariția encefalopatiei, a convulsiilor, stuporului, hipotensiunii musculare, diskineziilor coreiforme, precum și a schimbărilor severe pe EEG. Dozele mari sau combinațiile cu alte antiepileptice duc la modificări urmate de encefalopatie cronică, cu dereglări ale funcțiilor corticale.

Acidul valproic poate cauza uneori reacții cutanate severe, ca sindromul Stevens-Johnson, sindromul Lyell sau necroliza epidermică toxică și modificări ale mecanismelor imune ce duc la apariția vasculitelor sau a lupusului eritematos.

Au fost semnalate și cazuri de apariție a sindromului Fanconi (acidoză metabolică, fosfaturie, aminoacidurie, glicozurie), reversibil după întreruperea tratamentului.

Intoxicația

Acidul valproic are o toxicitate destul de redusă la nivele serice normale (50-100 $\mu\text{g/ml}$). Intoxicația cu acid valproic la nivele serice de peste 100 $\mu\text{g/ml}$ la adulți și copii apare în cazuri foarte rare.

Simptomele intoxicației: status confuzional, comă, hipotonie musculară cu scăderea sau abolirea reflexelor, hipotensiune, mioză, dereglări cardio-respiratorii, edem cerebral, acidoză metabolică și hipernatriemie. Elevarea nivelelor serice duce la apariția modificărilor de comportament la adulți și copii.

Se va atrage atenția la posibilitatea ingerării cu scop suicidal a altor medicamente.

Tratamentul intoxicației cu acid valproic

1. înlăturarea constituenților activi ce au provocat intoxicația și suportul funcțiilor vitale
2. măsurile se iau în decursul primelor 3 minute, cu efectuarea lavajului gastric, etc., cu monitorizare permanentă
3. diureză activă și hemodializă (se exclude dializa peritoneală)
4. nu se recomandă proceduri speciale de dezintoxicare, ci doar monitorizarea nivelelor serice de valproat, în special la copii
5. administrarea i.v. a nalaxonului s-a dovedit eficientă, fiind urmată de revenirea conștienței

Testele de laborator

Tratamentul cu valproat impune efectuarea următoarelor teste de laborator:

Înainte de inițierea tratamentului - hemograma cu trombocitele, coagulograma (timpul de protrombină testul Quick, timpul parțial de tromboplastină PTT, fibrinogenul, factorul VIII și factorii asociați, lipaza și amilaza serică), parametrii hepatici (bilirubina, TGO, TGP, γ -GT), glucoza, proteina totală.

După inițierea tratamentului se va efectua hemograma cu trombocitele, transaminazele hepatice la fiecare 4 săptămâni, în primele 6 luni și monitorizare din două în două luni. Parametrii de coagulare se vor verifica la fiecare două luni. După 12 luni de tratament aceste examinări trebuie efectuate de 2-3 ori pe an.

Particularitățile folosirii valproatului în timpul gravidității și alăptării

Folosirea valproatului asociază un risc mărit de apariție a malformațiilor congenitale, în particular cu defecte ale tubului neural ce duc la apariția spinei bifide. Dacă tratamentul cu valproat este obligatoriu în timpul gravidității, atunci se administrează doza terapeutică minimă, în special între ziua a 20-a și 40-a (perioada închiderii tubului neural).

Deoarece se presupune că apariția malformațiilor este favorizată de concentrațiile plasmatiche maxime ale valproatului, se recomandă utilizarea formei long, ce realizează concentrații plasmatiche constante. Administrarea acidului folic înainte de concepție (5 mg/zi) și în timpul primelor 3 luni de graviditate (în perioada organogenezei), a demonstrat o scădere a ratei de apariție a spinei bifide.

Au fost semnalate și cazuri de sindroame hemoragice la nou-născuții din mame tratate cu valproat, explicate prin hipofibrinemie sau diminuarea nivelelor factorilor de coagulare. Aceste cazuri trebuie diferențiate de cele în care scăderea factorilor de coagulare (deficit de vitamina K) este cauzată de drogurile enzimoinductoare (ex. Fenobarbitalul).

Sarcina și nașterea nu sunt afectate de valproat, iar efectuarea operației cezariene nu este necesară atîta timp cît nu există indicații ginecologice.

Înainte de începerea tratamentului cu valproat femeile trebuie instruite în privința problemelor de planificare a sarcinii, precum și asupra necesității contracepției, asigurându-le că valproatul nu afectează acțiunea contraceptivelor orale.

Planificarea sarcinii

Dacă o femeie ce dorește să aibă copii, are un tip de epilepsie pentru care valproatul reprezintă preparatul de elecție în tratament, sau dacă altele sunt ineficiente, ori slab tolerate, atunci algoritmul de tratament va fi organizat după următoarea schemă:

- monoterapie cu excluderea folosirii drogurilor enzimoinductoare
- se va folosi doza de valproat minimă, dar eficientă
- divizarea dozei zilnice în cîteva prize mai mici, sau dacă este posibil, înlocuirea cu formula cu eliberare prelungită Orfiril® long 150 mg / 300 mg / 500 mg / 1000 mg;
- introducerea acidului folic în tratament pentru a reduce incidența cazurilor de defecte ale tubului neural, închiderea sa avînd loc între a 20-a și a 40-a zi de sarcină (majoritatea femeilor descoperă graviditatea în săptămîna V-a sau a VI-a după concepție). Se recomandă doze de acid folic de la 0,4 la 5 mg. Pentru femeile ce au deja un copil cu defect de tub neural, se recomandă doze de 4-5 mg pe zi.

În cazul unei sarcini neplanificate și în condițiile descoperirii sale în săptămîna a V-a sau a VI-a (perioada posibilelor apariții a defectelor de tub neural) pacienta trebuie instruită că tratamentul nu trebuie întrerupt și că dozele nu trebuie reduse din proprie inițiativă, pentru a evita apariția crizelor epileptice care pot dăuna atît mamei cît și copilului ce se va naște. Măsurile de diagnostic prenatal în vederea depistării patologiei fătului includ ultrasonografia, determinarea alfa-fetoproteinei și monitorizarea concentrației serice a valproatului (concentrația de acid valproic liber rămîne constantă pe parcursul primelor două trimestre de sarcină și crește de trei ori în al treilea, menținîndu-se astfel pînă la naștere).

Graviditatea, travaliul și nașterea propriu-zisă nu sunt afectate de valproat și nu există încă nici o dovadă a riscului de apariție a crizelor în aceste perioade, atîta timp cît tratamentul este administrat constant, în perioada și la timpul convenit. Femeile care au avut experiența unui travaliu prelungit, trebuie să asigure continuitatea tratamentului. Operația cezariană nu se efectuează decît atunci cînd există indicații ginecologice.

În perioada postnatală se efectuează testele de coagulare a sîngelui, cu repetare timp de 4 săptămîni după naștere, pentru a preveni riscul apariției trombopeniei, hipofibrinemiei sau a scăderii altor factori ai coagulării.

Lactația nu trebuie întreruptă, chiar dacă acidul valproic trece în laptele matern, deoarece în cantități mici el nu reprezintă un factor de risc. Dacă nou-născutul manifestă somnolență, sau se alimentează greu, atunci cantitatea de lapte matern trebuie redusă sau înlocuită cu substituenți specifici. În aceste cazuri, se vor înlocui mesele nocturne pentru a reduce numărul întreruperilor din somn și a preveni apariția acceselor la mamă.

Particularitățile tratamentului cu VPA la copii

Și la copii, valproatul este preparatul de primă alegere în epilepsiile primar generalizate și în epilepsiile cu absențe și în crizele cu generalizare secundară. În comparație cu alte antiepileptice, valproatul nu acționează asupra vigilenței, capacității de concentrare și memoriei copiilor.

Riscurile administrării valproatului la copii constau în apariția efectelor secundare hepatice și pancreatice, fenomene rare în primele șase luni de tratament. Cel mai des sunt afectați copiii sub 15 ani, preponderent cei care au boli concomitente ori cei aflați sub terapie combinată. Prognosticul în aceste cazuri este favorabil dacă tratamentul este întrerupt imediat.

Terapia monitorizată

Tratamentul cu valproat la copii face obligatorie monitorizarea clinică deoarece efectele adverse se manifestă inițial prin semne clinice, modificările în testele de laborator înregistrându-se în stadii mai tardive.

Semnele clinice ale afectării hepatice includ: pierderea apetitului, greață, vomă, aversiune față de mâncărurile obișnuite și față de valproat, oboseală, letargie, creșterea frecvenței sau agravarea crizelor, hematoame, epistaxis, edem palpebral sau al extremităților.

Înainte de inițierea tratamentului se atrage atenția în mod deosebit asupra dereglărilor metabolice, bolilor hepatice, afecțiunilor pancreatice sau a factorilor de coagulare.

Testele de laborator trebuie să includă: hemograma cu trombocitele, bilirubina, GOT, GPT, gamma-GT, lipaza și alfa-amilaza sangvină, glucoza, proteinele totale, testul Quick, PTT, fibrinogenul, și factorul VIII al coagulării

După inițierea tratamentului, copilul necesită monitorizare permanentă, iar în caz de apariție a febrei trebuie luate măsuri terapeutice.

Părinții trebuie avertizați asupra posibilelor semne și simptome caracteristice disfuncțiilor hepatice care ar trebui incluse în schema de monitorizare. Medicul curant trebuie să fie în contact permanent cu părinții mai ales în primele 6 luni de tratament. Primul contact telefonic trebuie efectuat după două săptămâni, prima examinare medicală și primele teste de laborator după 4 săptămâni. Reprogramarea se va face în săptămânile 8, 12, 16, 22, 28, 40 și 52 de la începerea tratamentului, iar telefoanele de observație în săptămânile 6, 10, 14, 19, 34. Părinții trebuie să informeze imediat medicul dacă se întrerupe tratamentul și starea copilului se alterează.

Chiar și în cazurile când nu apar efecte secundare, testele de laborator menționate mai sus se efectuează obligatoriu (în special testele de coagulare) în paralel cu examenul medical obișnuit. Numai după 12 luni de tratament, în lipsa efectelor secundare, verificările medicale se fac doar de două sau trei ori pe an.

Particularitățile tratamentului cu valproat la persoanele vîrstnice

Prevalența epilepsiilor crește odată cu vîrsta, raportul dintre adulții care dezvoltă epilepsie rezistentă la tratament în tinerețe și cei la care fenomenele epileptice primare apar la maturitate, este unitar. Incidența manifestărilor epileptice primare este mai mare la persoanele de peste 65 de ani, comparativ cu cele de 20.

Cele mai multe cazuri se referă la epilepsia parțială cu sau fără generalizare, apărută în rezultatul maladiilor cerebrale specifice vîrstelor înaintate (accidentele vasculare cerebrale), sau ca rezultat al bolilor organice progresive.

Odată inițiat tratamentul cu antiepileptice, se va ține cont de modificările farmacocinetice dependente de vîrstă, de sensibilitatea sporită la efectele secundare, precum și de posibilitățile de interacțiune medicamentoasă datorată comedicației.

S-a ajuns la concluzia că preparatele de elecție la bătrîni sunt carbamazepina, fenitoina și în special, valproatul. Factorul decisiv în alegerea anticonvulsivantului îl constituie tipul patologiei secundare.

La pacienții cu deficit cognitiv este indicat valproatul, deoarece nu afectează vigilența, capacitatea de concentrare sau memoria, comparativ cu alte antiepileptice. Valproatul este preferabil și la pacienții cu boli cardiovasculare, pentru că nu are efect asupra conductibilității cardiace sau a presiunii arteriale.

Utilizarea valproatului la pacienții cu afecțiuni hepatice în stadii avansate, poate reduce legăturile proteice și crește timpul de înjumătățire plasmatică. La persoanele cu insuficiență renală, hipoproteinemie ori diabet se va avea în vedere reducerea dozei, ținînd cont de creșterea concomitentă a fracției de valproat liber în plasmă.

Terapia cu valproat are avantajul folosirii formulelor farmaceutice de administrare parenterală preumplute, sub formă de injecții, fără necesitatea de transformare a dozelor orale în parenterale. În cazurile de AVC sau de boli neurodegenerative care se însoțesc de dificultăți de deglutiție este indicată administrarea formei sirop.

Dacă tratamentul antiepileptic a fost inițiat cu Orfiril® long 150 mg/300 mg, capsulele pot fi desfăcute, iar granulele administrate cu lichid sau cu mîncare moale.

Optimizarea terapiei cu Orfiril® long - 150 mg/300 mg / 500 mg / 1000 mg granule

Noua formulă de prezentare a Orfiril®-ului este o premieră mondială în farmacologia anticonvulsivantelor. Această inovație este reprezentată de o capsulă gelatinoasă, umplută cu granule mici, cu proprietăți de eliberare prelungită. Fiecare dintre aceste "micro - rezervoare" are un diametru de 2 mm și conține 3 mg de valproat. După ingerare, capsula se dizolvă în stomac și eliberează granulele ce trec rapid pasajul piloric, iar în acest fel, absorbția valproatului are loc în intestinul subțire.

Datorită granulelor de dimensiuni mici, trecerea la nivelul pilorului este mai rapidă, nefiind întîrziată de stocarea sa la nivel gastric, iar timpul de la ingestie și pînă la absorbția intestinală este mai scurt, ceea ce înlesnește administrarea medicamentului înainte, după sau în timpul mesei.

Forme

Orfiril® long 150 mg / 300 mg sub formă de capsule gelatinoase ce conțin 50 sau 100 de granule cu eliberare prelungită ce favorizează toleranța și optimizează terapia cu valproat.

Tratamentul cu valproat - forma prelungită, utilizat cu scop de optimizare a concentrației sanguine a preparatului pe parcursul unei zile, are următoarele avantaje:

- mai puține efecte secundare dependente de doză, de nivelele serice maxime și datorită toleranței sale înalte; lipsa dereglărilor gastrointestinale, a tremorului, confuziei, oboselii

- risc scăzut de apariție a efectelor teratogene ce survin în urma sațurării legăturilor proteice și a trecerii valproatului liber în placentă, cu acumularea ulterioară în neuroepiteliul embrionar

- determinarea ușoară a nivelelor de constituenți activi, ce pot furniza informații precise asupra reușitei tratamentului, a cazurilor de rezistență la tratamentul combinat, ori a cazurilor de non - compliantă sau supradozaj

- reducerea numărului de administrări (o dată sau de două ori pe zi), ameliorarea considerabilă a complianței, evaluarea capacității terapeutice a preparatului și posibilității de substituie cu un altul, sau a calității terapiei combinate

- posibilitatea de administrare a unei doze unice totale pentru o zi

Dozajul trebuie determinat și monitorizat individual, scopul tratamentului fiind anihilarea crizelor cu ajutorul unor doze minime. Dacă este necesară majorarea dozei, se recomandă să se facă treptat, pînă la obținerea efectului scontat.

În monoterapie, doza inițială este de la 5 pînă la 10 mg/kg. La fiecare patru sau șapte zile doza trebuie crescută cu 5 mg/kg. În unele cazuri, efectul valproatului nu se observă nici după patru sau șase săptămîni. Totuși, dozele zilnice nu trebuie crescute mai sus de valorile medii din stadiile inițiale ale tratamentului.

Dozele medii în cadrul tratamentului de lungă durată sunt:

- la copii: 30 mg/kg;
- adolescenți: 25 mg/kg;
- adulți /vîrstnici: 20 mg/kg.

Doza zilnică de Orfiril® long se poate administra într-o priză sau două.

Alte forme de Orfiril® se pot administra în doze crescînde, pînă la cea de menținere.

Schimbarea altor forme de prezentare cu Orfiril® long se face de la o zi la alta, prin substituie treptată cu o pastilă pe zi a preparatului vechi cu cel nou.

Tab. 21 Schema de dozare a Orfiril®-ului long:

Vârsta	Greutate corporală (kg)	Doza în mg/zi
Copii 3-6 luni	5,5 – 7,5	150 mg
Copii 6-12 luni	7,5 – 10	150–300 mg
Copii 1-3 ani	10 – 15	300–450 mg
Copii 3-6 ani	15 – 20	450–600 mg
Copii 6-14 ani	20 – 40	600–200 mg
Adolescenți	40 – 60	600–1500 mg
Adulți	peste 60	1200–2100 mg

Pe măsură ce se constată eficacitatea tratamentului, doza va trebui adaptată permanent, în funcție de greutatea și înălțimea copiilor.

Înteruperea tratamentului sau modificarea dozelor

Decizia de ajustare a dozei, duratei tratamentului sau întreruperii lui trebuie luată de către un specialist (neurolog sau neuropediatru), în funcție de datele individuale ale pacientului. În general, decizia de reducere sau întrerupere a medicației se ia nu mai devreme de doi sau trei ani de tratament, timp în care pacientul respectiv nu a avut accese. Reducerea tratamentului se face prin micșorarea treptată a dozelor pe parcursul unui an sau doi.

Mod de administrare

Capsulele se pot administra independent de orarul meselor, cu un volum mare de lichid (aproximativ un pahar cu apă). Pentru pacienții cu dificultăți de înghițire, capsulele pot fi deschise, iar granulele dizolvate în apă, sucuri sau ceai.

Lichidul va avea temperatura de 70°C și se bea pe parcursul a 10 minute. Granulele se pot administra amestecate în budinci sau iaurt fără a fi mestecate pentru a nu deregla efectul de eliberare prelungită.

Granulele de Orfiril® long au proprietăți higroscopice, de aceea nu se recomandă în timpul tratamentului efectuarea sondajului gastric sau a altor manipulații medicale. Pacienților hrăniți prin sondă nazo-gastrică, li se recomandă Orfiril® sub formă de sirop. În cazurile în care este necesară instituirea rapidă a tratamentului sau când medicația orală nu este posibilă, se recomandă forma de administrare parenterală - Orfiril® injectabil.

ORFIRIL®

Sub denumirea de marcă Orfiril®, firma Desitin oferă un spectru larg de preparate farmaceutice sub diferite forme de prezentare.

Orfiril long 150 mg/300 mg - capsule ce conțin granule (3 mg) cu eliberare prelungită - echivalentul a 150 mg / 300 mg de sodiu valproat.

Orfiril long 500/1000 mg - mini-plicuri ce conțin comprimate cu eliberare prelungită - echivalentul a 500-1000 mg de sodiu valproat.

Orfiril 150/300/600 - comprimate enterosolubile, ce conțin echivalentul a 150 mg/300 mg/600 mg de sodiu valproat.

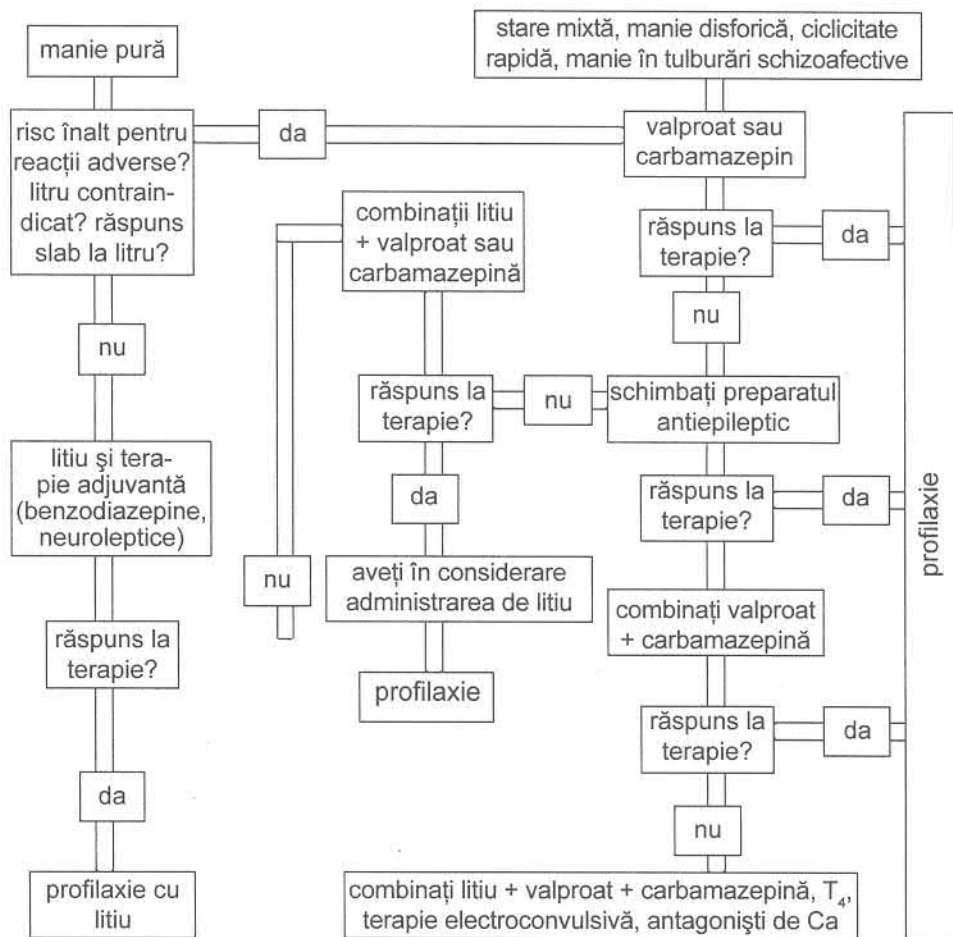
Orfiril sirop - soluție buvabilă, linguriță anexată de 5 ml, conține soluție, echivalentul a 300 mg de sodiu valproat.

Orfiril soluție injectabilă - seringi preumplute - o ampulă de 3 ml, soluție, echivalentul a 300 mg de sodiu valproat.

Valproatul în psihiatrie

Stările maniacale

Până nu demult, în stările monopolare, bipolare sau în psihozele schizoafective erau folosite sărurile de litiu, neurolepticele și carbamazepina. Recent însă, a fost dovedită și eficacitatea valproatului în acest tip de boli.



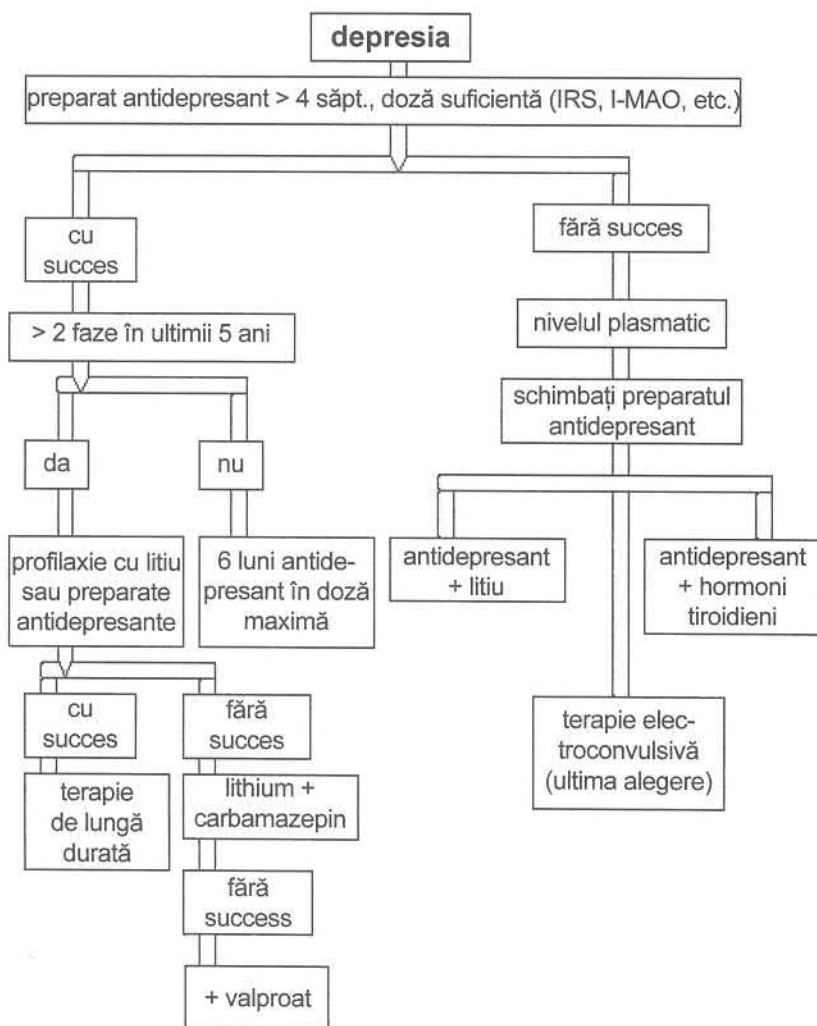
Algoritmul de tratament al maniei acute și aspecte ale profilaxiei în dereglările bipolare (după v. Calkers, Walden (eds.): Valproat in der Psychiatrie. Zuckschwerdt, Munchen, Bern, Wien, New York, 1994).

Pacienții cu stări maniacale acute, rezistenți la terapia cu litiu, răspund pozitiv la administrarea acidului valproic ca monoterapie sau în combinație cu litiul.

Atingerea rapidă a concentrațiilor stabile de acid valproic favorizează realizarea sigură a scopului terapeutic. Doza de 20 mg/kg/zi reprezintă un adjuvant sigur și eficient în terapia combinată cu psihotrope.

Valproatul în tratamentul depresiei

Conform datelor de specialitate, dereglările depresive de origine mono- sau bipolară nu se supun tratamentului cu valproat. Cu toate acestea, o



Algoritmul de tratament al depresiei și aspecte ale profilaxiei în depresia recurentă unipolară (după v. Calker, Walden (eds.): Valproat in der Psychiatrie. Zuckschwerdt, Munchen, Bern, Wien, New York, 1994).

serie de studii placebo controlate, efectuate pe acest tip de pacienți au evidențiat cazuri de remisie completă în urma administrării valproatului ca monoterapie, scăderi ale frecvenței crizelor la combinația litium - VPA, precum și rezultate bune în profilaxia maladiei bipolare.

Atacurile de panică

Medicația atacurilor de panică cu valproat, a pus în evidență următoarele date:

- reducerea semnificativă a duratei și intensității atacurilor de panică în urma administrării de valproat, evaluată după "Scala Impresiei Clinice Globale" (CGI). S-au semnalat efecte secundare sub formă de dereglări gastrointestinale, amețeală și insomnie.

- reducerea atacurilor de panică săptămânale sau chiar remisia lor
- efect anxiolitic datorat accentuării activității GABA-ergice
- normalizarea traseului EEG, cât și dispariția stărilor de anxietate la pacienții epileptici cu atacuri de anxietate sau aure sub formă de panică

Profilaxia și tratamentul cefaleei cu valproat

În tratamentul profilactic al migrenei au fost întrebuințate câteva antiepileptice, cum sunt carbamazepina, fenitoina și valproatul de sodiu. Datorită absorbției sale la nivelul tractului intestinal sub formă de ioni, valproatul de sodiu s-a dovedit a fi cel mai eficient. Efectul benefic la pacienții cu cefalee se datorează și acțiunii sale GABA-mimetice inter-neuronale în structurile hipotalamice suprachiasmatică, responsabile de menținerea ciclurilor circadiene.

Dozele eficiente în cefalea cluster au fost de la 600 la 2000 mg/zi.

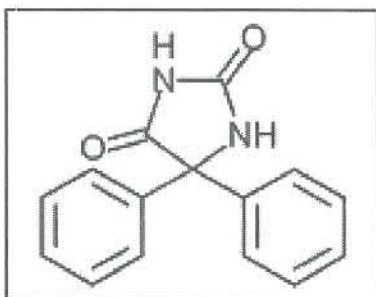
Acidul valproic s-a dovedit a fi eficient și în migrenă, în doze de start de 250 mg/zi, cu majorarea ulterioară pînă la 500 mg de două ori pe zi. În migrenă și în cefaleea de tensiune valproatul se poate utiliza profilactic în doze de 250 mg de trei ori pe zi.

Efectele secundare: somnolență, tremor, greață, vomă, alopecie. Înainte de începerea tratamentului și apoi la intervale de șase luni se recomandă efectuarea testelor de apreciere a funcțiilor hepatice.

FENITOINA - PHT (PHENHYDAN®)

Descoperirea și proprietățile

Proprietățile fenitoină au fost descoperite de Merritt și Putnam în 1940, revoluționând astfel tratamentul epilepsiilor și măbind spectrul anticonvulsivelor.



Ultimii zece ani de cercetări, au confirmat că fenitoină rămâne unul dintre cele mai bune antiepileptice în tratamentul crizelor parțiale și generalizate tonico-clonice.

Fenitoină a fost primul preparat anticonvulsivant a cărui efect nu a fost însoțit de sedare.

Mecanismul de acțiune

Fenitoină previne răspândirea descărcărilor patologice prin suprimarea activității electrice paroxismale a neuronilor din focarul epileptic. Acțiunea de inhibare constă în blocarea potențialelor postsinaptice mărite, rezultat al stimulării repetitive presinaptice. Astfel, prin blocarea canalelor de Na^+ are loc supresia descărcărilor paroxismale repetitive, de frecvență înaltă a neuronilor în stare de hiperexcitabilitate.

Efectele majore exercitate de fenitoină asupra neuronilor depolarizați sau parțial depolarizați din creierul epileptic nu influențează negativ metabolismul sau activitatea fiziologică normală a sistemului nervos.

Fenitoină exercită un efect marcat asupra influxurilor ionice active din timpul depolarizării, blocând canalele membranare în timpul pătrunderii Na^+ din spațiul extracelular în celulă.

În timpul repolarizării, fenitoină facilitează deplasarea ionilor de K^+ din celule în spațiul extracelular.

Înlăturarea excesului de K^+ de către celulele gliale și deplasarea ionilor de Cl^- din spațiul extracelular în celulă sunt fenomene potențate de fenitoină.

Blocarea sau inhibarea mișcării ionilor de Na^+ și K^+ și facilitarea celor de Cl^- , duce la scăderea excitabilității neuronale, la stabilizarea potențialelor de membrană și, implicit, la instalarea unei stări fiziologice normale.

Fenitoină are și capacitatea de a scădea permeabilitatea membranară pentru ionii de Ca^{2+} prin inhibiția indirectă a neurotransmisiei Ca^{2+} -dependente. Astfel, fenitoină scade indirect eliberarea neurotransmiterilor din spațiul pre- în spațiul postsinaptic prin inhibarea recaptării presinaptice terminale a Ca^{2+} .

Concentrațiile terapeutice ale fenitoină inhibă o serie de funcții glandulare:

1. eliberarea insulinei de către celulele pancreatice
2. secreția norepinefrinei de către formațiunea meduloadrenală
3. eliberarea pancreatică a glucagonului
4. eliberarea vasopresinei și oxitocinei de către neurohipofiză
5. eliberarea tireotropinei și corticotropinei de către adenohipofiză
6. secreția salivară
7. eliberarea calcitoninei

O altă proprietate a fenitoinii este aceea de a stimula pompele ionice membranare ATP-dependente de Na^+ și K^+ care favorizează depolarizarea neuronilor instabili, responsabili de schimbările ce induc activitatea paroxismală epileptică. Stimularea pompelor membranare, cu excluderea Na^+ și Ca^{2+} din spațiul intracelular și intrarea K^+ în același spațiu (sau în cel glial) reduce cantitatea extracelulară a celui din urmă, permițându-i redistribuirea la nivelul neuronilor.

Așadar mecanismele anticonvulsivante ale fenitoinii sunt următoarele:

1. Stimularea pompelor de Na^+ și K^+ .
2. Blocarea recaptării Ca^{2+} în spațiile terminale postsinaptice.
3. Potențarea activității potențialelor postsinaptice inhibitorii clor-dependente.
4. Inhibiția fosforilării proteice și a eliberării neurotransmiților.
5. Interacțiunea cu fosfolipidele cu efect asupra enzimelor de legare membranară.

Ultimele două moduri de acțiune presupun supresia activității nucleotidelor ciclice AMPc și GMPc cu influențe excitatorii.

Activitatea paroxistică a focarului epileptic este deci, suprimată prin stimularea pompelor de Na^+ și K^+ , potențarea activității inhibitorii a potențialelor postsinaptice inhibitorii Cl-dependente și a interacțiunii cu fosfolipidele ce acționează asupra enzimelor de legare.

Farmacocinetica

Absorbția

Fenitoina se administrează în general sub formă orală sau intravenoasă. Forma orală se prezintă sub formă de fenitoin sodiu și fenitoin acid. Sarea de natriu este absorbită încet în tractul gastrointestinal și atinge concentrații maxime în decurs de 4 - 12 ore. Fenitoin sodiu este administrată mai des la adolescenți, adulți și bătrâni, concentrația maximă după o doză de 6,2 mg/kg fiind atinsă după 8 - 12 ore.

Fenitoin acid este absorbită mai rapid și atinge concentrațiile serice în 1,5 - 3 ore, deși administrarea unei singure doze nu este suficientă.

Dizolvarea sa în lichidul intestinal este unul din factorii ce limitează absorbția fenitoină. După o supradoză, nivelul plasmatic continuă să crească timp de câteva zile. Lavajul gastric poate înlătura sau lega o cantitate mare de fenitoină recent ingerată. Factorii ce interferează procesul de dizolvare al fenitoină în tractul gastrointestinal încetinesc sau opresc absorbția completă a fenitoină.

Legarea cu proteinele plasmatică

După pătrunderea în fluxul sangvin, fenitoină se leagă rapid cu albuminele și cu alfa-globulinele în proporție de 70-95% (în dependență de concentrația albuminelor). Bilirubina, al cărei nivel sangvin este crescut în afecțiunile hepatice, concurează cu fenitoină pentru locurile de legare cu proteinele, ceea ce duce la creșterea concentrațiilor libere de medicament.

Fenitoină înlocuiește tiroxina și triiodtirozina din legăturile lor cu alfa-globulinele și albuminele, deși afinitatea ei pentru prealbumine este destul de scăzută. Scăderea nivelului de albumine duce la scăderea legării fenitoină, la apariția uremiei și a bolilor hepatice.

Alte preparate care concurează cu fenitoină la legarea de proteinele plasmatică sunt valproatul, acidul acetilsalicilic, fenilbutazona și acetazolamida.

Volumul de distribuție

După infuzia intravenoasă, volumul maxim de distribuție tisulară (0,7 l/kg) se atinge în 15 minute.

În plasmă există o cantitate de fenitoină liberă, în stare neionizată, care se distribuie în țesuturi în cantități mai mari decât fracțiile legate.

În lichidul cefalorahidian, nivelul de fenitoină este egal cu cel din plasmă.

Acest antiepileptic se distribuie în toate lichidele extracelulare și nu se leagă cu proteinele laptelui matern, concentrația sa în acest compartiment fiind egală cu nivelul său plasmatic liber, ceea ce nu periclitează starea copilului în perioada alăptării și nu impune întreruperea tratamentului. Nivelul fenitoină din sîngele fetal este echivalent cu cel din circulația maternă.

Metabolism și excreție

Fenitoină se excretă 95% sub formă de metaboliți, 5% - prin urină sub formă neschimbată și o cantitate neînsemnată prin transpirație. Calea de metabolizare se realizează cu ajutorul sistemului de oxidare P450.

Rata metabolizării fenitoinii este în strânsă legătură cu cantitățile sale plasmatiche, corelate cu doza. Din punct de vedere clinic, orice creștere a dozei atrage după sine o creștere neproportională a nivelurilor serice. Scăderea nivelurilor plasmatiche sub nivelul terapeutic va avea implicații clinice directe.

Interacțiuni

Deoarece fenitoina se leagă aproape exclusiv cu proteinele serice și mai puțin cu enzimele hepatice de tip P450, se impune o atenție specială asupra interacțiunilor, fenitoina fiind un puternic inductor al metabolizării hepatice a unor medicamente. O altă particularitate a fenitoinii este saturarea metabolică după obținerea concentrațiilor terapeutice.

După introducerea fenitoinii cu scop de comedicație în tratamentul cu fenobarbital, s-a raportat o creștere a concentrației acestuia din urmă. Mecanismul interacțiunii are la bază inhibiția competitivă a fenitoinii în procesul de hidroxilare metabolică a fenobarbitalului. După o săptămână de la reducerea dozei și suspendarea fenitoinii s-a semnalat o scădere cu 30% a concentrației de fenobarbital. Acest tip de interacțiune este importantă în vederea controlului crizelor și a prevenirii efectelor adverse.

Stimularea metabolismului fenitoinii nu are o mare semnificație terapeutică, un exemplu fiind modificarea timpului său de înjumătățire după administrarea valproatului.

Interacțiunea dintre VPA și fenitoină este adesea neprevăzută și poartă un caracter tranzitoriu, iar concentrațiile serice pot fi cu greu controlate. Valproatul se leagă în proporție de 90% cu albuminele, iar în caz de comedicație este rapid înlocuit de către fenitoină. Așadar, VPA este un inhibitor slab al metabolismului fenitoinii.

Concentrația liberă de fenitoină poate crește în caz de comedicație, până la apariția efectelor toxice de aceea se impune un control monitorizat, continuu sau chiar întreruperea tratamentului.

Raporturile dintre fenitoină și carbamazepină nu sunt încă elucidate deoarece concentrația serică a fenitoinii poate varia cazul tratamentului asociat, CBZ fiind atât inhibitor, cât și inductor al metabolismului fenitoinii.

Pacienților supuși tratamentului de durată cu fenitoină, nu le este indicată administrarea izoniazidelor din cauza riscului de intoxicație, ca rezultat al inhibiției metabolismului fenitoinii. Dacă introducerea izoniazidei în tratamentul cu antiepileptice este iminentă, atunci doza trebuie ajustată în funcție de concentrația serică a fenitoinii.

Alcoolul și fenobarbitalul au un efect dublu asupra metabolismului fenitoiniei. În doze mari, alcoolul (eliminat exclusiv de către ficat), reduce capacitatea ficatului de a metaboliza alte AE.

O cantitate moderată de alcool nu modifică semnificativ concentrația serică a fenitoiniei însă abuzul și consumul cronic îi modifică metabolismul pînă la pierderea capacității de suprimare și control a crizelor.

Antacidele (alumiuniul, hidroxidul de magneziu și calciul carbonat), precum și agenții de protecție gastrică, reduc biodisponibilitatea fenitoiniei, ceea ce duce la scăderea concentrației serice a acesteia. Antacidele acționează asupra motilității tractului gastrointestinal precum și asupra dizolvării, ionizării și chelației fenitoiniei. Dozele mici de antacide (<10 ml) au în general efecte minore, iar dozele mari (10 - 45 ml) reduc masiv absorbția de fenitoină. Pentru evitarea acestui tip de interacțiune, se va respecta un interval de 1 - 2 ore între ingestia de antacide și fenitoină. Cimetidina inhibă metabolismul fenitoiniei crescîndu-i concentrația serică, cu apariția în decurs de cîteva zile a efectelor toxice. În timpul procedurilor neurochirurgicale această combinație este contraindicată datorită posibilității de apariție a trombocitopeniei.

Alte medicamente care pot înlocui fenitoina de pe locurile sale de legare cu proteinele serice sunt amiodarona, sulfametoxipirimidina și tobutamidul.

Amiodarona crește concentrația serică a PHT cu 130 - 180% la 2 - 4 săptămîni de la inițierea terapiei, deși acest medicament are capacitatea de a produce și singur efecte adverse asupra sistemului nervos central.

Interacțiunea dintre PHT și fenilbutazonă este similară, deși efectul inhibitor nu este atît de pronunțat. Scăderea concentrației de PHT va fi urmată după cîteva zile de comedicație și de creșterea gradată a concentrației serice, pînă la apariția intoxicației.

Administrarea în infecțiile SNC a unor antibiotice ca nafcilin, ceftriaxonă, sulfamethoxazole, duce la substituirea fenitoiniei din legăturile sale proteice și la creșterea concentrației plasmatică.

Imidazolul, folosit în tratamentul infecțiilor fungice, reprezintă un puternic inhibitor al metabolismului fenitoiniei, sporindu-i concentrația în caz de comedicație, pînă la intoxicație.

Administrarea agenților nutriționali prin sondă nazogastrică reduce absorbția intestinală și implicit, concentrația fenitoiniei cu aproximativ 75%. În asemenea cazuri este necesară monitorizarea și uneori întreruperea medicației.

Efecte toxice

Efectele toxice ale fenitoinii se împart în două grupe: precoce - care se dezvoltă în primele luni de tratament și tardive. Prima categorie apare după o perioadă scurtă de la inițierea tratamentului sau după combinarea cu un al doilea AE, inhibitor al metabolismului fenitoinii. Efectele adverse ale fenitoinii variază de la individ la individ, de aceea este preferabilă monitorizarea concentrațiilor serice, în funcție de răspunsul clinic al fiecărui pacient.

Efectele adverse ale fenitoinii asupra SNC sunt disfuncțiile cerebelare și oculare.

- Nistagmul și ataxia care apar la concentrații serice de 20 - 30 mg/l
- Dizartria, letargia și schimbările statusului mental - la 30 - 40 mg/l
- Stuporul - la peste 40 mg/l

Toate aceste simptome sunt dependente de doză și dispar odată cu reducerea ei.

Tratamentul de lungă durată cu doze mari de fenitoină cauzează encefalopatie și dereglări ireversibile comportamentale și cognitive.

Efectele precoce, independente de doză, sunt reacțiile de hipersensibilitate și idiosincrazie. La anumiți indivizi hipersensibilitatea se manifestă prin rash cutanat, febră, anomalii ale testelor hepatice, limfadenopatie, eozinofilie și dereglări ale funcțiilor renale.

Erupțiile cutanate de tipul eritemului multiform, dermatitei exfoliative, sindromului Stevens-Johnson apar rar, dar sunt severe.

Efectele la distanță sau tardive. În urma terapiei pe termen lung cu fenitoină apare hiperplazia gingivală, cu grad diferit de manifestare care poate fi tratată cu ajutorul igienei bucale. Cazuri de hirsutism, pigmentație anormală sau acnee, se atestă rar și pot fi mai pronunțate la pacienții cu tratament combinat (PB - PHT) în doze mari.

Reacții hematologice mai des întâlnite sunt:

1. Anemia megaloblastică, reversibilă prin administrarea de acid folic. Există unele cazuri în care nivelele acidului folic în testele de rutină sunt scăzute în absența semnelor clinice de anemie megaloblastică, iar administrarea foliaților poate favoriza mărirea frecvenței crizelor epileptice.

2. Defecte ale sistemelor de coagulare la nou-născuți. De aceea, cu două săptămâni înainte de naștere și imediat după, se administrează vitamina K.

3. Anemie aplastică.

4. Granulocitopenie, trombocitopenie.

5. Mărirea în volum a ganglionilor limfatici.

Imunoglobulinele

Este posibilă (deși foarte rar) scăderea nivelului seric al imunoglobulinei A la pacienții cu tratament de lungă durată cu fenitoină.

Efecte teratogene

Malformațiile majore orofaciale și cardiace pot surveni la copiii născuți din mame tratate cu CBZ, PHT, PB și VPA. Pe lângă anomalii ale feței și craniului, se atestă hipoplazie digitală distală, retard mental, hipertelorism. Deoarece crizele tonico-clonice reprezintă un factor de risc major atât pentru mamă, cât și pentru făt, se recomandă continuarea tratamentului cu antiepileptice pe toată perioada gravidității.

Funcțiile cognitive

Toate antiepilepticele majore cauzează defecte ale funcțiilor cognitive, în special când concentrațiile serice sunt foarte mari. Cercetările au demonstrat că PB și PHT au mai multe efecte adverse asupra funcțiilor cognitive decât CBZ și VPA, deși amplexarea schimbărilor depistate la testele speciale nu a fost semnificativă, iar efectele asupra vieții pacientului nu au necesitat investigații suplimentare.

Indicații de utilizare și dozare

Fenitoina este unul dintre antiepilepticele de primă alegere pentru crizele parțiale și generalizate tonico-clonice, cu excepția celor mioclonice și a absențelor.

Se folosește și în sindromul Lennox-Gastaut, precum și în alte tipuri de sindroame epileptice ale copiilor.

Tratamentul poate fi inițiat de la 4-7 mg/kg/zi, doza maximă posibilă fiind de 300 - 400 mg/zi, administrate în una sau două prize.

Copiii necesită doze inițiale de 5 mg/kg, la intervale de 12 ore.

Dozele de menținere la adulți sunt de 100-300 mg/zi, iar la copii de 4-8 mg/kg, administrate o dată sau de două ori pe zi. Evaluarea relației doză - nivel seric se va efectua la 2 - 3 săptămâni, când medicamentul atinge concentrațiile stabile. Când nivelele serice sunt medii sau mai mici decât cele terapeutice, creșterea dozelor se va face cu precauție.

La un pacient cu nivelul plasmatic al fenitoinii de 10 mg/l, o doză mai mare de 10 mg/zi va produce o creștere a concentrației serice cu 1 mg/l iar la un pacient cu nivelul plasmatic de 20 mg/l, o creștere cu 3 mg/l.

Dacă frecvența crizelor impune o atingere rapidă a nivelelor serice, fenitoina poate fi administrată inițial într-o doză orală maximă sau în bolus intravenos.

Atingerea concentrațiilor necesare prin administrarea orală se va face

cu 12-15 mg/kg, în trei doze, la interval de o oră, urmată de o doză de menținere de 4 - 7 mg/kg/zi. Limita terapeutică inferioară, în acest caz, se va obține după 8 - 12 ore de la administrarea dozei sus-numite.

Administrarea i.v. a 12 - 15 mg/kg permite obținerea rapidă a nivelelor terapeutice, deși pot apărea fenomene tranzitorii ca vomă sau greață. Fenitoina se administrează lent (nu mai mult de 50 mg/min), într-o venă de dimensiuni mai mari, pentru a se evita contactul cu țesuturile adiacente. Preparatul pentru administrare intravenoasă se poate dizolva în soluție salină (2-10 mg/cc). Nu se admite administrarea intramusculară a formei injectabile, deoarece precipitarea cristalelor în mușchi întârzie absorbția și produce necroză tisulară.

Deoarece fenitoina poate diminua conductibilitatea sistemului de fibre cardiace Purkinje, administrarea sa rapidă poate fi însoțită de scăderea pulsului și a tensiunii arteriale. De aceea, pacienții cu aritmii necesită precauții speciale.

Copiiilor li se poate administra fenitoina sub formă de suspensie, în doze individuale sau speciale. În general, pentru copii este necesar mai mult decât o doză pe zi, deoarece concentrația serică "țintă" pentru fenitoină este de 10 - 20 μg/ml.

Această valoare trebuie să fie doar un "ghid" al practicianului, dar dozajul trebuie ajustat în funcție de răspunsul clinic individual.

Pacienții cu crize parțiale necesită și chiar tolerează concentrații serice mai mari decât cei cu crize generalizate tonico-clonice.

Administrarea fenitoinii în status epilepticus

Statusul epileptic este o urgență ce necesită tratament prompt, fenitoina fiind unul din medicamentele de elecție pentru această stare. Deși diazepamul sau lorazepamul acționează rapid, fenitoina rămâne totuși singurul agent eficient fiind preparatul de primă alegere în tratamentul statusului epileptic din următoarele motive:

1. Fenitoina este disponibilă în soluții pentru administrare intravenoasă.
2. Penetreză rapid bariera hematoencefalică și atinge repede concentrațiile terapeutice.
3. Cu ajutorul fenitoinii se obține controlul crizelor la majoritatea pacienților.
4. Are durată lungă de acțiune.
5. Nu deprimă funcțiile cardiace sau respiratorii dacă este administrată corect.

6. La examenul clinic, după administrarea fenitoinii, nu se observă semne de afectare neurologică.

7. Nu afectează SNC în cazul administrării anterioare a benzodiazepinelor sau a barbituraților.

În status epilepticus fenitoina se administrează pe cale intravenoasă în bolus așa cum s-a precizat mai sus. Scăderea tranzitorie a pulsului și tensiunii arteriale sunt fenomene controlabile prin reducerea volumului de infuzie. Injectarea în bolus poate suscita asistolie.

Specialiștii arată că 60 - 80% din pacienții cu status epilepticus răspund favorabil infuziei de fenitoină la 20 de minute după inițierea tratamentului. Se notează concentrații plasmatiche mai mari de 10 µg/ml - la 12 ore după o doză intravenoasă de 13 mg/kg. Dozele inițiale mari duc la atingerea unor nivele plasmatiche corespunzătoare.

Managementul statusului epileptic

	5'	Diazepam 10 mg rectal sau i.v.	sau	Clonazepam 1mg. i.v.
	10'	Diazepam 10 mg rectal sau i.v.	sau	Clonazepam 1mg. i.v.
	40'	Fenitoină (Phenhydan®) 750 mg. infuzie, în 500 ml. 0,9% NaCl i.v.		
	1*10'	Fenitoină (Phenhydan®) 750 mg. infuzie, în 500 ml. 0,9% NaCl i.v.		
	1*10'	Fenobarbital 600 mg. i.v. în 6 min. (max. 18 - 20 mg/kg)		

Tab. 22 Recomandări pentru monitorizarea pacienților tratați cu fenitoină

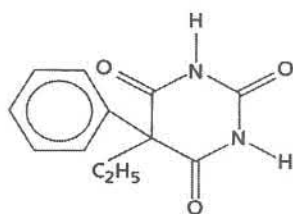
Monitorizarea clinică	Monitorizarea de laborator
<ul style="list-style-type: none"> • La apariția semnelor precoce de intoxicație, însoțite de dereglări ale funcțiilor hepatice. • Întreruperea tratamentului în caz de apariție a rash-ului cutanat. Nu se întrerupe dacă rash-ul cutanat este moderat. • În toate cazurile de limfadenopatie pacienții vor fi ținuți sub observație o perioadă îndelungată de timp, iar ulterior, se va încerca controlul crizelor cu un AE alternativ. • Pacientul trebuie să administreze cu strictețe dozele prescrise, să nu consume alcool sau alte droguri. Apariția rash-ului cutanat va fi raportată de urgență. Se va menține un regim strict al igienei bucale. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă evaluarea nivelului seric pentru ajustarea optimă a dozelor, în caz că se suspectă interacțiuni medicamentoase sau semne de intoxicație. • Se va atrage atenția asupra nivelului seric ale glucozei, gamma-glutamilttransferazei, fosfatazei alcaline.

Tab.23 Variabilele farmacocinetice, nivelele terapeutice, sugestii pentru dozele inițiale și de menținere la trei grupe de vîrstă în cadrul tratamentului cu fenitoină

Fenitoină	Nou-născuți	Perioada infantilă	Copii
Calea de administrare	oral, i.v.	oral, i.v.	oral, i. v.
Doza inițială	8 mg/kg/zi, i.v	20-30 mg/kg/zi, i.v.	15 -18 mg/kg/zi (<5 ani) 8 - 10 mg/kg (>5 ani)
Doza de menținere	6-8 mg /kg /zi	6-16 mg /kg /zi	6-12 mg/kg/zi (<5 ani) 4-8 mg/kg/zi (>7 ani)
Volum de distribuție (l /kg)	0.7-2.0	0.9-1.6	0.6 - 0.8
Legarea cu proteinele plasmaticice (%)	80-85	85-90	89-93
Timpul de înjumătățire plasmatică (h)	30-70 (la premat. mai mult de 160)	2-10 (doze mici) 8-30 (doze mari)	2-16 (doze mici) 11 13 (doze mari)
Nivelul terapeutic	6-14	10 -24	10 -20

FENOBARBITALUL - (PB)

Este cel mai vechi și mai des folosit antiepileptic datorită costului redus și farmacocineticii sale bine cunoscute după administrarea orală, intramusculară și intravenoasă. A fost introdus în practică în anul 1912 și rămîne în continuare cel mai prescris antiepileptic.



Mod de acțiune

Fenobarbitalul acționează neselectiv, în două moduri: prin limitarea răspîndirii descărcărilor epileptice, precum și prin mărirea pragului de excitabilitate a neuronilor din focarul patogen. Acțiunea sa se datorează capacității de a reduce conductanța canalelor de sodiu, potasiu și calciu, precum și de a potența direct receptorii GABA. Fenobarbitalul poate deprima activitatea excitatoare a glutamului și mări inhibiția postsinaptică GABA - ergică.

Absorbție și distribuție

Fenobarbitalul are o biodisponibilitate de 80-100% după administrarea orală sau intramusculară. Concentrațiile plasmatice maxime după o doză orală se ating în decurs de 1-3 ore, dar pot fi întârziate de tulburările motilității gastrointestinale sau de tulburările circulatorii. După injectarea intramusculară, concentrațiile serice maxime se ating după patru ore.

Absorbția este încetinită de prezența în stomac a hranei sau alcoolului.

Volumul de distribuție

Volumul aparent de distribuție se încadrează în limite de la 0.42 la 0.75 l/kg după administrarea orală și de 0.54 după cea intravenoasă.

Distribuția este dependentă de variațiile pH-ului plasmatic, acidoza măbind rata de transfer a fenobarbitalului în țesuturi, fenomen important în tratamentul statusului epileptic. După infuzia intravenoasă, preparatul se distribuie rapid în organele cele mai bine vascularizate, respectiv în ficat, rinichi, cord, dar nu și în creier. Abia într-o fază următoare se ajunge la o distribuție uniformă în toate organele. Penetrarea barierei hematoencefalice și pătrunderea în creier are loc după 12-60 de minute de la administrarea intravenoasă, însă în status epilepticus, așa cum am mai spus, datorită acidozei și intensificării fluxului sangvin, fenomenul se petrece mult mai repede.

Legarea cu proteinele plasmatice

În condiții fiziologice, la adulți, fenobarbitalul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 40-60%, iar la copii 35-45%.

Concentrația de fenobarbital în lichidul cerebrospinal reprezintă 50% din cea plasmatică, fiind reprezentată de fracțiile sale libere.

La nou născuți, concentrația fenobarbitalului este similară cu cea din laptele matern.

Metabolism și eliminare

Fenobarbitalul are timpul de înjumătățire cel mai lung: 75-120 de ore.

Eliminarea poate fi încetinită de factori ca vârsta, alimentația sau interacțiunile medicamentoase.

Se supune unei biotransformări hepatice din care rezultă un metabolit ce se excretă prin glucuronidare. Fenobarbitalul este și un puternic inductor enzimatic.

Clearance-ul renal total este variabil, fiind considerabil scăzut față de rata de filtrare glomerulară, ceea ce indică un proces extensiv de resorbție, favorizat de acidifierea urinei. Administrarea concomitentă a feno-

barbitalului cu bicarbonat de sodiu mărește pH-ul urinar și intensifică de cinci ori diureza respectiv clearance-ul.

Farmacocinetica la gravide

Farmacocinetica PB este alterată la gravide, fiind manifestată prin scăderea nivelelor plasmatică la sfârșitul primului trimestru de sarcină. Mecanismele acestor schimbări sunt condiționate de absorbția intestinală, de complianță, de volumul de distribuție și de creșterea clearance-ului hepatic și renal.

La nou-născuții din mame care au primit tratament cu PB, este posibil deficitul de vitamină K, a factorilor de coagulare II, VII, IX, X, datorită inhibiției competitive a precursorului protrombinei de către fenobarbital. În aceste cazuri, deficitul se poate corecta prin administrarea vitaminei K la mame și la nou-născuți.

Farmacocinetica fenobarbitalului în bolile renale și hepatice

Farmacocinetica PB la pacienții cu boli renale este, de obicei, limitată, dar la pacienții uremici timpul de înjumătățire este normal.

Eliminarea PB depinde mai mult de excreția renală decât de metabolismul hepatic, în unele boli renale fiind posibile acumulări de substanță. În aceste situații, se recomandă administrarea unor doze de susținere mai mici decât cele uzuale. La pacienții cu ciroză, timpul de înjumătățire al PB este prelungit, fenomen asociat cu scăderea hidroxifenobarbitalului conjugat în urină.

Excreția PB prin bilă este nesemnificativă, de aceea colestaza nu reprezintă un factor ce ar putea influența farmacocinetica acestui preparat

Interacțiuni

Mecanismul interacțiunilor dintre PB și alte preparate constă în inducția sau inhibiția metabolică a acestora. S-a presupus că reducerea concentrației serice a unor medicamente, ca ciclosporinele, cimetidina și grizeofulvina s-ar datora absorbției gastrointestinale.

Patru din antiepilepticele majore (fenobarbitalul, primidona, fenitoina, carbamazepina) au proprietăți enzimoinductoare diferite, dependente de doză, deci stimulează diferit citocromul P450.

Aceasta explică faptul că fenobarbitalul poate mări clearance-ul altor antiepileptice enzimoinductoare dacă sunt administrate concomitent.

Stimularea metabolică duce, de obicei, la scăderea eficacității unui medicament, mărindu-i în mod paradoxal efectul toxic și activitatea metabolizilor.

Cîteva exemple de interacțiuni ce duc la activarea metaboliților ar fi: fenobarbital - carbamazepin, fenobarbital - primidonă, clobazam - diazepam, primidona - cu alte antiepileptice.

Tratamentul combinat VPA cu PB duce la apariția hiperamonemiei - și la fenomene de intoxicație, în special în perioadele de formare a metaboliților activi.

În cazul contraceptivelor orale, alterarea farmacocinetică poate fi foarte pronunțată, favorizînd apariția hemoragiilor. Fenobarbitalul, fenitoina și carbamazepina măresc capacitatea de legare a hormonilor sexuali cu proteinele plasmatiche avînd drept consecință scăderea concentrației farmacologic active a hormonilor circulanți, ceea ce duce la blocarea ovulației.

Fenobarbitalul mărește efectul nociv al paracetamolului prin stimularea reactivității metaboliților săi toxici și favorizează dezvoltarea necrozei hepatice.

Fenobarbitalul, fenitoina și carbamazepina reduc cu 99% biodisponibilitatea antagoniștilor de calciu folosiți în tratamentul hipertensiunii arteriale sau a altor boli cardiace.

Altă interacțiune potențial periculoasă este cea dintre fenobarbital și anticoagulanții de tipul dicumarolului și warfarinei, deoarece efectul anticoagulant scade, fapt ce necesită dozarea acestor remedii în funcție de timpul protrombinei. Dacă după suspendarea fenobarbitalului doza de anticoagulante nu este redusă la timp, survine pericolul apariției hemoragiilor. În aceste cazuri, timpul de protrombină se stabilizează după cîteva săptămîni de la anularea fenobarbitalului din tratament, datorită timpului de înjumătățire îndelungat al acestuia.

Exacerbarea unor simptome clinice apare și în cazurile asocierii cu steroizi, în terapia astmului bronșic, insuficienței suprarenale, artritei reumatoide sau a pemfigusului vulgar. La pacienții steroideo-dependenți, fenobarbitalul exacerbează accesele de astm și inițiază un cerc vicios, cu hipoxie și agravarea fenomenelor astmatice.

În general, efectul farmacologic al unor medicamente a căror concentrație serică poate fi scăzută prin inducție enzimatică, se poate restabili prin mărirea dozei.

Efectele toxice sau secundare pot surveni în cazul în care ajustarea dozelor nu se face la timp sau după suspendarea antiepilepticului.

Tab.23 Medicamentele a căror concentrație plasmatică este alterată de fenobarbital.

MEDICAMENTUL	MECANISMUL
Dicumarol	Ind. Hepatică (IH)/scăderea absorbției (AS)
Carbamazepină	IH
Cimetidină	IH/AS
Cloramfenicol	IH
Chlorpromazine	IH
Ciclosporine	IH/AS
Digitoxină	IH
Felodipină	Creșterea metabolismului de trecere (CMT)
Grizeofulvină	IH/AS
Haloperidol	IH
Lidocaină	IH/legarea cu proteinele serice
Mesoridazin	IH
Methadon	IH
Methsuximid	IH
Misunidazol	IH
Nimodipină	Creșterea metabolismului de trecere (CMT)
Nortriptilin	IH
Contraceptive orale	IH/sinteza hormonilor sexuali ce se leagă cu proteinele serice
Paracetamol	IH
Pethidin (meperidin)	IH
Phenazol (antipirin)	IH
Fenilbutazonă	IH
Fenitoină	IH/inhibiție hepatică
Teoflină	IH
Acid valproic	IH
Warfarină	IH

Efecte adverse

Printre efectele sale adverse se numără inducerea metabolismului hepatic, avînd ca rezultat alterarea majoră a farmacocineticii altor antiepileptice în condiții de comedicație, cu implicații asupra funcțiilor cognitive și comportamentului.

Dintre efectele adverse cel mai des semnalate amintim: sedare, ataxie, amețeli, insomnie, hiperkinezii (mai des la copii), depresie, agresivitate, tulburări ale funcțiilor cognitive, impotență, reducerea libidoului, deficiențe ale acidului folic și vitaminei K, osteomalacie, contractură Dupuytren, rash cutanat.

Indicații de utilizare și dozare

Fenobarbitalul reprezintă un antiepileptic de primă alegere pentru tratarea crizelor parțiale sau generalizate (inclusiv absențe și mioclonii). Se utilizează în tratamentul statusului epilepticus, sindromului Lennox-Gastaut, convulsiilor febrile și al sindroamelor epileptice ale copiilor.

Dozele uzuale: inițial 30 mg pe zi, doza de menținere la adulți fiind de 30-180 mg pe zi, de 3-8 mg pe zi la copii și de 3-4 mg pe zi la nou-născuți. Administrarea dozelor se face o dată sau de două ori pe zi.

Fenobarbitalul în crizele neonatale

Fenobarbitalul este folosit în primul rând în tratamentul crizelor tonice, clonice, tonico-clonice și parțiale, la toate grupele de vîrstă și în special împotriva crizelor convulsive neonatale.

Cu toate acestea, selecția medicamentelor pentru controlul crizelor neonatale rămîne controversată, deși, conform studiilor, nici un alt antiepileptic nu s-a dovedit a fi superior fenobarbitalului.

Noile clasificări ale crizelor neonatale stabilite pe baza caracteristicilor clinice și a modificărilor EEG ce le însoțesc, au permis o înțelegere mai adecvată a folosirii fenobarbitalului.

S-a demonstrat astfel, că un număr mare de "mișcări" anormale ale nou-născuților, considerate înainte de natură epileptică, sunt, de fapt, non-epileptice.

Deși crizele neonatale nu sunt încă pe deplin înțelese, s-a stabilit că dacă pentru tratamentul lor trebuie ales un AE, atunci în prima etapă acesta trebuie să fie fenobarbitalul, administrat într-o doză inițială de 15 - 20 mg/kg, pentru ca nivelele terapeutice non-toxice și eficiente să fie obținute rapid. Dozele de 15 - 20 mg/kg sunt echivalente unei concentrații plasmatiche de 20 μ g/ml, care poate fi menținută cu doze zilnice de 3 -4 mg /kg - oral sau i.v.

La copiii care primesc fragmentat 5 mg/kg/zi de PB oral, se observă o acumulare inițială a preparatului urmată de o scădere a concentrației plasmatiche după 14 zile de tratament.

Volumul de distribuție și concentrația plasmatică nu sunt modificate în perioada gestațională. La unii nou-născuți, după 7 - 28 de zile de tratament se observă o scădere a nivelului plasmatic de fenobarbital, ceea ce reflectă o creștere a clearance-ului.

Răspunsul clinic după administrarea fenobarbitalului în cazul convulsiilor neonatale nu apare la o concentrație mai mică de 16 μ g/ml. Datele au arătat că antiepilepticele, inclusiv fenobarbitalul au avut un efect mai scăzut în controlul crizelor neonatale asociate cu hemoragii, hipoxie sau ischemie cerebrală.

Particularitățile farmacocinetice ale fenobarbitalului la nou-născuți

Legarea cu proteinele plasmatică la nou-născuți înregistrează o creștere în a 7-a zi de la naștere și este cu mult mai mică decât la copii mai mari sau adulți. Frațiile libere ale fenobarbitalului cresc la administrarea concomitentă a altor droguri. Volumul de distribuție scade odată cu avansarea în vîrstă. Astfel, nivelele serice de 0,45 - 0,55 l/kg înregistrate la adulți, reprezintă jumătate din cele ale nou-născuților. Timpul de înjumătățire este, în medie, de 83 de ore, în timp ce la copiii între 1 - 15 ani, variază de la 37 la 73 de ore, iar după 15 ani timpul de înjumătățire și clearance-ul rămîn stabile pînă la vîrsta de 40 de ani.

Rata de eliminare în perioada infantilă este mai mare decât la vîrste mai avansate. La adolescenți și adulți dozele de 1-1,3 mg/kg/zi duc la atingerea unor concentrații de 10 - 16 $\mu\text{g/ml}$, ceea ce demonstrează că nu există necesitatea de modificare a dozelor între 15 și 40 de ani.

Timpul de înjumătățire arată că după administrarea unei singure doze pe zi, se pot obține concentrații plasmatică adecvate la majoritatea dintre copii. Dacă doza zilnică la copii între 1 - 8 ani, administrată în mai multe prize, se convertește într-o priză unică, ea nu este urmată de creșterea concentrațiilor plasmatică.

Efecte toxice după administrarea fenobarbitalului la nou-născuți

După administrarea PB la nou-născuți (maturi sau prematuri), nu s-au observat efecte adverse cardiovasculare și respiratorii specifice. De obicei, nou-născuții cu convulsii suferă și de alte boli, ceea ce complică evaluarea acțiunii fenobarbitalului și efectelor adverse manifestate asupra sistemului cardiovascular și respirator.

Tab.24 Variabilele farmacocinetice, nivelele terapeutice, sugestii pentru dozele inițiale și de menținere la trei grupe de vîrstă în cadrul tratamentului cu fenobarbital

Fenobarbital	Nou-născuți	Perioada infantilă	Copii
Calea de administrare	i.m, i.v.	oral, i.v., i.m	Oral, i.v., i.m
Doza inițială (mg/kg/zi)	5-10, i.v.	15-20, i.v.	10
Doza de menținere (mg/kg/zi)	5	5-10	2-4
Volum de distribuție (l/kg)	0.6-1.5	0.5-1.3	0.4-0.6
Legarea cu proteinele plasmatică (%)	30-43	46-48	48-50
Timpul de înjumătățire plasmatică (h)	130-500	30-60	25-70
Nivelul terapeutic	15-25	10 -20	10 -20

Tratamentul convulsiilor febrile

Se știe că fenobarbitalul a fost utilizat pe larg în tratamentul și profilaxia convulsiilor febrile. Cu toate acestea, datorită naturii benigne a convulsiilor febrile, precum și a toxicității preparatului, folosirea lui în aceste situații este discutabilă. În general, dacă este intermitent, tratamentul cu fenobarbital nu poate avea succes. Practica arată că administrarea sa în perioada febrilă cu scop de prevenire a crizelor convulsive, este inefficientă.

Dacă este administrat oral în doze de 6-8 mg/kg/zi, pentru a atinge o concentrație plasmatică care să depășească 15 μg/kg, sunt necesare minimum două zile. S-a demonstrat că pentru a preveni recidiva convulsiilor febrile sunt necesare concentrații plasmatiche de 16 - 30 μg/ml, dar aceste nivele nu pot fi atinse când preparatul se administrează după depistarea febrei.

Scăderea incidenței convulsiilor febrile este imposibilă la copiii care au primit tratament intermitent.

Convulsiile febrile recurente pot fi controlate sau reduse ca număr doar cu ajutorul unui tratament continuu, cu doze inițiale de 6 - 8 mg/kg/zi timp de 2 zile, urmate de doze de menținere de 3-4 mg/zi. Datorită naturii benigne a convulsiilor febrile tratamentul nu este indicat în toate cazurile.

Profilaxia anticonvulsivantă se va face doar:

1. În prezența unor semne patologice la examenul neurologic.
 2. Atunci când convulsiile focale sau cele febrile durează mai mult de 15 minute și se asociază cu deficit neurologic permanent sau tranzitoriu.
 3. Dacă în familia pacientului există cazuri de convulsii non - febrile.
- Când se atestă două din cele trei semnalmente enunțate mai sus, doar 18% din copii dezvoltă epilepsie, iar 85% rămân în afara pericolului.

Efectul fenobarbitalului asupra comportamentului și funcțiilor cognitive

În principiu, alterarea performanțelor cognitive în urma tratamentului cu fenobarbital este mai mult o problemă statistică, decât una practică.

La copii este posibilă apariția hiperactivității și somnolenței. La primele manifestări de depresie la adulți se va indica alt tratament antiepileptic.

Fenobarbitalul în status epilepticus

Fenobarbitalul este unul dintre antiepilepticele care fac parte din schema de tratament a statusului epileptic, alături de fenitoină, diazepam și lorazepam.

Are o durată lungă de acțiune, dar penetrarea sa în țesutul cerebral nu

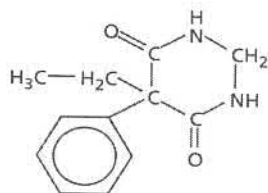
este atît de rapidă, ca în cazul fenitoiniei. Fenobarbitalul poate produce depresie respiratorie, sedare și hipotensiune.

Infuzia de 10 mg/kg la adulți atinge după o oră, echivalente plasmatice de 10 - 15 μg/ml.

În aceste situații, se recomandă administrarea a 20 mg/kg, i.v., cu o rată de infuzie de 0,75 mg/kg/min.

PRIMIDONA - (PRM)

Primidona a fost introdusă în tratamentul epilepsiei din anul 1952. Deși nu este un drog de primă alegere, este considerată unul din antiepilepticele majore.



Cu toate că nu aparține strict acestei clase de preparate, este atribuită adesea barbituraților, datorită structurii chimice asemănătoare cu a fenobarbitalului. De aceea efectul său este atribuit în parte fenobarbitalului, fiind de fapt un derivat al acestuia.

Datorită biotransformării sale hepatice nu se poate stabili cu certitudine dacă tratamentul cu primidonă este diferit de cel cu fenobarbital.

Cu toate că unele efecte terapeutice pot fi atribuite atît primidonei cît și fenobarbitalului, totuși terapia de durată cu primidonă trebuie obligatoriu să fie una combinată, de tip politerapic.

Farmacocinetică

După ingestia orală a formei tabletate, timpul de atingere a nivelelor serice la pacienții adulți este de 2-3 ore, iar la copii - de 4-6 ore.

Formulele generice au în general o biodisponibilitate mai scăzută decît cele de marcă.

Volumul de distribuție este de 0,54 l/kg, iar după intoxicația acută crește la 0,86 l/kg.

Legarea cu proteinele plasmatice a primidonei și metabolitului său, PEMA (feniletilmalonamid), este scăzută cu 10%.

Timpul de înjumătățire variază, fiind determinat de inducția enzimatică și de comedicație. La adulții aflați sub monoterapie de lungă durată cu primidonă timpul de înjumătățire este de 10 - 15 ore. Comedicația cu alte antiepileptice scurtează timpul de înjumătățire la 6,5 - 8 ore. La nou-născuți timpul de înjumătățire este de 23 ore datorită biotransformării limitate a metabolizilor. După ingestie orală, timpul de înjumătățire al metabolitului PEMA este de 15,7 ore.

Biotransformare

Din procesul de metabolizare a primidonei din care rezultă doi metaboliți - feniletilmalonamidul - PEMA și fenobarbitalul - PB. După administrarea repetată, ambii se acumulează în sânge și își exercită acțiunea anticonvulsivantă. Cu toate că PRM are acțiune anticonvulsivantă proprie, nu se știe încă precis dacă efectul terapeutic nu se datorează metabolitului său - fenobarbitalul.

Ideal ar fi ca înainte de a prescrie acest drog, medicul să cunoască potențialul antiepileptic relativ, toxicitatea și nivelele serice ale primidonei și metabolizilor săi. Din păcate aceste informații sunt doar parțial disponibile, deoarece după un tratament de lungă durată, acești trei componenți sunt prezenți simultan în sânge.

O mare parte din informațiile asupra proprietăților farmacodinamice ale PRM, PEMA și PB, au fost obținute din experiențele efectuate pe animale. Astfel, după câteva ore de la administrarea primei doze, în sânge este prezentă doar primidona. În experimentele efectuate pe șobolani, PEMA a demonstrat o activitate de 16 ori mai mică decât a primidonei. Efectele toxice sau sedarea în tratamentul cu primidonă, pot fi atribuite fenobarbitalului.

Interacțiuni

Terapia cu primidonă este de regulă una combinată. Astfel, după combinarea cu antiepileptice enzimoinductoare, se determină în ser concentrații relativ mici de PRM și înalte de PB. Primidona este rapid și aproape complet absorbită (92%) în tractul gastrointestinal și se metabolizează în două fracții (metaboliți), phenobarbital și phenilmethylmalonamid, a căror timp de înjumătățire este mai lung decât al primidonei. Acumularea lor în ser este posibilă numai printr-o terapie pe termen lung. Primidona și unul din metaboliții săi se leagă în proporție de 2 - 75% cu proteinele serice.

Interpretarea interacțiunilor dintre primidonă și alte medicamente este dificilă, datorită prezenței celor doi metaboliți. În această ordine de idei, toate interacțiunile caracteristice fenobarbitalului, pot fi atribuite și primidonei.

O interacțiune de importanță terapeutică este cea dintre acidul **valproic** și primidonă, care are drept consecințe inhibiția metabolitului fenobarbital.

Raportul seric fenobarbital/primidonă este sporit la pacienții cărora li se administrează și alți inductori enzimatici, cum ar fi fenitoina și carbamazepina. Absorbția primidonei poate fi împiedicată de **acetazolamidă**,

iar **izoniazida** și **nicotinamida** îi pot inhiba metabolismul, ducând la scăderea raportului menționat.

Primidona, prin metabolitul său - fenobarbitalul, poate exercita efecte inductoare asupra metabolismului unei varietăți întregi de remedii farmaceutice, care fiind administrate concomitent, necesită reajustarea permanentă a dozelor.

Indicații de utilizare și dozare

Primidona nu este un AE de primă alegere pentru nici un tip de criză epileptică, din cauza efectelor sale adverse asupra sistemului nervos central.

Indicațiile pentru primidonă sunt similare cu ale fenobarbitalului, cu excepția statusului epileptic (PRM nu este disponibilă pentru administrare parenterală).

Se administrează ca adjuvant în tratamentul crizelor parțiale și a celor cu generalizare secundară (inclusiv absențe și mioclonii), precum și în sindromul Lennox -Gastaut.

Cum am mai spus, primidona este eficientă împotriva crizelor generalizate tonico-clonice și pentru epilepsia mioclonică juvenilă, în cazurile când este administrată ca AE de elecție. În epilepsia mioclonică juvenilă este însă preferabil valproatul datorită eficacității sale sporite și toxicității reduse. În crizele parțiale și secundar generalizate PRM are aceeași eficacitate ca și PHT și CBZ. Compararea eficacității PRM, CBZ, PHT și PB în aceste tipuri de crize, a demonstrat că răspunsul clinic a fost mult mai scăzut în cazul PRM, datorită incidenței crescute a efectelor secundare precoce.

În epilepsiile parțiale PRM trebuie indicată doar după CBZ sau PHT, în cazul când ele se dovedesc a fi ineficiente. A treia alegere în aceste cazuri poate fi VPA.

Alegerea între PB și PRM depinde întotdeauna de factori individuali. După eșecul tratamentului cu PB, se poate încerca PRM.

Primidona poate fi utilizată singură sau în combinații cu alte antiepileptice non-inductoare, cum sunt VPA sau benzodiazepinele.

Inițierea tratamentului cu o doză mică este importantă în cazul primidonei din cauza posibilității de apariție a unor fenomene tranzitorii, dar severe, ca amețeala, somnolența, greața, voma.

O priză optimă este de o jumătate de tabletă (125 mg) seara, deși unii pacienți necesită doar o pătrime de pastilă. Doza va putea fi crescută la 3 zile, dacă va fi tolerată, iar în final, doza de menținere va fi de 10 - 20 mg /kg/zi.

Monoterapia cu PRM în doze de 20 mg /kg produce în medie nivele de 30 mg/l de PB. Concentrația stabilă a PB va fi atinsă în 2-3 săptămîni cu aceeași doză de PRM.

În concluzie, dozarea primidonei se va face astfel: inițial 125 mg pe zi, doza de menținere fiind de 500-1500 mg pe zi la adulți, 250 - 500 mg pe zi la copiii sub doi ani, 500-700 mg pe zi la copiii între 2 și 5 ani și de 750 -1000 mg pe zi la copiii între 6 și 9 ani.

Toxicitate

Reacțiile toxice precoce sau tardive ce apar în urma tratamentului cu PRM, se disting de ale altor antiepileptice. Efectele adverse ale terapiei de durată, sunt greu de diferențiat de cele ale derivatului său, fenobarbitalul. Printre efectele teratogene se numără: cefaleea, defectele ventriculo septale, întârzieri în dezvoltarea somatică generală.

La debutul tratamentului pot apărea amețeli și grețuri.

Monitorizarea indicilor hematologici a pacienților tratați cu primidonă și fenobarbital se va efectua periodic.

Dacă se atestă anemie megaloblastică prin deficit de acid folic, nu este necesară întreruperea tratamentului.

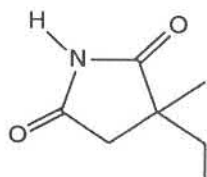
Tab.25 Variabilele farmacocinetice, nivelele terapeutice, sugestii pentru dozele inițiale și de menținere la trei grupe de vîrstă în cadrul tratamentului cu primidonă

Primidonă	Nou-născuți	Perioada infantilă	Copii
Calea de administrare	oral	oral	oral
Doza inițială, (mg/kg/zi)	15-50, i.v	-	
Doza de menținere, (mg/kg/zi)	15-20	25-20	10-20
Volum de distribuție, (l/kg)	?	?	?
Legarea cu proteinele plasmatic, (%)	10	10	10
Timpul de înjumătățire plasmatică, (h)	7-60	?	4-11 8-15 (PRI)
Nivelul terapeutic	10-15	?	+10-15

ETHOSUXIMIDUL - (ESM)

Este un drog din familia succinimidelor care a fost introdus în tratamentul epilepsiilor în 1958, fiind astăzi disponibil în întreaga lume.

Este o substanță cristalină solubilă în apă și cloroform.



Ethosuximidul este recomandat pentru controlul epilepsiilor la copiii cu absențe (petit-mal, picnolepsie) și a sindroamelor epileptice cu debut între 4 și 8 ani. Crizele cu absență constituie 5-10% din epilepsiile copiilor. În majoritatea cazurilor se atestă absențe tipice, iar controlul lor reprezintă o problemă de mai mulți ani. Prognosticul este nefavorabil atunci

când se asociază crize tonico-clonice, înregistrate la 1/3-1/2 din pacienții cu absențe.

În pofida duratei scurte, crizele cu absență necesită tratament, deoarece întrerup activitatea acestor pacienți.

În absențele cu pattern de criză epileptică, ethosuximidul administrat ca monoterapie s-a dovedit eficient. Dacă absențele se combină cu crize tonico-clonice, atunci poate fi utilizat în combinație cu carbamazepina sau fenitoina, interacțiunile medicamentoase ale acestor preparate nefiind semnificative din punct de vedere clinic.

Absențele simple se manifestă cu pierderea cunoștinței și lipsa unei reacții de răspuns la orice stimul extern, pacientul fiind amnezic pentru episodul respectiv. Sunt episoade care durează mai puțin de treizeci de secunde și se termină brusc, fără alte semnalmente. Aceste crize nu sunt însoțite de mișcări anormale de tip epileptic.

Absențele apar brusc și întrerup activitatea pacientului, care fixează ochii în gol și începe să clipească brusc și des.

Absențele complexe suntacompaniate de mișcări clonice, pierderea tonusului postural, automatisme simple, sau alte tipuri de mișcări.

Numărul absențelor este de la 5 la 50 pe zi, fiind mai frecvente dimineața.

Debutul și sfârșitul crizelor cu absență atipice se produce mai gradat, cu modificări de tonus mai pronunțate, inclusiv cu crize de drop-attack. Modificările EEG prezintă mai multe complexe de vîrfuri-undă (spike-waves), cu activitate de fond anormală. Se constată schimbări la examinarea neurologică, neuropsihologică și în testele imagistice.

Deși acești pacienți răspund favorabil la tratamentul cu ethosuximid, ei dezvoltă și alte tipuri de crize ca cele mioclonice, tonico-clonice și de

drop-attack. Prognosticul, și eventual remisia completă a crizelor în cazul acestor pacienți sunt discutabile.

Statusul absență reprezintă un comportament anormal de lungă durată ce se acompaniază ulterior de confuzie moderată și stupor. Spre deosebire de pacienții cu criză absență, care fixează privirea în gol și clipeșc, cei cu status absență par neatendenți sau dezorientați.

Statusul absență poate fi prevenit sau controlat cu ajutorul ethosuximidului, uneori fiind necesare nivele serice mai mari de 120 mg /l.

Diagnosticul crizelor cu absență

Durata crizelor cu absență se poate prelungi la 3-5 minute, cu hiperventilație voluntară forțată care reprezintă un indiciu clinic sigur și util.

Fotostimularea, în aceste cazuri, poate provoca absențe, dar la un număr redus de pacienți. Această procedură de activare era cunoscută încă la grecii antici, una dintre descrierile cele mai amănunțite datînd din secolul XVIII.

Era modernă a permis o înțelegere mai complexă a pattern-ului acestor manifestări și a permis corelarea datelor absențelor tipice (petit-mal), care prezintă pe EEG descărcări simetrice vîrfuri-unde (spike-waves) de 3 Hz pe fondul unei activități de bază anormale. Acest traseu EEG este trăsătura caracteristică a crizelor cu absență.

Electroencefalografia modernă arată că frecvența descărcărilor poate varia de la 2,5 la 3,5 Hz, descoperire ce evidențiază că absențele diferă de alte tipuri de crize non-convulsive nu numai prin gradul descărcărilor, ci și prin caracterul lor.

Un alt argument în favoarea celor menționate se referă la eficiența ethosuximidului în crizele cu absență, comparativ cu fenitoina și carbamazepina, care s-au dovedit a fi ineficiente. Analiza genetică a pacienților și a rudelor apropiate indică că " EEG poate fi tratată ", dar nu și tipul de epilepsie, care se moștenește autosom dominant, cu penetranță dependentă de vîrstă.

Se consideră că atunci cînd rezultatele examenului neurologic și neuroimagic sunt normale, absențele se încadrează într-un model genetic, în care factorii de mediu joacă un rol esențial în apariția manifestărilor clinice.

Mecanismul de acțiune

Descărcările generalizate de vîrfuri-unde reflectă o răspîndire a oscilațiilor fazice între excitație (vîrfuri-"spike") și inhibiție (unde-"waves") în cadrul conexiunilor interneuronale talamocorticale.

Înregistrările EEG combinate, între structurile profunde talamice și cele corticale în timpul absențelor, demonstrează interacțiunea acestor structuri în perioada descărcărilor de vîrfuri - unde de 3 Hz. Aceste oscilații talamo-corticale excesive, depind în mod direct de activitatea canalelor de Ca^{2+} , care duc la descărcări abrupte, de tip explozie, a neuronilor talamici.

Descărcările de tip vîrfuri-undă par a fi produse la o accentuare anormală a proceselor fiziologice, ce generează unde fusiforme de somn pe EEG.

La pacienții cu crize absență apare o corelație semnificativă între ritmurile fusiforme de somn și descărcările de vîrfuri-unde.

Ethosuximidul acționează selectiv prin suprimarea căilor inhibitorii de frecvență joasă și prin modificarea mecanismelor de sincronizare intertalamice și talamo-corticale.

Canalele de Ca^{2+} tip T, mediază trecerea descărcărilor tonice și fazice în neuronii talamici. Unele studii arată că ESM blochează canalele care generează și mențin descărcările ritmice de tip explozie. Efectul antiepileptic al ESM apare la concentrații plasmatiche de la 40 la 100 mg/l. Carbamazepina și fenitoina în concentrații terapeutice nu posedă proprietăți de blocare a canalelor de calciu tip - T.

Aceste date susțin teoria modificărilor genetic determinate a canalelor de calciu tip - T, ce joacă un rol major în patogeneza absențelor tipice.

Valproatul, care este eficace atît în controlul crizelor absență, cît și al celor tonico-clonice, nu are proprietatea de a bloca canalele de calciu tip-T la nivelul neuronilor talamici în aceeași măsură în care o face ethosuximidul. Apariția unui răspuns clinic favorabil la pacienții cu absențe mioclonice sau crize cu absență este posibilă datorită celor două mecanisme alternative ale ethosuximidului și valproatului.

Farmacocinetica

Ethosuximidul este solubil în apă, nu se acumulează în lipide și este absorbit rapid și complet în tractul gastrointestinal.

Concentrații plasmatiche semnificative apar după o oră de la administrarea unei singure doze, iar cele maxime după 3-5 ore.

Ethosuximidul este absorbit complet, dar mai repede în sirop decît în capsule, ceea ce permite pacientului trecerea ușoară de la o formulă la alta, fără modificarea orarului de administrare.

Concentrațiile plasmatiche stabile (steady - state) sunt proporționale cu doza, fiind comparabile atunci cînd preparatul este administrat într-o singură doză sau în doze fracționate.

Volumul aparent de distribuție este de 0,69 l/kg la copiii sub 10 ani și de 0,62 l/kg la adulți, ceea ce sugerează că distribuția drogului este conformă volumului total de apă din organism. Ethosuximidul nu se leagă cu proteinele plasmaticice și se distribuie uniform în organism. Concentrațiile din lichidul cefalorahidian și salivă sunt similare cu cele plasmaticice.

Metabolizarea

Profilul farmacocinetic include și proprietăți relativ scăzute de inducție a enzimelor microsomale hepatice. Cantitățile neînsemnate ce se leagă cu proteinele plasmaticice, fac utilă folosirea ethosuximidului în terapia combinată a crizelor absență, absențelor mioclonice sau a crizelor tonico - clonice.

Ca urmare a majorării nivelelor plasmaticice ale ESM, s-a observat fenomenul de sedare la copiii aflați sub terapie combinată ESM - VPA, deoarece acesta din urmă poate induce metabolismul ESM.

Preparatul este metabolizat în ficat, în produși hidroxilați inactivi, mai puțin de 20% fiind eliminat prin urină.

Nivelele terapeutice

Nivelul plasmatic terapeutic se înscrie între 40-100 mg/l. În cazuri refractare la tratament, se impune o creștere a nivelului la 150 mg/l, valoarea de obicei bine tolerată.

Sporirea nivelelor plasmaticice este urmată de apariția efectelor toxice, iar scăderea moderată a dozei duce la atenuarea promptă a acestora, fapt ce subliniază importanța monitorizării nivelelor serice.

După administrarea unei singure doze de 10 mg/kg, clearance-ul total poate fi estimat după 96 de ore în plasmă și după 120 de ore în salivă. Clearance-ul total al ESM este scăzut de valproat și izoniazide.

Ethosuximidul influențează funcțiile hepatice oxidative, datorită cineticii de ordinul întâi și a metabolizării sale oxidative extensive.

Timul de înjumătățire

Timul de înjumătățire plasmatică în tratamentul de durată este de 30 ore la copii, 41 de ore la nou-născuți și 60 de ore la adulți.

Prelungirea timpului de înjumătățire și variațiile diurne minime sugerează că administrarea unei singure doze zilnice este eficientă și practică. Concentrațiile stabile sunt atinse după aproximativ 6 zile la copii și după 12 zile la adulți.

Interacțiuni

Interacțiunile cu alte preparate sunt rare și ne semnificative. În principiu, orice inductor enzimatic este capabil de a reduce concentrația serică a ethosuximidului.

Deoarece ethosuximidul nu se leagă în proporții mari cu proteinele plasmaticе și nu exercită efect inductor asupra metabolismului hepatic al altor preparate, el poate fi utilizat cu succes în tratamentul combinat.

Efecte secundare dependente de doză

La aproximativ 20% din pacienți pot apărea efecte secundare dependente de doză ca: dereglări gastrointestinale, greață, vomă, amețeală, anorexie, vertij și uneori euforie. Toate aceste fenomene dispar o dată cu reducerea dozei timp de o săptămână sau două. Ulterior, doza poate fi crescută pînă la obținerea controlului total al crizelor. Uneori se mai înregistrează apariția ocazională a cefaleei occipitale, care dispare întotdeauna după reducerea dozei. Pacienții care dezvoltă cefalee după administrarea ethosuximidului se încadrează în grupa celor cu efecte secundare idiosincrazice.

Efecte secundare independente de doză

Efectele secundare independente de doză care fac obligatorie întreruperea tratamentului sunt eritemul multiform, sindromul Stevens - Johnson și sclerodermia.

Modificările hematologice ce apar în primele șase luni de tratament sunt: eozinofilia tranzitorie, leucopenia, trombocitopenia și pancitopenia. Ele sunt indicate de prezența febrei, a peteșilor sau hemoragiilor intestinale.

Analiza completă a sîngelui în aceste cazuri va trebui efectuată imediat după apariția lor și apoi repetată periodic. Granulocitopenia dispare de obicei după scăderea dozei sau după suspendarea tratamentului.

Pacienții tratați cu ethosuximid ca monoterapie sau în combinații cu alte medicamente dezvoltă uneori sindroame lupice caracterizate de :

1. prezența anticorpilor antinucleari
2. manifestări ca rash-ul cutanat, artrita, limfadenopatia, miocardita, pericardita și tiroidita autoimună
3. dereglări imune sistemice în care se include și sindromul nefrotic

Toate aceste reacții dispar după întreruperea tratamentului. Hepatotoxicitatea scăzută a ethosuximidului reprezintă unul din avantajele tratamentului cu acest medicament, deși, ocazional se atestă dereglări ale funcțiilor hepatice.

Efectele secundare asupra SNC

Acatizia și diskineziile faciale apar în primele 24 de ore de la administrare și dispar în două zile după suspendarea tratamentului sau după administrarea diphenhidraminei. Mecanismul de dezvoltare a diskineziilor nu este cunoscut.

Afectarea funcțiilor cognitive

Tulburarea funcțiilor cognitive este de obicei simultană descărcărilor specifice pe EEG, ceea ce face greu de stabilit dacă factorul declanșator este tratamentul cu ethosuximid sau crizele.

Tulburările de comportament pot fi observate la câteva zile sau săptămâni după inițierea tratamentului și se manifestă prin anxietate, halucinații vizuale sau auditive, ideație paranoidă. Toate aceste fenomene dispar o dată cu suspendarea tratamentului și cu eliminarea medicamentului din organism.

Majoritatea cazurilor au fost raportate la adulți sau la adolescenții tineri cu probleme emoționale sau boli psihice în antecedente.

Indicații de utilizare și dozare

Ethosuximidul poate fi utilizat ca monoterapie la majoritatea copiilor care nu au în antecedente crize tonico-clonice. Părinții copiilor cu crize absență trebuie să fie informați că aceștia pot dezvolta concomitent și crize tonico-clonice. Această situație este posibilă la mai mult de o treime din pacienți.

Ethosuximidul poate fi combinat cu carbamazepină sau fenitoină deoarece nu induce enzimele de metabolizare hepatice și practic nu produce interacțiuni medicamentoase.

Dacă accesese tonico-clonice s-au manifestat deja la pacienții cu crize absență, se recomandă tratamentul cu valproat, care este eficient pentru ambele tipuri de crize.

Nu s-au relevat diferențe între eficacitatea ethosuximidului și valproatului la pacienții cu absențe simple.

Experiența a demonstrat că răspunsul la terapia specifică antiepileptică cu ESM sau VPA administrate ca monoterapie este individual.

La supraponderali tratamentul cu ethosuximid impune precauții speciale, deoarece preparatul poate duce la sporirea în greutate.

Pacienții refractari la tratament, în special cei cu absențe atipice și absențe mioclonice, pot răspunde favorabil combinației VPA - ESM.

Este oportună folosirea unor doze de ethosuximid mai mici decât cele acceptate, pentru a face posibilă combinația cu valproatul, în cazul în care monoterapia cu fiecare din cele două droguri a eșuat. Politerapia cu ESM - VPA permite în unele situații controlul total al crizelor. În cazul crizelor absență refractare la terapie, pot fi folosite în combinație cu ethosuximidul și alte anticonvulsivante, cum ar fi clonazepamul, clobazamul, nitrazepamul sau acetazolamida.

Tratamentul la adulți, poate fi inițiat cu 1 capsulă de 250 mg după cină, urmînd să fie crescut la 3 zile pînă la doza de menținere de 750-2000 mg pe zi.

La copii doza de debut este de 15 - 20 mg/kg/zi pînă la cea de menținere de 20-40 mg pe zi. Dozele se vor administra de două-trei ori pe zi.

Medicamentul poate fi administrat într-o singură doză, deși unii pacienți preferă să ia capsulele în trei doze divizate, după fiecare masă.

Concentrațiile stabile se vor atinge după o săptămînă de la administrarea dozei totale. Datorită timpului lung de înjumătățire, nivelele plasmatice pot prezenta fluctuații mici de la o zi la alta.

Ethosuximidul este metabolizat constant, iar concentrațiile plasmatice sunt rar afectate în prezența altor antiepileptice.

Concentrațiile terapeutice stabile depind de administrarea constantă a medicamentului și de doza adecvată greutateii corporale a pacientului.

Uneori se poate anticipa necesitatea modificării dozelor în vederea menținerii unor concentrații eficiente în cazurile de scădere sau de creștere în greutate a unor pacienți. Monitorizarea nivelelor plasmatice trebuie efectuată lunar, pînă la obținerea controlului total al crizelor, iar apoi o dată la 3 luni.

Cazurile de non-compliantă apar des la pacienții cu crize absență, deoarece ele nu îngrijorează părinții sau pedagogii în aceeași măsură ca accesele tonico-clonice.

Întreruperea tratamentului

În cazul în care s-a reușit controlul total al crizelor timp de 3-5 ani, întreruperea tratamentului cu ethosuximid se va face în baza rezultatelor examenului EEG, condiția fiind absența vîrfurilor - undă de 3 Hz, după proba de 3 minute de hiperventilație forțată.

Pacientul trebuie reexaminat în prima lună după întreruperea tratamentului și testat prin EEG cu proba de hiperventilație. Dacă se relevă apariția modificărilor EEG sau a manifestărilor clinice specifice crizelor absență, se va evalua oportunitatea reînceperii tratamentului cu ethosuximid.

Tratamentul cu ethosuximid la gravide

Ethosuximidul și metaboliții săi pot penetra bariera placentară, favorizînd astfel apariția malformațiilor congenitale la fătul expus drogului.

Absențele tipice reprezintă o problemă majoră a femeilor aflate în perioada fertilă, fiind indicată întreruperea tratamentului înainte de concepție. Dacă la crizele cu absență se asociază și crize tonico-clonice, atunci tratamentul combinat sau monoterapia cu carbamazepină trebuie menținute. Nivelele plasmatiche ale ethosuximidului rămân constante pe toată perioada gravidității, înregistrându-se o ușoară creștere după naștere. Nivelele serice ale medicamentului la făt sunt similare cu ale mamei.

Tratamentul cu ethosuximid ca monoterapie, dar mai ales în combinații cu alte antiepileptice în perioada gravidității, duce în majoritatea cazurilor la apariția malformațiilor congenitale.

Deoarece nivelul fracțiilor plasmatiche libere ale ethosuximidului depășește de 20 de ori nivelul celor de carbamazepină, fătul va fi expus astfel unei concentrații mari de agenți chimici.

Prezența în laptele matern este o sursă posibilă de intoxicare a copiilor alăptați. În aceste cazuri se recomandă monitorizarea nivelelor plasmatiche și, dacă este posibil, a concentrației de ethosuximid în laptele matern.

Deoarece absențele tind să remită sau să scadă în frecvență spre pubertate, este posibilă uneori întreruperea tratamentului la femeile care doresc să rămână gravide. Este preferabil ca decizia de întrerupere a medicației să se ia după o lună de la concepție. Dacă însă tratamentul cu ethosuximid este absolut obligatoriu în perioada gravidității, nivele plasmatiche se vor menține cât mai jos posibil.

Concluzii

Ethosuximidul este cel mai eficient antiepileptic în tratamentul crizelor absență, manifestare a epilepsiei primar generalizate.

Medicamentul demonstrează o eficacitate înaltă în crizele cu absență atipice și uneori în absențele mioclonice. Pacienții cu crize tonico-clonice și crize cu absență în antecedente, necesită tratament prin comedicație, preferabil ethosuximid - carbamazepină. Ethosuximidul poate fi utilizat și în tratamentul altor tipuri de crize minore refractare la terapie.

Pacienții care nu răspund la monoterapia cu valproat pot beneficia de tratamentul cu ethosuximid administrat singular sau în combinații sigure și eficiente.

Tab.26 Variabilele farmacocinetice, nivelele terapeutice, sugestii pentru dozele inițiale și de menținere la trei grupe de vîrstă în cadrul tratamentului cu ethosuximid.

Ethosuximid	Nou - născuți	Perioada infantilă	Copii
Calea de administrare	nu se folosește	oral	oral
Doza inițială		-	
Doza de menținere, (mg/kg/zi)		-	15-40
Volum de distribuție, (l/kg)		-	0.6-0.7
Legarea cu proteinele plasmatic, (%)		-	Aprox. 20
Timpul de înjumătățire plasmatică, (h)	30-80	Nu sunt date	24-30 (3-5 ani) 36-41 (peste 6 ani)
Nivelul terapeutic		?	40 - 60

Tratamentul crizelor tip absențe

Monoterapie *

Absențe tipice (epilepsie primar generalizată):

- episoade <30 sec, cu pierderea conștienței, acompaniate de mișcări clonice, automatisme simple, alterări de tonus, fenomene autonome;
- EEG prezintă complexe de vîrfuri-unde de 3 Hz simetrice, ce pot apărea concomitent cu activitate de fond normală;
- examinarea neurologică și neuroimagistică nu pune în evidență modificări patologice.

Monoterapie (sau combinații cu VPA)

Absențe atipice (epilepsie secundar generalizată):

- manifestări similare cu ale absențelor tipice, dar cu modificări mai pronunțate de tonus (drop - attack);
- EEG prezintă complexe de vîrfuri - undă lente, eterogene, cu activitate de fond anormală;
- examinarea neurologică și neuroimagistică nu pune în evidență modificări patologice.

Terapia combinată VPA - ESM:

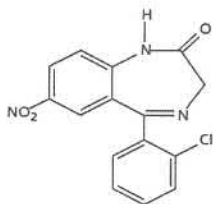
- se indică pacienților cu absențe refractare la terapie sau cu absențe mioclonice.

Terapia adițională:

- clonazepam, nitrazepam, clobazam, acetazolamid

* În cazul apariției convulsțiilor tonico-clonice se recurge la monoterapia cu VPA sau la terapia combinată ESM-CBZ, ori ESM - PHT.

BENZODIAZEPINELE- BZD (Diazepam®, Clonazepam®)



Benzodiazepinele au fost descoperite de Dziewonski și Sternbach în 1933 dintr-o clasă de compuși heterociclici, cunoscuți încă din 1891.

Prima lor aplicație a fost realizată în 1960, prin utilizarea chlordiazepoxidului ca agent anxiolitic. Utilizarea benzodiazepinelor ca anticonvulsivante a fost inițiată de Gastaut și

Naquet, care au folosit pentru prima dată diazepamul în tratamentul pacienților cu status epilepticus.

Descoperirea receptorilor benzodiazepinici în 1977 a completat cunoștințele asupra mecanismului de acțiune al medicamentelor din această grupă și a relației lor cu acidul gamma-aminobutiric și a permis înțelegerea mecanismelor de bază ale epilepsiei.

Mecanismul de acțiune

Benzodiazepinele au o funcție unică în cadrul neurotransmisiei, îndeplinind rolul de modulatori-operatori.

Acțiunile benzodiazepinelor, inclusiv cele anticonvulsivante, au loc prin potențarea neurotransmisiei inhibitorii mediate de GABA și deschiderea canalelor de clor, fenomene ce sporesc potențialele postsinaptice inhibitorii ale sinapselor GABA - ergice la nivelul membranelor postsinaptice.

Agoniștii benzodiazepinici măresc conductanța canalelor de clor GABA-dependente, cu repolarizarea ulterioară a celulelor nervoase.

Configurația structurală a celor mai multe benzodiazepine limitează utilizarea lor ca antiepileptice, datorită în mare parte capacităților de sedare și a dezvoltării fenomenului de toleranță.

Benzodiazepinele posedă efect anticonvulsivant și sedativ, ambele calități fiind dependente de afinitatea medicamentului față de receptorii specifici.

Interacțiuni

Benzodiazepinele interacționează cu alte antiepileptice prin mecanisme de tip farmacodinamic.

Această grupă de antiepileptice nu manifestă proprietăți enzimoinductoare și deci nu afectează legarea cu proteinele plasmatică a altor medicamente. Benzodiazepinele interacționează doar cu fenobarbitalul pe care îl elimină, iar acesta la rândul său crește clearance-ul clonazepamului, diminuându-i nivelul plasmatic. Valproatul reduce legarea diaze-

pamului cu proteinele plasmatică și potențează efectele acestuia asupra sistemului nervos. Cimetidina scade clearance-ul diazepamului și nitrazepamului.

Efecte teratogene

Dacă sunt folosite în primul trimestru de sarcină, benzodiazepinele duc la apariția anomalilor orofaciale și a extremităților la copii.

Intoxicații paradoxale

Acest termen se referă la fenomenul paradoxal de mărire a incidenței crizelor sau la agravarea lor după administrarea benzodiazepinelor. La pacienții cu sindrom Lennox-Gastaut, crizele tonice și statusul cu absență au apărut după introducerea i.v. a diazepamului, clonazepamului și lorazepamului. Intoxicații paradoxale au mai fost înregistrate după tratamentul cu nitrazepam și clonazepam, cu apariția ulterioară a convulsiilor generalizate.

Benzodiazepinele sunt rar folosite ca monoterapie, fiind mai des utilizate ca adjuvante unui regim medicamentos deja stabilit, ceea ce poate spori incidența intoxicațiilor paradoxale.

La persoanele sănătoase, suspendarea din tratament a benzodiazepinelor duce la apariția convulsiilor, insomniei, psihozei și delirului.

Toleranța

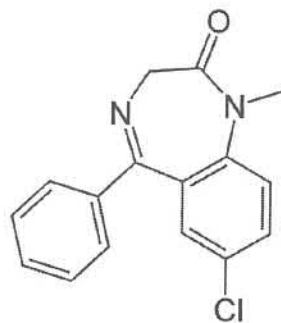
Folosirea îndelungată a benzodiazepinelor duce la apariția fenomenului de toleranță, limitând astfel utilizarea lor. O problemă a administrării lor o reprezintă toleranța încrucișată, care presupune toleranța față de un anumit preparat benzodiazepinic și nu conferă un grad echivalent de toleranță față de altul.

Mecanismul dezvoltării fenomenului de toleranță are la bază modificarea receptorilor GABA, care slăbesc reglarea mecanismelor de legare a BZD prin reducerea numărului de locusuri la nivel cerebral. Benzodiazepinele pot cauza dependență fizică cu dezvoltarea sindromului de abținere după suspendare, manifestat printr-o varietate de fenomene fiziologice și psihologice. Terapia de durată cu BZD în doze mari duce la apariția delirului.

Diazepam

Farmacocinetica

Nivelele plasmatică minime ale diazepamului necesare pentru controlul SE, sunt de 500 ng/ml,



posibil de atins atît prin administrare i.v., cît și rectală. Administrarea intraosoasă la copii este la fel de eficientă ca și celelalte două menționate anterior.

Distribuția

Avînd proprietăți lipofile, diazepamul pătrunde ușor prin bariera hematoencefalică, concentrația la nivel cerebral fiind atinsă destul de repede. După 10 secunde de la administrarea intravenoasă se observă supresia descărcărilor epileptiforme pe EEG. După administrarea unei doze în bolus, legarea cu proteinele plasmatică este de 90-99%, iar timpul aparent de distribuție este de aproximativ 1 oră, interval după care fracția liberă sau fracția activă a diazepamului la nivel cerebral scade în decurs de 20 - 30 min. sub nivelul concentrațiilor terapeutice.

Metabolism și eliminare

Diazepamul este metabolizat în doi metaboliți activi, N-desmethil-diazepam și oxazepam, care sunt inactivați prin conjugare. Biotransformarea are loc la nivelul ficatului, afectarea căruia duce la scăderea clearance-ului plasmatic al primului metabolit al diazepamului. Formulele conjugate sau metaboliții sunt excretați pe cale renală. Timpul de eliminare este de 1 - 3 zile.

Utilizarea diazepamului în status epilepticus

Benzodiazepinele joacă un rol important în tratamentul statusului epileptic datorită instalării rapide a acțiunii, în special, după administrarea intravenoasă.

La pacienții adulți cu status epilepticus se preferă administrarea diazepamului pe cale i.v., iar la copii - pe cale rectală sau intraosoasă.

Cu ajutorul diazepamului pot fi controlate mai multe tipuri de status epilepticus. Studiile au evidențiat eficacitatea diazepamului în 93% din cazurile de status absență și în 89% din cele cu status parțial complex și parțial motor.

La pacienții cu boli acute ale sistemului nervos diazepamul este eficient în mai puțin de 50% din cazuri și nu are aproape nici un efect la pacienții cu status epilepticus cauzat de leziuni cerebrale, comparativ cu statusul primar generalizat.

În măsura posibilităților, la copii, introducerea diazepamului se va face pe cale intrarectală, doza necesară fiind de 0,2 - 0,3 mg/kg.

Administrarea intrarectală s-a dovedit a fi mult mai practică, concentrațiile plasmatică antiepileptice fiind atinse în 2 - 4 min, deoarece absorbția

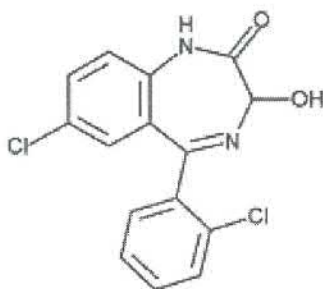
din tubul rectal este mult mai rapidă în comparație cu formulele pentru administrare orală, intramusculară sau în supozitoare.

Noua formulă de Diazepam® tub rectal (pusă la dispoziție de firma DESITIN), ușurează sarcina părinților sau a însoțitorilor, care pot fi învățați cu ușurință cum să administreze medicamentul. Introducerea a 5 mg - 10 mg de diazepam cu ajutorul tubului rectal scade incidența complicațiilor sistemice.

La pacienții a căror crize s-au exacerbât în urma creșterii temperaturii, diazepamul tub rectal este o metodă profilactică sigură, dacă părinții sunt bine instruiți asupra modului de administrare.

Lorazepam

Este un preparat benzodiazepinic folosit în tratamentul statusului epileptic.



Farmacocinetică

Concentrațiile plasmatice minime necesare pentru controlul statusului epileptic sunt de la 30 la 80 mg/l. Ele se pot atinge după 10 - 15 minute de la administrarea intravenoasă a unei doze de 4-5 mg/kg.

Distribuția

Lorazepamul se leagă în proporție de 85 - 90% cu proteinele plasmatice, iar volumul de distribuție este de 0,92-1,34 l/kg. Timpul de distribuție după administrarea i.v. este de 2 - 3 ore.

Metabolism și eliminare

Lorazepamul este conjugat prin glucuronidare și inactivat în ficat. Timpul de eliminare este de aproximativ 15 ore și se mărește cu 50% la persoanele cu ciroză.

Efecte secundare: delir și halucinații.

Indicații

Lorazepamul poate fi utilizat în tratamentul statusului epileptic generalizat și parțial și al celui simplu, în doze de 0,1 - 4 mg/kg în infuzie i.v.

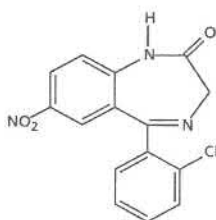
La copii s-a dovedit a fi eficient atât în crizele parțiale, cât și în cele generalizate, dacă este introdus i.v. în doze de 0,05 - 0,1 mg/kg.

Este ineficient la pacienții care au fost tratați timp îndelungat cu clonazepam sau clorazepam. Pacienții care au fost tratați anterior cu alte antiepileptice vor răspunde favorabil administrării de lorazepam.

Clonazepam

Mecanism de acțiune

Favorizează inhibiția GABA-ergică prin fixarea de un locus pe receptorii specifici și facilitarea consecutivă a deschiderii canalelor de clor. Acționează și asupra conductanței canalelor de sodiu.



Farmacocinetică

Efectul apare după 30 - 60 de minute de la administrarea sa orală și durează 6 - 8 ore la copii și 8 - 12 ore la adulți.

Clonazepamul se absoarbe în proporție de 98%, iar concentrațiile sale plasmatiche maxime se realizează după 2 - 3 ore de la administrarea orală.

Se leagă cu proteinele plasmatiche în proporție de 45% și se distribuie repede la nivelul creierului și în alte țesuturi. Este metabolizat complet și transformat în derivați inactivi.

Timpul de înjumătățire (prin epurare) este de 23 ore. Concentrația terapeutică se înscrie între 5 și 70 mg/ml.

Efecte secundare: sedare, tulburări de personalitate, comportament și ale funcțiilor cognitive, somnolență, ataxie, hiperactivitate, agresivitate, reacții psihotice, exacerbară crizelor, hipersalivație, leucopenie, trombocitopenie, sevraj, scăderea atenției, hipotonie, purpură, rash cutanat.

Indicații de utilizare și dozare

Clonazepamul se indică atât copiilor, cât și adulților cu status epilepticus generalizat, status absentă, parțial complex și parțial simplu. Este folosit și ca adjuvant în terapia crizelor parțiale și generalizate, inclusiv a absențelor și miocloniilor, precum și a sindromului Lennox-Gastaut.

Doza inițială este de 0.25 mg, iar cea de menținere la adulți de 0.5-4 mg, la copii sub un an 1 mg. La copii între 1 și 5 ani doza de menținere este de 1 -2 mg și de 1-3 mg la copii între 5 și 12 ani. Administrarea se va face o dată sau de două ori pe zi.

Are un potențial sedativ marcat și dezvoltă toleranță, proprietăți care îi limitează considerabil folosirea.

Rolul terapeutic al clonazepamului este modest, fiind mai des utilizat pentru crizele mioclonice refractare la terapia cu alte antiepileptice.

Folosirea benzodiazepinelor în alte tipuri de crize

Clonazepamul în doze de 0,1-0,3 mg/kg/zi poate fi utilizat în sindromul Lennox - Gastaut, în crizele akinetice, mioclonice, atonice, în epilepsia mioclonus (sindromul Uverricht - Lundbry) și în mioclonusul intențional.

Nitrazepamul în doze de 1 mg/kg se utilizează în tratamentul sindromului Lennox-Gastaut, a epilepsiei mioclonice și a spasmelor infantile.

Clorazepatul nu și-a demonstrat eficacitatea în tratamentul de lungă durată a unor forme de epilepsie, dar poate fi folosit ca tratament adjuvant în crizele parțiale complexe și la persoanele ce suferă de tulburări psihice.

Clobazamul are un efect de scurtă durată, nefiind folosit în orice tip de crize, deși pare a fi eficient în sindromul Lennox-Gastaut și epilepsia catamenială.

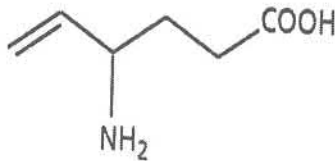
Tab.28 Variabilele farmacocinetice, nivelele terapeutice, sugestii pentru dozele inițiale și de menținere la trei grupe de vîrstă, în cadrul tratamentului cu diazepam

Diazepam	Nou - născuți	Perioada infantilă	Copii
Calea de administrare	rectal, i.v., oral	rectal, i.v., oral, i.m	rectal, i.v.
Doza inițială, (mg/kg/zi)	0.20-0.25, i.v. 0.25-0.50, rectal	0.25-0.30, i.v. 0.30-0.60, rectal	0.20-0.30, i.v. 0.15-0.90, rectal
Doza de menținere, (mg/kg/zi)	0.15-0.20	0.25-0.70, i.v.	0.40-0.50, oral
Volum de distribuție, (l/kg)	1.3-1.8	1.3-1.5	2.2 - 3.2
Legarea cu proteinele plasmaticе, (%)	84-86	?	90-92
Timpul de înjumătățire plasmatică, (h)	30-50	8-14	15-21
Nivelul terapeutic	mai mare de 50 în SE	mai mare de 1 în SE 0.3-0.5	1 în SE 0.4 - 0.5

NOILE ANTIPILEPTICE

VIGABATRINA - VGB (Sabril®)

Vigabatrina este un anti epileptic nou, indicat în tratamentul epilepsiilor parțiale farmacorezistente și al spasmelor infantile. Are efecte negative dacă este administrată în epilepsiile mioclonice și în crizele cu absență.



Mecanism de acțiune

Vigabatrina (acidul γ -vinil- γ -aminobutiric) a fost sintetizată cu scopul raționalizării programelor de tratament al epilepsiei, fiind un inhibitor ireversibil al GABA-transaminazei.

Administrarea îndelungată a vigabatrinei este acompaniată de o creștere de trei ori peste limitele cunoscute a conținutului de GABA și glutamină în cortex, concomitent cu scăderea nivelelor de glutamat. Se produce inhibiția parțială a GABA-transaminazei și creșterea marcată a eliberării sale sinaptice.

Aceste schimbări contribuie la potențarea activității anti epileptice a preparatului, dar și la apariția unor efecte secundare motorii, cognitive sau de comportament.

S-a demonstrat, de asemenea, că vigabatrina are capacitatea de a proteja structurile hipocampale.

Tab.29 Vigabatrina: parametrii farmacocinetici

Absorbție	1 - 2 ore
Biodisponibilitate	60 - 80%
Legarea cu proteinele plasmatic	0
Timpul de înjumătățire	5 - 7 ore
Inducția enzimatică	0
Interacțiuni	PHT ↓
Eliminare	Cinetică de ordinul întâi

- Vigabatrina este absorbită complet și rapid în tractul gastrointestinal și nu este influențată de alimentație.

- Concentrațiile plasmatic maxime se ating în decurs de 1-2 ore după administrarea unei singure doze.

- Dozele de 1- 3 g se supun unei cinetici liniare de ordinul întâi.
- Nu se leagă cu proteinele plasmaticice
- Nu influențează citocromul P450 și nici legarea altor medicamente cu proteinele plasmaticice.
 - Se elimină pe cale renală, clearance-ul preparatului nemetabolizat reprezentând 60 - 70% din cel total.
 - La persoanele sănătoase, timpul de înjumătățire este de aproximativ 7 ore. Drogul își poate prelungi acțiunea plasmatică datorită procesului de sintetizare a noii transaminaze GABA.
 - Clearance-ul renal este similar la copii și adulți.
 - Eliminarea este întârziată la indivizii cu clearance-ul creatininei mai mic decât 3,6 l/oră (mai mic de 60 ml/min) .

Interacțiuni

Nu au fost descrise cazuri de modificare a farmacocineticii vigabatrinei de către alte medicamente. Administrarea VGB duce la scăderea cu 20% a concentrației plasmaticice a fenitoinii, interacțiune nesemnificativă din punct de vedere clinic.

Efecte adverse

Vigabatrina este bine tolerată dacă este folosită adițional într-o schemă de tratament deja stabilită.

Efectele adverse, mai des întâlnite, sunt: fatigabilitate, somnolență, cefalee, nervozitate, agresivitate, tulburări de memorie, depresie, diplopie, reacții psihotice (observate doar la un număr mic de pacienți), agitație sau hiperactivitate.

Este bine tolerată atât de copii, cât și de adulți. Administrarea acestui remediu epilepticilor cu boli psihice în antecedente, se va însoți de apariția reacțiilor psihotice. Mecanismul apariției psihozei la pacienții din această grupă de risc are la bază scăderea proprietăților de legare a preparatului cu receptorii dopaminergici - tip D2 din ganglionii bazali ai emisferei stîngi.

Studiile au demonstrat că administrarea vigabatrinei poate duce la dereglări moderate ale funcțiilor cognitive, atenției și memoriei.

Eficacitate

Vigabatrina administrată ca adjuvant în epilepsiile parțiale farmacorezistente reduce frecvența crizelor cu 50%.

În doze de 50 - 200 mg/kg/zi s-a dovedit eficientă și în cazul persoanelor cu epilepsii parțiale și retard mental, precum și la copiii cu epilepsie parțială și cu spasme infantile.

Acționează negativ asupra pacienților cu crize absență și în epilepsia mioclonică, ducînd la exacerbarea manifestărilor.

Indicații de utilizare și dozare

Vigabatrina este indicată ca tratament adjuvant în unele forme de epilepsie, care nu pot fi controlate cu alte AE. Cele mai bune rezultate au fost înregistrate la adulții cu epilepsie parțială complexă, cu sau fără generalizare și la copiii cu epilepsie parțială sau cu spasme infantile. Vigabatrina nu este indicată în epilepsia cu absență sau în crizele mioclonice.

Doza recomandată pentru adulți este de 2g/zi, într-o priză unică sau în două. Doza zilnică poate fi crescută sau scăzută cu 0,5 - 1 g, în dependență de răspunsul clinic și tolerabilitate. Dozele mai mari de 4 g/zi nu aduc beneficii suplimentare.

Este necesară modelarea dozelor la pacienții vîrstnici și la cei cu patologii renale.

Se va evita administrarea VGB pacienților cu boli psihice curente sau în antecedente. În cazul în care tratamentul cu VGB este totuși strict indicat, acestor pacienți li se recomandă doze inițiale mult mai mici decât cele acceptate, concomitent cu o monitorizare minuțioasă și o tactică de tratament adecvată simptomelor psihotice.

Pentru copii, sunt indicate doze de 40 mg/kg/zi cu creștere pînă la 80 - 100 mg/kg/zi în dependență de răspunsul clinic. La copiii cu spasme infantile doza este de 100 mg/kg/zi, uneori fiind necesare și doze mai mari. Pentru evaluarea eficacității preparatului este utilă monitorizarea concentrațiilor serice. Suspendarea bruscă a medicamentului poate fi acompaniată de apariția convulsiilor, fiind obligatorie scăderea treptată a dozelor.

Avantajele tratamentului cu vigabatrină

- Lipsa proprietăților de inhibiție sau inducție a enzimelor hepatice ce intervin în procesul de metabolizare a medicamentelor.
- Absența interacțiunilor medicamentoase clinic relevante.
- Administrare zilnică în două sau trei prize.
- Inutilitatea monitorizării nivelelor plasmatiche.

LAMOTRIGINA - LTG (LAMICTAL®, PLEXXO®)

Lamotrigina este un compus chimic triazinic, diferit de alte grupe cunoscute de antiepileptice. Profilul antiepileptic al lamotriginei pare a fi asemănător cu al PHT și CBZ. S-a stabilit că mecanismul de acțiune al lamotriginei constă în stabilizarea canalelor de sodiu voltaj dependente și reducerea eliberării presinaptice a aminoacizilor excitatori, respectiv a glutamatului.



Tab.30 Lamotrigina: parametri farmacocinetici

Absorbție	1 - 3 ore
Biodisponibilitate	98%
Legarea cu proteinele plasmatice	55%
Timpul de înjumătățire	15 - 16 ore (VPA ↓ T ½ a LTG)
Inducția enzimatică	0
Interacțiuni	VPA
Eliminare	Cinetică de ordinul întâi

• Lamotrigina este absorbită rapid, iar biodisponibilitatea ei după administrarea orală este de aproximativ 100%.

• Curbele concentrației plasmatică-timp și a concentrației maxime sunt dependente de doză și se supun unei cinetici de ordinul întâi.

• Legarea cu proteinele plasmaticice este de 55%. Studiile relatează că acest antiepileptic are proprietatea de a-și induce propriul său metabolism, fenomen fără semnificație clinică.

• Eliminarea are loc pe cale hepatică, preparatul fiind supus procesului de glucuronidare.

• Se excretă 70% prin urină.

Interacțiuni

Metabolismul lamotriginei poate fi indus de către PHT, CBZ și PB, reducând timpul de înjumătățire plasmatică a preparatului la 15 ore. La pacienții cărora le-au fost excluse din tratament antiepilepticele enzimo-inductoare, s-a estimat creșterea concentrației de LTG cu peste 100%.

Valproatul inhibă eliminarea lamotriginei, având ca rezultat prelungirea la 60 de ore a timpului de înjumătățire.

La pacienții tratați cu valproat și cu alți agenți enzimoinductori, timpul de înjumătățire a lamotriginei este de aproape 24 de ore. Lamotrigina nu modifică nivelele plasmaticice ale CBZ, PHT, VPA sau PB, dacă sunt administrate concomitent, dar poate crește cu 45% concentrațiile plasmaticice ale metabolitului CBZ (CBZ-epoxid), cu apariția ulterioară a efectelor toxice.

Aceste interacțiuni au o importanță clinică majoră și sunt valoroase atunci când se decide doza de LTG necesară pentru tratament.

Lamotrigina este astăzi disponibilă sub formă de: **LAMICTAL® tablete de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg; LAMICTAL® dispersabil 5 mg, 25 mg, 100 mg; PLEXXO® tablete de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg.**

Efecte adverse

Cele mai des relatate din efectele secundare ale lamotriginei observate după 8 săptămîni de la inițierea tratamentului au fost reacțiile cutanate moderate, ca sindromul Stevens-Johnson și necroliza toxică epidermică.

Riscul apariției acestor efecte secundare este mai mare la copii decît la adulți, în rezultatul nerespectării programului de tratament și a creșterii gradate a dozelor. Apariția rash-ului cutanat la copii poate fi confundată cu o infecție, dar de îndată ce a fost depistat, tratamentul cu LTG trebuie întrerupt.

Fenomenele cutanate pot fi însă manifestări ale sindromului de hipersensibilitate a cărui simptome pot fi febra, limfadenopatia, edemul facial, dereglări hepatice și hematologice. Acest sindrom are de obicei un spectru de manifestare variat de la moderat la grav, producînd uneori (rar) coagularea intravasculară diseminată. Uneori febra sau limfadenopatia pot fi prezente în lipsa rash-ului cutanat.

Ca și în cazul altor antiepileptice, suspendarea bruscă a LTG provoacă fenomene rebound, de aceea doza trebuie scăzută gradat, în decurs de 2 săptămîni.

Cînd medicația concomitentă este suspendată pentru instaurarea monoterapiei cu lamotrigină, sau cînd alte antiepileptice sunt introduse în tratamentul cu LTG, trebuie luate în considerare interacțiunile lor farmacocinetice.

Folosirea îndelungată a LTG (1-5 ani) nu induce schimbări semnificative ale valorilor de hemoglobină sau a folaților.

Alte manifestări ce pot fi întîlnite la administrarea lamotriginei sunt diplopia, dereglările de vedere, greața, voma, vertijul, insomnia, dureri în regiunea glandelor mamare, amețeala, cefaleea, ataxia, astenia. Toate aceste fenomene sunt dependente de doză și dispar o dată cu reducerea ei. Cercetările demonstrează că incidența acestor efecte adverse este mult mai scăzută la pacienții tratați cu LTG ca monoterapie.

Indicații de utilizare și dozare

Lamotrigina se administrează ca monoterapie la adulții și copiii mai mari de 12 ani în crize parțiale simple și crize parțiale complexe, precum și în crizele tonico-clonice secundar generalizate.

Nu este recomandată monoterapia la copii sub 12 ani.

Acest antiepileptic se recomandă ca adjuvant în tratamentul adulților și copiilor mai mari de doi ani în crizele parțiale simple, parțiale complexe și tonico - clonice secundar generalizate.

Este de asemenea indicată în tratamentul sindromului Lennox-Gastaut.

Mod de administrare la adulți și la copii mai mari de 12 ani

Doza inițială utilizată în monoterapie este de 25 mg, o dată pe zi timp de două săptămîni, cu creștere la 50 mg o dată pe zi, în săptămînile trei și patru. Doza poate fi crescută pînă la 50 - 100 mg la fiecare două săptămîni, pînă la obținerea răspunsului clinic scontat. Doza de menținere pentru realizarea răspunsului optim este de 100 - 200 mg/zi, administrate într-o priză sau două.

Tab.31 Recomandări pentru creșterea dozelor de lamotrigină în cadrul tratamentului la adulți și la copii mai mari de 12 ani

Săptămînile 1 - 2	Săptămînile 3 - 4	Dozele de menținere
25 mg, o dată pe zi	50 mg, o dată pe zi	100 - 200 mg, o dată sau de două ori pe zi pentru a se atinge doza de menținere; doza inițială se va crește cu 50 - 100 mg la fiecare 1-2 săptămîni

Nu există încă date suficiente, care ar permite stabilirea modului corect de administrare a LTG la copiii de la 2 la 12 ani.

Dozele în cadrul tratamentului combinat

La pacienții care primesc tratament cu valproat cu sau fără alte anti-epileptice, doza inițială de LTG este de 25 mg o dată la două zile timp de 4 săptămîni, cu creștere de 25 mg în săptămînile trei și patru. Doza poate fi crescută pînă la un maximum de 25 - 50 mg la fiecare 1- 2 săptămîni, pînă la obținerea unui răspuns favorabil. Doza de menținere este de 100 - 200 mg administrate într-o priză sau două.

La pacienții care primesc antiepileptice enzimoinductoare ca monoterapie sau în combinații cu altele (cu excepția VPA), doza inițială de LTG este de 50 mg o dată pe zi, timp de 4 săptămîni, urmată de 100 mg /zi divizate în două părți, timp de 2 săptămîni.

Doza poate fi crescută pînă la 100 mg la fiecare 1-2 săptămîni pînă la obținerea răspunsului clinic dorit. Doza optimă de menținere necesară unui răspuns clinic favorabil este de 200 - 400 mg/zi, divizată în două prize.

La pacienții tratați cu antiepileptice ale căror interacțiuni farmacocinetice cu lamotrigina nu sunt cunoscute, creșterea dozei de LTG se va face în funcție de recomandările pentru tratamentul combinat cu VPA, pînă la obținerea răspunsului clinic dorit.

Tab.32 *Recomandări de creștere a dozei de LTG în cadrul terapiei combinate la copiii mai mari de 12 ani și adulți.*

Medicație concomitentă	Săpt. 1 - 2	Săpt. 3 - 4	Dozele de menținere
VPA cu sau fără alte AE	12,5 mg (alternativ cu 25 mg peste o zi)	25 mg, o priză	100 - 200 mg/zi (o priză sau două prize). Pentru a obține doza de menținere, creșterea se va face cu 0,5-1 mg/kg, la fiecare 1-2 săptămîni
AE enzimoinductoare (PHT, CBZ, PRM, PB), cu sau fără alte AE (cu excepția VPA)	50 mg, o priză/zi	100 mg, în două prize	200 - 400 mg (în două prize). Pentru a obține doza de menținere, creșterea se va face cu 100 mg la fiecare 1 - 2 săptămîni

Dozajul recomandat în cadrul terapiei combinate la copiii între 2 - 12 ani

La pacienții tratați cu valproat combinat sau nu cu alte antiepileptice, doza inițială de lamotrigină este de 0,2 mg/kg/zi într-o priză timp de două săptămîni, apoi de 0,5 mg/kg/zi administrate similar, timp de două săptămîni.

Doza trebuie crescută cu maximum 0,5-1 mg/kg la fiecare 1-2 săptămîni pînă la obținerea răspunsului dorit. Doza de menținere pentru un răspuns optim este de 1 - 5 mg/kg/zi într-o priză sau două.

La pacienții tratați cu alte antiepileptice enzimoinductoare în tratament combinat (cu excepția VPA), doza inițială de LTG este de 2 mg/kg/zi administrată în două prize timp de 2 săptămîni, urmat de 5 mg/kg/zi timp de 2 săptămîni. Doza trebuie majorată pînă la maximum 2-3 mg/kg la fiecare 1-2 săptămîni, pînă la obținerea răspunsului dorit. Doza de menținere necesară pentru răspunsul scontat este de 5 - 51 mg/kg/zi, administrată în două prize.

La pacienții, care se află sub tratament cu antiepileptice a căror interacțiuni farmacocinetice nu sunt cunoscute, majorarea dozei se va face conform instrucțiunilor pentru terapia combinată cu VPA - LTG.

Tab.33 Recomandări de mărire a dozelor de LTG în cazul tratamentului combinat la copii între 2 - 12 ani (doza totală în mg/kg/zi)

Comedicație	Săptămînile 1 - 2	Săptămînile 3- 4	Doza de menținere
VPA cu sau fără alte AE	0,2 mg/kg, 1x zi	0,5 mg/kg/zi	1-5 mg/zi, o dată sau în două prize. Pentru obținerea dozei de menținere, creșterea se va face cu 0,5-1 mg/kg, la fiecare 1-2 săptămîni.
Tratament cu AE enzimoinductoare (PHT, CBZ, PB, PRM), cu excepția VPA	2 mg/kg, în două prize	5 mg/kg, în două prize	5 - 15 mg/kg în două prize. Pentru obținerea dozei de menținere, creșterea se va face cu 2-3 mg/kg, la fiecare 1-2 săptămîni

N.B.!

Dacă doza calculată de LTG este de 2,5 - 5 mg, atunci administrarea în primele două săptămîni se va face la interval de o zi. Dacă doza calculată este mai mică de 2,5 mg, atunci administrarea lamotriginei este contraindicată.

Se va urmări cu atenție apariția rash-ului cutanat.

La copii mai mici de 2 ani nu sunt încă recomandatăii de utilizare.

Tratamentul se anulează dacă pacienții între 2-6 ani necesită doze mai mari decît cele recomandate.

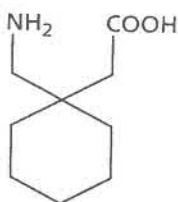
Folosirea LTG în perioada gravidității și lactației

Fiind un inhibitor slab al dihidrofolat - reductazei, lamotrigina poate fi un declanșator potențial de malformații congenitale. Nu sunt însă date exacte asupra efectelor teratogene și toxicității acestui preparat la gravide.

Lamotrigina poate pătrunde în laptele matern doar în proporție de 40 - 45% din concentrația plasmatică totală. Cercetările demonstrează că nici un copil alăptat de la mame aflate sub tratament cu LTG, nu prezintă semne de intoxicație sau alte reacții adverse.

GABAPENTINA GBP (NEURONTIN®)

Gabapentina este un agonist GABA central, care nu interacționează direct cu receptorii specifici gabaergici, ci cu locusurile de legare de pe membranele neuronale ale sinapselor excitatorii, care au o funcție majoră de transport a leucinei în neuroni. Cercetările au demonstrat că GBP în concentrații mari exercită o acțiune inhibitorie slabă asupra GABA transaminazei și potențează eliberarea GABA în regiunile striate.



Examinarea SPECT a pus în evidență nivele crescute de GABA, ca urmare a administrării de gabapentină, mult mai mici însă decât după administrarea de vigabatrină.

Tab.34 Gabapentina: parametrii farmacocinetici

Absorbție	2-3 ore (în dependență de doză)
Biodisponibilitate	35 - 60%
Legarea cu proteinele plasmaticice	0
Timpul de înjumătățire	6- 7 ore
Inducția enzimatică	0
Interacțiuni	0
Eliminare	Cinetică de ordinul întâi

- Concentrația maximă se atinge după introducerea unei singure doze
- Concentrațiile stabile se ating în decurs de 1 - 2 zile.
- Biodisponibilitatea unei doze de 300 mg este de 60%, iar absorbția medicamentului scade cu creșterea dozei.
 - Alimentația nu influențează farmacocinetica preparatului.
 - Nu se leagă cu proteinele plasmaticice și nu exercită efecte inductoare asupra enzimelor hepatice, deci nu este metabolizată la acest nivel.
 - Se elimină lent pe cale renală cu o perioadă de înjumătățire (prin eliminare) de la 5 la 7 ore.
 - În pofida relației directe între dozele terapeutice și concentrațiile plasmaticice, nu este încă bine stabilit raportul concentrație - efect.

La pacienții cu concentrații serice mai mari de 2 mg/l s-a observat o scădere marcată a frecvenței crizelor epileptice.

Interacțiuni

Gabapentina nu alterează concentrațiile plasmatice ale altor antiepileptice în condițiile administrării concomitente și nici farmacocinetica contraceptivelor orale.

Parametrii farmacocinetici ai GBP nu sunt modificați de PHT sau PB, dacă se folosesc în combinații.

Efecte adverse

Au fost remarcate mai des somnolența, fatigabilitatea, amețeala, ataxia, nistagmul. Mult mai rar s-au semnalat fenomene ca edemul facial, hipotensiune, palpitații, tahicardie, migrenă, hiperkinezii, parestezii, sincope, anxietate, anorexie, gingivită, hemoragii gingivale, stomatită, flatulență, anemie, trombocitopenie, purpură, artralгии, dispnee, disurie, hematurie, alopecie, eczemă, urticarie etc.

Studiile comparative ale efectelor negative ale GBP și CBZ asupra performanțelor neuropsihologice la pacienții tratați cu aceste preparate ca monoterapie timp de 6 - 8 luni, nu au pus în evidență diferențe semnificative.

Nu au fost evaluate încă efectele abuzului sau dependenței la acest preparat.

În urma supradozajului (peste 49 g) au fost observate fenomene ca diplopia, tulburarea vorbirii, confuzie, letargie, diaree, însă toți pacienții își revin dacă sunt tratați și îngrijiți cu atenție. Gabapentina poate fi eliminată din organism cu ajutorul hemodializei.

Tratamentul cu gabapentină nu trebuie întrerupt brusc, deoarece mărește frecvența crizelor și poate duce la apariția statusului epileptic. S-a stabilit de asemenea că GBP are un moderat potențial mutagen.

Pacienții aflați sub tratament cu gabapentin (Neurontin®) trebuie avertizați că acest antiepileptic are capacitatea de a dezvolta amețeală, somnolență și alte semne de afectare a sistemului nervos.

Eficacitate

Gabapentina este eficace în epilepsia parțială în doze de 1200 mg/kg/zi. S-a înregistrat scăderea cu 50% a frecvenței crizelor după 3 luni, în epilepsia primar generalizată cu crize tonico-clonice (1800 mg/zi) (cu rezultate mai bune decât după CBZ), precum și în crizele absență.

Indicații de utilizare și dozare

Gabapentina este eficientă ca adjuvant în tratamentul pacienților cu epilepsie parțială farmacorezistentă cu sau fără generalizare secundară.

Locul său în cadrul monoterapiei la pacienții nou-diagnosticați cu epilepsie nu este încă determinat.

Gabapentina (Neurontin®) este recomandată începând cu vârsta de 12 ani, în doze de start de 600-900 mg/zi. După administrare repetată, concentrațiile stabile se ating în decurs de 2 zile. Doza optimă este de 900 - 1800 mg/zi, în trei prize, prin administrarea capsulelor de 300 - 400 mg, treptat, după următoarea schemă: 300 mg în prima zi, 300 mg de două ori pe zi în ziua a doua și 300 mg de trei ori pe zi în ziua a treia. Pentru minimalizarea efectelor secundare, în special a amețelii și ataxiei, doza din prima zi se va administra seara, înainte de culcare. Dacă este necesară majorarea dozei, se vor folosi capsule de 300 - 400 mg administrate de trei ori/zi pînă la doza de 1800 mg/zi. S-a constatat că dozele de 2400 mg pînă la 3600 mg sunt bine tolerate. Dozele se vor administra la interval de 12 ore.

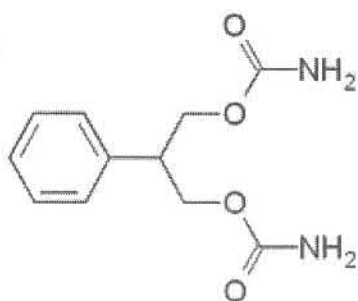
Monitorizarea concentrațiilor serice nu este absolut necesară la pacienții tratați cu GBP, deoarece medicamentul nu produce interacțiuni farmacocinetice semnificative.

Suspendarea GBP din tratament și /sau suplimentarea cu un alt antiepileptic se va face gradat, în decurs de o săptămînă.

La pacienții cu dereglări ale funcțiilor renale dozele trebuie ajustate în funcție de clearance-ul creatininei. Deoarece efectele teratogene ale GBP nu sunt încă complet verificate, nu se recomandă administrarea la gravide.

FELBAMATUL

Felbamatul este un dicarbamat, ce diferă structural de alții, cunoscuți în prezent și este propus pentru utilizare, doar pe baza rezultatelor obținute din testele experimentale efectuate pe animale.



Acest antiepileptic din noua generație are un spectru larg de acțiune și un potențial neurotoxic redus, comparativ cu antiepilepticele clasice.

Mecanism de acțiune

Felbamatul reduce descărcările anormale, repetitive, în culturile neuronale obținute de la șoareci, fiind responsabil de activitatea canalelor de Na⁺ voltaj dependente (la fel ca PHT și CBZ). Potențează acțiunea inhibitoare a GABA și blochează receptorii N-metil-D-aspartat.

Tab.35 Felbamat: parametrii farmacocinetici

Absorbție	2 - 6 ore
Biodisponibilitate	> 90%
Legarea cu proteinele plasmaticе	20 - 25%
Timpul de înjumătățire	15 - 23 ore
Inducția enzimatică	Da
Interacțiuni	VPA↑, PHT↑, PB↑, CBZ-E↑, CBZ↓
Eliminare	Cinetică de ordinul întâi

- Concentrațiile plasmaticе se ating în decurs de 1 - 4 ore de la ingestia orală.
- Valorile C max și a curbei concentrație plasmatică - timp indică o cinetică de tip liniar.
- Biodisponibilitatea după administrarea orală a preparatului marcat radioactiv a pus în evidență 90% din cantitatea sa totală în urină, ceea ce indică o bună absorbție.
- Felbamatul se leagă cu proteinele plasmaticе în proporție de 22-55%.

Interacțiuni

Felbamatul scade concentrațiile plasmaticе ale carbamazepinei și ale metabolizilor săi cu 20-25%, fenomen datorat inducției metabolizării. El diminuează semnificativ concentrațiile plasmaticе ale fenitoinii, ceea ce impune o reducere cu 10 - 20% a dozei de medicament în caz de comedicație. Mecanismul are la bază inhibiția competitivă a felbamatului în procesul de hidroxilare.

Concentrațiile plasmaticе ale valproatului sunt crescute de felbamat, în dependență de doză. Carbamazepina și fenitoina pot scădea concentrațiile stabile ale felbamatului cu 20%.

Efecte adverse

Cele mai des semnalate efecte adverse ale felbamatului sunt cefaleea, greața, amețеala, somnolența, anorexia, vomă, diplopia.

Utilizat ca monoterapie, felbamatul poate provoca mai multe efecte adverse decît atunci cînd este folosit ca adjuvant.

Efectele secundare semnalate la copii sunt identice cu cele ale adulților.

Eficacitate

Studiile întreprinse în vederea evaluării eficacității felbamatului au evi-

dențiat rezultate bune în epilepsiile parțiale farmacorezistente, cu scăderea frecvenței crizelor după administrarea unor doze de 50 mg/kg/zi și o tolerabilitate înaltă la pacienții nou diagnosticați și tratați cu acest antiepileptic ca monoterapie.

Pe un lot de 73 de pacienți cu sindrom Lennox-Gastaut, felbamatul a scăzut cu 34% frecvența crizelor atonice și cu 19% frecvența altor tipuri de crize.

Se menționează că felbamatul poate fi benefic în epilepsiile generalizate idiopatiche, ca epilepsia mioclonică juvenilă sau în crizele absență.

Indicații de utilizare și dozare

Felbamatul se folosește în tratamentul crizelor cu debut parțial cu sau fără generalizare secundară, precum și în tratamentul sindromului Lennox-Gastaut, inclusiv a crizelor atonice, absențelor atipice și a crizelor generalizate tonico-clonice.

Toxicitatea scăzută este un avantaj al acestui medicament pentru utilizarea de perspectivă în tratamentul pacienților refractari la alte antiepileptice convenționale.

Doza inițială recomandată pentru adulți și adolescenți este de 1200 mg/zi, administrată în două - trei prize. În următoarele 2 zile doza poate fi crescută la 2400 mg/zi și, în funcție de răspunsul clinic, pînă la maximum 3600 mg/zi, administrate în două sau trei prize.

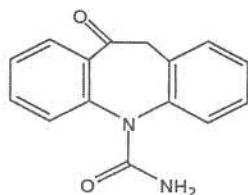
Pentru copiii de 2 ani și mai mari, doza de start este de 15 mg/kg/zi, fiind administrată în mai multe prize, cu creștere pînă la 30 mg/kg în următoarele două zile. Doza maximă recomandată pentru copii este de 45 mg/kg/zi, dar nu mai mult de 3600 mg/zi.

Comedicația cu felbamat la pacienții tratați cu fenitoină și/sau valproat impune scăderea dozelor acestora din urmă. Pentru formula carbamazepin-felbamat nu este necesară ajustarea dozei. Se administrează cu precauție pacienților cu hipersensibilitate la carbamați.

Felbamatul nu se folosește în perioada gravidității.

OXCARBAZEPINA

Oxcarbazepina este un ceto-derivat al carbamazepinei, profilul ei fiind similar cu al PHT și CBZ. Eficacitatea oxcarbazepinei se datorează probabil, metabolitului său 10,11-dihidro-10-hydroxy-carbazepin (HYCZ).



Tab.36 Oxcarbazepina: parametri farmacocinetici

Absorbție	1 -2 ore
Biodisponibilitate	96%
Legarea cu proteinele plasmatice	40%
Timpul de înjumătățire	10 - 12 ore
Inducția enzimatică	CBZ
Interacțiuni	CBZ; cu contraceptivele orale
Eliminare	Cinetică de ordinul întâi

- Oxcarbazepina este absorbită rapid și convertită în HYCZ.
- C max ale HYCZ apar după 4 ore de la administrarea orală.
- Concentrațiile plasmatiche ale oxcarbazepinei și metabolitului său sunt dependente de doză.
 - Timpul de înjumătățire plasmatică al HYCZ este de 8 - 14 ore.
 - Eliminarea este mai scăzută la bătrâni decât la tineri, ceea ce duce la o mărire a C max și a curbei concentrație - timp.
 - Variațiile parametrilor farmacocinetici sunt relativ mici și nu au semnificație clinică.
 - HYCZ se elimină prin urină sub formă glucuronidată.
 - Legarea cu proteinele plasmatiche a HYCZ este de 40%.

Interacțiuni

Remedii ca eritromicina, cimetidina, verapamilul, care se interferează cu carbamazepina, nu produc schimbări în metabolizarea și eliminarea oxcarbazepinei. La rîndul ei, oxcarbazepina nu influențează farmacocinetica warfarinei, dar poate limita eficacitatea contraceptivelor orale.

Substituirea carbamazepinei cu oxcarbazepina are ca rezultat creșterea concentrației plasmatiche a fenitoinii și valproatului cu 20 - 30%. Fenitoina și fenobarbitalului pot accentua fenomenul de conversie oxidativă a unui alt metabolit al oxcarbazepinei - DHYCZ.

Efecte adverse

Efectele adverse ce pot apărea în urma tratamentului cu oxcarbazepină, sunt confuzia, amețeaua și fatigabilitatea. Aceste simptome apar mai des la începutul tratamentului și dispar pe parcurs fără nici o intervenție.

Alte efecte adverse, dar care au o incidență mai mică, sunt cefaleea, diplopia, ataxia, greața, voma, diareea, disconfortul gastric, nistagmul.

S-a demonstrat că frecvența apariției efectelor adverse ce impun întreruperea tratamentului cu oxcarbazepină, este semnificativ redusă comparativ cu carbamazepina. Rash-ul cutanat apare foarte rar la administrarea oxcarbazepinei, ceea ce nu se întâmplă în cazul CBZ.

Oxcarbazepina poate cauza hiponatriemie, manifestată prin confuzie, creșterea frecvenței crizelor, dereglări de conștiență. De multe ori însă, acest deficit ionic poate fi asimptomatic.

Sunt predispuși la hipoxie pacienții vîrstnici, care au primit doze zilnice mari, de 25 - 30 mg/kg/zi.

Oxcarbazepina în comparație cu fenitoina nu produce dereglări cognitive la pacienții nou-diagnosticați care au un control adecvat în primul an de tratament.

Efectele oxcarbazepinei la gravide nu sunt încă pe deplin elucidate.

Eficacitate

S-a demonstrat că oxcarbazepina este mai eficace decît carbamazepina în tratamentul crizelor tonice și tonico-clonice.

La pacienții nou-diagnosticați cu crize generalizate tonico-clonice s-a relevat că oxcarbazepina și carbamazepina au avut efecte și, respectiv, răspunsuri terapeutice similare.

Indicații

Oxcarbazepina poate fi considerată o alternativă a tratamentului cu carbamazepină la adulții cu crize generalizate tonico-clonice. Femeile care primesc contraceptive orale trebuie avertizate în vederea scăderii eficacității acestor preparate, ca rezultat al tratamentului cu oxcarbazepină.

Interacțiunile farmacocinetice ale oxcarbazepinei cu alte medicamente sunt clinic nesemnificative, argument ce pledează pentru folosirea sa ca adjuvant în tratamentul pacienților farmacorezistenți. Doza inițială recomandată pentru adulți este de 300 mg seara, cu creștere la 2 zile cu 150 - 300 mg, cu administrare în 2 - 3 prize, pînă la obținerea controlului crizelor. De regulă, dozele zilnice folosite au fost pînă acum de 600 - 1200 mg, fiind posibile creșteri pînă la 3600 mg.

La copii, doza de start este de 10 mg/kg/zi, iar doza de menținere între 6 și 10 ani este de 450 mg/zi și de 750 mg/zi pentru cei între 11 și 15 ani.

Dacă acești pacienți au fost tratați anterior cu CBZ, doza corespunzătoare de oxcarbazepină trebuie să fie cu 50% mai mare decît a CBZ.

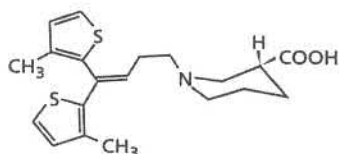
Se va ține cont de faptul că substituirea oxcarbazepinei cu alte preparate enzimoinductoare poate mări concentrațiile plasmatice ale acestora.

Concentrațiile plasmatice ale HYCZ nu corespund efectului terapeutic sau efectelor adverse ale oxcarbazepinei.

Este obligatorie evaluarea nivelului de sodiu înainte de inițierea tratamentului cu oxcarbazepină, la pacienții vîrstnici, cînd apar somnolența și confuzia, se mărește frecvența crizelor, ori după administrarea unor doze mai mari (25 - 30 mg/kg).

TIAGABINA - TGB (GABITRIL®)

Tiagabina este un compus dintr-o serie nouă de inhibitori lipofilici ai acidului gamma - aminobutiric (GABA).



Tiagabina are capacitatea de a spori cantitatea extracelulară de GABA la nivelul structurilor diencefalice și de a prelungi efectul GABA-ergic în hipocamp.

GABA are la nivel cerebral două tipuri de receptori: GABA-A și GABA-B. Agoniștii receptorilor GABA-A inhibă activitatea sistemului excitator care favorizează răspîndirea descărcărilor neuronale anormale. Astfel, reducerea activității inhibitoare mediate de GABA este un mecanism ce stă la baza declanșării unei varietăți de tulburări neurologice, printre care și epilepsia. GABA-B, reprezintă un tip de autoreceptori, capabili de a inhiba eliberarea GABA.

Studiile in vitro au demonstrat că TGB acționează ca un inhibitor specific al captării neuronale sau gliale a GABA, care are ca rezultat menținerea în sinapse pentru mai mult timp a neurotransmițătorului.

Inhibiția captării neuronale a GABA de către tiagabină oferă două avantaje majore asupra stimulării agoniștilor receptorilor GABA-A și a agoniștilor benzodiazepinici:

1. Specificitate fiziologică mai mare, în cazurile de afectare a eliberării endogene de GABA

2. Reducerea posibilelor efecte secundare ca rezultat al potențării funcțiilor receptorilor GABA datorită limitării eliberării de GABA

Tiagabina este un inhibitor specific al captării GABA, dar nu posedă afinitate pentru receptorii dopaminici, noradrenalinici, acetilcolinici, adenozinici, serotoninici, histaminici (H2, H3), opioizi sau glutamici.

Recent, au fost identificate trei tipuri de transportori moleculari ai GABA, a căror distribuție regională la nivelul creierului este foarte di-

ferită: GAT-1 este neurotransporterul principal ce predomină la nivelul cortexului și hipocampusului; GAT-2 - prezent în leptomeninge și GAT-3 - prezent în structurile talamice și în creierul posterior.

Tiagabina inhibă selectiv acțiunea GAT-1, avînd ca efect blocarea descărcărilor neuronale în cadrul crizelor generate de structurile limbice.

Capacitatea tiagabinei de a acționa la nivel molecular asupra transporterilor de tip GAT, îl face un remediu cu potențial ridicat atât în cadrul epilepsiei (de ex. spasmele infantile), cît și a tulburărilor psihice (maladia bipolară).

Tab.37 Tiagabin: parametrii farmacocinetici

Absorbție	1 -2 ore
Biodisponibilitate	aprox. 100%
Legarea cu proteinele plasmatic	aprox. 96%
Timpul de înjumătățire	5-8 ore
Inducția enzimatică	0
Interacțiuni	0
Eliminare	Cinetică de ordinul întâi

- Absorbția TGB este rapidă și completă, cu o biodisponibilitate de 95%.
- Curba concentrație plasmatică-timp este relativ "abruptă" și sugerează un proces de "reciclare" enterohepatică.
- Legarea cu proteinele plasmatic este de 96%.
- Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 5-8 ore, iar în cazul administrării concomitente a enzimoinductoarelor se reduce la 2 - 3 ore.
- Nu influențează clearance-ul antipirinei, ceea ce demonstrează că nu exercită acțiune inhibitoare sau inductoare asupra sistemului enzimatic microzomal.
- Tiagabina nu interacționează cu alte AE și cu contraceptivele orale.
- Eliminarea TGB se supune unei cinetici liniare, de ordinul întâi, independentă de doză.
- Este excretată prin masele fecale.
- Eliminarea preparatului este întârziată la pacienții cu dereglări ale funcțiilor hepatice, iar timpul de înjumătățire crește la 12 - 16 ore, concomitent reducerii clearance-ului plasmatic.

- Deoarece rinichii joacă un rol secundar în eliminare, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu afecțiuni renale.
- Parametrii farmacocinetici ai TGB sunt identici la vîrstnici și la tineri.
- Clearance-ul TGB este similar la adulți și la copii.

Interacțiuni

Farmacocinetica și concentrațiile stabile ale antiepilepticelor tradiționale (CBZ, PHT) nu sunt afectate de comedicația cu tiagabină. Concentrațiile stabile ale valproatului pot fi ușor scăzute la adăugarea tiagabinei în tratament, dar acest tip de interacțiune nu este importantă din punct de vedere clinic.

Administrarea concomitentă a tiagabinei cu cimetidină, digoxină sau teofilină reprezintă combinații sigure, care nu afectează concentrațiile stabile ale antiepilepticului.

Tiagabina nu exercită acțiune inductoare asupra enzimelor hepatice implicate în clearance-ul antipirinei și a contraceptivelor orale și nu provoacă dereglarea funcțiilor cognitive dacă este administrată concomitent cu triazolam sau alcool.

S-a observat că antiepilepticele clasice (CBZ și PHT), pot induce metabolismul tiagabinei.

Efecte adverse

În principiu tiagabina este bine tolerată, fiind observate doar puține efecte adverse, acestea avînd caracter tranzitoriu și un grad moderat de exprimare. Cele mai des întîlnite efecte adverse au fost amețeala și astenia. În tratamentul de durată au mai fost semnalate somnolență, cefalee și tremor, cu maximum de manifestare în a 30-a, a 40-a zi de tratament.

S-au mai notat fenomene ca ataxie, greață, nistagm, dificultăți de concentrare, nervozitate, dar cu o incidență mult mai scăzută decît cele enumerate anterior.

Suspendarea bruscă a administrării preparatului nu este însoțită de fenomene nedorite.

În cadrul terapiei cu tiagabină nu s-au raportat fenomene idiosincrazice grave, modificări hematologice și biochimice, dereglări ale funcțiilor vitale sau modificări ale greutateii corporale.

Testele psihometrice efectuate pe voluntari sănătoși nu au evidențiat tulburări cognitive, ci doar mici dereglări ale memoriei non-verbale după administrarea unor doze mai mari decît cele acceptate.

Simptomele ce pot apărea în urma supradozării sunt somnolența, ataxia și dereglările de coordonare, dar care se pot rezolva în decursul a 24 de ore prin scăderea dozei.

Experiența clinică a administrării TGB la gravide este foarte limitată, deși se pare că beneficiile ei pot depăși riscurile.

Eficacitate

Tiagabina administrată ca adjuvant la pacienții refractari la tratamentul cu antiepileptice convenționale s-a dovedit eficientă în cazul crizelor tonico-clonice parțiale cu sau fără generalizare.

Indicații de administrare și dozare

Tiagabina este indicată ca adjuvant în tratamentul crizelor parțiale cu sau fără generalizare și a celor tonico-clonice generalizate farmacorezistente.

Dozele recomandate pentru administrare ca adjuvant sunt:

- doza minimă eficientă - 30 mg/zi;
- doza de menținere - 30 - 50 mg/zi;
- regimul de creștere a dozelor: doza inițială - 7,5-15 mg/zi, cu creștere săptămînală cu 5 - 15 mg. Doza uzuală de menținere este de 30 - 50 mg/zi. Sunt bine tolerate și doze de 70 mg/zi.
- Frecvența administrării dozei - în trei prize.

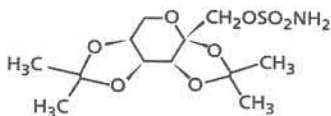
Tiagabina se administrează oral, în timpul mesei, pentru a evita creșterea rapidă a concentrațiilor plasmatică și pentru a minimaliza efectele adverse.

Pacienții tratați cu tiagabină nu necesită monitorizare nici în perioada de inițiere a tratamentului, nici în cea a terapiei de susținere.

TOPIRAMATUL - TPM

Topiramatul este un preparat ce face parte din noua generație de antiepileptice, dar al cărui profil terapeutic constituie obiectul unor discuții controversate în ultimii ani. Mecanismul de acțiune al topiramatului pare a fi legat de prelungirea stării inactive a canalelor de sodiu și de atenuarea curenților de depolarizare induse de kainat (KA) în neuronii hipocampali.

Topiramatul potențează efectul GABA și crește numărul canalelor deschise, induse de GABA. Studiile indică faptul că potențează efectul GABA prin interferența cu receptorii GABA-A pe calea unor situsuri sau locuri de legare noi.



Topiramatul are și un efect inhibitor slab asupra activității anhidrazei carbonice în eritrocite, acesta fiind unul din posibilele mecanisme antiepileptice, care are la bază interferența bicarbonatului în procesul depolarizării, atunci când canalele anionice GABA-A se deschid pentru GABA.

Tab.38 Topiramat: parametrii farmacocinetici

Absorbție	1 -4 ore
Biodisponibilitate	80%
Legarea cu proteinele plasmatic	15%
Timpul de înjumătățire	18 - 23 ore
Inducția enzimatică	0
Interacțiuni	PHT↑?
Eliminare	Cinetică de ordinul întâi

- TPM se absoarbe rapid și complet.
- Are o biodisponibilitate înaltă.
- Legarea cu proteinele plasmatic este relativ mică.
- Timpul de înjumătățire plasmatică este de 18 - 23 ore și rămîne neschimbat după administrarea mai multor doze.

Interacțiuni

Nu au fost semnalate interacțiuni cu CBZ, PB, PRM. La unii pacienți topiramatul poate mări nivelul de fenitoină.

Efecte adverse

Efectele adverse observate mai des sunt amețeala, tulburările gastrointestinale, ataxia, cefaleea. Incidența efectelor adverse asupra sistemului nervos central poate fi diminuată prin introducerea gradată în tratament a medicamentului. Dacă acestea apar la începutul tratamentului, atunci se va reduce doza.

Topiramatul are un potențial toxic foarte scăzut și nu produce dereglări sistemice.

Manifestări cutanate, dereglarea funcțiilor hepatice sau a indicilor sangvini nu au fost semnalate la administrarea topiramatului. Deoarece

acționează prin inhibiția anhidrazei carbonice, suscită apariția calculilor renali, paresteziilor și a pierderilor în greutate.

Efectele adverse semnalate la copii sunt somnolența, anorexia, fatigabilitatea, nervozitatea, dificultățile de concentrare și atenție.

Părinții sunt obligați să informeze medicul atunci când copiii au dificultăți de concentrare, sunt somnolenți, vorbesc mai puțin, sau răspund cu întârziere. Reacțiile comportamentale ale copiilor tratați cu topiramat reprezintă opusul celor care apar după tratamentul cu barbiturați și benzodiazepine.

Anorexia și pierderile în greutate pot agrava starea copiilor encefalopați cu epilepsie, sau a celor cu probleme de alimentație. În aceste cazuri, se va recurge la alimentație suplimentară sau la gastrostomie.

Eficacitate

Topiramatul este un agent cu un spectru de activitate destul de larg, eficient în tratamentul adulților cu crize epileptice ce nu se supun antiepilepticelor clasice, în special a crizelor cu debut parțial, sau a celor generalizate tonico-clonice.

Indicații de utilizare și dozare

Topiramatul este eficient în prevenirea crizelor parțiale și secundar generalizate, a celor generalizate fără debut focal. La copii este eficient în cazul crizelor astatice și tonico-clonice asociate sindromului Lennox-Gastaut, precum și ca adjuvant în cazurile de farmacorezistență. Topiramatul este bine tolerat dacă administrarea începe cu doze mici, care se vor mări treptat. Pentru inițierea tratamentului se recomandă doze start de 25-50 mg, cu creștere de 25-50 mg săptămînal.

Deoarece concentrațiile serice la copii reprezintă 1/3 din cele ale adulților, echivalentul a 280 mg/kg/zi la adulți corespunde unuia de 6 mg/kg/zi pentru copii. S-a constatat că la adulți 200 mg/kg/zi au fost suficiente pentru realizarea răspunsului clinic, iar 400 mg/kg/zi au dus la apariția efectelor secundare.

La copii, dozele de 6 mg/kg/zi au redus cu 50% frecvența crizelor parțiale, efectele adverse fiind dependente de doză.

Creșterea gradată a dozei se face cu 0,5-1 mg/kg/zi, săptămînal, pînă la atingerea dozei țintă de 4 - 8 mg/kg/zi.

La copiii cu spasme infantile doza țintă este de 24 mg/kg/zi, pornind de la o creștere cu 25 mg/kg/zi, la fiecare 2 - 3 zile. Lipsa răspunsului la doze de 15 mg/kg/zi la copiii mai mici de 5 ani și la 10 mg/kg/zi la cei mai

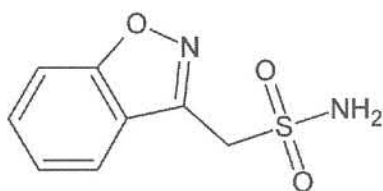
mari, reprezintă un argument pentru întreruperea tratamentului. În cazul unui răspuns parțial, doza medicamentului va fi crescută pînă la apariția efectelor secundare.

Deși are un spectru larg de acțiune, topiramatul este folosit doar ca adjuvant în tratamentul crizelor parțiale, crizelor generalizate fără debut focal sau al sindromului Lennox-Gastaut.

Studiile au evidențiat că monoterapia cu topiramat la pacienții nou-diagnosticați are mai puține efecte adverse asupra sistemului nervos central, comparativ cu folosirea sa ca adjuvant în terapia adulților cu crize parțiale.

ZONISAMIDUL

Este un antiepileptic recent al cărui spectru de acțiune pare a fi similar cu cel al fenitoinii și carbamazepinei.



Mecanismul de acțiune nu este bine cunoscut, dar se pare că efectul antiepileptic se datorează blocării canalelor de sodiu și a celor de clor.

O serie de studii au pus în evidență eficacitatea zonisamidului la pacienții cu crize

parțiale sau cu generalizare secundară.

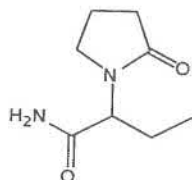
În prezent, performanțele antiepileptice ale zonisamidului sunt testate în Statele Unite și Europa la pacienți cu crize parțiale.

Zonisamidul este bine absorbit după ingestia orală și are o perioadă de înjumătățire prin eliminare de aproximativ 50 - 68 de ore, dar care este mult redusă la pacienții care au în programul de tratament preparate enzimoinductoare.

Efectul advers, care limitează cercetările și utilizarea lui, este incidența crescută a calculilor renali.

LEVETIRACETAMUL

Este un S-enantiomer acetamidic, solubil în apă, care se absoarbe rapid și aproape complet după ingestia orală și ale cărui concentrații plasmatice maxime se ating în decurs de o oră.



Levetiracetamul are următoarele proprietăți farmacocinetice:

Curba concentrație plasmatică - timp crește liniar cu doza.

Biodisponibilitatea preparatului este de 100%.

Volumul de distribuție este de 0,7 l/kg și nu se leagă cu proteinele plasmatice.

Se distribuie rapid în lichidul cefalorahidian și în fluidele extracelulare cerebrale, nefiind evaluată încă afinitatea pentru anumite regiuni cerebrale (cortex frontal, hipocamp).

24% dintr-o doză administrată este excretată prin urină sub forma unui metabolit inactiv și 66% neschimbat, clearance-ul fiind 40 ml/min.

Timpul de înjumătățire după administrarea unei doze unice este de 7- 8 ore și nu variază după doze multiple, fapt ce sugerează că drogul nu se acumulează și nu exercită efect inductor asupra metabolismului hepatic.

Timpul de înjumătățire crește cu 10 - 11 ore la bătrâni și la pacienții cu boli hepatice și renale.

Nu produce interacțiuni relevante de inducție sau inhibiție, mediate prin citocromul P 450, adică nu afectează metabolismul nici unui anti-epileptic major (CBZ, LTG, PB, VPA, PRM, CBZ), precum nici efectul contraceptivelor orale sau a digoxinei, însă este capabil de a crește concentrațiile plasmatice ale PHT la pacienții cu politerapie.

Reacțiile adverse observate au fost puține și nesemnificative din punct de vedere clinic.

Levetiracetamul are beneficii certe la pacienții cu crize parțiale și generalizate și la cele cu debut parțial refractare la tratament, cu rărirea ulterioară a frecvenței crizelor, la unii pacienți fiind notată chiar și remisia lor.

Dozele start sunt 1000 mg pe zi, iar cele de menținere de 1000 mg-3000 mg zilnic, administrate în două prize.

Alte antiepileptice din noua generație

Cîteva antiepileptice noi, printre care losigamone, remacemid, ete-robarb și levetiracetam se află în stadiul investigațiilor clinice în mai multe țări din Europa și în Statele Unite.

Alte două antiepileptice sunt testate clinic și vor fi aprobate curînd pentru utilizare: Fosphenitoin, un predecesor solubil în apă al fenitoin-ului, care poate fi administrat intramuscular sau intravenos și Tegretol-ulos, derivat al carbamazepinei, o formulă cu eliberare prelungită, proiectată pentru administrare orală în două prize.

Tab.39 Noile antiepileptice: indicații, doze uzuale, doze de menținere, parametri farmacocinetici

Antiepileptic	Indicații	Doze de start	Doze de menținere	T ½ plasmatic	Legare cu proteinele plasmatice
Gabapentină (Neurontin)	Crize parțiale și secundar generalizate la adulți	300 mg/zi; creștere cu 300 mg/zi la 1-3 zile	1200-24000 mg/zi*	6	0
Lamotrigină (Lamictal)	Crize parțiale și secundar generalizate, la adulți	25-50 mg/zi; creștere cu 50 mg/zi la 1-2 săpt. (la comedicație cu VPA, se va crește cu 25 mg, mg/zi la 1-2 săpt.)	700 mg/zi și mai mult (la comedicație cu VPA, 100-150 mg/zi)	25 (12-14 la comedicație cu enzimoinductoare; 60 la comedicație cu VPA)	54
Felbamat* (Felbatol)	Crize parțiale și secundar generalizate, la adulți	400 mg, 2-3 ori/zi (la comed. cu CBZ, PHT, VPA, reducere concomitentă cu 33%), creștere cu 400-600 mg/zi la fiecare 2 săpt.	1800-4800 mg/zi	20-23	22-25
	Sindrom Lennox-Gastaut	15 mg/kg/zi în 3-4 doze (reducerea concomitentă cu 20-30% a CBZ, VPA, PHT), creștere cu 15 mg/kg/zi la 1-2 săpt.	54 mg/kg/zi		
Vigabatrină	Crize parțiale și secundar generalizate, posibil spasme infantile	500 mg, de două ori /zi	mai mult de 3 g/zi	4-8 (efect mai lung de 3 zile)	minim
Oxcarbazepină	Crize parțiale tonico-clonice	300 mg /de două ori /zi	1200 -2400 mg/zi	8-24 (pt. HYZZ)	40
Tiagabină	Crize parțiale și secundar generalizate		32 -56 mg/zi	6-8	96
Topiramatulă	Crize parțiale și secundar generalizate	100 mg/zi, cu creștere de 100 mg/zi, la 1 săpt.	400 - 100 mg/zi	20-24	10-20
Zonisamidulă	Crize parțiale și secundar generalizate	100 - 200 mg/zi	400 - 600 mg/zi	50-68 (27-38 la comedicație cu enzimoinductoare)	38-40

Tab.40 Efectele adverse ale noilor antiepileptice

AE	Efectele adverse mai des întâlnite	Efecte adverse rare
Gabapentină	Somnolență, fatigabilitate, ataxie, amețeli, tulb. gastrointestinale	
Lamotrigină	Rash, amețeli, tremor, ataxie, diplopie, cefalee, tulb. gastrointestinale	Sindrom Stevens-Johnson
Felbamat	Iritabilitate, insomnie, anorexie, greață, cefalee	Anemie aplastică, tulburări hepatice
Vigabatrină	Tulb. de comportament, depresie, sedare, fatigabilitate, tulb. gastrointestinale	Psihoze
Oxcarbazepină	Amețeli, diplopie, ataxie, cefalee, rash, hiponatriemie.	
Zonisamidul	Somnolență, cefalee, amețeli, ataxie, calculi renali	
Tiagabinul	Confuzie, amețeli, tulb. gastrointestinale, anorexie, fatigabilitate	
Topiramatulă	Tulb. cognitive, tremor, amețeli, ataxie, cefalee, fatigabilitate, tulb. gastrointestinale, calculi renali	

Tab.41 Interacțiuni ale noilor antiepileptice cu cele convenționale

AE	Efectul AE convențional asupra noilor AE	Efectul noilor AE asupra celor convenționale
GBP	<i>necunoscut</i>	<i>necunoscut</i>
LTG	PHT, PB, CBZ cresc metabolizarea LTG cu 50%; VPA scade metabolizarea cu 50%	Nu induce citocromul P450 Ca adjuvant la CBZ, interacționează farmacodinamic, avînd ca rezultat efecte neurotoxice
Felbamat	VPA scade clearance-ul Felbamatului; PHT, CBZ îl măresc	Scade metabolismul PHT și VPA Scade nivelele de CBZ și le ridică pe cele ale CBZ-E
VGB	<i>necunoscut</i>	Scade nivelele de PHT cu 20% (mecanism necunoscut)
OCBZ	<i>nu este afectată de enzimoinductori</i>	Induce citocromul P450 Scade nivelele de PHT și VPA cu 20-30% dacă este substituit CBZ-ei Crește metabolismul contraceptivelor orale
Zonisamidul	PB crește clearance-ul	Crește concentrația serică a PHT, CBZ
Tiagabinul	PB, PHT, CBZ cresc clearance-ul	Nu induce citocromul P450 Nu afectează nivelele de PHT, CBZ, VPA
Topiramatul	PHT, CBZ cresc clearance-ul; VPA nu exercită efecte semnificative	Slab inductor al citocromului P450 Scade nivelele de PHT la unii pacienți (mecanism necunoscut)

Tab.42 Farmacocinetica celor mai utilizate anticonvulsivante

Preparat	Absorbția (B) %	V _d (l/kg)	LP (%)	T _{1/2} (h)	Căile de eliminare	Comentarii
CBZ	înceată (75-85)	0,8- 1,6	70-80	24-25 ^a 8-24 ^b	Metabolism hepatic Metabolit activ	Autoenzimoinductor
Clobazam	rapidă (90-100)	0,7- 1,6	87-90	10-30	Metabolism hepatic Metabolit activ	Posibilă apariția toleranței
Clonazepam	rapidă (80-90)	2- 6	80-90	30-40	Metabolism hepatic	Efect sedativ Posibil - toleranță
ESM	rapidă (90-95)	0,6- 0,9	0	20-60 ^c 40-60 ^d	Metabolism hepatic 10-20% excretat neschimbat	CL rapid la copii
LTG	rapidă (100)	1,1- 1,3	55	18-30	Metabolism hepatic Parțial glucuronidat	Metabolism indus sau inhibat de alte AE
PB	înceată (90-100)	0,6- 1,0	48-54	72-144	Metabolism hepatic 25% excretat neschimbat	Posibilă apariția toleranței. Enzimoinductor.
PHT	înceată (85-95)	0,5- 0,7	90-93	9-40	Metabolism hepatic saturat	Enzimoinductor. T _{1/2} dependent de doză
PRM	rapidă (90-100)	0,4- 1,0	20-30	3-19	Metabolism hepatic Metaboliți activi 40% excretat neschimbat	PB, metabolitul principal Posibil toleranță
VPA	rapidă ^e (100)	0,09-1,17	88-92	7-17	Metabolism hepatic Metabolit activ	Enzimoinductor Legarea cu protei- nele plasmatic dependentă de concentrație
VGB	rapidă (60-80)	0,6- 1,0	0	5-7	Excretat neschimbat în proporții mari	Acțiune de lungă durată, datorită legării cu GABA transaminaza

a -doză unică, b - doze multiple, c - copii, d - adulți, e - tablete enterice cu peliculă protectoare.

Abrevieri: B - biodisponibilitate; Vd - volum de distribuție; LP - legarea cu proteinele plasmatic; T_{1/2} - timp de înjumătățire prin eliminare; CL - clearance.

(după Contemporary Issues in Epilepsy: Pharmacokinetic Optimisation of Anticonvulsant Therapy)

Tab.43 Doze și concentrații plasmatice țintă ale antiepilepticelor la adulți

Preparatul	Indicații	Doze start (mg.)	Doze de menținere (mg.)	Concentrații plasmatice țintă	Orar de administrare
CBZ	Crize parțiale și generalizate tonico-clonice	100-200	400-2000	4-12 (17-50)	3-4 x zi ^a
Clobazam	Terapie adjuvantă pentru crizele parțiale farmacorezistente	10	10-40	-	1-2 x zi
Clonazep	Crize mioclonice și tonico-clonice generalizate Status epilepticus	0,5 - 1	2-8	-	1-2 x zi
ESM	Crize absență	500	500-2000	400 ^b (283-208)	1-2 x zi
LTG	Terapie adjuvantă în crizele parțiale și generalizate tonico-clonice	25 ^c 50-100	50-200 ^c 100-400	2-4 ^d (7,8-15,6)	2 x zi
PB	Crize parțiale și generalizate tonico-clonice Status epilepticus	30-60	60-240	10-40 ^b (40-172)	1-2 x zi
PHT	Crize parțiale și generalizate tonico-clonice Status epilepticus	200-300	100-700	10-20 (40-80)	1-2 x zi
PRM	Crize parțiale și generalizate tonico-clonice	125-250	250-1500	6-12 ^b (25,55)	1 x zi
VPA	Epilepsii primar generalizate Crize parțiale și secundar generalizate	500	500-3000	50-100 ^b (347-693)	1-2 x zi
VGB	Terapie adjuvantă în crizele parțiale farmacorezistente	500-1000	2000-4000	-	1-2 x zi

a - odată sau de două ori pe zi dacă se administrează formule cu eliberare prelungită; b - doză țintă inutilă; c - dacă este administrat concomitent cu VPA; d - doză țintă invalidată (după Contemporary Issues in Epilepsy: Pharmacokinetic Optimisation of Anticonvulsant Therapy)

Tab.44 Indicații pentru dozarea antiepilepticelor la copii

Preparatul	Indicații	Doze inițiale, mg/kg/zi	Doze de menținere, mg/kg/zi	Orar de administrare
CBZ	Crize parțiale și generalizate tonico-clonice.	5	10-25	2-3 x zi
Clobazam	Adjuvant în crizele parțiale farmacorezistente.	0,25	0,25-0,5	2-3 x zi
Clonazepam	Epilepsie mioclonică, SE, Sindrom Lennox-Gastaut, spasme infantile.	0,025	0,025-0,1	2-3 x zi
ESM	Absențe generalizate	10	15-40	1 x zi
LTG	Crize parțiale și generalizate tonico-clonice. Sindrom Lennox-Gastaut.	0,5 ^a 2	1-5 ^a 5-15	1-2 x zi
PB	Crize generalizate tonico-clonice Crize neonatale, SE.	4	4-10	1-2 x zi
PHT	Crize parțiale și generalizate tonico-clonice, SE.	5	5-15	1 x zi
VPA	Epilepsii generalizate	10	15-40	1-2 x zi
VGB	Crize parțiale, sindrom West	25	25-80	1-2 x zi

a - la comedicație cu VPA; (după Contemporary Issues in Epilepsy: Pharmacokinetic Optimisation of Anticonvulsant Therapy)

Tab.45 Combinații posibile pentru tratamentul epilepsiilor farmacorezistente

Carbamazepin + Acid valproic Acid valproic + Ethosuximid Carbamazepin + Fenobarbital/Primidonă Fenitoină + Acid valproic Fenitoină + Fenobarbital/Primidonă Acid valproic + Clonazepam	Lamotrigin Vigabatrină Gabapentin ⇒ ca adjuvanți Methsuximid Clobazam
---	---

(după *Polytherapy and Drug Interactions in Epilepsy, Epileptologia, 1998 - 3rd European Congress of Epileptology, Warsaw, Poland.*)

Tab.46 Sumarul trăsăturilor comparative ale celor mai importante antiepileptice din generația nouă

Caracteristica	Lamotrigin	Gabapentin	Vigabatrin	Oxcarbazepin
Mecanism de acțiune	Blocarea canalelor de Na ⁺ ; acțiune asupra GABA și aminoacizilor.	Potențează GABA transaminaza	Inhibitorul GABA aminotransferazei	Blocarea canalelor de Na ⁺
Interacțiuni	(VPA, CBZ, PHT, PB, PRM alterează farmacocinetica LTG); LTG nu afectează farmacocinetica celor enumerate mai sus	Scăderea biodisponibilității de către antiacide.	PHT	Contraceptive orale, felodipin, verapamil
Efecte adverse	Cefalee, astenie, rash, greață, amețeli, somnolență, Insomnie	Cefalee, somnolență, amețeli, ataxie, fatigabilitate, nistagm.	Confuzie, fatigabilitate, scăderea greutateii, cefalee, amețeli, nervozitate.	Confuzie, amețeli, ataxie, cefalee, diaree, hiponatriemie
Contraindicații sau precauții	Disfuncții hepatice; reducerea dozei în boli renale	Reducerea dozei în patologii renale	În crizele absență; reducerea dozei în patologii renale.	Reduce eficacitatea contraceptivelor orale.
Doza /zi	1-2	3	1-2	2-3
Locul în cadrul tratamentului	Monoterapie la adulți, sau adjuvant la adulți și copii cu crize parțiale sau tonico-clonice; alte tipuri de crize.	Adjuvant în crizele parțiale sau generalizate	Adjuvant în tratamentul crizelor parțiale	Monoterapie, adjuvant în crizele parțiale sau generalizate tonico-clonice

(*Disease Management & Health Outcomes, Drugs in Disease Management - Lamotrigin, 1998*)

Tab.47 ANTIEPILEPTICELE - denumiri generice și de marcă

Fenobarbital				
Fenobarbital	Coated tab.	100 mg	Romania	SC Sicomed SA
Fenobarbital	Coated tab.	15 mg	Romania	SC Sicomed SA
Luminal	Injection solution	200 mg/1 ml	Germany	Desitin Arzhneimittel GmbH
Luminal	Coated tab	100 mg	Germany	Desitin Arzhneimittel GmbH
Luminalette	Coated tab	15 mg	Germany	Desitin Arzhneimittel GmbH
Fenitoină				
Phenhydan sol. concentrată	Perfusion Concentrate	750 mg/50 ml	Germany	Desitin Arzhneimittel GmbH
Phenhydan Sol.	Injection Solution	250 mg/5 ml	Germany	Desitin Arzhneimittel GmbH
Clonazepam				
Anteplepsin 0.25	Coated tab.	0.25 mg	Germany	Arzneimittelwerk Dresden GmbH
Anteplepsin 1	Coated tab.	1 mg	Germany	Arzneimittelwerk Dresden GmbH
Rivotril "Roche"	Coated tab.	2 mg	Switzerland	F. Hoffmann - La Roche Ltd
Rivotril "Roche"	Injection Solution	1 mg/2 ml	Switzerland	F. Hoffmann - La Roche Ltd
Carbamazepin				
Azepal	Coated tab.	200 mg	Hungary	ICN Alkaloida Hungary Company LTD
Carbamazepine	Coated tab.	200 mg	Italy	Life Pharma SpA
Epileptisin	Coated tab.	200 mg	Bulgaria	Pharmacia-AD

Finlepsin	Coated tab.	200 mg	Germany	Arzneimittelwerk Dresden GmbH
Karbapin	Coated tab.	200 mg	Yugoslavia	Hemofarm DD
Timonil	Coated tab.	200 mg	Germany	Desitin Arzneimittel GmbH
Timonil Retard	Coated tab.	150 mg	Germany	Desitin Arzneimittel GmbH
Timonil Retard	Coated tab.	300 mg	Germany	Desitin Arzneimittel GmbH
Timonil Retard	Coated tab.	600 mg	Germany	Desitin Arzneimittel GmbH
Zagretol	Coated tab.	200 mg	Croatia	Pliva

Acid valproic

Depakin	Syrup	8.64 g/150 ml	France	Sanofi-Winthrop
Depakin	Dragee	300 mg	France	Sanofi-Winthrop
Depakin-Chrono	Coated tab.	500 mg	France	Sanofi-Winthrop
Orfiril 150 long	Capsules with sustained release mini-tablet	150 mg	Germany	Desitin Arzneimittel GmbH
Orfiril 300 long	Capsules with sustained release mini-tablet	300 mg	Germany	Desitin Arzneimittel GmbH
Orfiril 500 long	Mini-packs with sustained release mini-tablet	500 mg	Germany	Desitin Arzneimittel GmbH
Orfiril 1000 long	Mini-packs with sustained release mini-tablet	1000 mg	Germany	Desitin Arzneimittel GmbH
Orfiril 150	Coated tab. Enterosol.	150 mg	Germany	Desitin Arzneimittel GmbH
Orfiril 300	Coated tab. Enterosol.	300 mg	Germany	Desitin Arzneimittel GmbH
Orfiril 600	Coated tab. Enterosol.	600 mg	Germany	Desitin Arzneimittel GmbH
Orfiril Syrup	Solution	300 mg/5 mg 250 ml	Germany	Desitin Arzneimittel GmbH

Lamotrigin				
Plexxo 25	Coated tab.	25 mg	Germany	Desitin Arzneimittel GmbH
Plexxo 50	Coated tab.	50 mg	Germany	Desitin Arzneimittel GmbH
Plexxo quadro	Coated tab.	100 mg	Germany	Desitin Arzneimittel GmbH
Plexxo 200	Coated tab.	200 mg	Germany	Desitin Arzneimittel GmbH
Lamictal 25	Coated tab.	25 mg	Great Britain	Glaxo Welcome
Lamictal 50	Coated tab.	50 mg	Great Britain	Glaxo Welcome
Lamictal 100	Coated tab.	100 mg	Great Britain	Glaxo Welcome
Lamictal 200	Coated tab.	200 mg	Great Britain	Glaxo Welcome
Diazepam				
Apaurin	Dragee	2 mg	Slovenia	KRKA p.o. Novo Mesto
Apaurin	Dragee	5 mg	Slovenia	KRKA p.o. Novo Mesto
Diazepam	Coated tab.	5 mg	Bulgaria	Pharmacia-AD
Diazepam rectal tube 10 mg Desitin	Solution	10 mg/2.5 ml	Germany	Desitin Arzneimittel GmbH
Diazepam rectal tube 5 mg Desitin	Solution	5 mg/2.5 ml	Germany	Desitin Arzneimittel GmbH
Diazepam-Armedica	Coated tab.	10 mg	Romania	S.C. Armedica SA
Diazepam-Armedica	Coated tab.	2 mg	Romania	S.C. Armedica SA
Diazepeks	Injection Solution	0.5% 2 ml	Livonia	Grindeks
Relanium	Injection Solution	10 mg/2 ml	Poland	Polfa Warszawa
Seduxen	Injection Solution	10 mg/2 ml	Hungary	Gedeon Richter SA
Seduxen	Coated tab.	5 mg	Hungary	Gedeon Richter SA

Capitolul VI

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

Inițierea tratamentului medicamentos la un pacient epileptic, reprezintă o decizie extrem de dificilă. Administrarea substanțelor specifice pentru această boală înseamnă în primul rând confirmarea statutului de bolnav epileptic, care va afecta poziția socială și posibilitățile de angajare și școlarizare a persoanei în cauză.

Hotărârea de a începe un astfel de tratament va pune în balanță beneficiile administrării antiepilepticelor cu efectele întreruperii lor. De aceea au fost stabilite reguli și criterii inviolabile în ceea ce privește inițierea tratamentului la pacienții epileptici.

CRITERII DE INIȚIERE A TRATAMENTULUI ANTIEPILEPTIC

Diagnosticul de epilepsie trebuie să fie ferm stabilit	
Să existe un risc crescut al revenirii crizelor	
Crizele - să aibă o anumită caracteristică - să fie frecvente și severe - să se repete la un anumit interval de timp - să aibă factori agravanți	
Să se aprecieze capacitățile compliante ale pacientului	
Pacientul să beneficieze de consiliere permanentă	
Să existe posibilitatea de monitorizare și control permanent al pacientului	
Să se țină permanent seama de dorințele și plîngerile pacientului	

Se va avea în vedere că beneficiile tratamentului înseamnă scăderea riscului de recidivă a crizelor, respectiv a posibilelor leziuni sau chiar a decesului, precum și îmbunătățirea poziției sociale și a stării psihologice a acestor bolnavi.

Pe de altă parte, suspendarea tratamentului implică apariția efectelor secundare care duc la mărirea costului pentru alte tratamente, periclitarea statutului social și stigmatizarea persoanei care suferă deja de o boală gravă.

Strategiile de inițiere a tratamentului diferă de la o țară la alta. În Statele Unite, de exemplu, un număr mare de pacienți sunt tratați după prima criză. În Marea Britanie însă, în multe cazuri, prima administrarea a unui anti-epileptic se face numai atunci când crizele reprezintă un caz de urgență.

Diversitatea opiniilor și lipsa unui consens în ceea ce privește strategia de începere a tratamentului epilepsiilor, reflectă faptul că diferențele sociale sunt mai importante decât contextul medical.

Cu toate acestea, s-a stabilit că inițierea cât mai precoce a unui tratament antiepileptic corect, la un pacient cert diagnosticat, va împiedica instalarea unei stări cronice și va permite categoric îmbunătățirea evoluției bolii.

Pacienții nou diagnosticați

Pacienții care se află la primul diagnostic de epilepsie vor răspunde întotdeauna favorabil programului monoterapic.

Motivele celei de a doua alegeri vor fi: eșecul modelului monoterapic, apariția reacțiilor de idiosincrazie (rash-ul cutanat) și reacțiile secundare la gravide.

Pacienții cu epilepsii netratate necesită doze inițiale de antiepileptic de 2 - 3 ori mai mari decât cele recomandate. Dar îndată ce doza țintă va fi stabilită, următoarea treaptă va fi măsurarea nivelului seric, iar alte creșteri ulterioare ale dozei vor fi făcute cu atenție.

Sensibilitatea noilor pacienți la efectele adverse ale antiepilepticelor face necesară reajustarea dozelor de start, care trebuie să fie mai mici cu 2/3 decât cele recomandate.

Dozele pentru pacienții nou diagnosticați vor fi calculate în miligram la kilogram pe zi, pentru a mări astfel șansele de succes.

Monoterapie sau politerapie?

Experiența clinică pledează pentru monoterapie, ca fiind cea mai eficientă și justă strategie. Se preferă, așadar, administrarea unui singur antiepileptic, pe baza unui diagnostic clinic corect stabilit și confirmat de rezultatele examenelor paraclinice (EEG, RMN, CT, etc.).

Scopul terapiei medicamentoase a epilepsiilor constă în realizarea remisiei totale sau a controlului crizelor, evitarea reacțiilor adverse și, implicit, a îmbunătățirii calității vieții pacientului.

Un alt criteriu în stabilirea strategiei tratamentului va fi, pe lângă vârsta bolnavului, tipul crizei.

Astfel, unii pacienți cu crize primar generalizate, pot răspunde sau nu unui anumit model terapeutic. Convulsiile secundar generalizate pot fi uneori mult mai ușor de controlat cu un anumit antiepileptic decât crizele complex focale (de obicei sunt asociate), deoarece în majoritatea cazurilor este mai greu de suprimat fenomenul epileptic inițial, decât eliminarea sau oprirea răspîndirii descărcărilor electrice patologice.

Astfel, un antiepileptic care este eficient în crizele focale, poate fi folosit cu succes și în convulsiile secundar generalizate.

Modelul monoterapic permite evitarea a două probleme majore de ordin farmacocinetic:

1. Comedicația sau politerapia cu două sau mai multe antiepileptice ce duce la sporirea incidenței disfuncțiilor cognitive;
2. Interacțiunile medicamentoase care împiedică atingerea unor nivele plasmatic adevărate.

Dacă după atingerea nivelului plasmatic maxim tolerat, antiepilepticul ales pentru monoterapie nu este însoțit de un răspuns clinic favorabil, se evaluează oportunitatea înlocuirii lui cu alt antiepileptic, în conformitate cu tipul de criză.

Alegerea celui de al doilea preparat antiepileptic în aceste cazuri, se va face rapid, cu o atenție maximă asupra parametrilor săi farmacocinetici, pentru a echilibra creșterea nivelului plasmatic al noului antiepileptic cu scăderea nivelului seric al primului (celui vechi), eliminându-se riscul de apariție a efectelor secundare ce pot surveni de la ambele.

ANTIEPILEPTICUL DE ORDINUL I

Este medicamentul care are eficiență marcată asupra uneia sau a mai multor tipuri de crize, controlându-le total sau parțial, fără a induce reacții adverse grave.

Exemple: CBZ (Timonil®), Tegretol®, Neurotop®), VPA (Orfiril®), PB (Luminal), PHT (Fenitoină), BDZ - benzodiazepine, ACTH, Lamotrigină, Vigabatrină, Gabapentină.

ANTIEPILEPTICUL DE ORDINUL II

Este un antiepileptic care, administrat ca monoterapie, nu manifestă o eficiență marcată în una sau mai multe tipuri de crize, dar care în asociere cu un antiepileptic de ordinul I (la care crizele sunt parțial rezistente), determină creșterea semnificativă a efectului terapeutic.

Exemple: Topiramate, Tiagabin, Acetazolamidă.

Protocolul de tratament pentru pacienții nou diagnosticați

1. *Stabilirea diagnosticului*
2. *Identificarea factorilor precipitanți și sfătuirea pacientului în vederea evitării lor*
3. *Evaluarea necesității de instituire a tratamentului antiepileptic*
4. *Informarea pacienților asupra motivelor inițierii tratamentului antiepileptic*

- *Scopul tratamentului*
- *Evoluția bolii în urma administrării antiepilepticelor și modul de desfășurare a tratamentului*
- *Modalitățile de tratament și momentele logistice*
- *Riscurile pe care le implică acest tip de tratament*

1. *Inițierea monoterapiei cu un antiepileptic de primă linie, administrat în doze mici care vor fi crescute treptat pînă la doze de menținere. Se vor avea în vedere cazurile nou diagnosticate care necesită instituirea unui tratament de urgență (cu excepția statusului epilepticus)*
2. *În cazul menținerii crizelor, se vor mări treptat dozele de menținere cu ajutorul nivelelor serice (dacă este posibil)*

Aceste trepte de protocol au fost eficiente în controlul crizelor la 70% din cazuri

Dacă în ciuda dozelor adecvate ale drogului și a respectării protocolului nu se obține controlul crizelor, se va trece la următoarele etape:

3. *Se va recurge la monoterapie alternativă, cu un alt antiepileptic de primă linie, care se va introduce în tratament treptat, la intervale potrivite, concomitent cu excuderea în mod similar (treptat) a primului. Cel de al doilea preparat se va administra începînd cu o doză minimă, care se va mări treptat pînă la cea maximă, sub controlul nivelului seric, în cazul în care crizele nu au cedat*
8. *În cazul în care crizele continuă să apară după un control inițial:*
 - *Diagnosticul trebuie reevaluat (se constată uneori natura neepileptică a crizelor)*
 - *Pacientul va fi reinvestigat pentru a exclude prezența unei leziuni structurale progresive*
 - *Se va reevalua complianța pacientului*
9. *Dacă se constată reapariția crizelor, se va recurge la al treilea antiepileptic din prima linie, care va fi administrat după regulile mai sus amintite.*
10. *În lipsa recidivelor după treptele 5,6,7 sau 9, se va continua administrarea antiepilepticului la dozele cele mai mici posibile, dar care să permită controlul crizelor sub monitorizarea nivelelor serice (dacă este posibil). Se va evita pe cît posibil apariția efectelor secundare.*

Așadar, decizia de a iniția un tratament cu antiepileptice se va lua atunci când riscul de recidivă al crizelor este mai mare decât cel pe care îl implică administrarea lor.

Tratamentul epilepsiilor este unul de lungă durată, riscurile fiind reprezentate de reacțiile biologice și cele cognitive.

Există o serie de pacienți a căror crize au manifestări minore și care nu necesită tratament obligatoriu, și alții, la care crizele recidivează rar, însă cu consecințe biologice și sociale dezastruoase. Aceștia necesită tratament obligatoriu și de lungă durată.

Epilepsia este o boală cu consecințe majore, care poate duce la leziuni cerebrale grave, sau chiar la deces. Medicația antiepileptică comportă și ea riscurile ei, reprezentate de reacțiile adverse. Ele apar în raport de 1 la 30.000 de cazuri, dacă tratamentul este adecvat tipului de criză.

Aproximativ 15% din pacienți vor avea însă, în perioada inițială a tratamentului, reacții biologice, cognitive sau comportamentale, care de multe ori vor impune întreruperea sa.

Inițierea tratamentului și monitorizarea

- Tratamentul se face cu creșterea gradată a dozelor
- Se încearcă menținerea unor doze cât mai mici
- AE se administrează în timpul sau imediat după mese, cu mult lichid
- Este necesar ca pacientul să aibă un jurnal pentru înregistrarea crizelor
- Pacientul să păstreze cutia în care se livrează medicamentul, pentru a cunoaște și verifica dozajul
- Chiar dacă modelul terapeutic este eficient, pacientul trebuie consultat și reinvestigat de medic cel puțin de două, trei ori pe an

Strategii de tratament

Monoterapia cu antiepilepticul de ordinul I, alegerea întâi -adecvată tipului de criză

Dacă acest model terapeutic nu este eficient pentru a controla crizele, se înlocuiește cu un **antiepileptic de ordinul I, alegerea a 2-a** - adecvat tipului de criză. În cazul în care crizele nu pot fi controlate nici după această variantă, se alege un **antiepileptic de ordinul I, alegerea a 3-a**.

Dacă monoterapia se dovedește a fi parțial eficientă, se trece la comedicație cu un **antiepileptic de ordinul I, alegerea întâi, asociată cu un antiepileptic de ordinul I, alegerea a 2-a**.

În cazul unui efect parțial se recurge la **politerapie** cu îmbinarea celor trei antiepileptice de ordinul I indicate.

Eficacitatea tratamentului

O serie de studii au demonstrat că, de multe ori, tratamentul antiepileptic poate fi inefficient. O parte din copiii nou diagnosticați aflați sub tratament, pot avea, în pofida unei complianțe adecvate, crize recurente. Niciodată însă nu pot fi prevăzute cazurile refractare la tratament.

Șansele reapariției crizelor sunt mai mari la copiii cu deficite neurologice și epilepsie parțială, sau la cei cu epilepsie netratată timp îndelungat. Persoanele care răspund adecvat tratamentului, în cazul unui număr mare de crize, sunt cazuri ideale.

Prescrierea tratamentului după prima criză, nu va influența rata recurențelor la adulți sau copii. Eșecul medicației după o primă criză este dependent de complianță.

Cine trebuie tratat după prima criză?

Nici unui copil nu i se va începe tratamentul antiepileptic după prima criză convulsivă!

Riscul recidivelor în următorii doi ani după prima criză va fi de 40-50% și, respectiv, de 80-90% la persoanele cu anomalii neurologice, cu crize parțiale complexe și cu descărcări epileptiforme pe EEG. Grupul cu cel mai scăzut risc de recurență (30%) îl constituie pacienții cu crize generalizate tonico-clonice, cu rezultate favorabile după examinarea neurologică și EEG.

De obicei, următoarea criză este de același tip cu prima. La pacienții care au avut prima criză în timpul somnului, cea de-a doua va fi la trezire. Riscul reapariției crizelor și a manifestărilor adverse la copiii care au suportat o singură criză și au fost tratați cu AE, este cu mult mai mare decât la cei netratați.

Dintre adulții care au suportat o primă criză, doar o parte trebuie să beneficieze de tratament cu AE. La această grupă de vîrstă procentul de recidivă este de 30 - 60%, fiind crescut la cei cu anomalii la EEG.

Dacă unui adult cu o primă criză îi este absolut necesar să conducă autovehiculul, sau are o ocupație care îi pune în pericol viața, atunci tratamentul specific este justificat, mai ales dacă se anticipează o complianță bună.

Identificarea deprivării de somn drept factor declanșator al crizei, sugerează că tratamentul nu este atât de imperativ.

Indicarea tratamentului după prima criză convulsivă este un moment ce trebuie deliberat riguros, deoarece există posibilitatea ca mulți dintre pacienți să nu aibă o altă criză, dar care în schimb pot avea probleme datorită intoxicației medicamentoase.

Cine trebuie tratat după două sau mai multe crize?

La un număr redus de pacienți epileptici tratamentul medicamentos poate fi evitat, în pofida reapariției crizelor. Copiii cu epilepsie benignă rolandică sunt identificați abia în jurul vârstei de 16 ani, deoarece crizele apar noaptea, sunt de scurtă durată și nu se însoțesc de pierderea cunoștinței. Dacă natura bolii este benignă, la acest grup de pacienți tratamentul este adesea inutil.

Un alt grup îl constituie copiii cu aure sau cu crize parțiale simple, deși la cei din urmă este posibilă dezvoltarea epilepsiei generalizate. Copiii cu crize foarte rare sunt o altă categorie ce poate fi susținută fără tratament specific, deși intervalul dintre crize manifestă o tendință de reducere o dată cu trecerea timpului.

Tratamentul poate fi de multe ori amânat pentru cei care au înregistrat un interval de un an sau doi între prima și a doua criză.

Există copii cu remisie totală a epilepsiei după doar trei sau patru crize. Aceștia sunt de obicei normal dezvoltați neurologic și mental, iar traseul EEG nu prezintă modificări patologice.

Adulții care se confruntă cu problema șofatului și a încadrării în muncă și dezvoltă doar crize parțiale simple, sau dacă intervalul dintre atacuri este foarte lung, pot duce o viață normală fără tratament specific antiepileptic.

INDICAȚII PENTRU TERAPIA PE TERMEN LUNG CU ANTIEPILEPTICE

• Diagnosticul de epilepsie trebuie să fie ferm stabilit.
• Excluderea acceselor non-epileptice cerebrale sau extracerebrale (sincope, aritmie cardiacă, în special, sindromul Romano-Ward al copiilor, atacurile narcoleptice și psihogene).
• În cazurile în care accesese epileptice:
- reprezintă accese ocazionale, generate de febră sau cele de origine metabolică, cum sunt hipocalcemia și hipoglicemia.
- au la bază procese cerebrale difuze ca tumorile sau dereglările genético-metabolice.
• Se tratează doar epilepsiile clinic manifestate. "Accesese potențiale" pe EEG fără manifestări clinice nu reprezintă o indicație pentru tratament. Excepție: status bioelectric fără convulsii.
• Dacă inițial apar complicații

Durata tratamentului

Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil, însă atât de lungă, cât este necesar.

Decizia de menținere sau suspendare a tratamentului cu antiepileptice trebuie luată întotdeauna individual.

Tratamentul nu se întrerupe în următoarele situații:

- Când este vorba de un sindrom simptomatic de epilepsie focală
- La deficite neurologice și handicap mental
- Dacă durata terapiei este mai mare de 6 ani, și s-a ajuns la controlul medicamentos al acceselor
- Când au fost mai mult de 30 de accese grand-mal, și s-a obținut corijarea lor medicamentoasă

Intervalul de acalmie în sindroamele epileptice relativ benigne (după excluderea altor factori de risc) trebuie să fie de 2-3 ani, iar în celelalte cazuri de cel puțin 5 ani pînă la întreruperea tratamentului.

Anularea tratamentului în cazul altor sindroame, cum ar fi epilepsia mioclonică juvenilă, este contraindicată. Când întreruperea tratamentului se face numai după trei ani de acalmie și pentru o perioadă mai mică de 6 luni, este posibilă creșterea ratei recidivelor. Renunțarea la medicamente în perioadele critice ale vieții este contraindicată.

Alegerea dozelor zilnice necesare controlului crizelor depinde de:

- Gravitatea procesului epileptic
- Biodisponibilitatea preparatului administrat
- Greutatea corporală a bolnavului
- Vîrsta bolnavului
- Anumite stări fiziologice sau patologice

Alegerea antiepilepticelor în funcție de tipul crizei

Dacă decizia de inițiere a tratamentului a fost luată, următoarea problemă va fi selectarea unui AE potrivit și eficient pentru tipul de criză și cu efecte secundare minime.

Tratamentul specific în funcție de tipul crizei, se va stabili întotdeauna pe baza următoarelor principii :

1. Pentru testarea eficienței terapeutice se va lua în considerare perioada de acumulare a drogului
 2. Tratamentul antiepileptic se efectuează neîntrerupt
- Ingestia neregulată a antiepilepticului favorizează reapariția crizelor

- Cu cât timpul de înjumătățire al antiepilepticului este mai scurt, cu atât crizele recidivează mai repede

3. Fraționarea zilnică a dozelor se face în funcție de proprietățile farmacocinetice ale drogurilor sau după indicațiile deja stabilite

- Se va insista ca variațiile concentrațiilor serice să fie cât mai mici

- Antiepilepticele cu o acumulare puternică se administrează într-o singură priză (PB, PHT, ESM)

- Antiepilepticele cu o acumulare scăzută se administrează fracționat (CBZ, VPA, DZP, CBZ)

4. Determinarea concentrațiilor serice este necesară pentru identificarea unor modificări farmacocinetice în următoarele situații:

- în cursul agravării procesului epileptic

- la apariția efectelor adverse

- pentru corecția și eficientizarea tratamentului

- în cazurile de comedicație pentru unele droguri ca: PHT, CBZ, PB

5. Sunt obligatorii examinările clinice, de laborator, EEG

6. Bolnavul trebuie să cunoască evoluția bolii, riscurile, perspectivele tratamentului, consecințele întreruperii administrării antiepilepticelor fără indicația medicului.

Cînd epilepsia se manifestă printr-un singur tip de crize sau mai multe, ce pot fi controlate doar cu ajutorul unui medicament, atunci tratamentul trebuie început cu un antiepileptic de ordinul I (linia întâi) - administrat ca MONOTERAPIE.

Politerapia

Cînd epilepsia se manifestă prin mai multe tipuri de crize care nu pot fi controlate cu ajutorul unui singur AE, atunci se va recurge la politerapie, de regulă, la tratament bimedamentos.

De exemplu, în cazul asocierii absențelor tipice cu crize generalizate tonico-clonice se pot încerca succesiv trei modele terapeutice:

ESM - CBZ (1)

VPA - PHT(2)

CBZ - PB (3)

Pacienții cu diagnostic de epilepsie deja stabilit

Acești pacienți trebuie reevaluați periodic, pentru ca diagnosticul stabilit inițial să fie confirmat. Se va reveni asupra datelor anamnestice, iar pacientul va fi solicitat să-și descrie din nou crizele, pentru a evalua toate detaliile bolii și a avea certitudinea diagnosticului.

Definirea exactă a tipului de criză și stabilirea corectă a diagnosticului, redirecționează strategia de tratament.

Creșterea dozei se va face gradat, progresiv, pînă la atingerea nivelului seric eficient, iar eliminarea AE din tratament va fi făcută după aceleași principii, pînă la un nivel plasmatic atît de scăzut, încît să nu provoace stări de abstenență. Scăderea dozei de AE în vederea întreruperii tratamentului sau a excluderii din schema terapeutică durează de obicei 2 - 3 săptămîni.

Dacă tratamentul se face cu două sau mai multe AE cu potențial mărit de provocare a sindromului de abstenență, eliminarea lor va fi, în general, mult mai îndelungată, iar primul va fi exclus mai repede decît următorul, în funcție de parametrii cinetici.

În cadrul tratamentului, fiecare pacient va primi un orar scris al administrării drogului selectat pentru monoterapie, în care va fi descrisă fiecare treaptă. Persoana supusă terapiei cu AE, va fi prevenită în privința posibilelor efecte adverse sau a controlului parțial al crizelor, pînă la atingerea nivelului seric optim.

Sistarea din tratament într-un timp scurt a unui AE, duce la o scădere dramatică a nivelului seric a celor rămase (dacă este vorba de comedicație). Dacă doza preparatului de bază va fi majorată brusc, atunci nivelul său plasmatic va fi inadecvat pentru controlul crizelor, fiind astfel posibilă recidiva lor.

Uneori dozele recomandate ale unui antiepileptic pot fi insuficiente, datorită variațiilor individuale mari a indicilor farmacocinetici.

Orarul administrării oricărui drog va fi stabilit în funcție de timpul de înjumătățire ($T_{1/2}$), în cazul în care este necesară administrarea în mai multe doze sau în mai multe prize.

De obicei, mulți pacienți sunt prea ocupați pentru a-și lua medicamentele de mai mult de 4 ori pe zi. De aceea programarea la fiecare 6 ore (dimineața, la amiază și seara) este potrivită pentru preparatele de marcă, a căror $T_{1/2}$ este de obicei mai mic de 8 - 12 ore. Intervalul de 8 ore este necesar pentru cele cu $T_{1/2}$ de 14 - 20 ore și de 12 ore - pentru cele cu $T_{1/2}$ de 24- 36 ore. Sunt cunoscute doar cîteva antiepileptice al căror $T_{1/2}$ permit administrarea într-o priză unică - seara.

Administrarea antiepilepticului mai des decît a fost stabilit, scade complianța pacienților.

Pentru persoanele spitalizate indicația de administrare va fi: "la fiecare 6 ore" și nu "de patru ori pe zi" (s-ar putea astfel înțelege că AE trebuie administrat ziua, la fiecare 4 ore). Administrarea la 4 ore scurtează in-

tervalul nocturn de 12 ore între prize, avînd ca rezultat creşterea nivelului seric peste limitele prevăzute. Prevenirea recurenţelor cu ajutorul antiepilepticilor, implică administrarea lor în doze corect calculate şi la intervale bine stabilite.

Monoterapia permite tolerarea de către pacient a unor nivele serice mai mari, uneori chiar maxime, în lipsa reacţiilor secundare. La unii pacienţi nivelele pot creşte suficient pentru a scădea pragul de declanşare a crizelor fără apariţia efectelor adverse.

Poate fi însă prezent fenomenul de "intoxicaţie paradoxală", atunci cînd crizele sunt mai frecvente decît la începutul tratamentului în lipsa efectelor adverse.

În aceste situaţii, clinicienii vor tinde să crească doza de AE, cînd de fapt este necesară scăderea ei. Introducerea altui drog în aceste cazuri nu previne creşterea paradoxală a frecvenţei crizelor.

O altă problemă a tratamentului cu AE o reprezintă bolile intercurrente acute sau cronice, care influenţează cinetica şi acţiunea medicamentelor la nivel cerebral. În aceste situaţii se preferă tratarea bolii concomitente, decît scăderea dozei de antiepileptic. Dacă acest lucru nu este posibil, se va recurge la majorarea dozei de AE, după care se aşteaptă apariţia efectelor secundare.

Tratamentul combinat al epilepsiei şi al bolilor concomitente va pune problema interacţiunilor medicamentoase, deoarece o mare parte din remediile farmaceutice se supun metabolizării hepatice, acţionînd ca inhibitori sau inductori. Rezultatele acestor interacţiuni vor fi creşterile nivelurilor plasmatiche ale antiepilepticului.

Cele mai multe afecţiuni acute sunt însoţite de creşteri ale fluxului sangvin hepatic ce duc la mărirea ratei de metabolizare a medicamentelor, favorizînd astfel scăderea abruptă a $T_{1/2}$ şi a nivelurilor plasmatiche de antiepileptic, însoţite de recurenţa crizelor. În aceste cazuri doza de AE se va mări sau recalcula, în dependenţă de gravitatea stării.

O formulă simplă, utilă pentru calcularea unei doze este:

$L = 2(N - C)$, în care:

L - doza iniţială,

N - doza planificată (total /zi),

C - doza curentă (total /zi).

Noua doză (recalculată) va fi administrată conform programului deja stabilit.

La pacienţii cu boli hepatice se aşteaptă majorarea nivelurilor serice a AE, de aceea se va recurge la scăderea dozei, în așa fel încît capacita-

tea de protecție a medicamentului împotriva convulsiilor să nu se diminueze.

La pacienții cu boli renale și hepatice, nivelele albuminelor serice vor fi scăzute, diminuându-se astfel legarea lor cu AE, fracțiile libere ale medicamentului fiind un ghid mai bun decât nivelul lor total.

Revenirea pacienților la starea de sănătate inițială, necesită o nouă ajustare a dozei.

De obicei, o dată cu dispariția bolii concomitente, vor fi eliminate din tratament și noile medicamente. Există însă și situații în care este necesară instituirea unui tratament de lungă durată, paralel cu cel antiepileptic.

În perioada de convalescență se vor face modificări minore în programul antiepileptic, dar vor fi monitorizate atent nivelele altor agenți medicamentoși, în special a remediilor folosite în bolile cordului și anticoagulantelor.

Administrarea progresivă a drogului

– Este un model utilizat în cazurile crizelor cu frecvență mică, iar tratamentul se începe cu o doză zilnică minimă.

Ex.: 10 mg/kg - Timonil, 10 mg/kg - Orfiril;

– Dacă după acumularea drogului crizele continuă și nu apar efecte adverse, doza zilnică se va crește cu 1/3 -1/2 din dozele zilnice maxime.

Ex.: Timonil - cu 3-5 mg/kg, Orfiril - cu 6-10 mg/kg;

– Doza se poate ridica pînă la limita maximă, cu condiția evitării reacțiilor adverse și cu respectarea timpului necesar de acumulare a preparatului.

Administrarea rapidă a drogului

Această tactică se folosește în cazurile crizelor cu frecvență mare, tratamentul fiind început inițial cu o doză zilnică maximă.

Ex.: 20 mg/kg - Timonil, Orfiril - 30 mg/kg.

– În raport cu gradul de control al crizelor sau cu prezența efectelor adverse, ulterior doza se poate reduce treptat, pînă la limita care asigură controlul complet al crizelor și absența efectelor toxice.

Răspunsul individual la antiepileptice și sensibilitatea la efectele secundare dependente de doză, diferă de la pacient la pacient și sunt adesea imprevizibile. Uneori, un antiepileptic ales după toate criteriile poate fi ineficace, iar unul de alegerea sau linia a doua să realizeze un succes total.

Politerapia sau comedicația este binevenită în trei circumstanțe:

1. În diferite tipuri de crize cu mecanisme fiziopatologice diferite
2. În tratamentul statusului epilepticus
3. Rar, în cazurile de eșec al monoterapiei

Cele mai greu rezolvabile situații sunt acelea în care la o singură persoană se manifestă mai multe tipuri de crize (atît focale, cît și epilepsii primar generalizate). În acest grup se încadrează "supraviețuitorii" sindromului Lennox-Gastaut, cu crize motorii minore, primar generalizate și focale. Acestei categorii îi aparțin copiii cu boli degenerative și cei cu traumatisme cerebrale.

În aceste situații se va alege un agent antiepileptic pentru fiecare grup de crize, în combinații care să prevină interferențele medicamentoase.

Comedicația se practică și în perioada ce urmează statusului epilepticus (postcritică), ceea ce reflectă necesitatea atingerii nivelului plasmatic adecvat ale preparatelor administrate oral, înainte de încheierea efectului AE folosit în perioada acută, pe cale intravenoasă.

Odată stabilită necesitatea tratamentului combinat, alegerea medicamentului se va face ținînd cont de potențialul său metabolic inductor, precum și de posibilele efecte adverse asupra sistemului nervos central.

Caracteristica pozitivă a unui antiepileptic este definită de mecanismul său de acțiune și de numărul redus al efectelor secundare.

Decizia de a instaura comedicația este o etapă crucială, care impune cunoașterea nivelului seric al celor două antiepileptice selectate, a metabolizării lor activi, și procentul de legare cu proteinele serice.

Terapia specifică

Epilepsiile focale

Preparatul de elecție pentru monoterapie în epilepsiile focale este:

1. Carbamazepina (CBZ, Timonil) doza inițială pentru adulți - 150- 300 mg/zi, cu majorare la 3-5 zile cu 10 mg/kg.

Pentru copii, doza de start este de 5 mg/kg, iar doza "țintă" - 20-25 mg/kg.

În caz de incompatibilitate manifestată prin exantem alergic, se reduce progresiv doza.

2. În caz de farmacorezistență la CBZ se recomandă Fenitoina (PHT, Phenhidan) în doze de 5 mg/kg (la copii 5-7 mg/kg).

3. Dacă și PHT se dovedește a fi ineficientă, se încearcă VPA și/sau PB, respectiv, PRM.

În caz de farmacorezistență se inițiază diagnosticul prechirurgical.

Dacă diagnosticul nu pledează în favoarea intervenției chirurgicale, se recurge la monoterapia cu fenobarbital. Se va avea în vedere că la copii PB provoacă hiperactivitate, oboseală și scade capacitățile intelectuale.

Următoarele alegeri vor fi: Vigabatrina (VGB) sau Valproatul (VPA), care este mai des folosit la epilepsiile focale cu generalizare secundară.

3. Vigabatrina (VGB), doza zilnică la adulți – 2000 mg/kg, la copii – 50-100 mg/kg.

Epilepsiile generalizate

Obiectivul tratamentului în epilepsiile generalizate constă în suprimarea completă a acceselor, confirmată la EEG.

1. Preparatul de elecție este acidul valproic (VPA – Orfiril®) administrat ca monoterapie în doze zilnice de 20 - 30 mg/kg.

Contraindicații: maladii cronice ale ficatului și pancreasului, anomalii ale sistemului de coagulare.

2. Lamotrigina (LTG - Lamictal®) - monoterapia la adulți începe cu dozele inițiale 25 mg/zi, care se majorează după 14 zile pînă la 100-200 mg, care va fi doza de întreținere, la copii cu doza zilnică de start de 0,5 mg/kg cu majorare la intervale de 14 zile cu 0,5 mg/kg. Doza de întreținere este de 2-10 mg/kg.

3. Ethosuximidul (ESM, Petnidan®) se folosește la eșecul tratamentului cu VPA, mai frecvent în crizele generalizate mici. Dacă aceste crize sunt însoțite de accese grand-mal, atunci se poate indica fenobarbitalul în monoterapie, cu doze zilnice de 20 mg/kg.

Eșecul monoterapiei cu ESM impune terapia combinată a VPA cu ESM. În caz de nereușită, se recurge la mesuximid sau lamotrigină. În tratamentul combinat LTG cu VPA se indică după o doză inițială, o rată de creștere la 14 zile cu maxim 0,2 mg/kg.

Epilepsiile absență

La pacienții cu picnolepsie, tratamentul va fi la început cu valproat, ca să poate fi urmat de ethosuximid sau/și lamotrigină.

Epilepsia mioclonic-astatică la vârste infantile va fi tratată inițial cu VPA, iar în caz de insucces, de asemenea cu ESM sau LTG.

Crizele grand-mal persistente se vor trata cu bromid.

În caz de rezistență, precum și atunci cînd stările non convulsive nu-și modifică frecvența, se încearcă ACTH. Epilepsia mioclonică juvenilă se tratează de obicei cu valproat. Se vor evita consumul de cafea, ceai sau alcool. La grand-mal simultan și persistent, se vor folosi combinații de VPA cu ESM, sau PRM.

Epilepsiile cu crize grand-mal

Grand-malul simptomatic se tratează cu carbamazepină, în caz de nereușită – cu fenitoină sau primidonă.

În crizele grand-mal de trezire se vor respecta orele de somn și se va administra VPA, sau la eșec – PRM. Carbamazepina este contraindicată.

Suspendarea tratamentului se face după 5 ani, dacă EEG nu prezintă semne specifice.

Epilepsiile focale benigne ale vârstei infantile

Epilepsiile focale benigne cu unde ascuțite centrotemporale se vor trata facultativ, iar în caz de crize frecvente tratamentul medicamentos va fi cu:

1. Sultiam 5-10 mg/kg; dacă accesesele nu se suprimă timp de 2 săptămîni, se trece la următoarele alegeri.

2. Carbamazepin 3.Clobazam.

Epilepsia infantilă cu paroxisme occipitale

Alegerea antiepilepticelor va fi următoarea:

1.Sultiam 2.Clobazam 3.Clobazam cu Sultiam, facultativ VPA

Status bioelectric în somn (ESES)

1.Sultiam 2.Clobazam 3.VPA 4.ACTH sau combinații ale acestor medicamente.

Sindromul Landau-Kleffner

1.Sultiam 2.Clobazam 3.ACTH

Epilepsia de lectură

1.VPA 2.Benzodiazepine

Epilepsiile etiologic multifactoriale

Sindromul Lennox - Gastaut

În cadrul acestui sindrom modelul monoterapic este insuficient, de aceea se folosesc combinații de valproat, carbamazepin, mesuximid sau lamotrigină.

Nu este utilă folosirea pe termen lung a benzodiazepinelor, datorită pierderii eficacității și apariției reacțiilor secundare.

Sindromul West

Tratamentul sindromului West se va face în etape:

1.Inițial vitamina B6 - 200 mg/zi; dacă după 3 zile nu se observă efectul, se recurge la Vigabatrină cîte 50-100 mg/kg/zi.

2.În lipsa efectului timp de 4-5 zile, se indică VPA - 50-100 mg/kg/zi, sau ACTH 10-15 IE forma retard, ce poate fi dublată la necesitate.

Dacă modelul terapeutic se dovedește a fi eficient, se reduce treptat doza de ACTH și se abandonează la interval de 4 săptămîni.

Decizii suplimentare în cazul unor sindroame epileptice

- Epilepsia mioclonică juvenilă, ca și epilepsia juvenilă cu absențe, necesită tratament antiepileptic permanent, de susținere.
- La epilepsiile focale cu mai multe tipuri de crize, printre care și grand-mal, întreruperea tratamentului medicamentos se face numai atunci când se înregistrează doar un singur fel de crize, pînă la succesul terapeutic.
- La epilepsiile generalizate, ca absențele picnoleptice ale școlarii cu prognostic favorabil, nu este necesară menținerea tratamentului medicamentos mai mult de trei ani.
- Se vor lua decizii suplimentare în epilepsiile mioclonic astatice timpurii cu evoluție nefavorabilă, atunci când boala debutează în primul an de viață cu accese tonico - clonice generalizate și tonice nocturne. Dacă aceste accese dispar definitiv, suspendarea precoce a tratamentului va pune în pericol succesul terapiei.

Întreruperea tratamentului în astfel de cazuri impune drept condiție obligatorie lipsa acceselor pentru o perioadă de minimum 5 ani.

Tratamentul statusului cu absențe este prototipul unui status generalizat non convulsiv și poate urma sau se poate termina cu un acces grand-mal. Se manifestă prin dezorientare, confuzie, stupor, iar la EEG apar complexe de vîrfuri-unde generalizate.

Se injectează prompt un preparat benzodiazepinic:

Diazepam, la copii – 10-20 mg, 0,02-0,024 mg/kg; alternativ aplicare rectală 20-30 mg. La sugari - 5 mg, la copii >15 kg – 10-20 mg, sau valproat.

Tratamentul statusului focal non-convulsiv

Acest tip de status epileptic se tratează cu benzodiazepine ca preparate de elecție, administrate i. v., urmate de fenitoină sau fenobarbital i.v.

Particularitățile clinice (statusul continuu vs discontinuu, durata, intensitatea activității motorii, epuizarea fizică și psihică) dictează o abordare terapeutică deosebită.

Strategii de prim ajutor

1. Pacientul se așează într-un loc sigur, departe de drum, protejat de obiecte tăioase și ascuțite
2. Se înlătură hainele strîmte și se eliberează regiunea gîtului
3. Pacientul este aranjat într-o poziție care să prevină aspirația

4. Se urmărește evoluția accesului, păstrînd calmul

5. Se determină durata accesului

Dacă accesul se prelungește mai mult de două minute se administrează (dacă este posibil):

DIAZEPAM tub rectal 5-10 mg pentru copii, sau 20- 30 mg pentru adulți. Efectul apare după 2-3 minute.

Dacă accesul se prelungește sau se repetă, se administrează altă doză de diazepam peste 5-10 min.

Dacă măsurile aplicate sunt ineficiente, se cheamă salvarea și se anunță rudele.

Nu se recomandă:

- Fixarea membrilor
- Deschiderea cavității bucale cu forța sau extensia degetelor în timpul accesului
- Masajul cardiac sau respirația gură la gură
- Imobilizarea bolnavului (pacientul doar se urmărește)

Măsuri terapeutice de urgență indicate înainte de spitalizare

Preparate de ordinul I: Diazepam 0,15-0,25 mg/kg sau 20-30 mg tub rectal sau Rivotril 1-2 fiole 0,01-0,03 mg/kg.

Preparate de ordinul II: Fenobarbital (Luminal) 1-2 fiole 4-5 mg/kg ori Fenitoin i.v. (Phenhydantoin)

Sunt contraindicate:

- Benzodiazepinele, în caz de miastenie
 - Fenitoină, în bloc A-V
 - Benzodiazepinele, fenobarbitalul și fenitoina, la porfirie hepatică
- Toate acestea se înlocuiesc cu valproat de sodiu oral sau rectal.

Măsuri de urgență în cadrul spitalului

Dacă pacientului i s-a administrat anterior diazepam, fenobarbital sau fenitoină, și dacă accesele s-au sistat, se recurge la monitorizarea clinică și de laborator a pacientului pînă la administrarea următoarei doze de antiepileptic.

Dacă în urma tratamentului accesele se repetă, se administrează diazepam i.v., sau alternativ fenitoină i.v. ori fenobarbital i.v.

Măsuri de precauție

• În cazul convulsiilor repetate sau la administrarea fenobarbitalului după diazepam și viceversa, sau după doze mari, există pericolul de depresie respiratorie.

- Convulsiile tonice pot fi activate de clonazepam sau diazepam.
- Dacă anterior au fost administrate doze mari de benzodiazepine sau fenobarbital, sau la deprimarea funcțiilor cardio-respiratorii în urma statutului epileptic, se administrează Fenitoină (phenhidan) i. v. 0,5 ml/min.

N.B.! Anestezia prin intubație se va face numai de către anestezist!

Măsuri generale

- Eliberarea căilor respiratorii și monitorizarea cardiovasculară
- Se verifică starea vezicii urinare
- Temperatura mai ridicată de 38,5 se va trata prin metode fizice sau medicamentoase
- Se va trata edemul cerebral
- Se va trata exicoza și acidoza
- Monitorizarea glicemiei (la status grand-mal, valorile glicemiei pot fi scăzute!)
- Se va efectua profilaxia infecțiilor prin aspirare
- Pacientul va fi supravegheat în terapie intensivă

Doze uzuale de antiepileptice folosite la adulți în cazuri de urgență

Diazepam i.v. 1-3 fiole 0,2 - 0,4 mg/kg

Fenobarbital i.v. 1-3 fiole 6 - 8 mg/kg

Fenitoină i.v. 2-4 fiole 5-10 mg/kg, sau infuzie 2/3 - 1 fiolă de 50 ml

Indicații pentru determinarea nivelului seric al antiepilepticelor

<i>Determinarea dozei individuale optime</i>
<i>Graviditate, modificări prin autoinducție</i>
<i>Verificarea complianței</i> lipsa controlului acceselor, în pofida dozării suficiente
<i>Suspicii la intoxicație cu medicamente</i> simptome clinice neclare
<i>Politerapie</i> interacțiuni neclare

Pacienții vîrstnici

Tratamentul epilepsiilor la vîrstnici necesită o atenție specială, datorită încetării metabolizării medicamentelor, prin scăderea masei hepatocelulare și a fluxului hepatic sangvin, precum și a sintezei proteinelor serice.

Toate acestea au ca rezultat majorarea nivelelor serice ale AE, determinînd reevaluarea dozelor recomandate pentru adulții tineri, respectiv

scăderea și recalcularea în miligrame la kilogram masă corporală pe zi (ceea ce va constitui 1/3 sau 1/4 din doza pentru tineri). Dacă este necesar, dozele pot fi crescute ulterior.

O altă problemă a tratamentului cu AE la vîrstnici sunt efectele adverse asupra sistemului nervos central, respectiv disfuncțiile cognitive legate de scăderea masei neuronale și a capacității conective dendritice. Se vor folosi agenții cu proprietăți sedative ca barbituranții și benzodiazepinele, care sunt de obicei bine tolerați.

Diagnosticul diferențial este și adeseori o problemă la persoanele vîrstnice.

Tab. 48 Diagnosticul diferențial al crizelor epileptice cu cele non-epileptice la vîrstnici

Manifestări epileptice	Manifestări non - epileptice
Crize parțiale complexe	Status confuzional
Status absență de novo	Psihoze organice
Crize parțiale simple	AIT
Epilepsie parțială continuă	Dereglări motorii extrapiramidale
Drop attack	Sincope
Paralizie Todd	Stroke

Tab. 49 Diagnosticul diferențial al crizelor epileptice cu sincopel la vîrstnici

Semne	Crize epileptice	Sincope
Prodrom	Criza precedată de aură, dar aproape niciodată cu senzație de "întunecarea privirii"	Frecvent cu "întunecarea privirii" înainte de debutul sincopei, însoțită de sughiț, amețeli etc.
Postură	Arbitrară	Mai des în poziție șezîndă
Debut	Brusc	Lent
Funcțiile vitale	Puls rapid, creșterea TA, colorația tegumentelor feței – cianotică	Puls slab, scăderea TA, paloare, transpirații reci
Sistemul motor	Mișcări tonice, clonice sau mioclonice	Imobilitate sau mișcări tonice sau clonice foarte slab pronunțate
Mușcarea limbii în porțiunile laterale	Uneori	Niciodată
Incontinență	Ocazional	Foarte rar
Revenire	Înceată, independent de poziția corpului	Mult mai rapidă, în special după revenirea la poziție orizontală

Tab.50 Diagnosticul diferențial al crizelor epileptice cu amnezia globală tranzitorie la vîrstnici

Crize epileptice	Amnezia globală tranzitorie (AGT)
Maladie recurentă	Cazuri izolate
Durata: minute (atenție! la status non-convulsiv)	Durata: ore, zile
Amnezie retrogradă rară și doar înaintea crizei	Caracterizată prin amnezie retrogradă
Rar declanșată de condiții fizice grave	Declanșată de condiții fizice grave

Tab.51 Diagnosticul diferențial al crizelor epileptice cu status confuzional la vîrstnici

Crize epileptice	Status confuzional
Debut acut, brusc, în majoritatea cazurilor	Debut insidios, gradat
Durata: cîteva minute (! Status non-convulsiv)	Durata: ore, zile
Apariție pe parcursul zilei	Apariție predominant în timpul amiezei
Automatismes simple sau complexe	Automatismes simple: sucțiuni
Se sistează cu benzodiazepine	Benzodiazepinele nu sunt eficiente

Tab.52 Trăsături comparative ale epilepsiilor la tineri și la vîrstnici

Caracteristici	Tineri	Vîrstnici
Numărul crizelor	Mare	Scăzut
Tipurile de crize	Mai frecvent generalizate tonico - clonice	Mai des parțiale complexe
Frecvența	Înaltă	Scăzută
Starea postictală	Relativ de scurtă durată	Prelungită
Potențial lezional.	Scăzut	Înalt
Cauze	Multiple	Puține, cîteva
Răspuns la AE	Variabil (slab - excelent)	De obicei bun
Toleranța la AE	Variabilă, de obicei bună	Slabă
Doze necesare	Mari	Mici

Status epilepticus convulsiv la vîrstnici

Tratamentul de urgență al statusului epileptic convulsiv la bătrîni se va face cu benzodiazepine. În cazul unei epilepsii preexistente, va trebui evaluată în paralel concentrația serică a antiepilepticului folosit. Dacă există date asupra unei cantități serice insuficiente, se va recurge la ajustarea dozei.

Tratamentul trebuie inițiat cel mult în 10-15 minute în cazul unei activități tonico-clonice neîntrerupte. Strategia terapeutică a fost expusă deja la capitolul despre fenitoină.

Drogul de primă alegere este clonazepamul - 1-2 mg/i.v., urmat de lorazepam și diazepam, care au avantajul unei acțiuni rapide și eficiente după administrarea i.v. a 5-10 mg.

Status epilepticus non - convulsiv la vîrstnici

Tratamentul de urgență al statusului epileptic non-convulsiv la vîrstnici presupune folosirea benzodiazepinelor, mai ales atunci cînd este vorba despre o stare de scurtă durată. La pacienții cu epilepsie preexistentă, sau cu status epilepticus non-convulsiv ce a urmat unei crize generalizate tonico-clonice, este necesară determinarea nivelului pentru antiepilepticul utilizat, cu ajustarea urgentă a dozei în caz de necesitate.

Există situații cu status epilepticus non-convulsiv de lungă durată, în urma căruia perioada de revenire este mai lungă, de la 12 la 48 de ore sau chiar și mai mult.

În contrast cu statusul convulsiv, nu este necesară o terapie agresivă, cu atît mai mult cu cît în majoritatea cazurilor acesta se întrerupe spontan, după o perioadă scurtă de timp.

Se preferă pentru administrare parenterală lorazepamul - 1-4 mg, urmat de clonazepam (1 - 2 mg) sau diazepam (10 - 20 mg). Este, de asemenea, obligatorie monitorizarea cardiorespiratorie.

Deoarece midazolamul are efect de deprimare a respirației, se administrează doar în condiții de staționar, unde avem la îndemînă aparatul pentru intubație. Pentru statusul focal non-convulsiv se folosește ca și în alte cazuri și fenitoina.

Este necesară profilaxia crizelor epileptice la bătrîni?

La pacienții cu infarct sau cu hemoragie intracerebrală nu este necesară profilaxia antiepileptică. Prezența unui anevrism însoțit de hemoragie subarahnoidiană la pacienții vîrstnici se va rezolva chirurgical, cu precauțiile de rigoare. Este interzisă craniotomia și cliparea anevrismelor la persoane de peste 80 de ani.

Cei mai mulți neurochirurghi administrează în scop profilactic anticonvulsivante pacienților cu hemoragie subarahnoidiană chiar și în absența convulsiilor, pentru a preveni, în primul rând, apariția crizelor, care ar putea provoca o nouă hemoragie. În general însă, în aceste situații, profilaxia antiepileptică nu este recomandată.

Dacă se decide administrarea profilactică a AE, întreruperea se va face la scurt timp după operație, sau cel târziu după 1 - 3 luni, în absența crizelor. Antiepilepticele nu sunt administrate profilactic nici în cazul trombozei sinusurilor sau venelor cerebrale, în pofida riscului relativ mare de apariție a crizelor epileptice.

Tratamentul cu antiepileptice va fi indicat doar persoanelor care au avut stări cu accese.

Întreruperea tratamentului este posibilă doar după mai mulți ani, în lipsa crizelor, și cu confirmare EEG sau neuroimagică, sau în unele cazuri după externarea pacienților din staționar.

Tab.53 Selecția antiepilepticelor la pacienții vîrstnici

	Avantaje	Dezavantaje
AE clasice		
PHT	Eficiență pentru crizele parțiale și tonico - clonice	Farmacocinetică non-liniară, legare extensivă cu proteinele plasmaticе, efecte secundare-dismorfii
VPA	Spectru larg de activitate	Legare extensivă cu proteinele plasmaticе, scădere în greutate, tremor, interacțiuni medicamentoase multiple
PB	Cost scăzut	Sedare excesivă, dereglări cognitive, interacțiuni medicamentoase multiple
CBZ	Farmacocinetică de tip liniar, efect sedativ și efecte secundare cognitive minime	Interacțiuni medicamentoase multiple, ataxie, diplopie

AE noi		
GBP	Nu este metabolizată hepatic, nu are interacțiuni medicamentoase, bine tolerată	Necesară modificarea dozelor la pacienții cu boli renale (doze adm. în 2-3 prize)
LTG	Farmacocinetică liniară, legare moderată cu proteinele plasmatiche, administrare în 2-3 prize, zilnic, nu interacționează cu alte medicamente sau AE, bine tolerată	Posibilă necesitatea modificării dozelor la pacienții cu maladii hepatice, risc crescut de apariție a rash-ului cutanat
TPM (topiramate)	Legare minimă cu proteinele plasmatiche, interacțiuni numai cu AE, bine tolerat, administrare în 2-3 prize	Risc de apariție a dereglărilor cognitive, scădere în greutate
Tiagabin	Interacțiuni numai cu AE, bine tolerat, mecanism de acțiune specific	Posibilă necesitatea modificării dozelor la pacienții cu maladii hepatice, administrare în 2-3 prize, zilnic, posibilă apariția dereglărilor cognitive la doze prea mari

Aspecte ale tratamentului în situații specifice

Crizele de origine vasculară

Tratamentul crizelor epileptice de origine vasculară prezintă o serie de probleme pentru medicația cu antiepileptice. Inițial, este necesar a se face o distincție între vîrstnicii care suferă de epilepsie de mulți ani și care au suferit un stroke, și cei cu crize primare, concomitente unui accident vascular cerebral.

Este obligatorie instituirea tratamentului în cazul statusului epileptic și discutabilă necesitatea medicației profilactice, în vederea protejării bătrînilor de alte episoade epileptice ce pot surveni precoce sau tardiv după accidentul vascular cerebral.

Bătrînii cu diagnostic vechi de epilepsie și care au suferit un stroke, vor continua tratamentul antiepileptic, în dependență de tipul de criză, concomitent cu terapia accidentului vascular.

În acest caz, antiepilepticul nu se va schimba, iar dozele vor fi menținute sau ajustate doar în caz de necesitate. În cazul în care se impune administrarea antiepilepticului prin tub gastric, se va avea în vedere că biodisponibilitatea fenitoină poate să scadă drastic sau să fluctueze.

Dacă este necesară schimbarea antiepilepticului, se determină repetat concentrația sa plasmatică.

Stroke-ul și prima criză convulsivă

În general, nu există indicații pentru inițierea tratamentului anti-epileptic după prima criză focală ce survine în urma unui accident vascular cerebral și prognosticul este favorabil. Dacă totuși este necesar, atunci tratamentul cu anticonvulsivante va fi unul de scurtă durată.

În crizele tonico-clonice generalizate cea mai sigură protecție se va realiza cu fenitoină sau acidul valproic, dacă este posibil cu administrare parenterală.

După dispariția crizelor, tratamentul va fi întrerupt treptat, în decurs de două săptămâni.

Prezența unei malformații arterio-venoase, se va rezolva neurochirurgical dacă este posibil, adică excluzând pacienții cu vârste foarte înaintate. Riscul reapariției crizelor postoperatorii la pacienții a căror crize dispar este de 6,5 - 50%.

Pacienții vîrstnici cu cavernoame și cu epilepsii rezistente la tratament, sunt candidați la tratament chirurgical, dacă starea generală și șansele de recuperare sunt favorabile.

În cazul unei crize primare ce survine în urma unei hemoragii corticale, se va recomanda tratament antiepileptic profilactic cu CBZ sau VPA. Administrarea lor se va suspenda doar în condițiile în care crizele vor lipsi timp de un an, fapt ce va fi confirmat de un traseu EEG normalizat.

Status epilepticus și stroke

Statusul generalizat tonico-clonic este o condiție ce amenință viața, de aceea este obligatorie inițierea urgentă a unui tratament agresiv, independent de etiologie sau de datele anamnestice. În cazul statusului cu crize parțiale simple sub forma epilepsiei parțiale continue, indicațiile de tratament nu sunt atît de stricte, deoarece acest tip de crize nu amenință viața, iar scopul tratamentului va fi unul profilactic și de protejare împotriva generalizării secundare.

Status epilepticus mioclonic în comă

Pacienții în comă cu status epilepticus mioclonic, cu mioclonii sincrone, supraviețuiesc foarte rar. În aceste cazuri s-au dovedit eficiente clonazepamul, în infuzie continuă - 6-10 mg/zi și acidul valproic, fără a fi însă capabile să schimbe prognosticul nefavorabil.

Crizele epileptice și epilepsiile de origine toxico-metabolică

Toți pacienții cu crize epileptice survenite în urma întreruperii consumului de alcool necesită tratament cu tiamină și compensare medicamentoasă a hipoglicemiei sau hipomagnezemie.

Se recomandă administrarea pe termen scurt a benzodiazepinelor sau a antiepilepticelor standard, însă nu în regim de profilaxie.

Profilaxia ambulatorie cu antiepileptice a alcoolicilor aflați în perioada de dezintoxicare, sau a celor cu sindrom de abinență este interzisă, fiind considerată drept un pericol de intoxicare prin administrarea neregulată a medicamentului.

Convulsiile provocate de medicamente ce modifică metabolismul AE, datorită concentrațiilor toxice ale substanței de bază sau a metaboliților săi, nu necesită tratament specific. În acest context, amintim că teofilina și penicilina au capacitatea de a provoca accese convulsive, aproape exclusiv după administrare parenterală. Apariția convulsiilor după administrarea teofilinei, demonstrează capacitatea acesteia de a limita efectul anticonvulsivantelor clasice, cum ar fi de exemplu, fenitoina, fiind astfel necesară terapia de hemoperfuzie.

Crizele provocate de hipoglicemie sunt tratate prin introducerea parenterală de glucoză, iar cele care apar în hiperglicemia non-cetonică răspund tratamentului cu insulină și nu administrării de antiepileptice. În aceste cazuri este contraindicată fenitoina, deoarece inhibă eliberarea de insulină, având ca rezultat creșterea glicemiei.

Crizele epileptice, epilepsiile și tumorile cerebrale

Tratamentul primar al tumorilor constă, în măsura posibilităților, în înlăturarea lor chirurgicală maximă. Tratamentul crizelor epileptice provocate de tumori care nu pot fi înlăturate, se face cu antiepileptice, controlul lor fiind adesea dificil, în ciuda alegerii optime a preparatului și a dozelor.

În general, crizele epileptice ce survin în tumorile primare sunt mult mai greu de tratat decât cele care apar ca rezultat al metastazelor. Problema instituirii tratamentului anticonvulsivant înainte sau după intervenția chirurgicală este una controversată.

Apariția convulsiilor la un pacient cu tumoare cerebrală identificată imagistic, necesită în mod sigur tratament antiepileptic înainte de intervenția chirurgicală.

Cei mai mulți neurooncologi recomandă acest tip de tratament doar după apariția altor crize, sau când sunt mai multe crize de tip grand-mal pe zi. Alții preferă o strategie mai conservativă, de observare mai îndelungată a pacientului.

La pacienții cu meningioame de bază sau convexitale, majoritatea neurochirurgilor nu instituie tratament anticonvulsivant profilactic postoperator, chiar dacă au avut anterior convulsii.

După înlăturarea astrocitoamelor, la cea mai mare parte din pacienți crizele epileptice dispar. Situația nu este identică în cazul glioblastoamelor, mai ales a celor maligne care au un prognostic grav, riscul de apariție a crizelor fiind mare, chiar și după înlăturarea chirurgicală.

Tratamentul profilactic se face cu rezerve și în cazul operațiilor paliative a astrocitoamelor anaplastice maligne chiar și la pacienții cu crize în anamneză.

Motivul adoptării unei strategii conservative, de așteptare și observație se datorează ori proprietăților unor antiepileptice (ex. fenitoina) de a provoca reacții adverse (sindromul Stevens-Johnson), ori datorită influenței tratamentului radioterapic asupra CBZ sau PHT.

Scăderea leucocitelor după administrarea carbamazepinei sau a trombocitelor datorită valproatului, poate fi o problemă pentru pacienții aflați sub chimioterapie. În situațiile în care tratamentul chirurgical al tumorilor nu este posibil, se recurge la radioterapie, care s-a dovedit benefică la pacienții cu crize farmacorezistente.

Crizele epileptice și epilepsiile la pacienții cu demență

În general este acceptată ideea că accesele epileptice la bolnavii cu Alzheimer au o natură "benignă" și se supun ușor medicației. Crizele se pot agrava dacă nu sunt depistate la timp sau dacă maladia de bază are un prognostic nefavorabil.

Antiepilepticul de elecție pentru tratamentul miocloniilor la pacienții cu boala Alzheimer (și la cei cu sindrom Down), este acidul valproic, uneori fiind utilă și administrarea concomitentă a clonazepamului. Carbamazepina este contraindicată în aceste cazuri, deoarece poate mări frecvența miocloniilor.

Crizele epileptice și epilepsiile în maladiile inflamatorii ale sistemului nervos central

Crizele epileptice ce survin în encefalitele herpetice (Herpes simplex), nu reprezintă o caracteristică a acestui grup de maladii, dar pot evolua și se pot agrava, sporind numărul cazurilor de deces. Apariția statusului epilepticus încă de la început, reprezintă un semn prognostic deosebit de grav.

În situațiile în care sunt prezente doar una sau două crize, nu este necesară saturarea parenterală de urgență cu preparate antiepileptice.

Dacă accesele au încetat, nu se recomandă inițierea terapiei antiepileptice, pînă la confirmarea certă a diagnosticului.

Unii autori, sugerează instituirea tratamentului antiepileptic specific pentru o perioadă de cîteva luni, dar numai după stabilirea diagnosticului.

Este binevenită medicația antiepileptică profilactică cu carbamazepină sau fenitoină și la pacienții cu abcese cerebrale, sau la cei care au avut anterior crize, care însă au dispărut. În acest caz, tratamentul se va continua cel puțin un an după extirparea chirurgicală a abcesului și se va întrerupe doar după dispariția crizelor, cu confirmare electroencefalografică.

Tab.54 *Tratamentul medicamentos al sindroamelor epileptice*

Sindroame epileptice	Antiepileptice de primă alegere	Alte antiepileptice
Epilepsii focale		
Epilepsie juvenilă idiopatică rolandică	Sultiam Carbamazepin	Valproat Fenitoină
Forme simptomatice cu accese elementare și complexe focale, cu generalizare secundară și cu accese focale grand-mal	Carbamazepin	Fenitoină Valproat Phenobarbital Primidonă Sultiam Vigabatrin Lamotrigin Gabapentin
Epilepsii generalizate, idiopatice și simptomatice		
Epilepsii cu absențe	Valproat Ethosuximid	Mesuximid Ethadione
Epilepsii mioclonice (inclusiv petit-mal impulsiv)	Valproat Primidonă	Ethosuximid
Epilepsii grand-mal	Phenobarbital/ Primidonă	Bromide Carbamazepină Fenitoină
Sindroame epileptice speciale		
Sindromul West	ACTH	Valproat Vigabatrin
Sindromul Lennox-Gastaut, Epilepsie mioclonic-astatică	Valproat	Ethosuximid ACTH Felbamat
Accese tonice la sindromul Lennox-Gastaut	Phenobarbital/ Primidonă Fenitoină	Valproat Bromide

Tab.55 Sumarul trăsăturilor comparative ale antiepilepticelor

	Carbamazepină	Valproat
Indicații	<p>AE de prima linie sau adjuvant în crizele parțiale sau cu generalizare secundară (exclusiv absențe și mioclonus).</p> <p>Tratamentul sindr. Lennox-Gastaut și în sindr. epileptice ale copilăriei.</p>	<p>AE de prima linie în trat. sindr. epilepsiei primar generalizate, a altor sindroame și a convulsiilor febrile.</p> <p>Adjuvant de prima linie în crizele generalizate (mioclonus, absențe, crize parțiale), S. Lennox-Gastaut.</p>
Doze uzuale	<p>Inițial: 100 mg seara. Doza de menținere 400-1600 mg /zi, max. 2400. Formele cu elib. prolong., necesită doze mai mari.</p> <p>Copii: sub 1 an 100-200 mg; 1-5 ani, 200-400 mg; 5-10 ani, 400-600 mg; 10-15 ani, 600-1000 mg.</p>	<p>Inițial: 400-500mg /zi adulți; 20mg/kg/zi copii sub 20kg;40mg/kg/zi copii peste 20kg; Doze de menținere:500-2500mg/zi adulți; 20-40mg/kg/zi copii sub 20kg;20-30mg/kg/zi copii peste 20kg.</p>
Interval de dozare	2-3 ori/zi; 2-4 ori/zi la copii tratați cu doze mari	2-3 ori/zi
Interacțiuni	Numeroase, cu alte AE și cu alte remedii	Numeroase, cu alte AE și cu alte remedii
Efecte secundare	Amețeli, oboseală, ataxie, diplopie, sedare, cefalee, tremor, impotență, rash, hiponatriemie, nefrită, ș.a.	Grețură, vomă, efecte metabolice, endocrine, hepatotoxice, pancreatită, amețeli, tulb. cognitive, agresivitate, tremor, encefalopatie, trombocitop., neutropenie, anemie aplastică, ș.a.
Avantaje	Eficiență crescută, bine tolerată	Drog de primă alegere în epilepsiile generalizate cu un larg spectru de activitate
Dezavantaje	Efecte adverse tranzitorii la debutul tratamentului	Tulburări cognitive, căderea părului, hepatotoxicitate la copii

Mecanism de acțiune	Acționează asupra conductanței neuronale a canalelor sodiu dependente, acetilcolinei și receptorilor NMDA	Potențează activitatea glutaminergică și conductanța canalelor de calciu tip T și a celor de potasiu
Biodisponibilitate	75-85%	Aprox. 100%
T1/2	4-8H	1-8h
Metabolism și excreție	Oxidare hepatică apoi conjugare	Oxidare hepatică apoi conjugare
Volum de distribuție	0.8 -1.2l/kg	0.1-0.4l/kg
Timp de eliminare	5-26 h, variabil	4-12h
Clearance plasmatic	0.133l/kg/h	0.010-0.115l/kg/h
Legare cu proteinele	75%	85-95%
Metaboliți activi	Carbamazepin epoxid	-

	Fenitoină	Fenobarbital
Indicații	AE de prima linie sau adjuvant în crizele parțiale sau cu generalizare secundară (inclusiv absențe și mioclonus). Tratamentul sindr. Lennox-Gastaut și în sindr. epileptice ale copilăriei, status epilepticus	AE de prima linie sau adjuvant în crizele parțiale sau cu generalizare secundară (inclusiv absențe și mioclonus). Tratamentul sindr. Lennox-Gastaut și în sindr. epileptice benigne ale copilăriei, status epilepticus, convulsii febrile, crize neonatale
Doze uzuale	Inițial: 100-200 mg/zi adulți; 5 mg/kg, copii Doza de menținere: 100-300 mg/zi adulți, 4-8 mg/kg/zi copii	Inițial: 30mg/zi. Doza de menținere: 30-180mg/zi adulți; 3-8mg/kg copii; 3-4 mg/kg nou-născuți
Interval de dozare	1-2 ori/zi	1-2 ori/zi
Interacțiuni	Numeroase, cu alte AE și cu alte remedii	Numeroase, cu alte AE și cu alte remedii

Efecte secundare	Ataxie, amețeli, letargie, sedare, cefalee, diskinezie, encefalopatie, rash, febră, hiperplazie gingivală, scăderea concentrației de folați, depresie, anemie megaloblastică, deficit de vit K, disfuncții tiroidiene, hirsutism, neuropatie periferică, hipocalcemie, disf. hormonale, scăderea libidoului, pseudolinfom, hepatită, vasculită	Ataxie, insomnie, sedare, amețeli, depresie, impotență, agresivitate, dereglări cognitive, scăd. libidoului, deficit de vit K, deficit vit D, osteomalacie, rash, ș.a.
Avantaje	AE eficient și ieftin	AE eficient și ieftin
Dezavantaje	Efecte secundare sistemice și asupra SNC	Efecte secundare asupra SNC
Mecanism de acțiune	Blocarea canalelor de sodiu și acțiune asupra conductanței can. de sodiu și clor și neurotransmisiei voltaj dependente	Potențează activitatea receptorilor GABA, scade excitab. glutamatului, acțion. asupra conductanței canalelor de sodiu, potasiu și calciu
Biodisponibilitate	95%	80-100%
T1/2	4 -12h	1-3h
Metabolism și excreție	Oxidare hepatică și hidroxilare, apoi conjugare	Oxidare hepatică și glucozidare, apoi conjugare
Volum de distribuție	0.5-0.8l/kg	0.42-0.75l/kg
Timp de eliminare	7-42h	75-120h
Clearance plasmatic	0.003-0.02l/kg/h	0.006-0.009l/kg/h
Legare cu proteinele	70-95%	45-60%
Metaboliți activi	-	-

	Ethosuximid	Primidonă
Indicații	AE de prima linie sau adjuvant în absențele generalizate	Adjuvant în crizele parțiale și secundar generalizate (inclusiv absențe și mioclonus), sindr. Lennox-Gastaut

Doze uzuale	Inițial: 250mg adulți; 10-15 mg/kg/zi copii; Doza de menținere: 750-2000 mg/zi adulți; 20-40mg/kg/zi copii	Inițial: 125 mg/zi; Doza de menținere: 500-1500 mg/zi adulți; 250-500mg (copii sub 2 ani), 500-750 mg (2-5ani), 750-1000mg (6-9 ani)
Interval de dozare	2-3 ori pe zi	1-2 ori pe zi
Interacțiuni	VPA crește nivelul seric al ESM CBZ, PHT, PB cresc niv. seric al ESM	Numeroase, cu alte AE și cu alte remedii
Efecte secundare	Amețeli, simpt. gastro-intestinale, ataxi, diplopie, cefalee, sedare, tulb comportam., reacții psihotice acute, simpt. extrapiramidale, rash, LES	Amețeli și grețuri la începutul tratamentului. Restul, asemănătoare cu ale PB.
Avantaje	Tratament sigur pentru epilepsiile absență, în absența riscului de a dezvolta hepato - toxicitate la terapia combinată cu VPA	Eficient și ieftin
Dezavantaje	Efectele secundare enumerate mai sus	Efecte secundare asupra SNC. Fenomene secundare la debutul tratamentului.
Mecanism de acțiune	Acționează asupra conductanței canalelor de calciu tip T	Potențează activitatea receptorilor GABA-A, scade excitabilitatea glutamatului și acțion. asupra conductanței canalelor de sodiu, potasiu și calciu
Biodisponibilitate	Aprox. 100%	Aprox. 100%
T1/2	Aprox. 4h	3h
Metabolism și excreție	Oxidare hepatică apoi conjugare	Se metabolizează în fenobarbital și fenilmetil-malonamid
Volum de distribuție	0.65l/kg	0.6-1.0l/kg/h
Timp de eliminare	30-60h	5-18h pt. PRM, 75-120h pt. PB
Clearance plasmatic	0.010 -0.015l/kg/h	0.006-0.009l/kg/h
Legare cu proteinele	-	25%PRM, 45-60%PB

Metaboliți activi	-	PB
	Tiagabin	Topiramat
Indicații	Adjuvant în crizele parțiale și secundar generalizate	Adjuvant în crizele parțiale și secundar generalizate, sindr. Lennox-Gastaut, crizele primar generalizate tonico-clonice
Doze uzuale	Inițial: 15mg/zi Doza de menținere: 30-45 mg/zi (dacă se combină cu enzimoinductori), 15-30mg/zi copii (comedicație cu non-enzimoinductori)	Inițial: 250mg adulți; 10-15 mg/kg/zi copii; Doza de menținere: 750-2000 mg/zi adulți; 20-40mg/kg/zi copii
Interval de dozare	2-3 ori/zi	2 ori/zi
Interacțiuni	Nivele scăzute la comedicație cu enzimoinductoare	Nivele scăzute la comedicație cu CBZ, PB, PHT
Efecte secundare	Amețeli, oboseală, nervozitate, tremor, diaree, cefalee, confuzie, psihoză, ataxie, depresie	Amețeli, oboseală, tremor, cefalee, confuzie, depresie, somnolență, parestezii, ataxie, labilitate emoțională, nausea, diaree, diplopie, ș.a.
Avantaje	Nu sunt încă bine stabilite	Eficiență înaltă. AE recent introdus în practică
Dezavantaje	Efecte secundare asupra SNC	Efecte toxice asupra SNC
Mecanism de acțiune	Inhibiția recaptării GABA	Blocarea canalelor de sodiu, potențarea influxului de clor mediat de GABA, efect modulator asupra receptorilor GABA - A
Biodisponibilitate	96%	Aprox. 100%
T1/2	1h	2h
Metabolism și excreție	Oxidare hepatică apoi conjugare	Excreție renală fără metabolizare
Volum de distribuție	1.0 l/kg	0.6-1.0 l/kg
Timp de eliminare	3.8-4.9h	18-23h
Clearance plasmatic	12.8l/h	0.022-0.036l/kg/h
Legare cu proteinele	96%	15%
Metaboliți activi	-	-

	Felbamat	Gabapentin
Indicații	Adjuvant în epilepsiile refractare parțiale și secundar generalizate, Sindr. Lennox-Gastaut	Adjuvant în epilepsiile parțiale și secundar generalizate ale adulților
Doze uzuale	Inițial: 1200 mg/zi, adulți; 15 mg/zi copii Doza de menținere: 1200-3600mg/zi 45-80mg/ zi copii)	Inițial: 300mg /zi Doza de menținere: 900-3600mg/zi adulți
Interval de dozare	3-4 ori/zi	2 -3ori/zi
Interacțiuni	Crește concentrația PB, PHB, CBZ-E, VPA. Scade concentrația CBZ. PHT, PB, CBZ scad nivelele de felbammat, VPA le crește.	-
Efecte secundare	Anemie aplastică, tulburări ale funcțiilor hepatice, insomnie, amețeli, scădere ponderală, letargie, schimbări comportamentale, ataxie, reacții psihotice, rash, simpt. de afectare neurologică	Amețeli, oboseală, tremor, cefalee, confuzie, nausea, diaree, diplopie, rinite, exacerbarea crizelor ș.a.
Avantaje	AE nou, cu eficacitate înaltă la epilepsiile refractare	Profil farmacocinetic bun. La doze mici, absența efectelor secundare
Dezavantaje	Efecte secundare mai sus amintite	Lipsa efectului terapeutic în epilepsiile severe. Exacerbarea crizelor
Mecanism de acțiune	Efect asupra conductanței canalelor de sodiu și receptorilor NMDA	Necunoscut. Posibilă acțiune asupra canalelor de calciu
Biodisponibilitate	90%	60%
T1/2	1-4h	2-4h
Metabolism și excreție	Hidroxilare hepatică apoi conjugare (60%) Excreție renală pt 40% neschimat.	Excreție renală fără metabolizare
Volum de distribuție	0.75 l/kg	0.9 l/kg
Timp de eliminare	20h	5-9h
Clearance plasmatic	0.027-0.032l/kg/h	0.120-0.130l/kg/h
Legare cu proteinele	25%	-
Metaboliți activi	-	-

	Clobazam	Clonazepam
Indicații	Adjuvant din prima linie epilepsiile parțiale și secundar generalizate. Tratament intermitent, terapie profilactică on-off, status epilepticus non-convulsiv	Adjuvant în epilepsiile parțiale și secundar generalizate ale adulților, sindr. Lennox-Gastaut, status epilepticus
Doze uzuale	10-30 mg/zi, posibil și doze mai mari La copii 3-12 ani, jumătate din doza pentru adulți	Inițial: 0-25mg /zi Doza de menținere: 0.5mg/zi adulți; 1mg copii sub 1 an; 1-2 mg pt 1-5 ani; 1-3 mg pt. 5-12 ani
Interval de dozare	1-2 ori/zi	1-2ori/zi
Interacțiuni	Minore, fără semnificație clinică	Minore, fără semnificație clinică
Efecte secundare	Sedare, amețeli, ataxie, slăbiciune, neliniște, agresivitate, tulburări de comportament, ș.a.	Sedare, amețeli, ataxie, slăbiciune, tulb. cognitive, tulb. de comportament și personalitate, hiperactivitate, reacții psihotice, exacerbarea crizelor, leucopenie, hipersalivație
Avantaje	Eficient în epilepsiile rezistente la terapia de primă linie. Mai bine tolerat ca alte benzodiazepine	Adjuvant, în comedicație, în special la copii
Dezavantaje	Dezvoltă toleranță în 50% din cazuri în decurs de o lună	Efecte adverse ce pot lua o formă gravă, în special fenomenul de sedare, toleranță
Mecanism de acțiune	Agonist al receptorilor GABA-A. Acțiune asupra conductanței canalelor ionice	Agonist al receptorilor GABA-A. Acțiune asupra conductanței canalelor sodice.
Biodisponibilitate	90%	80%
T1/2	1-4h	1-4h
Metabolism și excreție	Epoxidare hepatică apoi conjugare	Epoxidare hepatică apoi conjugare
Volum de distribuție	-	2.0 l/kg
Timp de eliminare	10-15h CLB; 50 h metabolit	20-80h

Clearance plasmatic	-	0.09l/kg/h
Legare cu proteinele	83%	86%
Metaboliți activi	N-desmetilclobazam	-

	Lamotrigin	Vigabatrin
Indicații	Adjuvant sau monoterapie în epilepsiile parțiale și secundar generalizate, sindr. Lennox-Gastaut.	Adjuvant în epilepsiile parțiale și secundar generalizate, sindr. Lennox-Gastaut, spasme infantile
Doze uzuale	Inițial: 12.5-25mg/zi. Doza de menținere:100-200mg pt. monoterapie sau comedicație cu VPA;200-400mg (comedicație cu enzimoinductoare)	Inițial: 1000mg /zi adulți Doza de menținere: 100 - 3000mg/zi adulți; 40mg/kg copii sau 500-100mg/zi (la greutate corporală 10-15kg); 1000-1500 mg (la greutate corporală 15-30kg), 1500mg(la greutate corporală mai mare de 30kg)
Interval de dozare	2 ori/zi	2ori/zi
Interacțiuni	Autoinducție. Nivelele de LTG sunt scăzute de PHT, CBZ, PB, și alte enzimoinductoare. LTG mărește nivelele serice ale VPA	Scade nivelele de PHT
Efecte secundare	Rash (uneori sever), cefalee, ataxie, astenie, amețeli, nausea, vomă, somnolență, insomnie, depresie, psihoză, tremor, reacții de hipersensibilitate.	Tulburări severe ale câmpului vizual, sedare, amețeli, ataxie, slăbiciune, cefalee, agitație, amnezie, depresie, psihoză, agresiune, confuzii, scădere în greutate, tremor, diplopie, diaree.
Avantaje	Eficient, bine tolerat.	AE nou, cu eficiență marcată
Dezavantaje	Rash cutanat, uneori sever. Alte efecte secundare.	Efecte adverse asupra SNC, tulburări severe ale câmpului vizual.
Mecanism de acțiune	Blochează conductanța canalelor voltaj dependente de natriu.	Inhibiția activității GABA transaminazei.
Biodisponibilitate	Aprox. 100%	Aprox. 100%
T1/2	1-3h	2h
Metabolism și excreție	Glucuronidare hepatică	Excreție renală fără metabolizare

BIBLIOGRAFIA

1. A clinical Guide to epileptic Syndromes and their treatment, C.P. Panayiotopolos 2002, Bladon Medical Publishing, p. 278.
2. A Guberman, J Bruni, Essentials of Clinical Epilepsy. 1999.
3. Adkins, J. C., Noble, S. (1998) Tiagabine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the management of epilepsy. *Drugs*, 55, 437-60.
4. Aicardi, J., Mumford, J.P., Dumas, C., Wood, S. (1996) Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey. *Sabril IS Investigator and Peer Review groups. Epilepsia*, 37, 638-42.
5. Avakian GN, Badalian OL, Boiko AN, Burd SG. An experience of topamax usage as monotherapy in different forms of epilepsy in outpatient clinics *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2005;105(2):65-6.
6. Avakian GN, Iudel'son IaB, Maslova NN, Gusev EI. Pathogenesis and therapy of posttraumatic epilepsy *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2003;103(9):9-15. Review.
7. Avakian GN, Ryzhova MV, Badalian OL, Burd SG, Stoiko MI. Use of a 3-oxypyridine antioxidant in combined therapy of patients with partial epilepsy *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2005;105(6):21-5.
8. Badalian OL, Nerobkova LN, Voronina TA, Avakian GN, Markina NV, Burd SG, Stoiko MI, Oleinikova OM, Mitrofanov AA. Effect of carbamazepine on the structure-function relations in the development of the epileptic structure *Eksp Klin Farmakol*. 2002 Mar-Apr; 65(2):6-8.
9. Bajanaru O., Mărginean I. Abordarea diagnostică a Wepilepsiei în Perspectivă calității vieții pacientului. București. 2006.
10. Barron, T.F. & Hunt, S.L. (1997) Review of the newer antiepileptic drugs and the ketogenic diet. *Clin Pediatr Phila*, 36, 513-21.
11. Bennett, Th.L. (ed): *The Neuropsychology of Epilepsy*. Plenum Press, New York 1992.
12. Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, Levy SR, Shinnar S, DiMario F, Smith S. How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Ann Neurol*. 2006 Jul;60(1):73-9.
13. Besser, R., Gross-Selbeck, G. (Heraug.): *Epilepsiesyndrome – Therapiestrategien (Sindrome de epilepsie – strategii terapeutice)*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1996.
14. Blume, W.T., Kaibara, M.: *Atlas of Adult Electroencephalography*. Raven Press, New York 1995.
15. Blume, W.T.: *Atlas of Pediatric Electroencephalography*. Raven Press, New York 1982.
16. Bondareva IB, Jelliffe RW, Gusev EI, Guekht AB, Melikyan EG, Belousov B. Population pharmacokinetic modelling of carbamazepine in epileptic elderly patients: implications for dosage. *J Clin Pharm Ther*. 2006 Jun;31(3):211-21.
17. Booth, F., Buckley, D., Camfield, C. et al. (1998) Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. *Epilepsia*, 39, 952-9.
18. Browne, T.R., Dreifuss, F.E., Dyken, P.R. et al. (1975) Ethosuximide in the treatment of absence (petit mal) seizures. *Neurology*, 25, 515-24.
19. Bruni, J. (1998) Efficacy of topiramate. *Can J Neurol Sci*, 25: S6-7.
20. Callaghan, N., O'hare, J., O'Driscoll, D., O'Neill, B. & Daly, M. (1982) Comparative study of ethosuximide and sodium valproate in the treatment of typical absence seizures (petit mal). *Develop Med Child Neurol*, 24, 830-6.
21. Canadian Study group for Childhood Epilepsy. Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. *Epilepsia*, 39, 952-9.
22. Chadwick, D. & Turnbull, D.M. (1985) The comparative efficacy of antiepileptic drugs for partial and tonic-clonic seizures. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, 48, 1073-7.

23. Convanis, A., Gupta, A.K. & Jeavons, P.M. (1982) Sodium valproate: monotherapy and polytherapy. *Epilepsia*, 23, 693-700.
24. D. Schmidt, S.C. Schachter, *Epilepsy. Problems solving in clinical practice*. Martin Dunitz Ltd 2000, p. 489.
25. Daly, D.D., Pedley, T.A.: *Current Practice of Clinical Electroencephalography*. Raven Press, New York 1990.
26. de Silva, M., MacArdle, B. & McGowan, M. (1996) Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet*, 347, 709-13.
27. Devinsky, O., Theodore, W.H. (eds.): *Epilepsy and Behavior. Frontiers of Clinical Neuroscience*, Vol. 12, J. Wiley & Sons, New York 1991.
28. Duncan, J.S., Patsalos, P.N. & Shorvon, S.D. (1991) Effects of discontinuation of phenytoin, carbamazepine, and valproate on concomitant antiepileptic medication. *Epilepsia*, 32, 101-15.
29. Elaine Wyllie, *The treatment of Epilepsy, Principles and practice*, Philadelphia, London, 1993, p. 1238
30. Engel, J. (ed.): *Surgical Treatment of the Epilepsies*, 1st Edition, Raven Press, New York 1993.
31. *Epilepsy 2002, From Science to Patient*, Ed. I.S. Duncan, S.M. Sisodiya, J.E. Smalls, Burleigh Press Ltd, 2002, p. 458.
32. *Epileptic seizures and syndromes*, 1994, p. 67859.
33. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 4th edition, Ed. By Joseph Roger et. al. 2005, John Libbey Ltd, p. 604.
34. *Epileptologie practică*, sub redacția lui Klaus Kellermann, 1998.
35. *Farmacoterapie practică*, D. Dobrescu, ed. Medicală, București, 1989.
36. Felbamate Study group in Lennox-Gastaut Syndrome (1993) Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med*, 328, 29-33.
37. Fish, B.J.: *Spehlmann'S EEG Primer*, Amsterdam New York Oxford 1991.
38. Gartner B, Seeck M, Michel CM, Delavelle J, Lazeyras F. Patients with extratemporal lobe epilepsy do not differ from healthy subjects with respect to subcortical volumes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Apr;75(4):588-92.
39. Gekht AB, Avakian GN, Gusev EI. The current standards for the diagnosis and treatment of epilepsy in Europe *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1999;99(7):4-7.
40. Gherman D. *Neurologie și Neurochirurgie. Manual*. Chișinău. 2003.
41. Glauser, T.A. (1998) Topiramate use in pediatric patients. *Can J Neurol Sci*; 25 S8-S12.
42. Goa, K.L., Ross, S.R. & Chisp, P. (1993) Lamotrigine: a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 46, 152-76.
43. Graves, N.M., Brundage, R.C., Wen, Y. (1998) Population pharmacokinetics of carbamazepine in adults with epilepsy. *Pharmacotherapy*, 18, 273-81.
44. Heller, A.J., Stewart, J., Hughes, E. et al. (1993) Comparative efficacy and toxicity of phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, and valproate in adults and children with newly diagnosed previously untreated epilepsy: a randomized long-term trial. *Epilepsia*, 34 (Suppl. 2), 66.
45. Hopkins, A. (1995) The causes of epilepsy, the risk factors for epilepsy and the precipitation of seizures. In: *Epilepsy*, 2nd end (eds A. Hopkins, S. D. Shorvon & G. Cascino), pp.59-85. Chapman and Hall, London.
46. Ilo E Leppic, *Contemporary Diagnosis and Management of the Pacient with Epilepsy*, Pennsylvania 2001, p 224.
47. Kinsman St, L., Vining, E.P.G., Quaskey, S.A., Mellits, D. & Freeman, J.M. (1992) Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders: review of 58 cases. *Epilepsia*, 33(6), 1132-6.

48. Langtry, H.D., Gillis, J.C. & Davis, R. (1997) Topiramate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. *Drugs*, 54, 752-73.
49. Lantz G, Seeck M, Lazeyras F. Extent of preoperative abnormalities and focus lateralization predict postoperative normalization of contralateral 1H-magnetic resonance spectroscopy metabolite levels in patients with temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Sep;27(8):1766-9.
50. Laufs H, Hamandi K, Walker MC, Scott C, Smith S, Duncan JS, Lemieux L. EEG-fMRI mapping of asymmetrical delta activity in a patient with refractory epilepsy is concordant with the epileptogenic region determined by intracranial EEG. *Magn Reson Imaging*. 2006 May;24(4):367-71. Epub 2006 Mar 20.
51. Leppik, I.E., Dreifuss, F.E., Pledger, G.W. et al. (1991) Felbamate for partial seizures: results of a controlled clinical trial. *Neurology*, 41(11), 1785-9.
52. Levy, R.H., Mattson, R.H., Meldrum, B.S. (eds.): *Antiepileptic Drugs*. Raven Press, New York 1995.
53. Lüders, H.O., Noachtar, S.: *Atlas und Klassifikation der Elektroenzephalographie*. Ciba-Geigy Verlag Wehr 1994.
54. Lüders, H.O.: *Epilepsy Surgery*. Raven Press, New York 1992.
55. Malafise, A., Genton, P., Hirsch, E., Marescaux, C., Broglin, D., Bernasconi, R. (eds.): *Idiopathic Generalized Epilepsies*. J. Libbey, London 1994.
56. Mattson, R.H., Cramer, J.A., Collins, J.F. et al. (1985) Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med*, 313, 145-51.
57. Meador, K.J., & Baker, G.A. (1997) Behavioral and cognitive effects of lamotrigine. *J Child Neurol*, 12 Suppl 1: S44-7.
58. MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group (1991) Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet*, 337, 1175-80.
59. Perucca, E. (1996) The new generation of antiepileptic drugs: advantages and disadvantages. *Br J Clin Pharmacol*, 42, 531-43.
60. Popa C. *Neurologie clinică*. București. Editura națională. 1997.
61. Prilipko O, Villemure JG, Seeck M. Surgical treatment of epilepsy: another therapeutic option. *Rev Med Suisse Romande*. 2003 Jan;123(1):17-21.
62. *Prognosis of Epilepsies*, Ed. Pierra Sallon, John Libbey Eurotext, Paris, 2003 p. 327.
63. Ratsalos, P.N. & Duncan, J.S. (1993) Antiepileptic drugs: a review of clinically significant drug interactions. *Drug safety*, 9, 156-84.
64. Resor, S.R. & Resor, L.D. (1990) Chronic acetazolamide monotherapy in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*, 40, 1677-81.
65. Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P. (eds.): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 2nd Edition, J. Libbey, London 1992.
66. Rohrer JD, Smith SJ, Warren JD. Craving for music after treatment for partial epilepsy. *Epilepsia*. 2006 May;47(5):939-40. No abstract available.
67. Rosenberg, I.H. (1992) Folic acid and neural-tube defects – time for action? *N Engl J Med*, 327, 1875-6.
68. Rosenfeld, W.E. (1997) Topiramate: a review of preclinical, pharmacokinetic, and clinical data. *Clin Ther* 19, 1294-308; discussion 1523-4.
69. Rossetti AO, Perrig S, Landis T, Despland PA, Seeck M. Status epilepticus and neuronal degeneration: of circuitries and vicious circles *Rev Med Suisse*. 2006 May 3;2(64):1185-6, 1189-91. Review.
70. Rossetti AO, Villemure JG, Seeck M, Prilipko O, Despland PA, Jallon P. Current epilepsy treatment in adults *Rev Med Suisse*. 2005 May 4;1(18):1220, 1222, 1224-6. Review.
71. Sachedo, R.C., Sachedo, S.K., Walker, S.A. et al. (1996) Steady-state pharmacokine-

- tics of topiramate and carbamazepine in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsia*, 37, 774-80.
72. Sato, S., White, B.G., Penry, J.K. et al. (1982) Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. *Neurology*, 32, 157-63.
 73. Schmidt, D., Canger, R., Avanzini, G. et al. (1983) Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 46, 751-5.
 74. Schmidt, D.: *Epilepsien und epileptische Anfälle*. Thieme, Stuttgart 1993.
 75. Schorvon, S., Dreifuss, F., Fisch, D., Rhomas, D. (eds.): *The Treatment of Epilepsy*. Blackwell Science, Berlin 1996.
 76. Seeck M, Pegna AJ, Ortigue S, Spinelli L, Dessibourg CA, Delavelle J, Blanke O, Michel CM, Landis T, Villemure JG. Speech arrest with stimulation may not reliably predict language deficit after epilepsy surgery. *Neurology*. 2006 Feb 28;66(4):592-4.
 77. Seeck M, Spinelli L. Intracranial monitoring. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2004;57:485-93. Review.
 78. Sherwin, A.L., Robb, J.P. & Lechter, M. (1973) Improved control of epilepsy by monitoring plasma ethosuximide. *Arch neurol*, 28, 178-81.
 79. Shorvon, S.D. (1998) The use of clobazam, midazolam, and nitrazepam in epilepsy. *Epilepsia*, 39/ Suppl. 1, 15-23.
 80. Shorvon, S.D., Dreifuss, F., Fish, D. & Thomas, D. (eds) (1996) *The Treatment of Epilepsy*. Blackwell Science, Oxford.
 81. Shorvon, S.D.: *Status epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults*. Cambridge University Press, Cambridge 1994.
 82. Sibylle Ried, Gestrude Back, *Epilepsy Pregnancy and the child*, Managetta Blackwell Science Ltd, 1996.
 83. Simon Shorvan, *Handbook of Epilepsy treatment*, 2000, Blackwell Science Ltd, p. 248.
 84. Sperli F, Spinelli L, Pollo C, Seeck M. Contralateral smile and laughter, but no mirth, induced by electrical stimulation of the cingulate cortex. *Epilepsia*. 2006 Feb;47(2):440-3.
 85. Sperli F, Spinelli L, Seeck M, Kurian M, Michel CM, Lantz G. EEG source imaging in pediatric epilepsy surgery: a new perspective in presurgical workup. *Epilepsia*. 2006 Jun;47(6):981-90.
 86. Tanganelli, P. & Regesta, G. (1996) Vigabatrin vs. carbamazepine monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: a randomized response conditional cross-over study. *Epilepsy Res*, 25, 257-62.
 87. *The Epilepsies Seizures Syndromes and Management*, C.P. Panayiotopoulos NBN International Ltd, 2005, p. 541.
 88. UK Gabapentin Study Group (1990) Gabapentin in partial epilepsy. *Lancet*, i, 1114-17.
 89. US Gabapentin Study Group (1993) Gabapentin therapy in refractory epilepsy: a double-blind placebo-controlled parallel group study. *Neurology*, 43, 2292-8.
 90. V. Stroescu, *Farmacologie*, București, Ed. medicală, 1996.
 91. Vulliemoz S, Seeck M. An association between type 1 diabetes and idiopathic generalized epilepsy. *Ann Neurol*. 2006 Apr;59(4):728.
 92. Wallace, S.J. Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide (1998) *Epilepsy Res*, 29, 147-54.
 93. Wolf, P. (ed.): *Epileptic Seizures and Syndromes*. J. Libbey, London 1994.
 94. Wright MA, Orth M, Patsalos PN, Smith SJ, Richardson MP. Cortical excitability predicts seizures in acutely drug-reduced temporal lobe epilepsy patients. *Neurology*. 2006 Nov 14;67(9):1646-51.
 95. Wyllie, E. (ed.): *The Treatment of Epilepsy. Principles and Practice*. Lea & Febiger, Philadelphia/London 1993.
 96. *Actualități în epileptologie*, R Rogozea, ed. Medicală, București, 1998
 97. *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, V. Stroescu, Ed. Medicală, București, 1995
 98. *Tratat de neurologie*, sub redacția C. Arseni, ed. Medicală, București, 1979
 99. Д. Чавдаров, *Терапия на епилепсията*, София 2004 p. 535.

Cuprins

Cuvînt înainte	3
Clasificarea crizelor epileptice	5
Clasificarea epilepsiilor și sindroamelor epileptice.....	6
Capitolul I	8
Farmacocinetica și farmacodinamica antiepilepticelor.....	8
Parametrii farmacocinetici.....	8
Capitolul II	21
Interacțiunile medicamentoase	21
Interacțiunile farmacocinetice	21
Interacțiunile farmacodinamice	25
Capitolul III	27
Neurofarmacologia medicației antiepileptice	27
Principalele antiepileptice și mecanismul lor de acțiune	27
Capitolul IV	31
Complianța.....	31
Capitolul V	35
Medicația antiepileptică specifică.....	35
Carbamazepina.....	35
Valproatul	50
Fenitoina	68
Fenobarbitalul	77
Primidona.....	85
Ethosuximidul.....	89
Benzodiazepinele.....	98
Noile antiepileptice	104
Vigabatrina.....	104
Lamotrigina	106
Gabapentina	112
Felbamatul	114
Oxcarbazepina	116
Tiagabina	119
Topiramatul	122
Zonisamidul.....	125
Levetiracetamul.....	125
Alte antiepileptice noi	126
Capitolul VI	135
Principii generale de tratament	135
Bibliografie.....	172