



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

Δίπλωμα Μεταπτυχιακών Σπουδών στην Κλινική Φαρμακευτική

**Μελέτη της φαρμακοκινητικής της λεβετιρακετάμης
σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς**

Διπλωματική Εργασία

Απόστολος Καραγκούνης
Φαρμακοποιός

Αθήνα 2020

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

1. Μαρκαντώνη - Κυρούδη Σοφία, Καθηγήτρια Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας
(Επιβλέπουσα Διπλωματικής Εργασίας)
Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών
2. Βαλσαμή Γεωργία, Καθηγήτρια - Διευθύντρια Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας
Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών
3. Καραλής Ευάγγελος, Επίκουρος Καθηγητής Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας
Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

*Στους γονείς μου,
Χαρίλαο και Ευαγγελία*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η επιληψία αποτελεί από τις λίγες νοσολογικές οντότητες που έχουν περιγραφεί εκτενώς από αρχαιοτάτων χρόνων, η πλήρης αποσαφήνιση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της νόσου, ωστόσο, επήλθε κατά το 19^ο και 20^ο αιώνα μ.Χ., στις αρχές του οποίου πραγματοποιήθηκε και η ανακάλυψη των πρώτων αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Σήμερα, η συμβολή παγκόσμιων φορέων, όπως της ILAE, στη συστηματική κατάταξη και αποσαφήνιση του προφίλ της νόσου, καθώς και η ανακάλυψη φαρμάκων νεότερης γενιάς με συγκριτικά πλεονεκτήματα έναντι των παλαιότερων εκπροσώπων τους, έχουν βελτιώσει αισθητά το πεδίο της Θεραπευτικής της επιληψίας. Η λεβετιρακετάμη αποτελεί αντιεπιληπτικό φάρμακο νεότερης γενιάς με βέλτιστο φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ με αποτέλεσμα την ευρύτατη χρήση της στη σύγχρονη θεραπευτική. Η φαρμακοκινητική της έχει μελετηθεί εκτενώς σε πολλές κλινικές μελέτες και σε πληθώρα υπο-ομάδων του γενικού πληθυσμού, πλην όμως των ενήλικων βαρέως πασχόντων ασθενών της ΜΕΘ, για τους οποίους οι βιβλιογραφικές αναφορές είναι ελάχιστες. **Σκοπός:** Στόχος της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η διερεύνηση της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής της λεβετιρακετάμης σε ενήλικες ασθενείς της ΜΕΘ. **Μέθοδοι:** Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 14 ενήλικες ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε λεβετιρακετάμη με IV έγχυση διάρκειας 15 min και σε δόσεις των 1000 - 1500 mg qd ή bis. Η συλλογή των δειγμάτων ολικού αίματος πραγματοποιήθηκε σε συγκεκριμένα χρονικά σημεία, η κατεργασία τους με τη μέθοδο εκχύλισης στερεάς φάσης με χρήση kit και ο ποσοτικός προσδιορισμός του φαρμάκου με Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης με UV ανιχνευτή. Η επεξεργασία των δεδομένων συγκέντρωσης - χρόνου πραγματοποιήθηκε με μεθόδους μη γραμμικής φαρμακοκινητικής μοντελοποίησης μικτών επιδράσεων με χρήση του προγράμματος Monolix Suite v2019R2 (Lixoft, Orsay, France). Η περιγραφική στατιστική ανάλυση και οι έλεγχοι στατιστικής σημαντικότητας των δεδομένων κλινικής παρακολούθησης των εθελοντών πραγματοποιήθηκαν με χρήση του προγράμματος IBM SPSS Statistics, Version 25 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA). **Αποτελέσματα:** Τα δεδομένα περιγράφηκαν βέλτιστα από μονο-διαμερισματικό φαρμακοκινητικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητικής απομάκρυνσης και αναλογικό μοντέλο σφάλματος υπόλοιπης μεταβλητότητας. Οι συμμεταβλητές που ενσωματώθηκαν στο τελικό μοντέλο με στατιστική σημαντικότητα για την CI αποτέλεσαν το APACHE II σκορ ($p = 0,00 < 0,05$) με αρνητικό πρόσημο συσχέτισης και το Cockcroft - Gault eGFR ($p = 0,028 < 0,05$) με θετικό πρόσημο συσχέτισης, με αποτέλεσμα οι τιμές των πληθυσμιακών παραμέτρων του τελικού μοντέλου να διαμορφώθηκαν ως εξής: $V_d = 48,7 \text{ L}$ και $Cl = 6,87 \text{ L/h}$. Η αξιολόγηση του τελικού μοντέλου πραγματοποιήθηκε με διαγράμματα ελέγχου καλής προσαρμογής και οπτικούς ελέγχους πρόβλεψης 1000 δεδομένων με προσομοιώσεις Monte Carlo, που επιβεβαίωσαν την προγνωστική ικανότητα και ευρωστία του μοντέλου. Στατιστικά μη σημαντική διαφορά με εφαρμογή της δοκιμασίας χ^2 ανευρέθηκε μεταξύ της προφυλακτικής αγωγής με λεβετιρακετάμη και της

επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας ($p = 0,442 > 0,05$), καθώς και μεταξύ της λήψης δόσης φόρτισης και της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας ($p = 0,506 > 0,05$). Αντιθέτως, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά με εφαρμογή της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (One-Way ANOVA) μεταξύ του APACHE II σκορ και της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας ($p = 0,034 < 0,05$), καθώς και μεταξύ του Cockcroft - Gault eGFR και της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας ($p = 0,031 < 0,05$). **Συζήτηση και Συμπεράσματα:** Το τελικό πληθυσμιακό μοντέλο που βρέθηκε να περιγράφει καλύτερα τη φαρμακοκινητική της λεβετιρακετάμης στην παρούσα εργασία επιβεβαίωσε τη βιβλιογραφία και συνάδει με τα ευρήματα ποικίλων κλινικών μελετών σε άλλους πληθυσμούς. Η ενσωμάτωση των παρόντων συμμεταβλητών αποτέλεσε αξιοσημείωτο εύρημα με κλινική σημασία ως προς τη συσσώρευση της λεβετιρακετάμης σε ασθενείς της ΜΕΘ καθώς αυξάνεται η κρισιμότητα της κλινικής κατάστασής τους και μειώνεται η νεφρική τους λειτουργία. Η εύρεση στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας και του APACHE II σκορ και μεταξύ της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας και του Cockcroft - Gault eGFR επιβεβαίωσε την κλινική σημασία των μεταβλητών αυτών.

ABSTRACT

Background: Epilepsy is one of the few nosological entities that have been described extensively since ancient times, however, clarification of the pathophysiological mechanisms of the disorder occurred during the 19th and 20th century AD, with the discovery of the first antiepileptic drugs. Nowadays, the contribution of global leagues, such as the ILAE, to the systematic classification and clarification of the disease profile, as well as the discovery of newer generation drugs with comparative advantages over their predecessors, have significantly improved the therapeutic management of epilepsy. Levetiracetam is a newer generation antiepileptic drug with an optimal pharmacokinetic and pharmacodynamic profile resulting in its widespread use for the prevention of seizures in modern therapy. Its pharmacokinetics have been extensively studied in many clinical trials and in a multitude of subgroups of the general population, with the exception of adult critically ill ICU patients, for whom only a few studies have been reported in the literature. **Objective:** The aim of the present study was to investigate the population pharmacokinetics of levetiracetam in adult ICU patients. **Methods:** The study involved 14 adult patients to whom levetiracetam doses of 1000 - 1500 mg were administered, by IV infusion for 15 minutes, once or twice daily. The collection of whole blood samples was performed at specific time points. Levetiracetam blood concentrations were quantified using High Performance Liquid Chromatography with a UV detector, following sample preparation by solid phase extraction using a kit. Concentration - time data were analysed by nonlinear mixed effects modelling using the program Monolix Suite v2019R2 (Lixoft, Orsay, France). The statistical analysis of the patients' clinical data was performed using the IBM SPSS Statistics, Version 25 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA). **Results:** A single-compartment pharmacokinetic model with first-order kinetic clearance and a proportional residual variability error model optimally described the data. The covariates incorporated in the final model for which statistically significant correlations with Cl were found, were the APACHE II score ($p = 0.00 < 0.05$) which was significantly negatively correlated and the Cockcroft - Gault eGFR ($p = 0.028 < 0.05$) which was significantly positively correlated, while the values of the population parameters of the final model were: $V_d = 48.7 \text{ L}$ and $Cl = 6.87 \text{ L/h}$. The evaluation of the final model was performed with goodness-of-fit plots and visual predictive checks (VPCs) using 1000 dataset Monte Carlo simulations, which confirmed the robustness and good prediction power of the model. No significant difference was found between prophylaxis with levetiracetam and induction of epileptic activity ($p = 0.442 > 0.05$), as well as between loading dose of levetiracetam and induction of epileptic activity ($p = 0.506 > 0.05$) (Chi-square test). In contrast, a statistically significant difference was found between the APACHE II score and the induction of epileptic activity ($p = 0.034 < 0.05$), as well as between Cockcroft - Gault eGFR and induction of epileptic activity ($p = 0.031 < 0.05$) (One-Way ANOVA). **Discussion and Conclusions:** The final population model found to best describe the pharmacokinetics of levetiracetam in the present study was

consistent with that reported in the literature based on the findings of a variety of clinical studies in other populations. Out of all the covariates included in the analysis, the accumulation of levetiracetam in ICU patients with increasing severity of illness score and decreasing renal function was found to be clinically significant. Also, a statistically significant relationship was noted between the induction of epileptic activity and the APACHE II score and between the induction of epileptic activity and the Cockcroft - Gault eGFR.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Βιοφαρμακευτικής - Φαρμακοκινητικής του Τμήματος Φαρμακευτικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών σε συνεργασία με τη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Λάτσειου Κέντρου Εγκαυμάτων του Γενικού Νοσοκομείου Ελευσίνας «Θριάσιο», στο πλαίσιο του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Κλινική Φαρμακευτική» κατά τα Ακαδημαϊκά Έτη 2018 - 2020.

Οφείλω θερμές ευχαριστίες στην κα Μαρκαντώνη - Κυρούδη Σοφία, Καθηγήτρια του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής ΕΚΠΑ, Μέλος της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, Επιβλέπουσα της Διπλωματικής Εργασίας και Υπεύθυνη του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών για την ανάθεση του θέματος και την ευκαιρία που μου έδωσε να συμμετάσχω στο συγκεκριμένο ΠΜΣ στο οποίο ήρθα σε επαφή με το ενδιαφέρον αντικείμενο της Κλινικής Φαρμακευτικής. Η συμβολή της ως διδάσκουσα ήταν καθοριστική για την περάτωση των σπουδών μου και τη διαμόρφωση ενός κλινικο-κεντρικού τρόπου σκέψης, ο οποίος αποτελεί και το μεγαλύτερο εφόδιο του παρόντος Προγράμματος Σπουδών. Την ευχαριστώ, επίσης, θερμά για τον πλήρη συντονισμό της φαρμακοκινητικής μελέτης, την επίλυση τυχόν κωλυμάτων, τη συνεχή καθοδήγηση και ενθάρρυνση, τη διόρθωση της Διπλωματικής Εργασίας και την παροχή προτάσεων στην επιστημονικά ορθή συγγραφή της, καθώς και για την άριστη συνεργασία μας καθόλη τη διάρκεια των σπουδών.

Ευχαριστώ θερμά τον κο Καραλή Ευάγγελο, Επίκουρο Καθηγητή του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής ΕΚΠΑ και Μέλος της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής για την καθοριστική συμβολή του στην ολοκλήρωση και συγγραφή της Διπλωματικής Εργασίας και συγκεκριμένα για την αρωγή του στην επεξεργασία και ερμηνεία των αποτελεσμάτων των ενοτήτων της Στατιστικής Ανάλυσης και της Πληθυσμιακής Φαρμακοκινητικής Μοντελοποίησης. Τον ευχαριστώ, επίσης, θερμά ως διδάσκοντα του ΠΜΣ για τις συμβουλές του, το αμείωτο ενδιαφέρον του για την πορεία των σπουδών και την καθοδήγησή του, καθώς και για την άριστη συνεργασία μας καθόλη τη διάρκειά τους.

Ευχαριστώ θερμά την κα Βαλσαμή Γεωργία, Καθηγήτρια και Διευθύντρια του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής ΕΚΠΑ και Μέλος της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής για τη βοήθειά της στη διόρθωση και ολοκλήρωση της Διπλωματικής Εργασίας. Την ευχαριστώ, επίσης, θερμά ως διδάσκουσα του ΠΜΣ, καθώς και για τη διάθεση του εργαστηριακού χώρου εργασίας, των αναλώσιμων υλικών και των οργάνων που απαιτήθηκαν για την κατεργασία των δειγμάτων των εθελοντών πριν την ποσοτική ανάλυσή τους.

Οφείλω θερμές ευχαριστίες στον κο Μάρκου Νικόλαο, Πνευμονολόγο - Εντατικολόγο, Διευθυντή ΕΣΥ και Προϊστάμενο Διευθυντή της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Λάτσειου Κέντρου Εγκαυμάτων του Γενικού Νοσοκομείου Ελευσίνας «Θριάσιο» για την άριστη συνεργασία μας, καθώς και για την καταλυτική συμβολή

του στο συντονισμό, στην επίβλεψη και την άρτια υλοποίηση της παρούσας μελέτης στο δύσκολο και απαιτητικό περιβάλλον της ΜΕΘ.

Ευχαριστώ θερμά την κα Κουτραφούρη Διονυσία, Παθολόγο - Εντατικολόγο, Επικουρική Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Λάτσειου Κέντρου Εγκαυμάτων του Γενικού Νοσοκομείου Ελευσίνας «Θριάσιο» για την άριστη συνεργασία μας, τη συμμετοχή της στην παρούσα μελέτη και την αμέριστή βοήθειά της στην καταγραφή και διάθεση των δεδομένων των εθελοντών, καθώς και στην επίλυση τυχόν κωλυμάτων.

Ευχαριστώ, επίσης, όλο το λοιπό Ιατρικό και Νοσηλευτικό Προσωπικό της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Λάτσειου Κέντρου Εγκαυμάτων του Γενικού Νοσοκομείου Ελευσίνας «Θριάσιο» για τη συμβολή του στην υλοποίηση της παρούσας μελέτης.

Οφείλω θερμές ευχαριστίες στην κα Κουσοβίστα Ράνια, Υποψήφια Διδάκτορα του Τμήματος Μαθηματικών και Εφαρμοσμένων Μαθηματικών της Σχολής Θετικών και Τεχνολογικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Κρήτης για την εξέχουσα συμβολή της στην επεξεργασία των δεδομένων κατά την Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική Μοντελοποίηση και την κατανόηση και ορθή ερμηνεία των αποτελεσμάτων αυτής.

Ευχαριστώ θερμά την κα Παπακυριακοπούλου Εύη, Υποψήφια Διδάκτορα του Τμήματος Φαρμακευτικής ΕΚΠΑ για τη βοήθειά της κατά την κατεργασία των δειγμάτων των εθελοντών και το χρόνο της λόγω του επιβαρυσμένου προγράμματός της.

Ευχαριστώ, επίσης, θερμά όλα τα συνεργαζόμενα μέλη ΔΕΠ και προσκεκλημένους διδάσκοντες του ΠΜΣ «Κλινική Φαρμακευτική», καθώς και τους συμφοιτητές μου για την εξαιρετική συνεργασία που είχαμε καθόλη τη διάρκεια των Μεταπτυχιακών Σπουδών.

Ιδιαίτερης μνείας αξίζουν οι γονείς μου, Χαρίλαος και Ευαγγελία, καθώς και ο αδερφός μου, Κωνσταντίνος, οι οποίοι στήριξαν αυτό το εγχείρημα από την πρώτη στιγμή με προσωπική προσπάθεια και με την αμέριστη υποστήριξή τους, έτσι ώστε η έκφραση των ευχαριστιών μου να μην περιγράφεται εύκολα με λόγια. Ευχαριστώ, επίσης, τους γονείς μου για όλες τις στιγμές που ήταν παρόντες καθόλη την ακαδημαϊκή μου πορεία και τους αφιερώνω την παρούσα Διπλωματική Εργασία.

Τις ιδιαίτερες και θερμότερες ευχαριστίες αξίζουν οι φίλοι μου Κατερίνα, Χρύσα, Άννα - Μαρία, Αρτέμης και Εύη, η συμβολή των οποίων στην περάτωση των Μεταπτυχιακών Σπουδών ήταν καθοριστικής σημασίας. Αποτέλεσαν και αποτελούν πυλώνες αμέριστης ψυχολογικής υποστήριξης και συνεχείς ενθαρρυντές της προσπάθειάς μου και τους ευχαριστώ θερμότατα.

Τέλος, ευχαριστώ όλους εκείνους που δεν ονοματίζονται παραπάνω και που κατά καιρούς στήριξαν το εγχείρημά μου, ο καθένας με το δικό του τρόπο.

Απόστολος Καραγκούνης
Αθήνα 2020

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	i
ABSTRACT	iii
ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	v
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	1
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	4
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ/ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΜΒΟΛΩΝ	7
ΕΝΟΤΗΤΑ Ι: ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
Κεφάλαιο Ι.1: Ιστορικά στοιχεία επιληψίας	10
Κεφάλαιο Ι.2: Παθοφυσιολογία επιληπτικών κρίσεων και επιληψίας	14
I.2.1 Ορισμός επιληπτικής κρίσης και επιληψίας	14
I.2.2 Ταξινόμηση τύπων επιληπτικών κρίσεων και επιληψιών	17
I.2.3 Αιτιολογία επιληψιών	23
I.2.4 Status epilepticus - Ορισμός	26
I.2.5 Μοριακοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί επιληπτογένεσης	27
I.2.5.1 Εγκεφαλική κάκωση και επιληπτογένεση	28
I.2.6 Στρατηγικές θεραπευτικής αντιμετώπισης	29
Κεφάλαιο Ι.3: Ιστορική αναδρομή αντιεπιληπτικών φαρμάκων	32
Κεφάλαιο Ι.4: Therapeutic Drug Monitoring αντιεπιληπτικών φαρμάκων	34
Κεφάλαιο Ι.5: Λεβετιρακετάμη	37
I.5.1 Χημική δομή και φυσικοχημικές ιδιότητες	37
I.5.2 Φαρμακοδυναμική και μοριακός μηχανισμός δράσης	38
I.5.3 Φαρμακοκινητική σε υγιείς ενήλικες	38
I.5.3.1 Απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα	39
I.5.3.2 Κατανομή	40
I.5.3.3 Βιομετατροπή	40
I.5.3.4 Απέκκριση	41
I.5.4 Therapeutic Drug Monitoring λεβετιρακετάμης	42
I.5.5 Θεραπευτικές ενδείξεις	43
I.5.6 Δοσολογία και δοσολογικά σχήματα	45
I.5.7 Στρατηγικές χορήγησης	47
I.5.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες	47
I.5.9 Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα	49
I.5.9.1 Φαρμακοκινητικές	49

1.5.9.2 Φαρμακοδυναμικές	50
1.5.10 Αντενδείξεις	50
Κεφάλαιο 1.6: Φαρμακοκινητική της λεβητιρακετάμης σε ειδικούς πληθυσμούς	51
1.6.1 Φαρμακοκινητική σε παιδιά	51
1.6.2 Φαρμακοκινητική σε ηλικιωμένους	53
1.6.3 Φαρμακοκινητική σε ασθενείς με Ηπατική Ανεπάρκεια	54
1.6.4 Φαρμακοκινητική σε ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια	56
1.6.4.1 Φαρμακοκινητική σε ασθενείς υπό διακοπτόμενη αιμοκάθαρση	58
1.6.4.2 Φαρμακοκινητική σε ασθενείς υπό συνεχή εξωνεφρική κάθαρση	60
1.6.5 Φαρμακοκινητική σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς	63
Κεφάλαιο 1.7: Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική Μοντελοποίηση	65
1.7.1 Γενικές αρχές φαρμακοκινητικής ανάλυσης	65
1.7.2 Είδη πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης	65
1.7.3 Τμήματα ενός πληθυσμιακού φαρμακοκινητικού μοντέλου	66
1.7.4 Αξιολόγηση ενός πληθυσμιακού φαρμακοκινητικού μοντέλου	68
ΕΝΟΤΗΤΑ II: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	70
Κεφάλαιο II.1: Πρωτόκολλο Φαρμακοκινητικής Μελέτης	70
Κεφάλαιο II.2: Λήψη δειγμάτων και καταγραφή δεδομένων εθελοντών	73
Κεφάλαιο II.3: Ποσοτικός προσδιορισμός λεβητιρακετάμης σε ορό βαρέως πασχόντων ασθενών με Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης (HPLC)	74
II.3.1 Γενική περιγραφή της αναλυτικής διαδικασίας, εργαστηριακά όργανα και σκεύη	74
II.3.2 Κατεργασία δειγμάτων ορού αίματος και προετοιμασία δειγμάτων με τη μέθοδο εκχύλισης στερεάς φάσης	75
II.3.2.1 Ανασύσταση των διαλυμάτων Serum Calibrator και Serum Controls Level I & Level II	75
II.3.2.2 Προετοιμασία δειγμάτων - ροόγραμμα εργασίας	75
II.3.3 Χειρισμός και λειτουργία του συστήματος ανάλυσης	77
II.3.4 Ανάλυση με Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης (HPLC)	78
II.3.5 Εκτίμηση της αναλυτικής τεχνικής	80
Κεφάλαιο II.4: Περιγραφική Στατιστική Ανάλυση	80
Κεφάλαιο II.5: Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική Μοντελοποίηση	81
ΕΝΟΤΗΤΑ III: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	84
Κεφάλαιο III.1: Περιγραφική Στατιστική Ανάλυση και δοκιμασίες στατιστικής σημαντικότητας	84
Κεφάλαιο III.2: Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική Μοντελοποίηση	103
III.2.1 Δομικό φαρμακοκινητικό μοντέλο και στατιστικό μοντέλο σφάλματος υπόλοιπης	

μεταβλητότητας	103
III.2.1.1 Μονο-διαμερισματικό μοντέλο και μοντέλο συνδυαστικού σφάλματος	104
III.2.1.2 Μονο-διαμερισματικό μοντέλο και μοντέλο αναλογικού σφάλματος	105
III.2.1.3 Μονο-διαμερισματικό μοντέλο και μοντέλο σταθερού σφάλματος	106
III.2.1.4 Δι-διαμερισματικό μοντέλο και μοντέλο συνδυαστικού σφάλματος	107
III.2.1.5 Δι-διαμερισματικό μοντέλο και μοντέλο αναλογικού σφάλματος	108
III.2.1.6 Δι-διαμερισματικό μοντέλο και μοντέλο σταθερού σφάλματος	109
III.2.1.7 Μονο-διαμερισματικό μοντέλο με κινητική απορρόφησης πρώτης τάξης και μοντέλο αναλογικού σφάλματος	110
III.2.2 Διερεύνηση συσχέτισης των εκτιμώμενων πληθυσμιακών παραμέτρων του μοντέλου III.2.1.2	112
III.2.3 Μοντέλο συμμεταβλητών	112
III.2.4 Αξιολόγηση τελικού φαρμακοκινητικού μοντέλου	115
ΕΝΟΤΗΤΑ IV: ΣΥΖΗΤΗΣΗ/ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	122
ΕΝΟΤΗΤΑ V: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	126

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας I.2.1: Χαρακτηριστικοί εκπρόσωποι φαρμάκων με κλινική σημαντικότητα μείωσης του επιληπτικού ουδού.	25
Πίνακας I.2.2: Λειτουργικές διαστάσεις με t_1 το χρονικό σημείο στο οποίο η αγωγή του SE πρέπει να αρχίζει και t_2 το σημείο στο οποίο μακροχρόνιες επιπτώσεις πρέπει να αναμένονται (ILAE, 2015).	27
Πίνακας I.5.1: Διαλυτότητα και φυσικοχημικές ιδιότητες της λεβητιρακετάμης.	37
Πίνακας I.5.2: Φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της λεβητιρακετάμης.	42
Πίνακας I.5.3: Δοσολογικά σχήματα χορήγησης της λεβητιρακετάμης σε υγιείς ενήλικες.	46-47
Πίνακας I.5.4: Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της λεβητιρακετάμης με άλλα AEDs.	50
Πίνακας I.6.1: Διαφοροποιήσεις των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της λεβητιρακετάμης σε παιδιατρικό πληθυσμό.	53
Πίνακας I.6.2: Προτεινόμενη προσαρμογή της δόσης λεβητιρακετάμης βάσει νεφρικής λειτουργίας.	57-58
Πίνακας I.6.3: Δοσολογικά σχήματα λεβητιρακετάμης σε ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια υπό διακοπτόμενη αιμοκάθαρση.	60
Πίνακας I.6.4: Δοσολογικά σχήματα λεβητιρακετάμης σε ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια υπό CRRT.	62
Πίνακας I.6.5: Δοσολογικά σχήματα λεβητιρακετάμης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που αναπτύσσουν ARC.	64
Πίνακας I.7.1: Τύποι μοντέλων σφάλματος υπόλοιπης μεταβλητότητας και αντίστοιχοι μαθηματικοί τύποι έκφρασής τους.	67
Πίνακας II.1.1: Ταξινόμηση της οξείας νεφρικής βλάβης σε στάδια βάσει κριτηρίων κατά AKIN. Όπου sCr η κρεατινίνη ορού και η αύξηση της baseline τιμής της αντιστοιχεί σε αύξηση εντός 48 h.	73
Πίνακας II.2.1: Δεδομένα παρακολούθησης εθελοντών της μελέτης και επιμέρους κατηγοριοποίησή τους.	74
Πίνακας II.3.1: Εργαστηριακά όργανα και σκεύη της αναλυτικής διαδικασίας.	75
Πίνακας II.3.2: Παράμετροι του συστήματος HPLC για ποσοτικό προσδιορισμό λεβητιρακετάμης σε ορό βαρέως πασχόντων ασθενών.	78
Πίνακας III.1.1: Κατανομή συχνοτήτων της κατηγοριοποίησης των εθελοντών σε πληθυσμιακές υπο-ομάδες.	84
Πίνακας III.1.2: Κατανομή συχνοτήτων του δοσολογικού σχήματος της λεβητιρακετάμης.	85
Πίνακας III.1.3: Κατανομή συχνοτήτων του φύλου των εθελοντών της μελέτης.	85
Πίνακας III.1.4: Κατανομή συχνοτήτων της αιτίας χορήγησης λεβητιρακετάμης.	86
Πίνακας III.1.5: Κατανομή συχνοτήτων της παρουσίας ή μη της χρόνιας αγωγής με λεβητιρακετάμη.	86
Πίνακας III.1.6: Κατανομή συχνοτήτων της χορήγησης ή μη δόσης φόρτισης λεβητιρακετάμης.	87
Πίνακας III.1.7: Κατανομή συχνοτήτων της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας.	87
Πίνακας III.1.8: Κατανομή συχνοτήτων του τύπου της επιληπτικής κρίσης.	88
Πίνακας III.1.9: Κατανομή συχνοτήτων της παραγματοποίησης ή μη ECG.	88
Πίνακας III.1.10: Κατανομή συχνοτήτων των ενεργειών των θεραπόντων.	89
Πίνακας III.1.11: Τιμές των μέτρων κεντρικής κλίσης και των μέτρων διασποράς της ηλικίας (έτη) των εθελοντών.	90
Πίνακας III.1.12: Κατανομή συχνοτήτων της ηλικίας (έτη) των εθελοντών.	90
Πίνακας III.1.13: Τιμές των μέτρων κεντρικής κλίσης και των μέτρων διασποράς του APACHE II σκορ εισαγωγής στη ΜΕΘ των εθελοντών.	91
Πίνακας III.1.14: Κατανομή συχνοτήτων του APACHE II σκορ εισαγωγής στη ΜΕΘ των εθελοντών.	91
Πίνακας III.1.15: Τιμές των μέτρων κεντρικής κλίσης και των μέτρων διασποράς της baseline sCr (mg/dL) των εθελοντών.	92
Πίνακας III.1.16: Κατανομή συχνοτήτων της baseline sCr (mg/dL) των εθελοντών.	92
Πίνακας III.1.17: Τιμές των μέτρων κεντρικής κλίσης και των μέτρων διασποράς του Cockcroft - Gault eGFR (mL/min/1,73m ²) των εθελοντών.	93
Πίνακας III.1.18: Κατανομή συχνοτήτων του Cockcroft - Gault eGFR (mL/min/1,73m ²) των εθελοντών.	93
Πίνακας III.1.19: Κατανομή συχνοτήτων της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας μετά από προφυλακτική λήψη λεβητιρακετάμης.	94

Πίνακας III.1.20: Κατανομή συχνοτήτων της επιληπτικής δραστηριότητας συναρτήσει της αιτίας χορήγησης λεβητιρακετάμης και αντίστοιχες τιμές των κριτηρίων στατιστικής σημαντικότητας.	95
Πίνακας III.1.21: Κατανομή συχνοτήτων της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας μετά από δόση φόρτισης λεβητιρακετάμης.	96
Πίνακας III.1.22: Κατανομή συχνοτήτων της επιληπτικής δραστηριότητας συναρτήσει της δόσης φόρτισης λεβητιρακετάμης και αντίστοιχες τιμές των κριτηρίων στατιστικής σημαντικότητας.	97
Πίνακας III.1.23: Κατανομή συχνοτήτων της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας σε εθελοντές με Cockcroft - Gault eGFR ≥ 100 mL/min/1,73m ² .	98
Πίνακας III.1.24: Κατανομή συχνοτήτων του τύπου επιληπτικής κρίσης σε εθελοντές με επαγωγή επιληπτικής δραστηριότητας.	99
Πίνακας III.1.25: Κατανομή συχνοτήτων των ενεργειών των θεραπόντων στους εθελοντές με επαγωγή επιληπτικής δραστηριότητας.	100
Πίνακας III.1.26: Αποτελέσματα ελέγχου στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας και του APACHE II σκορ, καθώς και τα αποτελέσματα της Post hoc ανάλυσης. Επισημαίνονται με έντονη σκίαση οι τιμές $p < 0,05$.	101
Πίνακας III.1.27: Αποτελέσματα ελέγχου στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας και του Cockcroft - Gault eGFR, καθώς και τα αποτελέσματα της Post hoc ανάλυσης. Επισημαίνονται με έντονη σκίαση οι τιμές $p < 0,05$.	102
Πίνακας III.2.1: Εκτιμήσεις πληθυσμιακών παραμέτρων για τη λεβητιρακετάμη του μονο-διαμερισματικού μοντέλου με συνδυαστικό σφάλμα.	104
Πίνακας III.2.2: Εκτιμώμενο log-likelihood και κριτήρια πληροφόρησης για το μονο-διαμερισματικό μοντέλο με συνδυαστικό σφάλμα.	104
Πίνακας III.2.3: Εκτιμήσεις πληθυσμιακών παραμέτρων για τη λεβητιρακετάμη του μονο-διαμερισματικού μοντέλου με αναλογικό σφάλμα.	105
Πίνακας III.2.4: Εκτιμώμενο log-likelihood και κριτήρια πληροφόρησης για το μονο-διαμερισματικό μοντέλο με αναλογικό σφάλμα.	105
Πίνακας III.2.5: Εκτιμήσεις πληθυσμιακών παραμέτρων για τη λεβητιρακετάμη του μονο-διαμερισματικού μοντέλου με σταθερό σφάλμα.	106
Πίνακας III.2.6: Εκτιμώμενο log-likelihood και κριτήρια πληροφόρησης για το μονο-διαμερισματικό μοντέλο με σταθερό σφάλμα.	106
Πίνακας III.2.7: Εκτιμήσεις πληθυσμιακών παραμέτρων για τη λεβητιρακετάμη του δι-διαμερισματικού μοντέλου με συνδυαστικό σφάλμα.	107
Πίνακας III.2.8: Εκτιμώμενο log-likelihood και κριτήρια πληροφόρησης για το δι-διαμερισματικό μοντέλο με συνδυαστικό σφάλμα.	107
Πίνακας III.2.9: Εκτιμήσεις πληθυσμιακών παραμέτρων για τη λεβητιρακετάμη του δι-διαμερισματικού μοντέλου με αναλογικό σφάλμα.	108
Πίνακας III.2.10: Εκτιμώμενο log-likelihood και κριτήρια πληροφόρησης για το δι-διαμερισματικό μοντέλο με αναλογικό σφάλμα.	108
Πίνακας III.2.11: Εκτιμήσεις πληθυσμιακών παραμέτρων για τη λεβητιρακετάμη του δι-διαμερισματικού μοντέλου με σταθερό σφάλμα.	109
Πίνακας III.2.12: Εκτιμώμενο log-likelihood και κριτήρια πληροφόρησης για το δι-διαμερισματικό μοντέλο με σταθερό σφάλμα.	109
Πίνακας III.2.13: Εκτιμήσεις πληθυσμιακών παραμέτρων για τη λεβητιρακετάμη του μονο-διαμερισματικού μοντέλου με πρωτοταξική σταθερά απορρόφησης και αναλογικό σφάλμα.	110-111
Πίνακας III.2.14: Εκτιμώμενο log-likelihood και κριτήρια πληροφόρησης για το μονο-διαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική σταθερά απορρόφησης και αναλογικό σφάλμα.	111
Πίνακας III.2.15: Δοκιμασία συσχέτισης κατά Pearson ή/και ANOVA μεταξύ τυχαίας επίδρασης του φαινόμενου όγκου κατανομής V_d και των συμμεταβλητών.	112-113
Πίνακας III.2.16: Δοκιμασία συσχέτισης κατά Pearson ή/και ANOVA μεταξύ τυχαίας επίδρασης της φαινόμενης κάθαρσης Cl και των συμμεταβλητών.	113-114

Πίνακας III.2.17: Πληθυσμιακές τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων, οι συντελεστές με τους οποίους οι μεταβλητές συμμετέχουν στο μοντέλο, καθώς και οι τιμές μερικών βασικών στατιστικών κριτηρίων για το τελικό φαρμακοκινητικό μοντέλο της λεβετιρακετάμης. 114

Πίνακας III.2.18: Τιμές των αριθμητικών κριτηρίων στατιστικής σημαντικότητας και των %RSE των εκτιμώμενων πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών παραμέτρων των διαφόρων τύπων μοντέλων για τη λεβετιρακετάμη. 120

Πίνακας III.2.19: Σύγκριση των κύριων αποτελεσμάτων πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής μοντελοποίησης διαφόρων κλινικών μελετών για τη λεβετιρακετάμη. 121

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

- Σχήμα I.2.1:** Διαγραμματική απεικόνιση της λειτουργικής ταξινόμησης των επιληπτικών κρίσεων αναθεωρημένη από την International League Against Epilepsy (2017). Με πληροφορία από: Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522–30. 17
- Σχήμα I.2.2:** Διαγραμματική απεικόνιση των τριών επιπέδων διάγνωσης εκκινώντας από την ταξινόμηση του τύπου της επιληπτικής κρίσης προς περαιτέρω ταξινόμηση του τύπου της Επιληψίας έως και την τελική διάγνωση ενός Επιληπτικού Συνδρόμου (ILAE, 2017). Η διάγνωση μπορεί να σταματήσει σε οποιοδήποτε επίπεδο ταξινόμησης εφόσον τα διαθέσιμα μέσα ή οι κατάλληλες πληροφορίες δεν επιτρέπουν περαιτέρω κατηγοριοποίηση. Η εύρεση της αιτιολογίας καθώς και των πιθανών συννοσηροτήτων που προκύπτουν πρέπει να πραγματοποιείται σε κάθε επίπεδο ταξινόμησης. Με πληροφορία από: Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512–21. 21
- Σχήμα I.5.1:** Συντακτικός χημικός τύπος του μορίου της λεβετιρακετάμης. Εικόνα από <https://en.wikipedia.org/wiki/Levetiracetam>. 37
- Σχήμα II.3.1:** Διάγραμμα ροής εργασίας της προετοιμασίας των δειγμάτων για ποσοτικοποίηση. 76
- Σχήμα II.3.2:** Χρωματογράφημα μετά την έγχυση του διαλύματος ClinChek® Serum Control, Level I (order no. 15582) στο σύστημα. Η λεβετιρακετάμη παρουσιάζεται σε χρόνο συγκράτησης 2,49 min και το εσωτερικό πρότυπο σε χρόνο 4,89 min. Εικόνα από Instruction Manual ClinRep® HPLC Complete Kit for Levetiracetam (Keppra®) in Serum/Plasma v.2.2 (order no. 15500). 79
- Σχήμα II.3.3:** Χρωματογράφημα μετά την έγχυση του διαλύματος ClinChek® Serum Control, Level II (order no. 15582) στο σύστημα. Η λεβετιρακετάμη παρουσιάζεται σε χρόνο συγκράτησης 2,49 min και το εσωτερικό πρότυπο σε χρόνο 4,89 min. Εικόνα από Instruction Manual ClinRep® HPLC Complete Kit for Levetiracetam (Keppra®) in Serum/Plasma v.2.2 (order no. 15500). 79
- Σχήμα III.1.1:** Διάγραμμα τύπου πίτας της κατανομής των εθελοντών σε πληθυσμιακές υπο-ομάδες. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται ο αριθμός των εθελοντών της κάθε ομάδας. 84
- Σχήμα III.1.2:** Διάγραμμα τύπου πίτας της κατανομής του δοσολογικού σχήματος της λεβετιρακετάμης. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών που έλαβαν λεβετιρακετάμη qd και αυτών που έλαβαν λεβετιρακετάμη bid. 85
- Σχήμα III.1.3:** Διάγραμμα τύπου πίτας της κατανομής φύλου των εθελοντών. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των αρρένων και των θηλέων εθελοντών. 85
- Σχήμα III.1.4:** Διάγραμμα τύπου πίτας της αιτίας χορήγησης λεβετιρακετάμης. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών που έλαβαν λεβετιρακετάμη προφυλακτικά και αυτών που έλαβαν λεβετιρακετάμη στο πλαίσιο θεραπευτικής αγωγής. 86
- Σχήμα III.1.5:** Διάγραμμα τύπου πίτας της παρουσίας ή μη χρόνιας αγωγής με λεβετιρακετάμη. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών που λάμβαναν λεβετιρακετάμη χρονίως και αυτών που δεν λάμβαναν λεβετιρακετάμη χρονίως. 86
- Σχήμα III.1.6:** Διάγραμμα τύπου πίτας της χορήγησης ή μη δόσης φόρτισης λεβετιρακετάμης. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών που έλαβαν δόση φόρτισης λεβετιρακετάμης και αυτών που δεν έλαβαν δόση φόρτισης. 87
- Σχήμα III.1.7:** Διάγραμμα τύπου πίτας της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών που δεν εμφάνισε, πιθανώς εμφάνισε και σίγουρα εμφάνισε επιληπτική δραστηριότητα. 87
- Σχήμα III.1.8:** Διάγραμμα τύπου πίτας του τύπου της επιληπτικής κρίσης. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών που δεν εμφάνισαν κανένα επιληπτικό επεισόδιο και το ποσοστό εκείνων που εμφάνισαν τονικο-κλονικές κρίσεις, εστιακές κρίσεις, μη-ειδικούς σπασμούς και επιληπτική κρίση με κλινική υποψία χωρίς σπασμούς. 88

Σχήμα III.1.9: Διάγραμμα τύπου πίτας της πραγματοποίησης ή μη ECG. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών στους οποίους πραγματοποιήθηκε η διενέργεια ECG και εκείνων στους οποίους δεν πραγματοποιήθηκε ECG.	88
Σχήμα III.1.10: Διάγραμμα τύπου πίτας των ενεργειών των θεραπόντων. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών στους οποίους δεν πραγματοποιήθηκε καμία ενέργεια και το ποσοστό εκείνων στους οποίους πραγματοποιήθηκε αύξηση της δόσης λεβετιρακετάμης, προσθήκη δεύτερου AED στην αγωγή και ταυτόχρονη αύξηση δόσης με προσθήκη δεύτερου AED.	89
Σχήμα III.1.11: Ιστόγραμμα συχνοτήτων της ηλικίας των εθελοντών της μελέτης.	90
Σχήμα III.1.12: Ιστόγραμμα συχνοτήτων του APACHE II σκορ εισαγωγής στη ΜΕΘ των εθελοντών.	91
Σχήμα III.1.13: Ιστόγραμμα συχνοτήτων της baseline sCr (mg/dL) των εθελοντών.	92
Σχήμα III.1.14: Ιστόγραμμα συχνοτήτων του Cockcroft - Gault eGFR (mL/min/1,73m ²) των εθελοντών.	93
Σχήμα III.1.15: Διάγραμμα τύπου πίτας της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας μετά από προφυλακτική λήψη λεβετιρακετάμης. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών που δεν εμφάνισε, πιθανώς εμφάνισε και σίγουρα εμφάνισε επιληπτική δραστηριότητα.	94
Σχήμα III.1.16: Διάγραμμα τύπου μπάρας για την κατανομή της επιληπτικής δραστηριότητας συναρτήσει της αιτίας χορήγησης λεβετιρακετάμης.	95
Σχήμα III.1.17: Διάγραμμα τύπου πίτας της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας μετά από δόση φόρτισης λεβετιρακετάμης. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών που δεν εμφάνισε, πιθανώς εμφάνισε και σίγουρα εμφάνισε επιληπτική δραστηριότητα.	96
Σχήμα III.1.18: Διάγραμμα τύπου μπάρας για την κατανομή της επιληπτικής δραστηριότητας συναρτήσει της δόσης φόρτισης λεβετιρακετάμης.	97
Σχήμα III.1.19: Διάγραμμα τύπου πίτας της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας σε εθελοντές με Cockcroft - Gault eGFR ≥ 100 mL/min/1,73m ² . Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών που δεν εμφάνισε, πιθανώς εμφάνισε και σίγουρα εμφάνισε επιληπτική δραστηριότητα.	98
Σχήμα III.1.20: Διάγραμμα τύπου πίτας του τύπου της επιληπτικής κρίσης σε εθελοντές με επαγωγή επιληπτικής δραστηριότητας. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών που εμφάνισαν τονικο-κλονικές κρίσεις, εστιακές κρίσεις, μη-ειδικούς σπασμούς και επιληπτική κρίση με κλινική υποψία χωρίς σπασμούς.	99
Σχήμα III.1.21: Διάγραμμα τύπου πίτας των ενεργειών των θεραπόντων στους εθελοντές με επαγωγή επιληπτικής δραστηριότητας. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών στους οποίους πραγματοποιήθηκε αύξηση της δόσης λεβετιρακετάμης, προσθήκη δεύτερου AED στην αγωγή και ταυτόχρονη αύξηση δόσης με προσθήκη δεύτερου AED.	100
Σχήμα III.2.1: Διάγραμμα τύπου spaghetti δεδομένων συγκέντρωσης - χρόνου των εθελοντών της μελέτης.	103
Σχήμα III.2.2: Διάγραμμα τύπου spaghetti δεδομένων συγκέντρωσης - χρόνου των εθελοντών της μελέτης με ταξινόμηση φύλου.	103
Σχήμα III.2.3: Διάγραμμα τύπου spaghetti δεδομένων συγκέντρωσης - χρόνου των εθελοντών της μελέτης με ταξινόμηση ανά πληθυσμιακή υπο-ομάδα A ή D.	103
Σχήμα III.2.4: Οπτικός έλεγχος πρόβλεψης (VPC) του φαρμακοκινητικού μοντέλου III.2.1.1, χρησιμοποιώντας προσομοιώσεις Monte Carlo 1000 δεδομένων. Η διάμεσος (50 ^ο εκατοστημόριο), το 10 ^ο και το 90 ^ο εκατοστημόριο (συμπαγείς γραμμές) των παρατηρούμενων δεδομένων συγκρίνονται με το 90% διάστημα εμπιστοσύνης (περιοχές) για τη διάμεσο, το 10 ^ο και το 90 ^ο εκατοστημόριο των προσομοιωμένων δεδομένων.	104
Σχήμα III.2.5: Οπτικός έλεγχος πρόβλεψης (VPC) του φαρμακοκινητικού μοντέλου III.2.1.2, χρησιμοποιώντας προσομοιώσεις Monte Carlo 1000 δεδομένων. Η διάμεσος (50 ^ο εκατοστημόριο), το 10 ^ο και το 90 ^ο εκατοστημόριο (συμπαγείς γραμμές) των παρατηρούμενων δεδομένων συγκρίνονται με το 90% διάστημα εμπιστοσύνης (περιοχές) για τη διάμεσο, το 10 ^ο και το 90 ^ο εκατοστημόριο των προσομοιωμένων δεδομένων.	105
Σχήμα III.2.6: Οπτικός έλεγχος πρόβλεψης (VPC) του φαρμακοκινητικού μοντέλου III.2.1.3, χρησιμοποιώντας προσομοιώσεις Monte Carlo 1000 δεδομένων. Η διάμεσος (50 ^ο εκατοστημόριο), το 10 ^ο και το 90 ^ο	

εκατοστημόριο (συμπαγείς γραμμές) των παρατηρούμενων δεδομένων συγκρίνονται με το 90% διάστημα εμπιστοσύνης (περιοχές) για τη διάμεσο, το 10° και το 90° εκατοστημόριο των προσομοιωμένων δεδομένων.

106

Σχήμα III.2.7: Οπτικός έλεγχος πρόβλεψης (VPC) του φαρμακοκινητικού μοντέλου III.2.1.4, χρησιμοποιώντας προσομοιώσεις Monte Carlo 1000 δεδομένων. Η διάμεσος (50° εκατοστημόριο), το 10° και το 90° εκατοστημόριο (συμπαγείς γραμμές) των παρατηρούμενων δεδομένων συγκρίνονται με το 90% διάστημα εμπιστοσύνης (περιοχές) για τη διάμεσο, το 10° και το 90° εκατοστημόριο των προσομοιωμένων δεδομένων.

107

Σχήμα III.2.8: Οπτικός έλεγχος πρόβλεψης (VPC) του φαρμακοκινητικού μοντέλου III.2.1.5, χρησιμοποιώντας προσομοιώσεις Monte Carlo 1000 δεδομένων. Η διάμεσος (50° εκατοστημόριο), το 10° και το 90° εκατοστημόριο (συμπαγείς γραμμές) των παρατηρούμενων δεδομένων συγκρίνονται με το 90% διάστημα εμπιστοσύνης (περιοχές) για τη διάμεσο, το 10° και το 90° εκατοστημόριο των προσομοιωμένων δεδομένων.

108

Σχήμα III.2.9: Οπτικός έλεγχος πρόβλεψης (VPC) του φαρμακοκινητικού μοντέλου III.2.1.6, χρησιμοποιώντας προσομοιώσεις Monte Carlo 1000 δεδομένων. Η διάμεσος (50° εκατοστημόριο), το 10° και το 90° εκατοστημόριο (συμπαγείς γραμμές) των παρατηρούμενων δεδομένων συγκρίνονται με το 90% διάστημα εμπιστοσύνης (περιοχές) για τη διάμεσο, το 10° και το 90° εκατοστημόριο των προσομοιωμένων δεδομένων.

109

Σχήμα III.2.10: Οπτικός έλεγχος πρόβλεψης (VPC) του φαρμακοκινητικού μοντέλου III.2.1.7, χρησιμοποιώντας προσομοιώσεις Monte Carlo 1000 δεδομένων. Η διάμεσος (50° εκατοστημόριο), το 10° και το 90° εκατοστημόριο (συμπαγείς γραμμές) των παρατηρούμενων δεδομένων συγκρίνονται με το 90% διάστημα εμπιστοσύνης (περιοχές) για τη διάμεσο, το 10° και το 90° εκατοστημόριο των προσομοιωμένων δεδομένων.

111

Σχήμα III.2.11: Διάγραμμα συσχέτισης μεταξύ τυχαίων επιδράσεων των φαρμακοκινητικών παραμέτρων.

112

Σχήμα III.2.12: Το διάγραμμα συγκέντρωσης έναντι χρόνου για τη λεβητιρακετάμη παρουσιάζεται με προσομοιώσεις του τελικού μοντέλου. Για κάθε εθελοντή, τα δεδομένα παρουσιάζονται με μπλε σημεία μαζί με ατομική προσαρμογή.

115

Σχήμα III.2.13: Διάγραμμα παρατηρήσεων (OBS) έναντι προβλεπόμενων ατομικών συγκεντρώσεων (IPRED) για το τελικό φαρμακοκινητικό μοντέλο της λεβητιρακετάμης. Τα μπλε σημεία εκπροσωπούν τα δεδομένα, η συμπαγής γραμμή εκφράζει την ευθεία $y = x$ και οι διακεκομμένες γραμμές δείχνουν το 90% διάστημα πρόβλεψης.

116

Σχήμα III.2.14: Ατομικά ισοσταθμισμένα υπόλοιπα (IWRES) σε σχέση με τις τιμές των προβλεπόμενων ατομικών συγκεντρώσεων (IPRED) και χρόνου (t) για το τελικό φαρμακοκινητικό μοντέλο της λεβητιρακετάμης. Η διακεκομμένη γραμμή εκπροσωπεί την ευθεία $y = 0$ και τα μπλε σημεία τα δεδομένα.

116

Σχήμα III.2.15: Διάγραμμα των συμμεταβλητών του μοντέλου έναντι των ατομικών παραμέτρων.

117

Σχήμα III.2.16: Διάγραμμα βέλτιστου οπτικού ελέγχου πρόβλεψης (VPC) του τελικού φαρμακοκινητικού μοντέλου για τη λεβητιρακετάμη. Ο άξονας y της συγκέντρωσης εκφράζεται σε mg/L και ο άξονας x του χρόνου σε h. Οι μπλε γραμμές αναφέρονται στο 10°, 50° και 90° τεταρτημόριο των εμπειρικών δεδομένων και οι σκιασμένες περιοχές στην πρόβλεψη του 90% του διαστήματος εμπιστοσύνης γύρω από κάθε εκατοστημόριο.

117

Σχήμα III.2.17: Συνεισφορά κάθε εθελοντή στο log-likelihood, υπολογιζόμενη μέσω μεθόδων δειγματοληψίας σπουδαιότητας για το τελικό φαρμακοκινητικό μοντέλο.

118

Σχήμα III.2.18: Διάγραμμα ακολουθίας εκτιμήσεων των πληθυσμιακών παραμέτρων που υπολογίζονται μετά από κάθε επανάληψη του αλγορίθμου SAEM. Σκοπός αποτελεί ο έλεγχος της σύγκλισης του αλγορίθμου, ενώ ένας δείκτης σύγκλισης δίνει την εκτίμηση για $-2 \times \log\text{-likelihood}$ κατά τη διάρκεια των επαναλήψεων.

118

Σχήμα III.2.19: Διαγραμματική απεικόνιση των εκτιμώμενων τιμών για κάθε επανάληψη.

119

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Συντομογραφία	Επεξήγηση
WHO	World Health Organization (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας)
SUDEP	Sudden Unexpected Death in Epilepsy (Αιφνίδιος μη αναμενόμενος θάνατος στην επιληψία)
ILAE	International League Against Epilepsy (Διεθνής Ένωση Κατά της Επιληψίας)
IBE	International Bureau for Epilepsy (Διεθνές Γραφείο για την Επιληψία)
GCAE	Global Campaign Against Epilepsy (Διεθνής Εκστρατεία Κατά της Επιληψίας)
EEG	Electroencephalography (Ηλεκτρο-εγκεφλογράφημα, ΗΕΓ)
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
BECTS	Benign epilepsy with centro-temporal spikes (Καλοήθης επιληψία με κεντρο-κροταφικές αιχμές)
IGEs	Idiopathic Generalized Epilepsies (Ιδιοπαθείς Γενικευμένες Επιληψίες)
MRI	Magnetic Resonance Imaging (Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού)
CMV	Cytomegalovirus (Κυτταρομεγαλοϊός)
TKA	Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά
SE	Status epilepticus
PTS	Post-traumatic seizures (Μετατραυματικές επιληπτικές κρίσεις)
PTE	Post-traumatic epilepsy (Μετατραυματική επιληψία)
TBI	Total Brain Injury (Ολική κάκωση εγκεφάλου)
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
CBF	Cerebral blood flow (Εγκεφαλική αιματική ροή)
AEDs	Anti-epileptic Drugs (Αντιεπιληπτικά Φάρμακα)
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
ΓΕΣ	Γαστρεντερικό Σύστημα
FDA	U.S. Food and Drug Administration (Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ)
NINDS/ASP	U.S. National Institutes of Health, NIH/National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS - Anticonvulsant Screening Program, ASP
ETSP	Epilepsy Therapy Screening Program
qd	<i>quaque die</i> (Χορήγηση 1 φορά ημερησίως)
bid	<i>bis in die</i> (Χορήγηση 2 φορές ημερησίως)
tid	<i>ter in die</i> (Χορήγηση 3 φορές ημερησίως)
qid	<i>quater in die</i> (Χορήγηση 4 φορές ημερησίως)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης)
SV2A πρωτεΐνη	Synaptic vesicle protein 2A (Πρωτεΐνη συναπτικών κυστιδίων 2A)
PO	per os (Από του στόματος)
IV	Intravenous (Ενδοφλεβίως)
IM	Intramuscular (Ενδομυϊκώς)
AUC	Area-Under-the-Curve (Επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου)
IR	Immediate Release (Άμεση αποδέσμευση)
XR/ER	Extended Release (Παρατεταμένη αποδέσμευση)
ΑΕΦ	Αιματοεγκεφαλικός φραγμός
P-gp	P-glycoprotein (P-γλυκοπρωτεΐνη)

MRP	Multidrug Resistant Proteins (Πρωτεΐνες Πολυφαρμακευτικής Αντοχής)
ENY	Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό
SSRIs	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης)
GFR	Glomerular Filtration Rate (Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης)
BSA	Body Surface Area (Επιφάνεια σώματος)
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapies (Τεχνικές Συνεχούς Εξωνεφρικής Κάθαρσης)
CVVH	Continuous Venovenous Hemofiltration (Συνεχής Φλεβο-φλεβική Αιμοδιήθηση)
CVVHD	Continuous Venovenous Hemodialysis (Συνεχής Φλεβο-φλεβική Αιμοδιάλυση)
CVVHDF	Continuous Venovenous HemoDiaFiltration (Συνεχής Φλεβο-φλεβική Αιμοδιαδιήθηση)
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation (Φλεβοαρτηριακή Εξωσωματική Μεμβρανική Οξυγόνωση)
ARC	Augmented Renal Clearance (Αυξημένη Νεφρική Κάθαρση/Σπειραματική Υπερδιήθηση)
BSV	Between-subject Variability (Διατομική Μεταβλητότητα)
RE	Residual Error (Υπόλοιπη Μεταβλητότητα)
-2LL	2 log-likelihood (-2 x τιμή λογαρίθμου πιθανοφάνειας)
AIC	Akaike Information Criterion (Akaike Κριτήριο Πληροφορίας)
BIC	Bayesian Information Criterion (Bayesian Κριτήριο Πληροφορίας)
BICc	corrected Bayesian Information Criterion (διορθωμένο Bayesian Κριτήριο Πληροφορίας)
OFV	Objective Function Value
RSE	Relative Standard Error (Σχετικό Τυπικό Σφάλμα)
OBS	Observed concentrations (Παρατηρούμενες συγκεντρώσεις)
IPRED	Individual Predicted concentrations (Προβλεπόμενες Ατομικές συγκεντρώσεις)
IWRES	Individual Weighted Residuals (Ατομικά Σταθμισμένα Υπόλοιπα)
VPCs	Visual Predictive Checks (Οπτικοί Έλεγχοι Πρόβλεψης)
GCS	Glasgow Coma Scale (Κλίμακα Κώματος Γλασκώβης)
IS	Internal Standard (Εσωτερικό Πρότυπο)
UV	Ultraviolet (Υπεριώδες)
LLOD	Lower Limit of Detection (Κατώτατο Όριο Ανίχνευσης)
LLOQ	Lower Limit of Quantitation (Κατώτατο όριο Ποσοτικοποίησης)
REC	Recovery Rate (Ποσοστό Ανάκτησης)
SAEM	Stochastic Approximation Expectation-Maximization (Μεγιστοποίηση Προσέγγισης Στοχαστικής Προσδοκίας)

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΜΒΟΛΩΝ

Σύμβολο	Επεξήγηση
CI	Confidence Interval (Διάστημα Εμπιστοσύνης)
$t_{1/2}$	Χρόνος ημίσειας ζωής φαρμάκου
mmHg	Χιλιοστόμετρα στήλης Hg
C_{max}	Μέγιστη συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα
t_{max}	Χρόνος παρουσίασης της C_{max}
V_d	Volume distribution (Φαινόμενος όγκος κατανομής φαρμάκου)
V_d/F	Volume distribution (Φαινόμενος όγκος κατανομής φαρμάκου έπειτα από μη-IV χορήγηση)
Cl_{CR}	Creatinine Clearance (Κάθαρση κρεατινίνης)
Cl	Clearance (Φαινόμενη Κάθαρση φαρμάκου)
Cl/F	Clearance (Φαινόμενη Κάθαρση φαρμάκου έπειτα από PO χορήγηση)
SC	Sieving Coefficient (Συντελεστής κοσκινίσματος)
$C_{max,ss}$	Μέγιστη συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα σταθερής κατάστασης
$C_{min,ss}$	Ελάχιστη συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα σταθερής κατάστασης
V_1	Φαινόμενος όγκος κατανομής φαρμάκου στο κεντρικό διαμέρισμα
V_{ss}	Φαινόμενος όγκος κατανομής φαρμάκου σταθερής κατάστασης
sCr	Serum Creatinine (Κρεατινίνη ορού)
k_a	Σταθερά ρυθμού απορρόφησης φαρμάκου

ΕΝΟΤΗΤΑ Ι: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κεφάλαιο Ι.1: Ιστορικά στοιχεία επιληψίας

Η επιληψία αποτελεί μία από τις λίγες νευρολογικές διαταραχές που αναγνωρίζονται στην Αρχαιότητα με την αιτιολογία της να έχει εξελιχθεί από την καταβολή κακών πνευμάτων και δυσσοίωνων οιωνών σε μια οργανική νόσο του εγκεφάλου. Γεωγραφικά διαχωριζόμενες κουλτούρες έχουν, από αρχαιοτάτων χρόνων, αναγνωρίσει την ποικίλη συμπτωματολογία της επιληψίας, η οποία κυμαίνεται από σθεναρούς σπασμούς έως αυθόρμητες τοπικά εντοπιζόμενες κινήσεις.^[1] Από την πρώτη περιγραφή πριν από 4000 χρόνια, πληθώρα ατόμων από διαφορετικούς πολιτισμούς και κουλτούρες προσπάθησε να αποσαφηνίσει τα αίτια και την αντιμετώπιση της επιληψίας, οι πλέον αποτελεσματικότερες επιλογές θεραπείας, ωστόσο, κατέστησαν διαθέσιμες κατά τα μισά του 20^{ου} αιώνα.^[4]

Ο όρος «*επιληψία*» προέρχεται ετυμολογικά από το ελληνικό ρήμα «*επιλαμβάνειν*», το οποίο σημαίνει «*να καταβάλει, να κατέχει, να προσβάλλει, να θλίβει*» και χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει τόσο το εικονικό συμβάν όσο και το προσβεβλημένο άτομο κατά τη διάρκεια επιληπτικών κρίσεων, οι οποίες φαίνονταν να «*καταβάλουν*» το σώμα ή/και τις αισθήσεις.^[2]

Οι Σουμέριοι και Βαβυλώνιοι πολιτισμοί θεωρούνται ως οι πρώιμες πολιτισμικές εγκαθιδρύσεις που αναπτύσσονται στη Μεσοποταμία στις οποίες εντοπίζεται η πρώτη περιγραφή της συμπτωματολογίας επιληπτικής κρίσης.^[1] Μεταγενέστερες αναφορές σχετιζόμενες με την επιληψία μπορούν επίσης να εντοπιστούν σε αρχαία αιγυπτιακά ιατρικά κείμενα.^[3]

Στην Κλασική Ελληνική Εποχή, επικράτησε η πίστη ότι οι «*κατασχέσεις*» οφείλονται σε φυσικές αιτίες εντοπιζόμενες στον εγκέφαλο, παρά την κοινή αποκρυφιστική αντίληψη πως η επιληψία ήταν θεϊκής ή δαιμονικής προέλευσης,^[2] με αποτέλεσμα σε αυτήν να αποδοθεί «*ιερός χαρακτήρας*» και υπερφυσικά μέσα να χρησιμοποιηθούν για θεραπεία.^[1] Διάφοροι συγγραφείς έχουν αναφερθεί στην κατάσταση με πολλά διαφορετικά ονόματα, όπως σεληνιασμός, ιερή ασθένεια, Ηράκλειος ασθένεια και δαιμονισμός. Οι αρχαίοι Έλληνες θεωρούσαν την επιληψία ως «*μίασμα*» που πρόσβαλλε τη ψυχή, θεωρείτο, δηλαδή, θεϊκή τιμωρία για τους αμαρτωλούς, με αποτέλεσμα μια αύρα μυστικισμού και δεισιδαιμονίας να περιβάλλει τη νόσο.^[3] Οι επιληπτικοί ασθενείς ήταν για το λόγο αυτό κοινωνικά στιγματισμένοι. Το ίδιο ισχύει εν μέρει ακόμη και σήμερα με αποτέλεσμα να γίνονται διακρίσεις εις βάρος των ασθενών.^[1] Αναλόγως των ειδικών συμπτωμάτων της επιληπτικής κρίσης, οι Αρχαίοι Έλληνες απέδιδαν τους σπασμούς σε διαφορετικές θεότητες, όπως η Κυβέλη, ο Ποσειδώνας, ο Άρης, η Εκάτη, ο Ερμής και ο Απόλλωνας, ενώ ο χαρακτηρισμός της επιληψίας ως «*ιερή νόσος*» αντικατοπτρίζει την ασάφεια που εμπνέει η ασθένεια, επηρεάζοντας τόσο το σώμα όσο και το νου.^[3]

Η πρώτη επίσημη περιγραφή της επιληψίας ως ασθένειας αποδίδεται στον Πατέρα της Ιατρικής, τον Ιπποκράτη της Κω, στην κλασική διατριβή του «*Περί Ιερής Νόσου*». Ο Ιπποκράτης ήταν ο πρώτος που

επιχείρησε με επιστημονική προσέγγιση τη μελέτη της επιληψίας υποδεικνύοντας μια πιθανή αιτιολογία και θεραπεία της νόσου, καθώς ήταν ο πρώτος που αποδίδει την αιτιολογία της επιληψίας στην εγκεφαλική δυσλειτουργία και ο πρώτος που αμφισβήτησε τη θεϊκή της προέλευση.^[3] Υποστήριξε ότι η επιληψία προέρχεται από τον εγκέφαλο, από όπου υπερβολικό φλέγμα (phlegma) εισέρχεται στο αίμα και δεν είναι θεϊκής φύσης.^[1] Οι επιληπτικές κρίσεις οφείλονταν, κατά τον Ιπποκράτη, σε υπερχειλίση φλέγματος από τον εγκέφαλο, το οποίο κατά την είσοδό του στα αιμοφόρα αγγεία του σώματος, παρήγαγε τα συμπτώματα της κρίσης, ανάλογα με το είδος των επηρεαζόμενων οργάνων. Αυτή η παθοφυσιολογία βασίστηκε στην έννοια των τεσσάρων πνευμάτων (humors, temperaments), χολικό, αισιόδοξο, μελαγχολικό και φλεγματικό, τα οποία οφείλονταν στην κυρίαρχη επιρροή ενός εκ των τεσσάρων κύριων σωματικών υγρών (κίτρινη χολή, αίμα, μαύρη χολή και φλέγμα, αντίστοιχα). Κάθε ένα από τα πνεύματα είχε, έτσι, τις ιδιότητες που συνδέονται με κάθε μία από τις διαθέσεις του ατόμου* για παράδειγμα, το φλέγμα θεωρήθηκε ψυχρό και υγρό και σε αυτό το πλαίσιο, το φλέγμα παρήγαγε επιληπτικές κρίσεις παρεμβαίνοντας στην εγκεφαλική ροή αίματος και στην ικανότητα της αναπνοής να «καθαρίσει» τις κοιλίες του εγκεφάλου από φλέγμα.^[2] Θεωρίες, όπως η παραπάνω, αποτέλεσαν τις πρώτες προσπάθειες, ώστε η επιληψία να προσεγγιστεί με έναν επιστημονικό και ορθολογικό τρόπο, απομακρυνόμενη από το «θεϊκό χαρακτήρα» αυτής.^[2]

Ο Μεσαίωνας χαρακτηρίστηκε από ελάχιστη πρόοδο στα κλινικά ή θεωρητικά πεδία που αφορούν την επιληψία και γνώρισε την άνοδο της πιο μαγευτικής και μυστικιστικής προσέγγισης, κατά την οποία η «κατοχή» του επιληπτικού ασθενούς από υπερφυσικές δυνάμεις μπορεί να οδηγήσει σε σπασμούς ή διεγερτικές, ονειρικές καταστάσεις κατά τις οποίες οι επιληπτικοί γίνονταν αντιληπτοί είτε με θείο είτε με δαιμονικό χαρακτήρα. Η συγκεκριμένη στάση, εμπόδισε την πρόοδο της κλινικής περιγραφής, ενώ η άνοδος του Χριστιανισμού επέτρεψε επιπρόσθετες θεολογικές ερμηνείες της επιληψίας.^[2]

Κατά την Αναγέννηση, οι ιατροί ήταν πιο πρόθυμοι να συζητήσουν τις αντικρουόμενες αντιλήψεις για την επιληψία και να βασίζονται περισσότερο στην παρατήρηση παρά το δόγμα. Εντούτοις, πραγματοποιήθηκε πρόοδος, εφόσον προσεγγίσεις εξετάστηκαν με μια πιο σύγχρονη ιατρική πρακτική. Η παρουσία παρελθοντικού τραύματος αναγνωρίστηκε ευρέως ως αιτία επιληπτικών κρίσεων και υπήρξαν περιγραφές χειρουργικών διαδικασιών. Επιπλέον, αναγνωρίστηκε πως η επιληψία μπορεί να κληρονομείται ή να συνδέεται με άλλες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων της σύφιλης, του εργοτισμού και της ιλαράς.^[2] Τα συμπτώματα της επιληψίας συζητήθηκαν από ιατρούς λεπτομερώς σε εκθέσεις πολλαπλών περιστατικών. Συνολικά, η εποχή χαρακτηρίζεται από σημαντικές νέες ιδέες ως προς τα αίτια της επιληψίας που προτείνονται από μεμονωμένους στοχαστές βασιζόμενοι στο υπόβαθρο της ανάπτυξης στον τομέα της Νευροανατομίας.^[1]

Στη Νεότερη Εποχή, ξεκινώντας από το Διαφωτισμό, οι σύγχρονοι κλάδοι της Ανατομίας, της Χημείας, της Φαρμακολογίας, της Φυσικής και της Φυσιολογίας αναπτύχθηκαν. Αυτή η πρόοδος επέτρεψε τη

συσχέτιση της κλινικής παρατήρησης με γνωστές φυσιολογικές αρχές και επομένως την ανάπτυξη ορθολογικών παθοφυσιολογικών υποθέσεων σχετικά με τις επιληπτικές κρίσεις και την επιληψία.^[2]

Στις αρχές του 19^{ου} αιώνα έγιναν δεκτοί ασθενείς με επιληψία σε ειδικευμένα νοσοκομεία στην Αγγλία, στη Γερμανία και στην Αμερική. Ο Jean-Étienne Dominique Esquirol (1772 - 1840 μ.Χ.), Ψυχίατρος, περιγράφει την ορολογία που χρησιμοποιήθηκε στα νοσοκομεία του Παρισιού το 1815: *le grand mal* για σοβαρές κρίσεις με απώλεια συνείδησης και σπασμούς και *le petit mal* για ήπιες κρίσεις. Ο Louis-Florentin Calmeil (1824 μ.Χ.), Ψυχίατρος, εισήγαγε τον όρο *κρίσεις αφαίρεσης* για επιληπτικές κρίσεις χωρίς σωματικά συμπτώματα, αλλά με διανοητική σύγχυση και αδυναμία ανταπόκρισης. Ένας άλλος όρος, *état de mal*, χρησιμοποιήθηκε για τις επιληπτικές κρίσεις που λαμβάνουν χώρα αδιαλείπτως και συνεχώς - *status epilepticus* στη σημερινή ορολογία.^[1] Νέα ορολογία εισήχθη και παλαιότεροι όροι τροποποιήθηκαν ώστε να ταιριάζουν με πιο σύγχρονες απόψεις για την επιληψία. Περί τα 1800, διαπιστώθηκε ότι εστιακές επιληπτικές κρίσεις παρουσιάζουν την τάση να γίνονται γενικευμένες με τα χρόνια, προβλέποντας έτσι την έννοια του *kindling*, ένα πειραματικό μοντέλο επαγωγής επιληψίας. Ο όρος *αύρα* (*aura*) διευρύνθηκε για να συμπεριλάβει όλα τα προμηνυτικά συμπτώματα προ της κρίσης και ο όρος του *status epilepticus* βρισκόταν σε κοινή χρήση για να περιγράψει υποτροπιάζοντα επεισόδια επιληπτικών κρίσεων.^[2]

Η πρόοδος του 20^{ου} αιώνα μπορεί πραγματικά να αποδοθεί στο Βρετανό Νευρολόγο John Hughlings Jackson (1835 - 1911 μ.Χ.), ο οποίος πήρε τις πρώτες κλινικές παρατηρήσεις προηγούμενων ερευνητών και τις συγχώνευσε με νεότερα φυσιολογικά δεδομένα σε ένα πλήρες παθοφυσιολογικό μοντέλο της επιληψίας. Ο Hughlings Jackson ορθώς πίστευε ότι η επιληψία οφειλόταν σε μια παροξυσμική και υπέρμετρη εκφόρτιση νευρώνων σε μια τοπική περιοχή που θα μπορούσε μετέπειτα να επηρεάσει περισσότερες φυσιολογικές περιοχές του εγκεφάλου.^[2] Η επιληψία, επομένως, ορίστηκε ως κατάσταση που χαρακτηρίζεται από περιστασιακές, αιφνίδιες, υπέρμετρες, ταχείες και τοπικές εκφορτίσεις της φαιάς ουσίας ανάλογες με την ημιπληγία που προέρχεται από τοπικές καταστροφικές εγκεφαλικές κακώσεις. Πρωταρχική σημασία για τον ίδιο αποτέλεσε ο εντοπισμός των βλαβών για την κατανόηση του μηχανισμού των σπασμών, πρότεινε ότι οι κρίσεις μπορούν να εξαπλωθούν από ένα σημείο σε άλλα τμήματα του εγκεφάλου μέσω ανιόντων και κατιόντων ιόντων, επινόησε μια στρατηγική για την ταξινόμηση των επιληπτικών κρίσεων σύμφωνα με τον τόπο εγκατάστασης της προέλευσής τους και χαρακτήρισε το πρώτο σύμπτωμα ως «το σημαίνον σύμπτωμα». Ταξινόμησε την αιτιολογία της επιληψίας με βάση τις εγκεφαλικές κακώσεις όπως, όγκοι ή τραύμα, λειτουργική διαφοροποίηση στο νευρικό ιστό, ιδιοπαθής παθολογία του νευρικού ιστού και προκλητά αίτια και συζήτησε λεπτομερώς πώς επιληπτικές κρίσεις που εκκινούν από ένα μέρος του σώματος διαδίδονται σε άλλα μέρη, εξηγώντας το μηχανισμό της φλοιϊκής διάδοσης* αργότερα αυτές οι επιληπτικές κρίσεις ονομάστηκαν *Jacksonian επιληψία* από τον Charcot.^[1]

Το έργο του Hughlings Jackson συνεχίστηκε από τους ριζοσπάστες και οπαδούς του. Η ανακάλυψη της κινητήριου λωρίδας στο φλοιό από το Γερμανό Φυσιολόγο Gustav Fritsch (1838 - 1927 μ.Χ.) και τον Eduard

Hitzig το 1870 και το έργο του David Ferrier στο Λονδίνο σχετικά με την ανατομική περιγραφή των αγώγιμων ινών το 1873, επιβεβαίωσε τη θεωρία του Jackson για εστιακή επιληψία, όπου οι εντοπιζόμενοι σπασμοί είναι αποτέλεσμα τοπικής βλάβης του εγκεφάλου και μπορούν να εξαπλωθούν εάν η εκφόρτιση περιλαμβάνει ευρύτερη περιοχή.^[1]

Αν και η επιρροή της ιστορίας της επιληψίας είναι θετική, αρνητικές στάσεις παραμένουν μέχρι και σήμερα, οι ρίζες των οποίων εντοπίζονται στις πεποιθήσεις αρχαίων πολιτισμών. Σε υποανάπτυκτους πληθυσμούς οι υπερφυσικές αιτίες εξακολουθούν να θεωρούνται πως ευθύνονται για την πρόκληση επιληψίας, γεγονός που προάγει κοινωνικές συμπεριφορές προκατάληψης και στιγματισμού. Φαινόμενα κοινωνικού στιγματισμού και παρανοήσεις σχετικά με την επιληψία είναι πιο έντονα σε άτομα που δεν διαθέτουν σωστή πληροφόρηση και εκπαίδευση, η συστηματική παρουσία των οποίων σε βάθος χρόνου έχει αποδειχθεί ότι διαλύει τις ψευδείς πεποιθήσεις σχετικά με την επιληψία.^[1]

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization, WHO) υπολογίζει την επίπτωση της επιληψίας σήμερα στο συγκεντρωτικό ποσοστό του 61,4 ανά 100.000 άτομα-έτη (95% CI: 50,7 - 74,4) με το ποσοστό να είναι μεγαλύτερο σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος συγκριτικά με χώρες υψηλού εισοδήματος. Ο επιπολασμός της δια βίου επιληψίας είναι 7,60 (95% CI: 6,17 - 9,38) ανά 1000 άτομα και ο επιπολασμός της ενεργού επιληψίας 6,38 (95% CI: 5,57 - 7,30) ανά 1000 άτομα, με τα δύο ποσοστά να είναι αντίστοιχα μεγαλύτερα σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Άτομα με επιληψία φέρουν έως και 3 φορές υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από διάφορες αιτίες σε σχέση με το γενικό πληθυσμό με τις πλέον αποδοτέες σε επιληπτικές κρίσεις και επιληψία να αποτελούν ο αιφνίδιος μη αναμενόμενος θάνατος στην επιληψία (Sudden Unexpected Death in Epilepsy, SUDEP), το status epilepticus και οι ακούσιοι τραυματισμοί και αυτοκτονία.^[5]

Διεθνείς φορείς της ηγεσίας κατά της επιληψίας αποτελούν ο WHO, η Διεθνής Ένωση Κατά της Επιληψίας (International League Against Epilepsy, ILAE) και το Διεθνές Γραφείο για την Επιληψία (International Bureau for Epilepsy, IBE) με την εγκαθίδρυση της Διεθνούς Εκστρατείας Κατά της Επιληψίας (Global Campaign Against Epilepsy, GCAE) το 1997. Η κοινή στρατηγική της GCAE περιλάμβανε δύο παράλληλες πορείες: την ευαισθητοποίηση του κοινού και την κατανόηση της επιληψίας, καθώς και την υποστήριξη Υπουργείων Υγείας για τον εντοπισμό αναγκών και την προώθηση της εκπαίδευσης, κατάρτισης, θεραπειών, υπηρεσιών, έρευνας και πρόληψης. Ακολουθώντας αυτήν τη στρατηγική, η GCAE παρείχε ένα πλαίσιο δράσης σε παγκόσμιο, περιφερειακό και εθνικό επίπεδο για την ανάδειξη της επιληψίας.^[5]

Κεφάλαιο 1.2: Παθοφυσιολογία επιληπτικών κρίσεων και επιληψίας

1.2.1 Ορισμός επιληπτικής κρίσης και επιληψίας

Ως επιληπτική κρίση ορίζεται η παροδική εμφάνιση σημείων ή/και συμπτωμάτων εξαιτίας μη φυσιολογικής υπέρμετρης ή σύγχρονης νευρωνικής δραστηριότητας στον εγκέφαλο. Η επιληπτική κρίση αποτελεί μια απρόβλεπτη, μη φυσιολογική, αιφνίδια, μαζική, εκφόρτιση νευρώνων του εγκεφάλου που μπορεί να συνοδεύεται από διαταραχή της συνείδησης, της κινητικότητας, της αισθητικότητας, της συμπεριφοράς, των ψυχικών λειτουργιών ή συνδυασμό τους. Ο καθορισμός ενός γεγονότος πως φέρει τα χαρακτηριστικά μιας επιληπτικής κρίσης και όχι μιμητών αυτής, αποτελεί υποχρέωση του θεράποντος ιατρού.^[6]

Ο προ υπάρχων ορισμός της επιληψίας από την ILAE το 2005 όριζε την επιληψία ως διαταραχή του εγκεφάλου που χαρακτηρίζεται από τη διαρκή προδιάθεση επαγωγής επιληπτικών κρίσεων και από τις νευρολογικές, γνωσιακές, ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις αυτής της κατάστασης. Ο ορισμός της επιληψίας απαιτούσε δύο μη-προκλητές επιληπτικές κρίσεις που πραγματοποιούνται με τουλάχιστον διαφορά 24 ωρών μεταξύ τους. Η αδυναμία του συγκεκριμένου ορισμού να ανταποκριθεί στις απαιτήσεις της Θεραπευτικής σε ένα σύγχρονο κλινικό περιβάλλον, οδήγησε την Ομάδα Εργασίας της ILAE στην αναθεώρηση του ορισμού της επιληψίας το 2014 προκειμένου να διευθετήσει θέματα ορισμού της νόσου, τα οποία ο προηγούμενος ορισμός δεν προσδιόριζε πλήρως.

Η αναθεωρημένη, επομένως, έκδοση του λειτουργικού (πρακτικού) κλινικού ορισμού της επιληψίας τον Ιανουάριο 2014 κατά την ILAE^[7], αναφέρει:

Η επιληψία αποτελεί νόσο του εγκεφάλου, η οποία ορίζεται από οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις:

1. Τουλάχιστον δύο μη-προκλητές (ή αντανακλαστικές) κρίσεις που πραγματοποιούνται με χρονική απόσταση μεγαλύτερη των 24 ωρών.
2. Μία μη-προκλητή (ή αντανακλαστική) κρίση και πιθανότητα περαιτέρω κρίσεων παρόμοια με το γενικό κίνδυνο επανεμφάνισης μετά από δύο μη-προκλητές κρίσης (τουλάχιστον 60%), που πραγματοποιείται για τα επόμενα 10 έτη.
3. Διάγνωση ενός επιληπτικού συνδρόμου.

Η επιληψία θεωρείται να έχει *επιλυθεί (resolved)* για άτομα που είχαν Επιληπτικό Σύνδρομο εξαρτώμενο από ηλικία και έχουν παρέλθει την εφαρμόσιμη ηλικία ή για εκείνους που παραμένουν ελεύθεροι επιληπτικών κρίσεων για τουλάχιστον 10 έτη, χωρίς τη λήψη αντιεπιληπτικών φαρμάκων για τουλάχιστον 5 έτη.

Ο ορισμός της επιληψίας ως νόσο αποτελεί το βέλτιστο δυνατό χαρακτηρισμό εν αντιθέσει με παλαιότερες παραδοσιακές αναφορές κατά τις οποίες η επιληψία χαρακτηριζόταν ως διαταραχή ή οικογένεια διαταραχών, παρά ως νόσος, προκειμένου να δοθεί έμφαση ότι αποτελείται από πολλές διαφορετικές ασθένειες και καταστάσεις.

Επεξήγηση του όρου 1 του ορισμού^[7]

Η επιληψία υφίσταται σε ασθενή που έχει επιληπτική κρίση και ο εγκέφαλος του οποίου επιδεικνύει παθολογική και διαρκή τάση να έχει επαναλαμβανόμενες κρίσεις και αυτή η τάση μπορεί να εκληφθεί ως παθολογική μείωση του ουδού επαγωγής κρίσης, συγκρινόμενη με άτομα που δεν πάσχουν από επιληψία. Επιληπτική κρίση επαγόμενη από παροδικό παράγοντα, ο οποίος επιδρά σε έναν κατά τα άλλα φυσιολογικό εγκέφαλο με προσωρινή μείωση του επιληπτικού ουδού, δεν προσμετράται υπέρ της διάγνωσης της επιληψίας.

Ο όρος «προκλητή κρίση» μπορεί να θεωρηθεί συνώνυμος με τον «αντιδραστική κρίση» ή με τον «οξεία συμπτωματική κρίση». Ο όρος «μη-προκλητή κρίση» υποδηλώνει την απουσία προσωρινού ή αναστρέψιμου παράγοντα μείωσης του ουδού και πρόκλησης κρίσης τη δεδομένη χρονική στιγμή.

Επεξήγηση του όρου 2 του ορισμού^[7]

Η έννοια του υψηλού κινδύνου επανεμφάνισης είναι να περιβάλλει καταστάσεις στις οποίες Επαγγελματίες Υγείας διαχειρίζονται ασθενείς με υφιστάμενη επιληψία μετά από μια μη-προκλητή κρίση, λόγω υψηλού κινδύνου επανεμφάνισης. Τέτοια παραδείγματα μπορεί να αφορούν ασθενείς με μία κρίση μετά από τουλάχιστον ένα μήνα από την πρόκληση εγκεφαλικού επεισοδίου ή παιδί με μία κρίση συνδεδεμένη με δομική ή απομακρυνόμενη συμπτωματική αιτιολογία και ηλεκτρο-εγκεφαλογράφημα (HEG) (electroencephalogram, EEG) με παθολογικά τεκμήρια.

Οι κίνδυνοι επανεμφάνισης δεν είναι γνωστοί για την πληθώρα των περιστατικών, ωστόσο, αν ο θεράπων ιατρός γνωρίζει πως η κάκωση έχει δημιουργήσει διαρκή προδιάθεση για μη-προκλητές κρίσεις με ρίσκο συγκρινόμενο με αυτό των δύο μη-προκλητών κρίσεων, τότε ο συγκεκριμένος ασθενής πρέπει να θεωρείται πως έχει επιληψία. Κίνδυνο επανεμφάνισης >60% φέρουν καταστάσεις όπως εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο, λοίμωξη ΚΝΣ, ορισμένοι τύπου εγκεφαλικών κακώσεων και τραυματισμών και διάγνωση συγκεκριμένου επιληπτικού συνδρόμου. Η προστιθέμενη αξία διαφόρων ρίσκων δεν μπορεί να υπολογιστεί με εξαγωγή τύπου, εφόσον υπάρχει έλλειψη δεδομένων σε σχέση με το πως οι κίνδυνοι επανεμφάνισης μπορούν να αθροιστούν. Ο κίνδυνος επανεμφάνισης αποτελεί συνάρτηση χρόνου έτσι ώστε όσο μεγαλύτερο το χρονικό διάστημα από την τελευταία κρίση, χαμηλότερος και ο αντίστοιχος κίνδυνος.

Ο αναθεωρημένος ορισμός δε τοποθετεί όριο στο θεράποντα ιατρό να ορίσει τον κίνδυνο επανεμφάνισης σε μια συγκεκριμένη κατάσταση. Επί απουσίας σαφούς πληροφορίας για τον κίνδυνο επανεμφάνισης ή ακόμη γνώσης αυτής της πληροφορίας, ο ορισμός της επιληψίας προέρχεται με τη δεύτερη μη-προκλητή κρίση. Αντιθέτως, αν η πληροφορία είναι διαθέσιμη ώστε να υποδείξει ότι ο κίνδυνος για δεύτερη κρίση υπερβαίνει το όριο του 60%, τότε η επιληψία πρέπει να θεωρείται παρούσα.

Επεξήγηση του όρου 3 του ορισμού^[7]

Η ύπαρξη ενδείξεων για επιληπτικό σύνδρομο καθιστά την επιληψία παρούσα, ακόμη και αν το ρίσκο μεταγενέστερων κρίσεων είναι χαμηλό. Πρόκειται για την περίπτωση της καλοήθους επιληψίας με κεντρο-κροταφικές αιχμές (benign epilepsy with centro-temporal spikes, BECTS).

Η διάγνωση της επιληψίας μετά από μία μη-προκλητή κρίση και υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισης μπορεί να οδηγήσει σε έναρξη ή μη φαρμακευτικής αγωγής. Ο αναθεωρημένος κλινικός ορισμός υποβοηθάει θεράποντες ιατρούς προς έναρξη φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενή με υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισης μετά από μια μη-προκλητή κρίση.^[7]

Το χρονικό περιθώριο μεταξύ δύο μη-προκλητών επιληπτικών κρίσεων που σε συνδυασμό ισοδυναμούν με επιληψία υπόκειται γενικά σε αβεβαιότητα και κρίσεις που συνδυάζονται χρονικά σε λιγότερο από 24 ώρες φέρουν ρίσκο για μεταγενέστερες κρίσεις που ισούται με το ρίσκο μιας μόνο κρίσης και ως εκ τούτου λαμβάνονται ως μία επιληπτική κρίση. Ο ορισμός της επιληψίας δεν ορίζει μέγιστο χρονικό όριο για τη δεύτερη μη-προκλητή επιληπτική κρίση για τον προσδιορισμό της έναρξης της επιληψίας. Επομένως, επιληψία μπορεί να θεωρηθεί η ύπαρξη μη-προκλητής επιληπτικής κρίσης στην ηλικία του 1 έτους και στην ηλικία των 80 ετών* κατάσταση γνωστή και ως oligo-επιληψία.^[7]

Η έλλειψη επιληπτικών κρίσεων για μεγάλα χρονικά μεσοδιαστήματα μπορεί να προέλθει από διάφορες υποκείμενες καταστάσεις και θεραπείες. Μια μη φυσιολογική τάση προς επαγωγή μη-προκλητών επιληπτικών κρίσεων μπορεί να παραμείνει, αν και αυτές ελέγχονται με κατάλληλη αγωγή. Η ιατρική βιβλιογραφία χρησιμοποιεί τον όρο «απαλλαγή» για να υποδηλώσει την προσωρινή αδράνεια μιας νόσου, όρος μη ευκόλως κατανοητός από το κοινό, ενώ η απαλλαγή δεν υποδηλώνει την απουσία της επιληψίας. Ο όρος «θεραπεία» υποδηλώνει ρίσκο για μελλοντικές επιληπτικές κρίσεις όχι μεγαλύτερο από τη βασική γραμμή (baseline) του υγιούς πληθυσμού, αλλά με το θετικό ιστορικό επιληψίας τόσο χαμηλός κίνδυνος δεν μπορεί να επιτευχθεί. Λόγω των παραπάνω, υιοθετήθηκε ο όρος «επίλυση» (resolved), ο οποίος υποδηλώνει ότι το άτομο δεν έχει πλέον επιληψία, δεν εγγυάται ωστόσο ότι δεν θα επιστρέψει, εφόσον ο κίνδυνος επανεμφάνισης εξαρτάται από τον τύπο επιληψίας, την ηλικία, το σύνδρομο, την αιτιολογία, την αγωγή και άλλους παράγοντες. Τέλος, ο κίνδυνος επανεμφάνισης κρίσεων μετά από μη-προκλητή κρίση, μειώνεται με την πάροδο του χρόνου, ωστόσο, όπως προαναφέρθηκε, δεν ισούται ποτέ με αυτόν υγιών ατόμων που δεν είχαν ποτέ καμία προηγούμενη κρίση, ενώ αξίζει να αναφερθεί πως μετά από μια μη-προκλητή κρίση, 85% με 90% εκείνων παρουσίασαν δεύτερη κρίση εντός 2 ετών. Τα παραπάνω συνηγορούν υπέρ της επίλυσης της επιληψίας όπως παρουσιάζεται στο νέο λειτουργικό (κλινικό) ορισμό.^[7]

Η αναθεώρηση του ορισμού της επιληψίας μπορεί να επιφέρει θετικά αποτελέσματα ως προς την ευαισθητοποίηση θεραπόντων ιατρών ως προς την προσοχή για τον κίνδυνο επανεμφάνισής μετά από μία μη-προκλητή κρίση, καθώς και ως προς την έναρξη αγωγής μετά από κάποιες αρχικές μη-προκλητές κρίσεις.

Αυτό οφείλει να εξατομικευθεί, εφόσον η διάγνωση της επιληψίας δεν απαιτεί συγχρόνως και τη συνταγογράφηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων και η αγωγή πρέπει να τεκμηριωθεί σε μερικούς ασθενείς για τους οποίους οριστική διάγνωση για επιληψία δεν έχει εξαχθεί.^[7]

1.2.2 Ταξινόμηση επιληπτικών κρίσεων και επιληψίας

Ταξινόμηση επιληπτικών κρίσεων^[6]

Ο ορισμός της επιληπτικής κρίσης οδηγεί στο επόμενο βήμα που αποτελεί η ταξινόμηση των επιληπτικών κρίσεων, λειτουργώντας ως δομικός λίθος της τελικής ταξινόμησης των μορφών επιληψίας. Ως τύπος επιληπτικής κρίσης ορίζεται η χρήσιμη ομαδοποίηση χαρακτηριστικών των κρίσεων για σκοπούς επικοινωνίας στην κλινική θεραπευτική, τη διδασκαλία και την έρευνα.

Η σύγχρονη επιστημονική έρευνα στον τομέα της νόσου έχει οδηγήσει στη διαφοροποίηση του τρόπου αντίληψης των εμπλεκόμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών και έχει αναδείξει την επιληψία ως ασθένεια δικτύου και όχι μόνο σύμπτωμα τοπικών εγκεφαλικών ανωμαλιών. Από δικτυακής πλευράς, οι επιληπτικές κρίσεις μπορούν να εγερθούν από τα νεοφλοιώδη, θάλαμοφλοιώδη, λιμβικά και τα δίκτυα του εγκεφαλικού στελέχους. Βάσει των παραπάνω και λαμβάνοντας υπόψιν τους στόχους για κοινό πλαίσιο επικοινωνίας στην κλινική πράξη και για πλήρη κατανόηση της ταξινόμησης των επιληπτικών κρίσεων από το ευρύ κοινό, η αναθεωρημένη ταξινόμηση των επιληπτικών κρίσεων από την ILAE το 2017, παρουσιάζεται ακολούθως (Σχήμα 1.2.1).

Εστιακές κρίσεις		Γενικευμένες κρίσεις	Άγνωστες κρίσεις
Διατήρηση επιπέδου συνείδησης	Προσβολή επιπέδου συνείδησης	Κινητικές κρίσεις	Κινητικές κρίσεις
Κινητικά συμπτώματα κατά την έναρξη		Τονικο-κλονικές	Τονικο-κλονικές
Αυτοματισμοί		Κλονικές	Επιληπτικοί σπασμοί
Ατονικές		Τονικές	Μη κινητικές κρίσεις
Επιληπτικοί σπασμοί		Μυοκλονικές	Σύλληψη συμπεριφοράς
Κλονικές		Μυοκλονικο-τονικο-κλονικές	
Υπερκινητικές		Μυοκλονικο-ατονικές	Μη ταξινομήσιμες κρίσεις
Μυοκλονικές		Ατονικές	
Τονικές		Επιληπτικοί σπασμοί	
Μη κινητικά συμπτώματα κατά την έναρξη		Μη κινητικές (αφαιρετικές) κρίσεις	
Αυτόνομες		Τυπικές	
Σύλληψη συμπεριφοράς		Άτυπες	
Γνωσιακές		Μυοκλονικές	
Συναισθηματικές		Μυοκλονία βλεφάρου οφθαλμού	
Αισθητικές			
Εστιακή έως διμερής τονικο-κλονική κρίση			

Σχήμα 1.2.1: Διαγραμματική απεικόνιση της λειτουργικής ταξινόμησης των επιληπτικών κρίσεων αναθεωρημένη από την International League Against Epilepsy (2017). Με πληροφορία από: Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017 Apr;58(4):522–30.

Το διάγραμμα ταξινόμησης είναι κιονοειδές (columnar), αλλά όχι ιεραρχικό με την ταξινόμηση του τύπου επιληπτικής κρίσης να αρχίζει με τον καθορισμό του εάν οι αρχικές εκδηλώσεις της κρίσης είναι εστιακές ή γενικευμένες.

Όσον αφορά τις εστιακές κρίσεις, το επίπεδο αντίληψης (awareness) μπορεί προαιρετικά να συμπεριληφθεί στον τύπο επιληπτικής κρίσης. Το επίπεδο αντίληψης είναι μόνο ένα από τα δυνητικώς σημαντικά χαρακτηριστικά της κρίσης, είναι, ωστόσο, επαρκούς πρακτικής σημαντικότητας ώστε να δικαιολογείται η χρήση του ως χαρακτηριστικό ταξινόμησης των κρίσεων. Η διατήρηση του επιπέδου αντίληψης από τον ασθενή σημαίνει πως αντιλαμβάνεται τον εαυτό του και το περιβάλλον κατά τη διάρκεια της κρίσης, ακόμη και αν είναι ακίνητος, και όχι την κρίση αυτή καθαυτή. Αυτό συνεπάγεται ότι το άτομο που έπαθε μια κρίση μπορεί αργότερα να ανακαλέσει και να επιβεβαιώσει πως είχε διατήρηση του επιπέδου αντίληψης. Μία εστιακή κρίση με διατήρηση της αντίληψης, με ή χωρίς επακόλουθα ταξινομικά χαρακτηριστικά, ανταποκρίνεται στον παλαιότερο όρο «απλή μερική κρίση», ενώ μία εστιακή κρίση με μειωμένη αντίληψη, με ή χωρίς επακόλουθα ταξινομικά χαρακτηριστικά, ανταποκρίνεται στον παλαιότερο όρο «σύνθετη μερική κρίση». Επιπροσθέτως, η παρουσία της μείωσης της αντίληψης σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή της κρίσης την καθιστά ως εστιακή με μείωση του επιπέδου αντίληψης.

Η ανταπόκριση (responsiveness) δεν εξετάζεται κατά τις επιληπτικές κρίσεις, διότι δεν ισούται με την αντίληψη ή τη συνείδηση/επίγνωση, εφόσον πολλοί ασθενείς είναι ακινητοποιημένοι και κατά επέκταση μη ανταποκρινόμενοι κατά την κρίση, αλλά ικανοί να παρατηρούν και να ανακαλούν το περιβάλλον, δηλαδή με διατηρημένο επίπεδο αντίληψης.

Ακολούθως, οι εστιακές κρίσεις υποδιαιρούνται περαιτέρω σε αυτές με κινητικά ή μη σημεία και συμπτώματα κατά την έναρξη. Αν τόσο τα κινητικά όσο και τα μη κινητικά σημεία είναι παρόντα κατά την έναρξη της κρίσης, τα κινητικά επικρατούν των μη κινητικών, με εξαίρεση τις περιπτώσεις όπου τα μη κινητικά σημεία είναι προεξέχοντα. Επομένως, ο περαιτέρω διαχωρισμός των εστιακών κρίσεων με διατήρηση ή μείωση του επιπέδου αντίληψης μπορεί να πραγματοποιηθεί βάσει των δύο αυτών ομάδων συμπτωμάτων. Σε κάθε κατηγορία συμπτωμάτων (κινητικά ή μη κινητικά) επικρατές θεωρείται εκείνο το σύμπτωμα που εμφανίζεται πρώτο κατά την επιληπτική κρίση.

Οι ατονικές κρίσεις και οι επιληπτικοί σπασμοί δε φέρουν προσδιορισμένο επίπεδο αντίληψης. Οι γνωστικές κρίσεις υποδηλώνουν διαταραχές της ικανότητας ομιλίας ή άλλων γνωστικών πεδίων ή θετικών χαρακτηριστικών όπως déjà vu, παραισθήσεις, ψευδαισθήσεις ή αντιληπτικές παραμορφώσεις. Συναισθηματικές κρίσεις περιλαμβάνουν άγχος, φόβο, χαρά, άλλα συναισθήματα ή εμφάνιση επίδρασης χωρίς υποκείμενα συναισθήματα.

Η ταξινόμηση και κατά επέκταση ονοματολογία μιας εστιακής κρίσης μπορεί να παραλείψει το χαρακτηρισμό σχετιζόμενο με το επίπεδο αντίληψης, συνεχίζοντας με τα κινητικά ή μη συμπτώματα, εφόσον η πληροφορία για το επίπεδο αντίληψης του ασθενή δεν είναι γνωστή. Επομένως, η ταξινόμηση μπορεί να

ολοκληρωθεί σε οποιοδήποτε επίπεδο, αν και η προσθήκη επιπρόσθετων ταξινομικών χαρακτηριστικών ενθαρρύνεται.

Η κατηγοριοποίηση των εστιακών κρίσεων βάσει του επιπέδου αντίληψης φέρει συμπεριφορικό χαρακτήρα, ενώ βάσει των συμπτωμάτων έχει περισσότερο ανατομική βάση. Και οι δύο τρόποι ταξινόμησης είναι διαθέσιμοι και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό.

Ο τύπος κρίσης «εστιακή έως διμερής τονικο-κλονική» (focal to bilateral tonic-clonic) αποτελεί ειδικό τύπο κρίσης ανταποκρινόμενος στον παλαιότερο όρο «μερική έναρξη με δευτεροπαθή γενίκευση» του 1981. Ο όρος αυτός αντικατοπτρίζει ένα μοτίβο διάδοσης μιας κρίσης παρά έναν ενιαίο τύπο κρίσης, αποτελεί ωστόσο συχνή και σημαντική παρουσίαση σε κλινικό επίπεδο ώστε και χρησιμοποιήθηκε ξεχωριστός τύπος ταξινόμησης.

Οι γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις διακρίνονται σε κινητικές και μη κινητικές (αφαιρετικές) κρίσεις, αν και ορισμένες φορές είναι ασυμμετρικές ως προς την εκδήλωσή τους, δυσχεραίνοντας το διαχωρισμό τους από τις εστιακές κρίσεις. Το επίπεδο αντίληψης δεν είναι ταξινομικό χαρακτηριστικό των γενικευμένων κρίσεων, εφόσον η πλειοψηφία αυτών παρουσιάζεται με μειωμένο επίπεδο αντίληψης ή πλήρη απώλεια συνείδησης. Τόσο το επίπεδο αντίληψης και η συνείδηση, ωστόσο, μπορούν μερικώς να διατηρούνται σε μια γενικευμένη επιληπτική κρίση. Οι αφαιρετικές κρίσεις είναι άτυπες λόγω αργής έναρξης ή τερματισμού ή αξιοσημείωτων αλλαγών στον τόνο που υποστηρίζονται από άτυπη, αργή, γενικευμένη αιχμή και κύμα στο ΗΕΓ.

Επιληπτικές κρίσεις με άγνωστο σημείο έναρξης μπορούν να κατηγοριοποιηθούν περαιτέρω σε άγνωστες κρίσεις με κινητικά ή μη συμπτώματα, όπως φαίνεται στο Σχήμα 2.1. Η αδυναμία ταξινόμησης του τύπου μιας επιληπτικής κρίσης είτε λόγω έλλειψης πληροφοριών είτε λόγω της ασυνήθους φύσης της κρίσης την καθιστά ως μη ταξινομήσιμη (unclassified), αν και αποτελεί ειδική περίπτωση. Δυνατότητα μετέπειτα ταξινόμησης μιας μη ταξινομήσιμης επιληπτικής κρίσης ή μιας κρίσης με άγνωστο σημείο έναρξης σε εστιακή ή γενικευμένη κρίση καθίσταται δυνατή εφόσον υπάρχουν τα αντίστοιχα στοιχεία που συνηγορούν υπέρ της ταξινόμησης.

Οι βασικές διαφορές της λειτουργικής ταξινόμησης των τύπων επιληπτικών κρίσεων του 2017 με την προγενέστερη ταξινόμηση του 1981, είναι:

1. Αλλαγή του όρου «μερική» σε «εστιακή».
2. Ορισμένοι τύπου επιληπτικών κρίσεων μπορεί να είναι εστιακής, γενικευμένης ή αγνώστου σημείου έναρξης.
3. Κρίσεις με άγνωστο σημείο έναρξης μπορεί να έχουν χαρακτηριστικά τα οποία ταξινομούνται.
4. Το επίπεδο αντίληψης χρησιμοποιείται ως ταξινομικό χαρακτηριστικό των εστιακών κρίσεων.
5. Οι όροι δυσγνωστική, απλή μερική, σύνθετη μερική, ψυχική και δευτεροπαθώς γενικευμένη, καταργούνται.

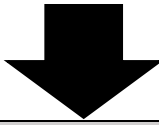

6. Νέοι τύποι εστιακών κρίσεων περιλαμβάνουν αυτοματισμούς, αυτονομικές, συμπεριφορικές συλλήψεις, γνωστικές, συναισθηματικές, υπερκινητικές, αισθητικές και εστιακές έως διμερείς τονικο-κλονικές κρίσεις. Ατονικές, κλονικές, επιληπτικοί σπασμοί, μυοκλονικές και τονικές κρίσεις μπορεί να είναι είτε εστιακές είτε γενικευμένες.
7. Νέοι τύποι γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων αποτελούν η αφαίρεση με μυοκλονία βλεφάρου, η μυοκλονική αφαίρεση, η μυοκονο-τονικο-κλονική, η μυοκλονο-ατονική και οι επιληπτικοί σπασμοί.

Ταξινόμηση τύπων επιληψιών^[8]

Η κατηγοριοποίηση των τύπων επιληψιών εξυπηρετεί πληθώρα σκοπών όπως η δημιουργία πλαισίου κατανόησης του τύπου επιληψίας από την οποία πάσχει ο ασθενής, οι λοιποί τύποι επιληψίας που μπορούν να προκληθούν, τα πιθανά πυροδοτήματα των κρίσεων και η πρόγνωσή τους. Η ταξινόμηση επίσης παρέχει πληροφορίες για το ρίσκο συννοσηροτήτων όπως δυσκολίες μάθησης, διανοητική ανικανότητα, ψυχιατρικά χαρακτηριστικά όπως διαταραχή του φάσματος του αυτισμού και κίνδυνο θνησιμότητας όπως αιφνίδιος και μη αναμενόμενος θάνατος στην επιληψία (SUDEP), ενώ επιπλέον η ταξινόμηση συνήθως προσανατολίζει την επιλογή αντιεπιληπτικής θεραπείας.

Η ταξινόμηση της επιληψίας αρχίζει με την κατηγοριοποίηση του τύπου της επιληπτικής κρίσης, στην πορεία ανευρίσκεται ο τύπος επιληψίας και σε πολλές περιπτώσεις η διαδικασία μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση ενός συγκεκριμένου επιληπτικού συνδρόμου. Αντιστοίχως, η ανεύρεση της αιτίας της επιληψίας πρέπει να πραγματοποιείται σε κάθε επίπεδο της διαγνωστικής πορείας, καθώς η ταξινόμηση του τύπου της επιληπτικής κρίσης ή του τύπου της επιληψίας λαμβάνει υπόψιν συνδυασμό δεδομένων που προέρχονται από ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα και νευροαπεικονιστικές μελέτες και την υποκείμενη αιτιολογία της επιληψίας.

Η αναθεωρημένη ταξινόμηση των επιληψιών αποτελεί μια πολυδιάστατη κατηγοριοποίηση δίνοντας τη δυνατότητα χρήσης σε ποικίλα κλινικά περιβάλλοντα. Αυτό βασίζεται στη διαφοροποίηση των πόρων και των υποδομών ανά τον κόσμο με αποτέλεσμα διαφορετικά επίπεδα ταξινόμησης να είναι δυνατά, αν και όπου είναι εφικτό η πλήρης κατηγοριοποίηση και στα τρία επίπεδα μαζί με την ανεύρεση της αιτιολογίας πρόκλησης θα πρέπει να επιδιώκεται. Η αναθεωρημένη ταξινόμηση των επιληψιών κατά την ILAE, παρουσιάζεται στο σχήμα που ακολουθεί (Σχήμα 1.2.2).

Συννοσηρότητες	Τύποι επιληπτικών κρίσεων			Αιτιολογία
	Εστιακές	Γενικευμένες	Άγνωστες	
				
	Τύποι Επιληψιών			
Εστιακή	Γενικευμένη	Συνδυασμένη Γενικευμένη και Εστιακή	Άγνωστη	
				
Επιληπτικά Σύνδρομα				

Σχήμα 1.2.2: Διαγραμματική απεικόνιση των τριών επιπέδων διάγνωσης εκκινώντας από την ταξινόμηση του τύπου της επιληπτικής κρίσης προς περαιτέρω ταξινόμηση του τύπου της Επιληψίας έως και την τελική διάγνωση ενός Επιληπτικού Συνδρόμου (ILAE, 2017). Η διάγνωση μπορεί να σταματήσει σε οποιοδήποτε επίπεδο ταξινόμησης εφόσον τα διαθέσιμα μέσα ή οι κατάλληλες πληροφορίες δεν επιτρέπουν περαιτέρω κατηγοριοποίηση. Η εύρεση της αιτιολογίας καθώς και των πιθανών συννοσηροτήτων που προκύπτουν πρέπει να πραγματοποιείται σε κάθε επίπεδο ταξινόμησης. Με πληροφορία από: Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512–21.

Όπως έχει αναφερθεί προηγουμένως, η ταξινόμηση του τύπου της επιληπτικής κρίσης αποτελεί το πρώτο επίπεδο κατηγοριοποίησης και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι και το μέγιστο δυνατό επίπεδο διάγνωσης, καθώς μπορεί να υφίσταται αδυναμία πρόσβασης σε ΗΕΓ, βίντεο και απεικονιστικές τεχνικές ή ανεπάρκεια κατάλληλων πληροφοριών για πλήρη διάγνωση.

Επόμενο βήμα αποτελεί η ανεύρεση του τύπου επιληψίας δεδομένου ότι ο ασθενής έχει διαγνωσθεί με επιληψία βάσει του λειτουργικού (πρακτικού) κλινικού ορισμού της επιληψίας κατά την ILAE (2014). Στην αναθεωρημένη ταξινόμηση των επιληψιών περιλαμβάνονται τέσσερις διαφορετικοί τύποι επιληψίας:

1. Εστιακή Επιληψία
Υποομάδα Αυτοπεριοριζόμενων Εστιακών Επιληψιών
2. Γενικευμένη Επιληψία
Υποομάδα Ιδιοπαθών Γενικευμένων Επιληψιών (Idiopathic Generalized Epilepsies, IGEs)
3. Συνδυασμένη Γενικευμένη και Εστιακή Επιληψία
4. Άγνωστη Επιληψία

Η διάγνωση Εστιακής Επιληψίας περιλαμβάνει μονο-εστιακές και πολύ-εστιακές διαταραχές και κρίσεις που αφορούν το ένα ημισφαίριο του εγκεφάλου, όπου το ενδο-επιληπτικό ΗΕΓ τυπικά παρουσιάζει εστιακές επιλεπτόφορες εκφορτίσεις με τη διάγνωση να πραγματοποιείται σε κλινικό έδαφος υποστηριζόμενη από

τα παραπάνω ευρήματα. Τυπικές κατηγορίες επιληπτικών κρίσεων που περιλαμβάνονται, αποτελούν οι εστιακές με διατήρηση του επιπέδου αντίληψης, οι εστιακές με μείωση του επιπέδου αντίληψης, οι εστιακές κινητικές, οι εστιακές κινητικές και οι εστιακές έως διμερείς τονικο-κλονικές.

Όσον αφορά την υποομάδα των Αυτοπεριοριζόμενων Εστιακών Επιληψιών, οι περισσότερες από αυτές ξεκινούν κατά την παιδική ηλικία με την πιο συχνή να αποτελεί η αυτοπεριοριζόμενη επιληψία με κεντρο-κροταφικές αιχμές, γνωστή και ως Ρολάνδειος Επιληψία ή με τον παλαιότερο όρο της καλοήθους επιληψίας με κεντρο-κροταφικές αιχμές (BECTS). Άλλες επιληψίες αυτού του τύπου αποτελούν η αυτοπεριοριζόμενη ινιακή επιληψία της παιδικής ηλικίας με την πρώιμη έναρξη να έχει περιγραφεί από τον Παναγιωτόπουλο και την καθυστερημένη έναρξη από τον Gastaut, όπως και άλλες αυτοπεριοριζόμενες επιληψίες του μετωπιαίου, κροταφικού και πλευρικού λοβού με ορισμένες να ξεκινούν στην εφηβεία ακόμη και την ενήλικη ζωή.

Η διάγνωση Γενικευμένης Επιληψίας περιλαμβάνει τυπικά γενικευμένη αιχμοειδή κυματική δραστηριότητα στο ΗΕΓ και η διάγνωση, ομοίως, πραγματοποιείται σε κλινικό έδαφος υποστηριζόμενη από τα παραπάνω ευρήματα. Τυπικές κατηγορίες επιληπτικών κρίσεων που περιλαμβάνονται, αποτελούν οι αφαιρετικές, μυοκλονικές, ατονικές, τονικές και τονικο-κλονικές.

Η υποομάδα των Ιδιοπαθών Γενικευμένων Επιληψιών (IGEs) περιλαμβάνουν τέσσερα καλώς εδραιωμένα επιληπτικά σύνδρομα με εκτεταμένη μελέτη του χαρακτήρα της κληρονομικότητάς τους μεταξύ διδύμων και οικογενειών. Αυτά είναι:

- ❖ Παιδική Αφαιρετική Επιληψία
- ❖ Νεανική Αφαιρετική Επιληψία
- ❖ Νεανική Μυοκλονική Επιληψία
- ❖ Γενικευμένες Τονικο-κλονικές Μονές Κρίσεις (παλιός όρος Γενικευμένες Τονικο-κλονικές Κρίσεις κατά την Αφύπνιση)

Η νέα κατηγορία των Συνδυασμένων Γενικευμένων και Εστιακών Επιληψιών υφίσταται, καθώς υπάρχουν ασθενείς που φέρουν τόσο γενικευμένες όσο και εστιακές κρίσεις. Το ενδο-επιληπτικό ΗΕΓ μπορεί να παρουσιάζει εστιακές επιλεπτόφορμες εκφορτίσεις και γενικευμένη αιχμοειδή κυματική δραστηριότητα, η διάγνωση, όπως παραπάνω, πραγματοποιείται σε κλινικό έδαφος υποστηριζόμενη από τα παραπάνω ευρήματα. Συχνά παραδείγματα στα οποία συνυπάρχουν και οι δύο τύποι κρίσεων αποτελούν το Σύνδρομο Dravet και το Σύνδρομο Lennox-Gastaut.

Στην κατηγορία της Άγνωστης Επιληψίας υπάγονται όλες εκείνες οι μορφές επιληψίας οι οποίες δεν κατατάσσονται στις υπόλοιπες κατηγορίες λόγω έλλειψης διαθέσιμων πληροφοριών ή πόρων διάγνωσης. Αν ο τύπος κρίσης είναι άγνωστος, τότε πιθανώς και ο τύπος επιληψίας να είναι άγνωστος, χωρίς, ωστόσο, οι δύο καταστάσεις να είναι πάντοτε σύμφωνες.

Το τρίτο και τελευταίο βήμα διάγνωσης αποτελεί το Επιληπτικό Σύνδρομο, το οποίο αναφέρεται σε ένα σύμπλεγμα χαρακτηριστικών ενσωματώνοντας τύπους επιληπτικών κρίσεων, ΗΕΓ και στοιχεία απεικόνισης που τείνουν να συμβαίνουν συγχρόνως. Συνήθως φέρει χαρακτήρα εξαρτώμενο από την ηλικία, δηλαδή ηλικία έναρξης και επίλυσης, καθώς και πυροδοτήματα κρίσεων, κικκάδιο διαφοροποίηση και πρόγνωση. Επιπλέον, μπορεί να φέρει διακριτές συννοσηρότητες όπως διανοητική και ψυχιατρική δυσλειτουργία σε συνδυασμό με χαρακτηριστικά ευρήματα το ΗΕΓ και την απεικόνιση, καθώς και σχετιζόμενες αιτιολογικές, προγνωστικές και θεραπευτικές επιπτώσεις. Αξίζει, επίσης, να σημειωθεί πως ένα Επιληπτικό Σύνδρομο δε φέρει μία-προς-μία αιτιολογική συσχέτιση με την αιτιολογική διάγνωση και υπηρετεί σκοπό οδηγού της διαχείρισης, ενώ δεν έχει υπάρξει επίσημη κατηγοριοποίηση των Επιληπτικών Συνδρόμων από την ILAE.

Τέλος, αναφορικά με τις συννοσηρότες που προκύπτουν κατά την επιληψία αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν μαθησιακά, ψυχολογικά και συμπεριφορικά προβλήματα με τον τύπο και τη βαρύτητα να κυμαίνεται από ήπιες μαθησιακές δυσκολίες έως διανοητική ικανότητα, ψυχιατρικά χαρακτηριστικά όπως διαταραχή φάσματος αυτισμού και κατάθλιψη και ψυχοκοινωνικές ανησυχίες. Σε πιο σοβαρές μορφές επιληψίας, ένα πολύπλοκο εύρος συννοσηροτήτων μπορεί να παρατηρηθεί, όπως κινητικά ελλείματα, διαταραχές της κίνησης, σκολίωση και διαταραχές ύπνου και Γαστρεντερικού Συστήματος.

1.2.3 Αιτιολογία επιληψιών^[8]

Ένα εύρος αιτιολογιών επιληψίας έχει αναγνωριστεί από τη διεθνή επιστημονική κοινότητα δίνοντας έμφαση σε εκείνες που επηρεάζουν τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές. Η πρώτη διερεύνηση συχνά περιλαμβάνει νευροαπεικονιστικές τεχνικές, ιδανικά MRI εφόσον είναι διαθέσιμο, τεχνική που επιτρέπει τη διάγνωση δομικής αιτιολογίας για την επιληψία ενός ασθενή. Οι έξι αιτιολογίες εγκαθίδρυσης επιληψίας που έχουν αναγνωριστεί, είναι:

1. Δομική
2. Γενετική
3. Λοιμωξιολογική
4. Μεταβολική
5. Ανοσολογική
6. Άγνωστη

Η επιληψία ενός ασθενή μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε περισσότερες από μία αιτιολογικές ομάδες, καθώς οι αιτιολογίες δεν είναι ιεραρχικές και η βαρύτητα που δίνεται στην αιτιολογία κάθε φορά εξαρτάται από τις δεδομένες συνθήκες.

Η δομική ανωμαλία εγκεφάλου φέρει ουσιαστικά αυξημένο ρίσκο συσχέτισης με επιληψία βασιζόμενο σε κατάλληλα σχεδιασμένες μελέτες. Η δομική αιτιολογία αναφέρεται σε ανωμαλίες ορατές κατά την δοκιμή νευρο-απεικόνισης, όπου ηλεκτρο-κλινικές αξιολογήσεις σε συνδυασμό με τα απεικονιστικά ευρήματα

οδηγούν στο λογικό τεκμήριο ότι η απεικονιστική ανωμαλία είναι η πιθανή αιτία της επιληψίας. Η εφαρμογή της απεικονιστικής τεχνικής πραγματοποιείται με κατάλληλο πρωτόκολλο για επιληψία. Ανωμαλίες δομικού τύπου αποτελούν το εγκεφαλικό, η υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, το τραύμα, η λοίμωξη ή η γενετική δυσπλασία κατά τη φλοιώδη ανάπτυξη. Η αναγνώριση της δομικής αιτιολογίας για την επιληψία επιφέρει τη δυνατότητα χειρουργικής αντιμετώπισης της νόσου, εφόσον η φαρμακευτική αγωγή αποτυγχάνει.

Η επιληψία οφειλόμενη σε γενετικό αίτιο είναι αποτέλεσμα γνωστής ή εικαζόμενης γενετικής μετάλλαξης της οποίας η επιληψία αποτελεί το βασικό σύμπτωμα. Οι επιληψίες αυτού του τύπου ποικίλουν και στις περισσότερες των περιπτώσεων τα υποκείμενα γονίδια δεν είναι γνωστά. Η γενετική αιτιολογία μπορεί να βασιστεί εξ ολοκλήρου σε οικογενειακό ιστορικό ή σε αυτοσωμική επικρατή διαταραχή, καθώς και σε κλινικές πληθυσμιακές μελέτες με το ίδιο Επιληπτικό Σύνδρομο. Επιπροσθέτως, η μοριακή βάση μπορεί να έχει αναγνωριστεί και να αφορά ένα μόνο γονίδιο ή αριθμό παραλλαγμένων αντιγράφων, όπου η Μοριακή Γενετική έχει συνεισφέρει στην ταυτοποίηση αιτιολογικών μεταλλάξεων σε επιληπτογόνα γονίδια, εκ των οποίων στο 30 - 50% των περιπτώσεων βρεφών παρουσιάζονται *de novo* με σοβαρές αναπτυξιακές και επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες. Η κατανόηση του φαινοτυπικού φάσματος σχετιζόμενο με μεταλλάξεις συγκεκριμένου γονιδίου, είναι εξίσου σημαντική, εφόσον η ανίχνευση της μετάλλαξης και μόνο δεν επιτρέπει την πρόβλεψη του αποτελέσματος. Η πολύπλοκη κληρονομικότητα του τύπου επιληψίας υποδηλώνει την παρουσία πολλαπλών γονιδίων με ή χωρίς περιβαλλοντική συμμετοχή, ενώ αξίζει να αναφερθεί πως ο όρος γενετική αιτιολογία δεν ισοδυναμεί με το κληρονομήσιμη επιληψία, καθώς ένας αριθμός *de novo* μεταλλαγμένων γονιδίων έχει προσδιοριστεί ως υπεύθυνος για ήπιες ή σοβαρές επιληψίες. Τέλος, η επιληψία με γενετική αιτιολογία δεν αποκλείει τη συμμετοχή περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η στέρηση ύπνου, το στρες και η ασθένεια.

Η πρόκληση επιληψίας σε υπόβαθρο λοίμωξης αποτελεί την πιο συχνή αιτία παγκοσμίως, όπου οι επιληψίες αποτελούν το κύριο σύμπτωμα γνωστής λοίμωξης. Ο όρος της λοιμωξιολογικής αιτιολογίας απευθύνεται σε ασθενείς που έχουν επιληψία και όχι σε περιπτώσεις όπου επιληπτικές κρίσεις εμφανίζονται ως αποτέλεσμα οξείων λοιμώξεων όπως η μηνιγγίτιδα και η εγκεφαλίτιδα. Χαρακτηριστικοί εκπρόσωποι τέτοιων λοιμώξεων αποτελούν η νευροκυστικέρκωση, η φυματίωση, η HIV λοίμωξη, η εγκεφαλική ελονοσία, η υποξεία σκληρυντική πανεγκεφαλίτιδα, η εγκεφαλική τοξοπλάσμωση και οι εκ γενετής λοιμώξεις όπως ο ιός Ζίκα και ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV). Επιπλέον, η αιτιολογία βάσει λοίμωξης μπορεί να αφορά τη μετά της λοίμωξης ανάπτυξη επιληψίας, όπως οι ιογενείς εγκεφαλίτιδες που επάγουν επιληπτικές κρίσεις μετά την οξεία λοίμωξη.

Ένα εύρος μεταβολικών διαταραχών έχει αναγνωριστεί υπεύθυνο για επιληψία με την ομάδα να επεκτείνεται και νέα φαινοτυπικά φάσματα να προκύπτουν με χαρακτηριστικά παραδείγματα να αποτελούν η πορφυρία, η ουραιμία, η αμινοακιδοπάθειες ή οι κρίσεις εξαρτώμενες από την πυριδοξίνη. Οι

περισσότερες μεταβολικές διαταραχές έχουν γενετικό υπόβαθρο αν και ορισμένες μπορεί να είναι επίκτητες όπως η έλλειψη φυλλικού οξέος (βιταμίνη Β9).

Επιληπτικές κρίσεις ανοσολογικής αιτιολογίας προκύπτουν από διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος, όπου η εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων αποτελεί το κύριο σύμπτωμα και αφορούν αυτοάνοσες φλεγμονώδεις διαταραχές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Αιτιολογίες αυτού του τύπου αυξάνονται όλο και περισσότερο, ειδικότερα με την ανάπτυξη των τεχνικών ανίχνευσης ειδικών αντισωμάτων, όπως οι εγκεφαλίτιδες anti-NMDA και anti-LGI1 υποδοχέων. Πιθανή χρήσιμη θεραπευτική προσέγγιση σε αυτήν την κατηγορία επιληψιών μπορεί να αποτελέσει η ανοσοθεραπεία.

Επιληψίες με άγνωστη αιτιολογία εντοπίζονται και είναι πιθανές και η έκταση στην οποία το αίτιο μπορεί να βρεθεί εξαρτάται από το μέγεθος της διαθέσιμης αξιολόγησης του ασθενή, γεγονός που διαφέρει μεταξύ κρατών και Συστημάτων Υγείας.

Τέλος, πληθώρα φαρμάκων χαρακτηρίζεται από μείωση του επιληπτικού ουδού και αυξημένη πιθανότητα πρόκλησης επιληπτικών κρίσεων με αποτέλεσμα η χρήση τους σε επιληπτικούς ασθενείς να χρήζει ειδικής παρακολούθησης. Οι πλέον χαρακτηριστικοί εκπρόσωποι παρατίθενται στον Πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 1.2.1^[9]).

Πίνακας 1.2.1: Χαρακτηριστικοί εκπρόσωποι φαρμάκων με κλινική σημαντικότητα μείωσης του επιληπτικού ουδού.

Αλκυλιωτικοί παράγοντες		Διακοπή ουσιών	
Μπουσουλφάνη	Χλωραμβουκίλη	Αλκοόλ	Μπακλοφένη
Ανθελονοσιακά		Βαρβιτουρικά (βραχέως δρώντα)	Βενζοδιαζεπίνες (βραχέως δρώντα)
Χλωροκίνη	Μεφλοκίνη	Ζολπιδέμη	Φλουμαζενίλη (σε εξάρτηση από ΒΖΔ)
Αντιμικροβιακά		Διεγερτικά ΚΝΣ	
β-λακτάμες	Κινολόνες	Αμφεταμίνες	Κοκαΐνη
Ισονιαζίδη	Ακυκλοβίρη	Φαινκυκλιδίνη	Μεθυλφαινιδάτη
Γανκυκλοβίρη		Σκιαγραφικοί παράγοντες	
Αναισθητικά και αναλγητικά		Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα	
Μεπεριδίνη	Φαιντανύλη	Κυκλοσπορίνη	Μονοκλωνικά αντισώματα ΟΚΤ3
Τραμαδόλη	Τοπικά αναισθητικά	Tacrolimus	Ιντερφερόνες
Δρώντα στο ΚΝΣ		Συμπληρώματα διατροφής	
Αντικαταθλιπτικά (βουπροπιόνη, ΤΚΑ)	Αντιψυχωσικά (φαινοθειαζίνες, κλοζαπίνη)	Εφέδρα (ma huang)	<i>Ginkgo biloba</i>
Άλατα λιθίου			

1.2.4 Status epilepticus - Ορισμός

Ορισμός SE^[10]

Ο αναθεωρημένος ορισμός του status epilepticus (SE) κατά την ILAE (2015) συμπεριλαμβάνει όλους τους τύπους SE λαμβάνοντας υπόψιν τη σύγχρονη γνώση σχετικά με την παθοφυσιολογία και την ανάγκη έναρξη αγωγής σε κλινικό επίπεδο και σε συγκεκριμένα χρονικά σημεία. Σύμφωνα με αυτόν: Το SE αποτελεί κατάσταση που προκύπτει είτε από την αποτυχία των υπεύθυνων μηχανισμών για τερματισμό της κρίσης είτε από την έναρξη μηχανισμών που οδηγούν σε μη φυσιολογικώς παρατεταμένες κρίσεις (μετά το χρονικό σημείο t_1). Πρόκειται για κατάσταση που μπορεί να έχει μακροχρόνιες επιπτώσεις (μετά το χρονικό σημείο t_2), συμπεριλαμβανομένου του νευρωνικού θανάτου, της νευρωνικής βλάβης και της διαφοροποίησης των νευρωνικών δικτύων, οι οποίες εξαρτώνται από τον τύπο και τη διάρκεια της κρίσης.

Ο παραπάνω ορισμός περιλαμβάνει δύο λειτουργικές διαστάσεις: τη διάρκεια της κρίσης και το χρονικό σημείο t_1 πέρα από το οποίο η επιληπτική κρίση πρέπει να θεωρηθεί ως μη φυσιολογικώς παρατεταμένη κρίση, καθώς και το χρονικό σημείο t_2 πέρα από το οποίο η συνεχιζόμενη επιληπτική δραστηριότητα φέρει τον κίνδυνο μακροχρόνιων επιπτώσεων. Το χρονικό σημείο t_1 ορίζει το χρόνο στον οποίον η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να αρχίζει ή τουλάχιστον να θεωρείται ως επιλογή, ενώ το χρονικό σημείο t_2 καθορίζει πόσο επιθετική αγωγή οφείλει να εφαρμόζεται προκειμένου να αποφευχθούν οι μακροχρόνιες επιπτώσεις.

Όσον αφορά την περίπτωση των τονικο-κλονικών SE και τα δύο χρονικά σημεία βασίζονται σε πειράματα σε ζωικά μοντέλα και σε κλινική έρευνα. Δεδομένα δεν είναι ακόμη διαθέσιμα για τους υπόλοιπους τύπους SE, αλλά καθώς η έρευνα επεκτείνεται, χρονικά σημεία βασιζόμενα σε επιστημονικά τεκμήρια μπορούν να οριστούν για συγκεκριμένους τύπους SE.

Πληθυσμιακά δεδομένα από άτομα με υποτροπιάζουσα επιληψία που υποβάλλονταν σε παρακολούθηση με βίντεο-HEG υποδεικνύουν ότι οι περισσότερες κρίσεις αυτού του τύπου διαρκούν <5 min, ενώ αντίστοιχα κρίσεις με διάρκεια >7 min έχουν την τάση να παρουσιάζουν παράταση. Βάσει των παραπάνω, η αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων που δεν τερματίζονται, πρέπει να ξεκινά περίπου στα 5 min. Βάσει των πειραματικών δεδομένων που αφορούν μη αναστρέψιμη εγκεφαλική βλάβη μετά από παρατεταμένες κρίσεις σε άνθρωπο, το χρονικό σημείο t_2 ορίζεται στα 30 min για τονικο-κλονικό SE. Αξιόλογες διαφοροποιήσεις στη διάρκεια παρατεταμένων επιληπτικών κρίσεων που μπορούν να οδηγήσουν σε βλάβη μπορεί να εντοπιστούν, το όριο ωστόσο των 30 min έχει ληφθεί στο πλαίσιο της ασφαλούς πρακτικής οδηγίας για κλινικό σκοπό.

Ελάχιστα δεδομένα εντοπίζονται για τα χρονικά σημεία t_1 και t_2 των εστιακών SE και καθόλου για τα αφαιρετικά SE. Σε κάθε περίπτωση, ωστόσο, η πιθανότητα πρόκλησης βλάβης εξαρτάται από την τοποθεσία στην οποία επικεντρώνεται η κρίση, την ένταση του status, την ηλικία του ασθενή, καθώς και άλλους παράγοντες. Οι λειτουργικές διαστάσεις για τους ορισμένους τύπους SE, παρουσιάζεται στον ακόλουθο Πίνακα (Πίνακας 1.2.2^[10]).

Πίνακας 1.2.2: Λειτουργικές διαστάσεις με t_1 το χρονικό σημείο στο οποίο η αγωγή του SE πρέπει να αρχίζει και t_2 το σημείο στο οποίο μακροχρόνιες επιπτώσεις πρέπει να αναμένονται (ILAE, 2015).

Τύπος SE	Λειτουργική διάσταση I Χρόνος t_1 (πιθανή παράταση κρίσης) / min	Λειτουργική διάσταση II Χρόνος t_2 (πιθανή πρόκληση μακροχρόνιων επιπτώσεων) / min
Τονικο-κλονικό SE	5 min	30 min
Εστιακό SE με μείωση του επιπέδου αντίληψης	10 min	>60 min
Αφαιρετικό SE	10 - 15 min (περιορισμένος αριθμός δεδομένων)	Άγνωστο

1.2.5 Μοριακοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί επιληπτογένεσης

Ως επιληπτογένεση χαρακτηρίζεται η διαδικασία κατά την οποία ένα εγκεφαλικό νευρωνικό δίκτυο με φυσιολογική λειτουργικότητα τροποποιείται φέροντας αυξημένη επιληπτική ευαισθησία και επομένως αυξημένη πιθανότητα να παράγει σποραδικές επαναλαμβανόμενες κρίσεις. Η επιληπτογένεση αποτελεί συνεχή και παρατεταμένη διαδικασία, κατά την οποία διάφορες μορφές μοριακής και κυτταρικής πλαστικότητας που φαίνονται να οδηγούν στην πρώτη μη προκλητή κρίση, συνεχίζουν επ' αόριστον την εξέλιξη της επιληπτικής κατάστασης, ακόμη και μετά τη διάγνωση της επιληψίας.^[11]

Η έρευνα στον τομέα των μοριακών μηχανισμών που συμμετέχουν στην πρόκληση επιληψίας έχει αναδείξει την απώλεια της ισορροπίας μεταξύ διεγερτικής και ανασταλτικής νευρωνικής δραστηριότητας ως τον κύριο μηχανισμό μετάβασης της φυσιολογικής εγκεφαλικής λειτουργίας σε επιληπτική κατάσταση. Αδρά αυτό χαρακτηρίζεται ως απώλεια της νευρωνικής ομοιόστασης και μπορεί να προκληθεί μέσω αναστολής των συναπτικών και εξαρτώμενων από το δυναμικό ανασταλτικών αγωγίμων ιών με το αντίθετο να ισχύει για την ενεργοποίηση των διεγερτικών αγωγίμων νευρώνων.^[12]

Σε μοριακό επίπεδο η διαταραχή της ισορροπίας διέγερσης/αναστολής περιλαμβάνει τη συμμετοχή GABA_A, NMDA και AMPA/καϊνικού υποδοχέων, καθώς και διαύλους ιόντων, τα οποία συμμετέχουν στους μηχανισμούς μεμβρανικής διεγερσιμότητας των κυττάρων. Η επίδραση της αγωγής του ερεθίσματος μπορεί να πραγματοποιηθεί τόσο προσυναπτικά, μέσω μεταλλάξεων που επιδρούν σε οποιοδήποτε στάδιο της προσυναπτικής νευροδιαβίβασης, όσο και μετασυναπτικά, μέσω αναστολής μετασυναπτικών υποδοχέων ή τροποποίησης της ενδοκυττάριας μεταγωγής σήματος. Επιπρόσθετος βασικός μηχανισμός επιληπτογένεσης αποτελεί η απορρύθμιση των συγκεντρώσεων ιόντων σε ενδο- και εξωκυττάριας χώρους με τα σημαντικότερα ιόντα να αποτελούν τα ιόντα Na⁺, K⁺, Ca²⁺, H⁺ και Cl⁻, στην ομοιόσταση των οποίων συμμετέχουν και οι προαναφερθέντες τύποι υποδοχέων.^[12]

Πληθώρα επιστημονικής βιβλιογραφίας αναδεικνύει τους υποκείμενους μοριακούς, κυτταρικούς και νευρωνικούς μηχανισμούς της γενετικής επιληψίας, ως μεταλλάξεις σε διαύλους συγκεκριμένων ιόντων, οι οποίοι αποτελούν το βασικό στόχο των περισσότερων αντιεπιληπτικών φαρμάκων.

1.2.5.1 Εγκεφαλική κάκωση και επιληπτογένεση

Η ανάπτυξη μετατραυματικών επιληπτικών κρίσεων (post-traumatic seizures, PTS) και μετατραυματικής επιληψίας (post-traumatic epilepsy, PTE) αποτελούν συνηθισμένη συνέπεια της ολικής τραυματικής κάκωσης εγκεφάλου (Total Brain Injury, TBI) με τις πρώιμες επιληπτικές κρίσεις να επάγουν δευτεροπαθή εγκεφαλική βλάβη, εφόσον ο τραυματισμένος εγκέφαλος εντοπίζεται σε ευάλωτη θέση λόγω της μειωμένης αυτορρύθμισης και της ύπαρξης νευρικής φλεγμονής.^[13] Προσπάθειες αναστολής της διαδικασίας της επιληπτογένεσης από TBI έχουν πραγματοποιηθεί σε ζωικά μοντέλα με επιτυχία, χωρίς ωστόσο να έχει υπάρξει θετική έκβαση σε επίπεδο κλινικών μελετών για τον άνθρωπο.^[14]

Οι PTS ταξινομούνται σε: άμεσες με έναρξη εντός 24 h από τον τραυματισμό, πρώιμες με έναρξη εντός 7 ημερών από τον τραυματισμό και καθυστερημένες με έναρξη μεγαλύτερη των 7 ημερών από τον τραυματισμό και την επανάληψή τους να αποτελεί την εγκατάσταση PTE.^{[13],[14],[15]} Η επίπτωση πρώιμων κρίσεων κυμαίνεται από 2,1% έως 16,9%,^{[14],[15]} ενώ των καθυστερημένων από 1,9% έως και >30%. Οι πρώιμες και καθυστερημένες κρίσεις προκύπτουν από διακριτούς αλλά αλληλεπικαλυπτόμενους μηχανισμούς με τις πρώιμες να αποτελούν αυτοπεριοριζόμενη οντότητα προκαλούμενη από τη μηχανική βλάβη, που αργότερα μέσω παθοφυσιολογικών μηχανισμών οδηγεί στην εγκατάσταση καθυστερημένων PTS.^[14]

Η PTE αποτελεί ένα είδος επιληψίας με τοπική εντόπιση και αφορά τον κροταφικό ή πρόσθιο λοβό του εγκεφάλου. Ο κίνδυνος ανάπτυξής είναι υψηλός κατά τα πρώτα 2 έτη μετά τον τραυματισμό και σχετίζεται με τη σοβαρότητα της TBI.^[13]

Η ανάπτυξη κρίσεων αποτελεί σύνηθες φαινόμενο σε νευρολογικούς βαρέως πάσχοντες ασθενείς ΜΕΘ με οξεία κάκωση εγκεφάλου και εμφανίζονται σε ποσοστό έως και 22% - 33% σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή TBI. Παράγοντες προδιάθεσης αποτελούν η σοβαρότητα της κάκωσης, η νεότερη ηλικία, το οξύ παρεγχυματικό αιμάτωμα, το οξύ υποκουστικό αιμάτωμα, το διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα και η διαπεραστική εγκεφαλική κάκωση.^[13] Οι PTS δεν είναι καλοήθειες, αντιθέτως, καταλήγουν στην πρόκληση δευτεροπαθούς εγκεφαλικής βλάβης και ατροφίας εγκεφάλου και σε δυσμενείς κλινικές εκβάσεις. Το τελευταίο πραγματοποιείται μέσω πληθώρας παθοφυσιολογικών μηχανισμών όπως η διαφοροποίηση της εγκεφαλικής ροής αίματος (cerebral blood flow, CBF) που σχετίζεται με αυξημένη ενδοκράνια πίεση, το προοδευτικό εγκεφαλικό οίδημα, η μεταβολική κρίση και η ιστική εγκεφαλική υποξία.^{[13],[14],[16]}

Η αύξηση του εγκεφαλικού μεταβολικού ρυθμού και της CBF προς πρόκληση δευτεροπαθούς εγκεφαλικής βλάβης μέσω αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης και της επιδείνωσης της μεταβολικής κρίσης, πραγματοποιείται τόσο από τις σπασμωδικές όσο και τις μη-σπασμωδικές επιληπτικές κρίσεις. Η μεταβολική

κρίση που εμφανίζεται στο 74% των ασθενών με TBI ορίζεται ως κατάσταση μειωμένου οξειδωτικού μεταβολισμού, αυξημένης κατανάλωσης γλυκόζης και διαταραγμένης οξειδοαναγωγικής κατάστασης. Προκύπτει παρά την επαρκή αιμοδυναμική υποστήριξη και η διάρκειά της αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα κακής έκβασης εντός 6 μηνών.^[13]

Ο όρος παροξυσμικό-μεσοπαροξυσμικό συνεχές (ictal-interictal continuum) περιγράφει ηλεκτροεγκεφαλογραφικά μοτίβα μετά από TBI που εντοπίζονται εντός του φάσματος μεταξύ των σαφών επιληπτικών κρίσεων και των καλοήθων μεσοπαροξυσμικών μοτίβων που είναι δυνητικώς επικίνδυνα και μπορούν να προκαλέσουν προοδευτική νευρωνική βλάβη. Βάσει πρόσφατων μελετών, τέτοια μοτίβα ΗΕΓ που εμπίπτουν στο παροξυσμικό-μεσοπαροξυσμικό συνεχές απαιτούν επιθετική θεραπεία και θα πρέπει να παρακολουθούνται μαζί με άλλους δείκτες νευρωνικής βλάβης.^[13]

Η νευρική φλεγμονή αποτελεί κύριο παράγοντα πρόκλησης δευτεροπαθούς εγκεφαλικής βλάβης και ανάπτυξης PTE. Η επιληπτογένεση μετά από TBI εξελίσσεται σε τρία στάδια: κύρια εγκεφαλική κάκωση, λανθάνουσα περίοδος με ενεργό νευρική φλεγμονή και νευροβιολογικές διαφοροποιήσεις με αυξημένη επιληπτική τάση και, τέλος, εγκαθίδρυση υποτροπιαζόντων μη-προκλητών κρίσεων ή PTE. Η νευρική φλεγμονή μετά από TBI χαρακτηρίζεται από διάσπαση του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού, ενεργοποίηση και μετανάστευση της μικρογλοίας και αστροκυττάρων, απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών, προοδευτικό εγκεφαλικό οίδημα και εγκεφαλική δυσλειτουργία. Η νευρική φλεγμονή επάγει κρίσεις και οι κρίσεις επάγουν νευρική φλεγμονή μέσω κύριων φλεγμονωδών σηματοδοτικών παραγόντων όπως η IL-1β και ο HMGB1. Γενετικοί παράγοντες μπορούν να επιδρούν στη διαδικασία της επιληπτογένεσης τροποποιώντας νευροφλεγμονώδεις καταρράκτες μεταγωγής σήματος. Καμία ανοσοθεραπεία, ωστόσο, δεν έχει βρεθεί να επιδρά στην ανάπτυξη PTS, PTE και άλλων νευρολογικών επιπλοκών της TBI.^[13]

1.2.6 Στρατηγικές θεραπευτικής αντιμετώπισης

Η επιστημονική έρευνα στην εύρεση και κατανόηση των μοριακών και νευροβιολογικών μηχανισμών πρόκλησης επιληπτικών κρίσεων, η καλύτερη ταξινόμηση των τύπων επιληπτικών κρίσεων και των επιληψιών, η διαφοροποίηση του προφίλ της νόσου σε σχέση με προηγούμενες δεκαετίες και η αλματώδης ανάπτυξη του τομέα της Φαρμακευτικής Χημικής Σύνθεσης κατά τον 20^ο αιώνα, κατέστησαν δυνατές προσεγγίσεις θεραπευτικής αντιμετώπισης της επιληψίας στη σύγχρονη Κλινική Θεραπευτική, στις οποίες αδρά περιλαμβάνονται:

1. Άμεση αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων
2. Μακροχρόνια αντιεπιληπτική θεραπεία με Αντιεπιληπτικά Φάρμακα (AEDs).
3. Άλλες μη-φαρμακολογικές προσεγγίσεις
4. Χειρουργική αντιμετώπιση της επιληψίας^[17]

Αναφορικά με την άμεση αντιμετώπιση επιληπτικών κρίσεων, κυρίως γενικευμένων τονικο-κλονικών, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ημικυκλική θέση με το κεφάλι στα πλάγια προκειμένου να αποφευχθεί η αναρρόφηση και να απομακρυνθούν από αυτόν τυχόν αιχμηρά αντικείμενα προκειμένου να αποφευχθεί τυχόν τραυματισμός. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στην τοποθέτηση της κεφαλής τους ασθενούς, ενώ απαγορεύεται η τοποθέτηση αντικειμένων εντός του στόματος. Η χορήγηση οξυγόνου, όπου απαιτείται, πρέπει να πραγματοποιείται με τη χρήση μάσκας και αναστρέψιμες μεταβολικές διαταραχές, όπως υπογλυκαιμία, υπονατρίαζία, υποασβεστιαζία, σύνδρομο στέρσης αλκοόλ ή φαρμάκων, οφείλουν να διορθωθούν.^[17] Η θεραπευτική αντιμετώπιση του status epilepticus ακολουθεί συγκεκριμένο αυστηρό πρωτόκολλο βάσει χρόνου, η παράθεση του οποίου δεν έγκειται στη σφαίρα της παρούσας Διπλωματικής Εργασίας.

Η μακροχρόνια θεραπεία της επιληψίας περιλαμβάνει αντιμετώπιση των υποκείμενων αιτιολογικών παραγόντων πρόκλησης επιληπτικών κρίσεων, αποφυγή εκλυτικών παραγόντων και προφυλακτική αγωγή με AEDs. Στα παραπάνω, μπορούν να προστεθούν και η αντιμετώπιση ποικίλων ψυχολογικών και κοινωνικών παραγόντων που απορρέουν από την επιληψία.^[17]

Η επιλογή του κατάλληλου AED ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα AEDs υπόκειται σε πληθώρα παραγόντων, όπως ο τύπος της επιληψίας, τα συγχορηγούμενα φάρμακα, το δοσολογικό σχήμα και οι αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.^[17]

Στόχος της αντιεπιληπτικής αγωγής αποτελεί η πλήρης παύση των επιληπτικών κρίσεων προς βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς με τη χρήση κατάλληλου φαρμάκου ή συνδυασμού αυτών και δοσολογικό σχήμα, στο οποίο ο ασθενής παρουσιάζει ικανοποιητική συμμόρφωση. Επί αδυναμίας ελέγχου των κρίσεων με μονοθεραπεία, η χορηγούμενη δόση αυξάνεται στη μέγιστη ανεκτή δόση, ιδανικά με μέτρηση επιπέδων του φαρμάκου στον ορό (Therapeutic Drug Monitoring, TDM). Επί απουσίας αποτελεσματικότητας, πραγματοποιείται προσθήκη δεύτερου φαρμάκου στην αγωγή και εφόσον ο ασθενής ελέγχεται ικανοποιητικά, μπορεί να εξεταστεί η σταδιακή μείωση της δόσης του πρώτου φαρμάκου. Περιπτώσεις ασθενών που απαιτούν σχήματα δύο ή και περισσότερων AEDs για ικανοποιητικό έλεγχο των κρίσεων είναι εφικτές, αν και η μονοθεραπεία αποτελεί το βασικό στόχο.^[17]

Οι μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις αντιμετώπισης αποτελούν συμπληρωματικές εναλλακτικές στις περιπτώσεις ασθενών με ανθεκτικές μορφές επιληψιών. Χαρακτηριστικός εκπρόσωπος αποτελεί η κετογενική δίαιτα, πλούσια σε λιπαρά και χαμηλή σε υδατάνθρακες και πρωτεΐνες, η οποία επάγει την παραγωγή κετονών στον οργανισμό. Στατιστικά στοιχεία παρουσιάζουν 10% ασθενών ως ελεύθερους επιληπτικών κρίσεων και έως και 60% μείωση στη συχνότητα πρόκλησης κρίσεων σε ασθενείς, με τα δεδομένα της επιστημονικής βιβλιογραφίας να είναι ανεπαρκή. Συχνά ανεπιθύμητα συμβάντα της κετογενικής δίαιτας αποτελούν οι διαταραχές ΓΕΣ, οι μεταβολικές διαταραχές, η νεφρολιθίαση και οι διαταραχές του μυοκαρδίου. Η διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου αποτελεί εναλλακτική προσέγγιση,

καθώς έχει λάβει έγκριση από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (U.S. Food and Drug Administration, FDA) για χρήση σε άτομα άνω των 12 ετών με αποδεδειγμένη ικανότητα μείωσης της συχνότητας των κρίσεων σε ασθενείς με φαρμακο-ανθεκτική επιληψία. Άλλος τύπος νευροδιέγερσης περιλαμβάνει τη φλοιϊκή ή υποφλοιϊκή τοποθέτηση συσκευής (νευροδιεγέρτης), η οποία ανταποκρινόμενη σε μη-φυσιολογική ηλεκτρική δραστηριότητα, παράγει ηλεκτρική διέγερση στην περιοχή έναρξης της κρίσης, ενώ εναλλακτικές και συμπληρωματικές προσεγγίσεις αποτελούν ο βελονισμός, η παραδοσιακή Κινέζικη ιατρική, τα κανναβινοειδή, η μελατονίνη, τα συμπληρώματα διατροφής και η γιόγκα, χωρίς επαρκή, ωστόσο, δεδομένα.^[18]

Τέλος, η χειρουργική αντιμετώπιση της επιληψίας αποτελεί τη θεραπευτική επιλογή ασθενών με ανθεκτικές μορφές επιληψίας υπό αγωγή με AED, οι οποίες δεν ανταποκρίνονται σε άλλες προσεγγίσεις. Αποτελέσματα της συγκεκριμένης τεχνικής αποτελούν η μείωση της συχνότητας των κρίσεων έως και η πλήρης επίλυσή τους, γεγονός που ανέρχεται σε ποσοστό έως και 70% των περιπτώσεων.^[18] Οι εξελίξεις στο πεδίο της χειρουργικής της επιληψίας είναι ταχείες, η παράθεσή τους, ωστόσο, δεν εμπίπτει στο πλαίσιο της Διπλωματικής Εργασίας.

Κεφάλαιο Ι.3: Ιστορική αναδρομή αντιεπιληπτικών φαρμάκων^[19]

Η Ιπποκρατή αντίληψη περί επιληψίας αναφορικά με το αίτιο αυτής, ξεκίνησε να εδραιώνεται όχι νωρίτερα από το 18^ο αιώνα μ.Χ. έως και τα μισά του 19^{ου} αιώνα μ.Χ., όπου ακόμη και τότε η βασική θεραπευτική προσέγγιση της επιληψίας απαρτιζόταν από φαρμακευτικά προϊόντα βοτανικής προέλευσης και διάφορα παρασκευάσματα οργανικής χημείας, τα οποία ήταν εξ ολοκλήρου εμπειρικά και επιστημονικά αβάσιμα.

Στα μέσα του 18^{ου} αιώνα μ.Χ. αναγνωρίστηκε πως τα οργανικά άλατα βρωμιδίου είχαν κατασταλτικές ιδιότητες, ενώ το βρωμιούχο κάλιο προκαλούσε γενικευμένη ανικανότητα, με αποτέλεσμα να αποτελέσει το πρώτο φάρμακο κατά της επιληψίας. Το στενό θεραπευτικό εύρος, ωστόσο, και οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν δερματικές αντιδράσεις και καταστολή του ΚΝΣ, μείωσαν σημαντικά την κλινική του χρησιμότητα, ειδικότερα με την ανακάλυψη της φαινοβαρβιτάλης το 1912. Η υπεροχή της φαινοβαρβιτάλης έναντι του βρωμιούχου καλίου τόσο σε αποτελεσματικότητα όσο και ασφάλεια έγινε γνωστή με τη χρήση της από τον Alfred Haurtman σε επιληπτικούς ασθενείς και παραμένει θεραπευτική επιλογή ακόμη και σήμερα σε ορισμένες χώρες.

Σημαντική αλλαγή επήλθε στις αρχές του 1930 όταν οι Merritt και Putnam υιοθέτησαν ένα απλό και αξιόπιστο μοντέλο επιληψίας με ηλεκτροσόκ σε πειραματόζωα και το οποίο οδήγησε στην ανακάλυψη της φαινοτοΐνης, η οποία ήταν πολύ περισσότερο αποτελεσματική και λιγότερο κατασταλτική από τους προκατόχους της, οπότε και παρέμεινε το φάρμακο αναφοράς για πολλές δεκαετίες. Η ανακάλυψη της φαινοτοΐνης οδήγησε στην εύρεση της τριμεθαδιόνης από τους Everett και Richards το 1944 χρησιμοποιώντας το μοντέλο επαγωγής επιληψίας PTZ (pentylentetrazole) σε τρωκτικά, η οποία αντιμετώπιζε αφαιρετικές κρίσεις εν αντιθέσει με τη φαινοτοΐνη. Η τριμεθαδιόνη και το PTZ μοντέλο οδήγησαν αργότερα στην ανακάλυψη των μεθσουξιμίδης και αιθοσουξιμίδης.

Η εντατικοποίηση της προσπάθειας εύρεσης νέων αντιεπιληπτικών φαρμάκων συνεχίστηκε τα επόμενα έτη, ειδικότερα από φορείς όπως ο NINDS/ASP (U.S. National Institutes of Health, NIH)/National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS - Anticonvulsant Screening Program, ASP) που ιδρύθηκαν το 1975. Η αιθοσουξιμίδη παρέμεινε το νεότερο φάρμακο μέχρι το 1960, έως και τα μισά του 1970, όπου δύο βασικά αντιεπιληπτικά φάρμακα ανακαλύφθηκαν, το βαλπροϊκό οξύ και η καρβαμαζεπίνη. Αξίζει να σημειωθεί πως ταυτόχρονα είχε πραγματοποιηθεί στο Ηνωμένο Βασίλειο και η κυκλοφορία του χλωροδιαζεποξειδίου και της διαζεπάμης, ως πρώτοι εκπρόσωποι των βενζοδιαζεπινών, περί το 1960.

Η πορεία ανακάλυψης των AEDs ήταν εξαιρετικά αργή, γεγονός που συνέβαλε στη συνεργασία φορέων όπως η κυβέρνηση, η φαρμακοβιομηχανία και ο ακαδημαϊκός χώρος. Η ίδρυση του NINDS/ASP έχει επιτρέψει το screening περισσότερων από 32.000 ενώσεων, γεγονός που κατέληξε στην ανακάλυψη των 18 νέων AEDs που έχουν λάβει έγκριση κυκλοφορίας, όπως φελπαμάτη, τοπιραμάτη, λακοσαμίδη, ρετιγκαμπίνη, λεβετιρακετάμη, τιαγκαμπίνη κ.ο.κ.

Πέρα από τη βασική συμπτωματική αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων, η εργαστηριακή και κλινική έρευνα μέσω της διαρκούς ανακάλυψης μηχανισμών επιληπτογένεσης, θέτει τα θεμέλια της ανακάλυψης φαρμάκων με στόχο την τροποποίηση της νόσου έως και επίδραση της επιληπτογενετικής διαδικασίας στους ανθρώπους, αν και τέτοιο AED δεν έχει ανακαλυφθεί ακόμη σήμερα.

Η μετονομασία του ASP σε Epilepsy Therapy Screening Program (ETSP) αντικατοπτρίζει τη διευρυμένη έννοια του όρου με την οποία προσεγγίζεται η εύρεση θεραπευτικών επιλογών κατά της επιληψίας, η οποία δεν περιορίζεται αποκλειστικά και μόνο σε AEDs. Αυτό το πλαίσιο περιλαμβάνει τη χρήση πολλαπλών ζωικών μοντέλων, συμπεριλαμβανομένου και του kindling, με ταυτόχρονο screening πολυάριθμων ενώσεων, χωρίς να χασθεί κάποιος δυνητικά αποτελεσματικός παράγοντας, όπως παραλίγο συνέβη για τη λεβετιρακετάμη. Ενδιαφέρον, πάνω σε αυτό, παρουσιάζει η περίπτωση αυτού του φαρμάκου, η οποία απέτυχε στις δοκιμασίες των MES (Maximal Electroshock Seizure) και PTZ μοντέλων επαγωγής επιληπτικών κρίσεων, καθώς και στα screening μοντέλα της εποχής από την ASP, κατάφερε, ωστόσο, να μπλοκάρει τις πλήρως εκφραζόμενες κρίσεις του kindling μοντέλου, με αποτέλεσμα αναδειχθεί ως ένα από τα πλέον συνταγογραφούμενα AEDs της μοντέρνας εποχής.

Κεφάλαιο I.4: Therapeutic Drug Monitoring αντιεπιληπτικών φαρμάκων

Η επιθυμητή θεραπευτική δράση πολλών AEDs επιτυγχάνεται εντός ενός ορισμένου εύρους συγκεντρώσεων ορού, αναφερόμενο και ως εύρος αναφοράς, όπου χαμηλότερες συγκεντρώσεις αναμένονται να έχουν ανεπαρκές αποτέλεσμα και υψηλότερες να σχετίζονται με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.^{[20],[21]} Η εξατομίκευση της δόσης είναι ουσιώδης στην περίπτωση της επιληψίας, αν και ο προσδιορισμός της βέλτιστης δόσης σε κλινικό επίπεδο είναι δύσκολος.^[20] Το TDM αποσκοπεί στη βελτιστοποίηση του θεραπευτικού αποτελέσματος μέσω μείωσης των επιληπτικών κρίσεων με ταυτόχρονη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών^{[20],[21]} και αυτό βασίζεται στην υπόθεση ότι τα κλινικά αποτελέσματα συσχετίζονται περισσότερο με τη συγκέντρωση στον ορό ή το πλάσμα, παρά με τη δόση. Βασικές προϋποθέσεις για την εφαρμογή του TDM είναι το φάρμακο να φέρει ταχέως αναστρέψιμη δράση με την ανάπτυξη αντοχής να μη συμβαίνει στο σημείο της δράσης του, η δράση να ασκείται από το ίδιο και όχι μέσω ενεργών μεταβολιτών και η συγκέντρωσή του στο σημείο δειγματοληψίας να σχετίζεται ισχυρά αυτή στο σημείο δράσης.^[20]

Το εύρος αναφοράς συγκεντρώσεων ορού δεν αποτελεί ταυτόχρονα και θεραπευτικό εύρος συγκεντρώσεων δεδομένου ότι λόγω ενδοατομικής μεταβλητότητας ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν θεραπευτικά ή τοξικά αποτελέσματα σε τιμές εκτός του εύρους αναφοράς. Το θεραπευτικό εύρος συγκεντρώσεων ορίζεται ως το εύρος τιμών στο οποίο παρουσιάζεται η βέλτιστη ατομική ανταπόκριση σε ένα AED. Το εύρος αναφοράς φέρει στατιστική σημασία υποδεικνύοντας το διάστημα εμπιστοσύνης για την πλειοψηφία των ασθενών και έχει καθοριστεί από πληθώρα μελετών. Για κάθε AED, ωστόσο, προκύπτει μια συγκέντρωση ουδός, κάτω από την οποία κανένας ασθενής δεν παρουσιάζει ανταπόκριση. Τροποποιήσεις δόσεων δεν πρέπει να πραγματοποιούνται μόνο βάσει των συγκεντρώσεων ορού, αλλά σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα, γεγονός που συνεπάγεται τη διατήρηση της ίδιας δόσης και δοσολογικού σχήματος σε ασθενείς που ρυθμίζονται ικανοποιητικά.^[20]

Η εξατομικευμένη αυτή θεραπευτική συγκέντρωση μπορεί να εντοπιστεί μέσω προσδιορισμού της συγκέντρωσης ορού του AED σε σταθερή κατάσταση και σε δύο διαφορετικές περιστάσεις, μετά την πλήρη σταθεροποίηση του ασθενή. Η εύρεσή της φέρει σημαντική κλινική χρησιμότητα σε περιπτώσεις διαφοροποίησης της κλινικής εικόνας του ασθενή ως προς τη διαχείριση αποφάσεων τροποποίησης της αγωγής. Επίσης, η εφαρμογή αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι, απουσία τροποποίησης του προφίλ της νόσου ή προσθήκης άλλου φαρμάκου που φέρει δυνητικό υπόβαθρο αλληλεπίδρασης, η σχέση μεταξύ συγκέντρωσης AED και ανταπόκρισης για έναν ασθενή, παραμένει σταθερή.^[20]

Ο ορός ή το πλάσμα αποτελούν τα συνήθη υπόβαθρα βιολογικών υγρών για ποσοτικοποίηση, αν και προτιμάται η χρήση ενός εκ των δύο. Η σίελος αποτελεί βιολογικό υγρό με αυξημένη χρήση για ορισμένα, ωστόσο, AEDs. Ο προσδιορισμός της ολικής συγκέντρωσης ενός φαρμάκου με χρήση κατάλληλων τεχνικών δεν κάνει διακρίσεις μεταξύ ελεύθερου και δεσμευμένου σε πρωτεΐνες φαρμάκου. Αυτό φέρει μεγάλη

κλινική σημασία, δεδομένου του γεγονότος ότι μόνο το ελεύθερο φάρμακο διαπερνάει τον ΑΕΦ και σταθεροποιεί τη συγκέντρωση στο διάμεσο χώρο του εγκεφάλου, όπου ασκείται και η φαρμακολογική δράση. Σε περιπτώσεις, επομένως, όπου το ποσοστό πρωτεϊνικής σύνδεσης μεταβάλλεται, η διαχείριση των ασθενών πρέπει να καθοδηγείται από τη συγκέντρωση του ελεύθερου, μη δεσμευμένου φαρμάκου. Τέτοιες καταστάσεις περιλαμβάνουν την πρόκληση υποαλβουμιναμίας κατά την εγκυμοσύνη, την αύξηση της ηλικίας, την ηπατοπάθεια, τη νεφρική νόσο και άλλες παθολογικές περιπτώσεις, καθώς και τη συσσώρευση παραγόντων που επάγουν εκτόπιση του φαρμάκου από τις θέσεις δέσμευσης στις πρωτεΐνες του πλάσματος όπως η ουρία ή άλλα συγχωρηγούμενα φάρμακα. Σε αύξηση του ελεύθερου κλάσματος, η μέτρηση της ολικής συγκέντρωσης υποεκτιμά το ελεύθερο φαρμακολογικά δραστικό φάρμακο και θεραπευτικά και τοξικά αποτελέσματα θα παρουσιάζονται σε ολικές συγκεντρώσεις χαμηλότερες από τις αναμενόμενες.^[20]

Η δειγματοληψία πρέπει να πραγματοποιείται εφόσον έχει επιτευχθεί σταθερή κατάσταση, δηλαδή μετά από 4 - 5 χρόνους ημίσειας ζωής του φαρμάκου. Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης σε χρονική στιγμή πριν την επίτευξη σταθερής κατάστασης με επακόλουθη αύξηση της δόσης, υποεκτιμά τη συγκέντρωση στη δόση αυτή. Για AEDs με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, η διακύμανση της συγκέντρωσης ορού στο μεσοδιάστημα των δόσεων είναι αμελητέα και η δειγματοληψία μπορεί να πραγματοποιηθεί οποιαδήποτε χρονική στιγμή. Αντιθέτως, για AEDs με μικρό ή σχετικά μικρό χρόνο ημίσειας ζωής ο ιδανικός χρόνος δειγματοληψίας ορίζεται ακριβώς πριν τη λήψη της επόμενης δόσης, προσδιορίζοντας έτσι τα trough επίπεδα του φαρμάκου. Σε ορισμένες περιπτώσεις, δύο δειγματοληψίες, η μία για trough επίπεδα και η δεύτερη τη χρονική στιγμή που αναμένονται τα μέγιστα (peak) επίπεδα, θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στη βελτιστοποίηση του δοσολογικού σχήματος. Τέλος, σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας η δειγματοληψία πρέπει να γίνεται αμέσως και να επαναλαμβάνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα.^[20]

Η εφαρμογή του TDM βρίσκει μεγάλο ενδιαφέρον κατά τη μετάβαση μεταξύ πρωτότυπων και γενόσημων φαρμακευτικών σκευασμάτων ειδικά για τα AEDs, όπου ο προσδιορισμός των συγκεντρώσεων ορού πριν και μετά την αλλαγή του σκευάσματος μπορεί να εντοπίσει αλλαγές στη σταθερή κατάσταση λόγω αλλαγών στη βιοδιαθεσιμότητα. Το ίδιο ισχύει και για μετάβαση σε μορφές ελεγχόμενης αποδέσμευσης του φαρμάκου.^[20]

Παθολογικές καταστάσεις που τροποποιούν την απορρόφηση, την κατανομή, το μεταβολισμό και την απέκκριση ενός φαρμάκου αποτελούν η ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, οι λοιμώξεις, τα εγκαύματα, το εγκεφαλικό επεισόδιο, η καρδιακή ανεπάρκεια, οι χειρουργικές επεμβάσεις κ.ο.κ., όπου το TDM βρίσκει εφαρμογή για τον προσδιορισμό της τροποποίησης της φαρμακοκινητικής και της κατάλληλης προσαρμογής της δόσης. Φάρμακα με υψηλή νεφρική απομάκρυνση απαιτούν δόσεις αναπλήρωσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, ενώ αντίστοιχα κατά τη Νεφρική Ανεπάρκεια, αυξάνει σημαντικά το ελεύθερο κλάσμα φαρμάκων με υψηλό ποσοστό πρωτεϊνικής σύνδεσης, οπότε και η μέτρηση της ολικής συγκέντρωσης μπορεί να είναι παραπλανητική. Εκτεταμένα εγκαύματα προκαλούν μείωση της πρωτεϊνικής

δέσμευσης φαρμάκων, ενώ λοιμώξεις, ειδικά του ΓΕΣ, μπορούν να οδηγήσουν σε μειωμένη απορρόφηση. Η Ηπατική Ανεπάρκεια επηρεάζει σημαντικά την κάθαρση φαρμάκων με εκτεταμένο ηπατικό μεταβολισμό, όπως επίσης και το ποσοστό πρωτεϊνικής σύνδεσης φαρμάκων, οπότε τόσο ολικές συγκεντρώσεις όσο και συγκεντρώσεις ελεύθερου φαρμάκου (φάρμακα με υψηλό ποσοστό πρωτεϊνικής σύνδεσης) πρέπει να παρακολουθούνται.^[20]

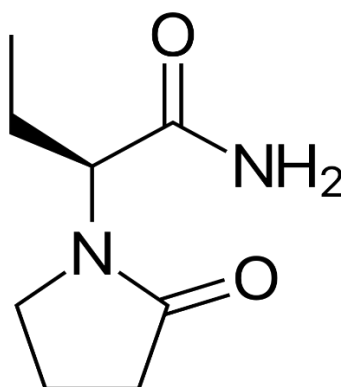
Η εφαρμογή του TDM κατά τη συγχορήγηση AEDs φέρει νόημα όταν μια φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση είναι αναμενόμενη, όπως η εκτόπιση από τις θέσεις δέσμευσης τις πρωτεΐνες του πλάσματος, προκειμένου να προσδιοριστεί μια γραμμή βάσης της συγκέντρωσης (baseline). Ακόμη, ωστόσο, και σε αυτές τις περιπτώσεις, αντισταθμιστικές αλλαγές στην κάθαρση μπορούν να επιφέρουν μείωση της ολικής συγκέντρωσης, με αμετάβλητη τη συγκέντρωση του ελεύθερου φαρμάκου. Η επίδραση στον ηπατικό μεταβολισμό ενός AED αποτελεί τη φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με το μεγαλύτερο αντίκτυπο και αφορά φάρμακα υψηλού ηπατικού μεταβολισμού (>60-70%), όπου η αναστολή ή επαγωγή ηπατικών ενζύμων μπορεί να επιφέρει σημαντική αλλαγή στα επίπεδα του φαρμάκου, οπότε και το TDM θεωρείται απαραίτητο.^[20]

Αν και το TDM έχει εγκατασταθεί ως μέθοδος εξατομίκευσης της δόσης των AEDs από τη δεκαετία του 1960, εντοπίζεται μικρός αριθμός μελετών στην επιστημονική βιβλιογραφία σχετικά με την κλινική του αποτελεσματικότητα σε πληθώρα περιπτώσεων. Η εφαρμογή του, ωστόσο, σε ειδικές ομάδες πληθυσμού, όπως τα παιδιά, οι ηλικιωμένοι, οι έγκυοι και συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω, κρίνεται ουσιώδης.^[20]

Κεφάλαιο 1.5: Λεβετιρακετάμη

1.5.1 Χημική δομή και φυσικοχημικές ιδιότητες

Η λεβετιρακετάμη, με ονοματολογία κατά IUPAC ως (2S)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanamide, αποτελεί το (S)-εναντιομερές του αιθυλικού αναλόγου της πिरακετάμης και ως πυρολλιδινικό παράγωγο φέρει παρόμοια χημική δομή με αρκετά νοοτρόπα φάρμακα (Σχήμα 1.5.1).^[22]



Σχήμα 1.5.1: Συντακτικός χημικός τύπος του μορίου της λεβετιρακετάμης.
Εικόνα από <https://en.wikipedia.org/wiki/Levetiracetam>.

Φέρει εμπειρικό μοριακό τύπο $C_8H_{14}N_2O_2$ με μοριακό βάρος 170,21 g/mol και δομικά δε σχετίζεται με κανένα από τα υπόλοιπα AEDs. Η δραστική ουσία σε στερεή μορφή είναι λευκή προς υπόλευκη κρυσταλλική κόνις με πικρή γεύση και ελαφριά οσμή.^[22] Η διαλυτότητα του φαρμάκου σε διάφορους διαλύτες καθώς και βασικές φυσικοχημικές του ιδιότητες παρουσιάζονται στον Πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 1.5.1^[23]).

Πίνακας 1.5.1: Διαλυτότητα και φυσικοχημικές ιδιότητες της λεβετιρακετάμης.

Διαλυτότητα			
Νερό	104 g/100mL δ/τη	Αιθανόλη	16,5 g/100mL δ/τη
Χλωροφόρμιο	65,3 g/100mL δ/τη	Ακετονιτρίλιο	5,7 g/100mL δ/τη
Μεθανόλη	53,6 g/100mL δ/τη	n-εξάνιο	Αδιάλυτη
Σημείο τήξεως	117 °C	Αριθμός δοτών δεσμών H	1
Πίεση ατμών (25 °C)	$3,5 \times 10^{-6}$ mmHg	Αριθμός ληπτών δεσμών H	2
P_{ow}	-0,6	Αριθμός περιστρεφόμενων δεσμών	3
XLogP3-AA	-0,3	Αριθμός βαρέων ατόμων	12
Ειδική οπτική στροφή (25 °C/D)	-90°	Τοπολογική πολική επιφάνεια	63,4
Φορτίο		0	

1.5.2 Φαρμακοδυναμική και μοριακός μηχανισμός δράσης

Ο ακριβής μοριακός μηχανισμός δράσης μέσω του οποίου η λεβετιρακετάμη ασκεί αντιεπιληπτική δράση δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί με σαφήνεια, πληθώρα, ωστόσο, βιβλιογραφικών αναφορών υποδεικνύουν τη δέσμευσή της στην SV2A πρωτεΐνη των συναπτικών κυστιδίων των νευρώνων (synaptic vesicle protein 2A) ως το βασικότερο μοριακό στόχο του φαρμάκου.^{[24],[25],[26],[27]}

Η SV2A αποτελεί πρωτεΐνη της μεμβράνης των συναπτικών κυστιδίων των νευρικών κυττάρων με ευρεία κατανομή σε όλο το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και παίζει ρόλο στην εξωκυττάρωση των κυστιδίων, ρυθμίζοντας τη συναπτική διαβίβαση μέσω αύξησης του αριθμού των εκκριτικών κυστιδίων που είναι διαθέσιμα για νευροδιαβίβαση.^[25] Η SV2A πρωτεΐνη αλληλεπιδρά με την προσυναπτική πρωτεΐνη συναπτοταγμίνη, η οποία θεωρείται ο κύριος αισθητήρας Ca^{2+} για τη ρύθμιση της ασβεστιο-εξαρτώμενης εξωκυττάρωσης συναπτικών κυστιδίων.^[24] Η δέσμευση της λεβετιρακετάμης, δρώντας ως αγωνιστής, στην SV2A πρωτεΐνη αναστέλλει την απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή,^{[26],[27]} χωρίς να επηρεάζεται η φυσιολογική νευροδιαβίβαση, υποδεικνύοντας έτσι τη ρύθμιση της SV2A πρωτεΐνης μόνο υπό παθολογικές καταστάσεις.^{[24],[25]} Η λεβετιρακετάμη, επομένως, ενισχύει μία λειτουργικότητα της SV2A πρωτεΐνης που αναστέλλει τη μη φυσιολογική επιληπτική δραστηριότητα στα νευρωνικά κυκλώματα του εγκεφάλου.^[24] Η συσχέτιση της συγγένειας δέσμευσης για την SV2A πρωτεΐνη με το αντιεπιληπτικό αποτέλεσμα, ενισχύει την άποψη πως ο συγκεκριμένος μοριακός στόχος της λεβετιρακετάμης και των αναλόγων αυτής, ευθύνεται εν τέλει για την αντιεπιληπτική δράση του φαρμάκου.^{[24],[25],[26]} Ο συγκεκριμένος μοριακός μηχανισμός δράσης καθίσταται μοναδικός μεταξύ των υπολοίπων AEDs ανοίγοντας το δρόμο για ανακάλυψη νέων ενώσεων με δυναμικό αντιεπιληπτικής δραστηριότητας.^[24]

Η λεβετιρακετάμη πέρα από την αναστολή της νευροδιαβίβασης μέσω αγωνισμού της SV2A πρωτεΐνης παρουσιάζει έμμεση επίδραση στη GABAεργική νευροδιαβίβαση,^[25] μέσω αρνητικών αλλοστερικών τροποποιητών των GABA υποδοχέων, αν και δε φέρει καμία συγγένεια δέσμευσης προς τους τελευταίους.^{[26],[27]} Επιπλέον, *in vitro* το φάρμακο αναστέλλει τους διαύλους Ca^{2+} N-τύπου.^{[24],[25],[26]} Προς το παρόν, δεν έχει καθοριστεί αν οι ενέργειες αυτές προκύπτουν από την αλληλεπίδραση με την SV2A πρωτεΐνη ή μέσω άλλων μηχανισμών.^[24]

1.5.3 Φαρμακοκινητική σε υγιείς ενήλικες

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της λεβετιρακετάμης έχει χαρακτηριστεί ως εξέχον συγκρινόμενο με αυτό των υπολοίπων AEDs, συγκεντρώνοντας υψηλή βαθμολογία φαρμακοκινητικών παραμέτρων και φέροντας φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά που προσομοιάζουν εκείνα ενός ιδανικού AED.^[22] Η φαρμακοκινητική της λεβετιρακετάμης είναι συγκρίσιμη μεταξύ υγιών αρρένων και θηλέων, υγιών ενηλίκων Καυκάσιου και Ασιατικού πληθυσμού και ενηλίκων ασθενών με επιληψία.^{[22],[28]}

1.5.3.1 Απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα

Η λεβητιρακετάμη χορηγούμενη per os (PO) παρουσιάζει ταχεία και σχεδόν πλήρη >95% απορρόφηση με τη μέγιστη συγκέντρωση C_{max} στο πλάσμα να επιτυγχάνεται περίπου 1 h αργότερα (χρόνος παρουσίασης της C_{max} , t_{max}).^{[22],[30]} Η χορήγηση μονής δόσης του φαρμάκου σε υγιείς ενήλικες επί νηστείας παρουσιάζει γραμμικότητα συναρτήσει των φαρμακοκινητικών παραμέτρων C_{max} και AUC (Επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου, Area-Under-the-Curve) για θεραπευτικό εύρος 500 - 5000 mg. Σε σχήματα πολλαπλών δόσεων, η λεβητιρακετάμη παρουσιάζει προβλέψιμη, γραμμική και ανάλογη της δόσης φαρμακοκινητική σταθερής κατάστασης, με τις συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης να επιτυγχάνονται εντός 2 ημερών από την έναρξη της χορήγησης.^[22] Τα παραπάνω δεδομένα πολυάριθμων κλινικών μελετών συνηγορούν υπέρ της γραμμικής φαρμακοκινητικής του φαρμάκου^{[22],[28]} με χαμηλή ενδοατομική μεταβλητότητα.^[28]

Η απόλυτη PO βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου είναι 96% και η έκταση της απορρόφησης εξαρτάται από τη δόση,^[22] ενώ η βιοδιαθεσιμότητα φαρμακοτεχνικών μορφών άμεσης (Immediate Release, IR) και παρατεταμένης (Extended Release, ER) αποδέσμευσης είναι παρόμοια.^[30] Η ταυτόχρονη λήψη τροφής επιβραδύνει το ρυθμό απορρόφησης της λεβητιρακετάμης, χωρίς να επηρεάζει την έκταση της απορρόφησης με αποτέλεσμα το φάρμακο να χορηγείται ανεξάρτητα με τη λήψη τροφής.^[22] Η ταυτόχρονη λήψη σκευάσματος εντερικής διατροφής προκαλεί ήπια μείωση των τιμών C_{max} της τάξης του 20% - 27% και καθυστέρηση του χρόνου t_{max} εμφάνισης της C_{max} κατά 1 - 1,5 h,^{[22],[27]} για IR μορφές.^[30] Η λήψη γεύματος με υψηλή θερμιδική αξία και περιεκτικότητα σε λιπαρά αυξάνει τη C_{max} και το μέσο χρόνο t_{max} κατά 2 h σε ER μορφές.^[30]

Η επίτευξη σταθερής κατάστασης μετά από πολλαπλές IV χορηγήσεις επιτυγχάνεται ομοίως εντός 2 ημερών,^[27] ενώ η αναλογία δόσης ισχύει και για την IV χορήγηση σε συνοχή με τη γραμμική φαρμακοκινητική της PO χορήγησης.^[29] Οι PO και IV χορηγήσεις της λεβητιρακετάμης παρουσιάζουν παρόμοιες φαρμακοκινητικές παραμέτρους C_{max} και AUC με επιβεβαιωμένη στατιστική σημαντικότητα, με αποτέλεσμα οι δύο φαρμακοτεχνικές μορφές να καθίστανται βιοϊσοδύναμες.^{[27],[29]} Το παραπάνω πιστοποιείται από τη μελέτη των Ramael *et al.*, 2006 στην οποία συγκρίθηκαν 1500 mg IV λεβητιρακετάμης με 1500 (3x500) mg PO χορηγούμενου φαρμάκου.^[29] Η πιστοποίηση της βιοϊσοδυναμίας των φαρμακοτεχνικών μορφών συνεπάγεται και τη δυνατότητα εναλλαγής μεταξύ αυτών, χωρίς να απαιτείται προσαρμογή της δόσης.^[29]

Συγκεντρωτικά, οι τιμές t_{max} για τις διάφορες φαρμακοτεχνικές μορφές είναι: 5 με 30 min για IV χορήγηση, $1,4 \pm 0,9$ h για PO φαρμακευτικό διάλυμα επί νηστείας, ~1 h PO IR δισκία επί νηστείας, ~4 h επί νηστείας και ~4 + 2 h επί λήψης τροφής για PO ER δισκία.^[30]

Η IM χορήγηση λεβητιρακετάμης φαίνεται να είναι καλώς ανεκτή εφόσον δεν παρατηρούνται πρόκληση φλεγμονής και ιστική βλάβη με το σκορ της κλίμακας πόνου 1 min μετά τη χορήγηση να επιστρέφει στη baseline τιμή σε 15 min. Συγκρινόμενη με την IV χορήγηση, η IM χορηγούμενη λεβητιρακετάμη απορροφάται

πλήρως με το 85% της C_{max} να επιτυγχάνεται εντός 2 h από τη χορήγηση. Η C_{max} επιτυγχάνεται εν τέλει πλήρως, με τα συγκρινόμενα επίπεδα του φαρμάκου 2 h μετά τη χορήγηση για την IV και την IM μορφή να είναι παρόμοια, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα πως 500 mg IM λεβητιρακετάμης είναι καλώς ανεκτά και βιοϊσοδύναμα με αυτά μιας IV χορήγησης.^[27]

1.5.3.2 Κατανομή

Η λεβητιρακετάμη εισέρχεται και κατανέμεται ταχέως στο διαμέρισμα του ENY με τιμές t_{max} κατανομής 3 - 5 h. Ο όγκος κατανομής V_d του φαρμάκου είναι 0,5 - 0,7 L/Kg σωματικού βάρους· τιμή που προσεγγίζει αυτή του ύδατος στο πλάσμα, ενώ η πρωτεϊνική σύνδεση είναι αμελητέα (<10%),^{[22],[27],[30]} οπότε και δεν ανταγωνίζεται άλλα φάρμακα για πρόσδεση στις θέσεις σύνδεσης.^[27] Η λεβητιρακετάμη, επιπλέον, πιθανώς να συναθροίζεται στο μητρικό γάλα με συγκεντρώσεις έως και 3 φορές μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες ορού, όπως υποδηλώνεται σε μια αναφορά περιστατικού (single case report).^[22]

Σε πειραματόζωα η λεβητιρακετάμη κατανέμεται ταχέως σε ιστούς επιτυγχάνοντας συγκεντρώσεις που προσεγγίζουν αυτές στο αίμα, με εξαίρεση τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις στους φακούς των οφθαλμών και τις υψηλότερες στους νεφρούς. Σε επίμυες, το φάρμακο διαπερνά ταχέως τον ΑΕΦ και εισέρχεται στα διαμερίσματα του εξωκυττάρου εγκεφαλικού και εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Η πρόσληψη του φαρμάκου είναι εξαρτώμενη από μεταφορείς όπως η Ρ-γλυκοπρωτεΐνη (Ρ-gr) και η οικογένεια πρωτεϊνών πολυφαρμακευτικής αντοχής (Multidrug Resistant Proteins, MRP) με βασικούς εκπροσώπους τις MRP1 και MRP2. Σε ισορροπία, ο λόγος της συγκέντρωσης της λεβητιρακετάμης στο ENY και στον ορό, αντικατοπτρίζει το ελεύθερο κλάσμα του φαρμάκου στον ορό, υποδεικνύοντας πως η συγκέντρωση της λεβητιρακετάμης σε διάφορα βιολογικά υπόβαθρα ευθέως αντανάκλα τη συγκέντρωση στον εγκέφαλο. Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον εγκέφαλο αυξάνουν γραμμικά με τρόπο εξαρτώμενο από τη δόση και δεν παρουσιάζουν ειδικότητα για μια συγκεκριμένη περιοχή.^[22]

1.5.3.3 Βιομετατροπή

Η λεβητιρακετάμη υφίσταται μη εκτενή βιομετατροπή στο 34% του συνόλου της χορηγούμενης δόσης και το υπόλοιπο 66% απεκκρίνεται αναλλοίωτο δια των νεφρών. Εν αντιθέσει με τα υπόλοιπα AEDs, η βιομετατροπή του φαρμάκου δεν περιλαμβάνει συμμετοχή του συστήματος των ηπατικών κυτοχρωμικών οξειδασών P450, αλλά η κύρια οδός περιλαμβάνει την ενζυματική υδρόλυση της ακεταμιδικής ομάδας του μορίου προς παραγωγή τριών φαρμακολογικά ανενεργών μεταβολιτών. Βασικός μεταβολίτης με δομή καρβοξυλικού οξέος αποτελεί ο L057 σε ποσοστό 24% της δόσης, ενώ προκύπτουν δύο ακόμη ελάσσονες μεταβολίτες σε ποσοστό 3% της δόσης, το μεταβολικό μονοπάτι των οποίων έχει προταθεί.^{[22],[30]} Ο πρώτος εκ των δύο προκύπτει μέσω υδροξυλίωσης του 2-οξο-πυρρολιδινικού δακτυλίου και ο δεύτερος μέσω διάνοιξης του 2-οξο-πυρρολιδινικού δακτυλίου στη θέση 5.^[30] Άλλοι μεταβολίτες σε ποσοστό 0,6% της δόσης έχουν, επίσης, αναγνωρισθεί. Βάσει των παραπάνω, 27% της χορηγούμενης δόσης εντοπίζεται στα ούρα υπό τη μορφή ανενεργών μεταβολιτών.^[22]

Το κύριο διαμέρισμα υδρόλυσης του φαρμάκου (>99%) αποτελεί το αίμα^{[22],[30]} με τη βιομετατροπή να αναστέλλεται *in vitro* από την παραοξόνη, έναν αναστολέα Β-εστερασών ευρέος φάσματος, αλλά όχι από άλλους αναστολείς ειδικούς για χολινεστεράσες ή/και καρβοξυλάσες ή αναστολείς Α-εστερασών, γεγονός που υποδηλώνει ότι μια Β-εστεράση, διαφορετική από τις κλασσικές χολινεστεράσες και καρβοξυλάσες, συμμετέχει στη βιομετατροπή του φαρμάκου. Το φαινόμενο της αυτό-επαγωγής της βιομετατροπής δεν υφίσταται για την ενζυματική υδρόλυση της λεβετιρακετάμης.^[22]

1.5.3.4 Απέκκριση

Οι νεφροί αποτελούν το κύριο όργανο απέκκρισης της λεβετιρακετάμης με την οδό διά των κοπράνων να συμμετέχει στην απομάκρυνση μόνο του 0,6% της χορηγούμενης δόσης. Όπως προηγήθηκε παραπάνω, 66% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται αναλλοίωτο διά των νεφρών και το 27% με τη μορφή ανενεργών μεταβολιτών. Μετά από ΡΟ χορήγηση το φάρμακο καθαιρείται ταχέως με το περίπου 93% της δόσης να έχει απομακρυνθεί εντός 48 h.^[22]

Η νεφρική κάθαρση της λεβετιρακετάμης σχετίζεται άμεσα με την κάθαρση κρεατινίνης Cl_{CR} και πραγματοποιείται σε ρυθμό 30 mL/min/1,73m² που ισοδυναμεί με 0,6 mL/min/Kg, γεγονός που υποδηλώνει απέκκριση μέσω σπειραματικής διήθησης και κάποιου βαθμού σωληναριακής επαναρρόφησης. Η νεφρική κάθαρση του ενεργού μεταβολίτη L057 πραγματοποιείται με ρυθμό 210 mL/min/1,73m², γεγονός που υποδηλώνει ενεργή σωληναριακή έκκριση στην υφιστάμενη σπειραματική διήθηση.^[22] Η ολική κάθαρση του φαρμάκου σε ενήλικες ισούται με 0,96 mL/min/Kg.^{[27],[30]}

Ο χρόνος ημίσειας ζωής $t_{1/2}$ της λεβετιρακετάμης εξαρτάται από τη δόση ή τη συχνότητα χορήγησης και έχει βρεθεί πως κυμαίνεται μεταξύ 6 - 8 h για IR μορφές^{[22],[30]} και 7 h για ER μορφές.^[30] Το φύλο δε φέρει ιδιαίτερη κλινική επίδραση στη τιμή $t_{1/2}$, αν και φαίνεται να είναι μικρότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες,^[22] ενώ οι τιμές C_{max} και AUC είναι υψηλότερες στις γυναίκες.^[30] Η παρουσία συγχρηγούμενων φαρμάκων - επαγωγέων του ηπατικού μεταβολισμού φέρει μικρή επίδραση στην κάθαρση της λεβετιρακετάμης με ήπια μείωση του χρόνου $t_{1/2}$, ενώ φάρμακα - αναστολείς, όπως το βαλπροϊκό, οδηγούν σε αύξηση της τιμής $t_{1/2}$.^[22]

Απόρροια των παραπάνω αποτελούν η μείωση της κάθαρσης της λεβετιρακετάμης και η αύξηση του χρόνου $t_{1/2}$ με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, γεγονός που απαιτεί αντίστοιχη προσαρμογή της χορηγούμενης δόσης φαρμάκου.^{[22],[30]}

Οι συγκεντρωτικές πληροφορίες των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών της λεβετιρακετάμης συνοψίζονται στον ακόλουθο Πίνακα (Πίνακας 1.5.2).

Πίνακας 1.5.2: Φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της λεβετιρακετάμης.

Φαρμακοκινητική παράμετρος	Τιμή
ΡΟ βιοδιαθεσιμότητα	96%
t_{max} ορού αίματος	5 - 30 min IV χορήγηση, 1,4 ± 0,9 h PO φαρμακευτικό διάλυμα επί νηστείας, ~1 h PO IR δισκία επί νηστείας, ~4 h επί νηστείας και ~4 + 2 h επί λήψης τροφής PO ER δισκία
Επίδραση τροφής στην απορρόφηση	↑ t_{max} , ↓ C_{max}
Χρόνος για επίτευξη σταθερής κατάστασης	1 - 2 d
Είδος φαρμακοκινητικής	Γραμμική (max 5000 mg)
Πρωτεϊνική σύνδεση	<10%
Όγκος κατανομής	$V_d = 0,5 - 0,7$ L/Kg
Χρόνος κατανομής	$t_{max} = 3 - 5$ h ENY
Βιομετατροπή	Μη ηπατική: 34% δόσης, αίμα
Απέκκριση	Νεφρική: 66% δόσης αναλλοίωτο, 27% δόσης ως ανενεργοί μεταβολίτες
Χρόνος ημίσειας ζωής	$t_{1/2} = 6 - 8$ h IR μορφές, 7 h ER μορφές
Κάθαρση	Νεφρική = 0,6 mL/min/Kg, Ολική = 0,96 mL/min/Kg
Προφίλ φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων	Μηδενικό

1.5.4 Therapeutic Drug Monitoring λεβετιρακετάμης

Η κλινική σημασία της μέτρησης της συγκέντρωσης στο αίμα για τη λεβετιρακετάμη δεν έχει ακόμη εγκατασταθεί, εφόσον δεν έχει εξακριβωθεί ακόμη πλήρως η σχέση μεταξύ των επιπέδων και του κλινικού αποτελέσματος.^{[22],[30]} Ένας ορισμένος, ωστόσο, αριθμός κλινικών μελετών υποστηρίζει πως οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα σχετίζονται με την αποτελεσματικότητά του, με αποτέλεσμα η εφαρμογή του TDM να καθίσταται χρήσιμη. Το εύρος αναφοράς συγκεντρώσεων έχει προσδιοριστεί βάσει αποτελεσμάτων κλινικών μελετών σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν συγχορηγούμενα AEDs και ορίζεται σε 12 - 46 µg/mL για εύρος χορηγούμενης δόσης 1000 - 3000 mg,^{[22],[21],[20],[30]} με ανώτατο όριο εργαστηριακής ανίχνευσης τα 50 µg/mL.^[30] Το εύρος αναφοράς προτείνεται για παρακολούθηση της συμμόρφωσης, της υπερδοσολογίας και για προσαρμογή της δόσης του φαρμάκου.^[21]

Ο μικρός χρόνος ημίσειας ζωής $t_{1/2}$ απαιτεί δειγματοληψία σε συγκεκριμένο χρονικό σημείο σε σχέση με τη χορήγηση της δόσης για την ορθή ερμηνεία των επιπέδων. Η δειγματοληψία πραγματοποιείται, επομένως, πριν την επόμενη δόση του φαρμάκου (trough επίπεδα).^{[20],[30]} Ο διαχωρισμός του ορού από το ολικό αίμα αποτελεί απαραίτητο επόμενο βήμα, αφού η λεβετιρακετάμη υφίσταται *in vitro* υδρόλυση, γεγονός που

οδηγεί σε λανθασμένη υπο-εκτίμηση των επιπέδων.^[20] Η εύρεση ισχυρής συσχέτισης μεταξύ της συγκέντρωσης στο αίμα και αυτής στη σίελο υποδηλώνει ότι τα επίπεδα της επίπεδα της λεβητιρακετάμης μπορούν να προσδιοριστούν και μέσω δειγμάτων σιέλου.^[22]

Σε γενικές γραμμές, επειδή η λεβητιρακετάμη χαρακτηρίζεται από πολύ καλό θεραπευτικό δείκτη και ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες, η εφαρμογή TDM ρουτίνας δεν απαιτείται, εφόσον η χορήγηση μπορεί να καθοδηγηθεί από τη θεραπευτική ανταπόκριση.^[22] Η εφαρμογή TDM παρουσιάζει ενδιαφέρον σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας και ειδικών πληθυσμών όπως ηλικιωμένοι, νεογνά, έγκυες γυναίκες, επιληπτικοί ασθενείς με συγχρηγούμενα φάρμακα - επαγωγείς μεταβολισμού και ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας - νεφρική ανεπάρκεια λόγω των σημαντικών μεταβολών που παρατηρούνται στην κάθαρση του φαρμάκου.^[30]

1.5.5 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η λεβητιρακετάμη έχει λάβει έγκριση άδειας κυκλοφορίας με τη μορφή διαφόρων φαρμακευτικών σκευασμάτων από πληθώρα Κανονιστικών Οργανισμών διαφορετικών χωρών με τις εξής επίσημες θεραπευτικές ενδείξεις: εστιακή και γενικευμένη επιληψία, η οποία περιλαμβάνει τη νεανική μυοκλονική επιληψία και τις πρωταρχικές γενικευμένες τονικο-κλονικές κρίσεις. Οι θεραπευτικές ενδείξεις διαφοροποιούνται ανάλογα με το είδος της φαρμακοτεχνικής μορφής του σκευάσματος.^[30]

Αναφορικά με την εστιακή επιληψία, IR δισκία και φαρμακευτικά διαλύματα PO χορήγησης χρησιμοποιούνται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση εστιακών επιληπτικών κρίσεων σε ενήλικες, έφηβους, παιδιά και βρέφη ≥ 1 μηνός με επιληψία. Διασπειρόμενα δισκία προς παρασκευή PO εναιωρήματος φέρουν ένδειξη για συμπληρωματική θεραπεία στην αντιμετώπιση εστιακών κρίσεων σε ενήλικες και παιδιά ≥ 4 ετών και >20 Kg σωματικού βάρους με επιληψία. ER δισκία χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση κρίσεων εστιακής προέλευσης σε ενήλικες και έφηβους ≥ 12 ετών με επιληψία, ενώ μορφές IV χορήγησης φέρουν ένδειξη για την αντιμετώπιση εστιακών κρίσεων σε ενήλικες και παιδιά ≥ 1 μηνός. Η χρησιμοποίηση των IV μορφών, ωστόσο, φέρει περιορισμός ως εναλλακτική επιλογή σε περιπτώσεις όπου η PO χορήγηση δεν είναι εφικτή.^[30]

Αναφορικά με τη νεανική μυοκλονική επιληψία, IR δισκία, φαρμακευτικά PO διαλύματα, διασπειρόμενα δισκία προς παρασκευή εναιωρήματος και μορφές IV χορήγησης φέρουν ένδειξη συμπληρωματικής αγωγής στην αντιμετώπιση μυοκλονικών κρίσεων σε ενήλικες και έφηβους ≥ 12 ετών.^[30]

Όσον αφορά τις πρωταρχικές γενικευμένες τονικο-κλονικές κρίσεις, IR δισκία, φαρμακευτικά PO διαλύματα, διασπειρόμενα δισκία προς παρασκευή εναιωρήματος και μορφές IV χορήγησης χρησιμοποιούνται ως συμπληρωματική θεραπεία στην αντιμετώπιση επιληπτικών κρίσεων σε ενήλικες και παιδιά ≥ 6 ετών.^[30]

Η λεβετιρακετάμη φέρει επιπλέον κλινική εφαρμογή εκτός των επίσημων ενδείξεων (off-label use) σε πληθώρα παθολογικών καταστάσεων που αφορούν ενήλικες και στις οποίες συγκαταλέγονται η προφύλαξη επιληπτικών κρίσεων από κρανιοτομή, το status epilepticus, η βραχυχρόνια προφύλαξη επιληπτικών κρίσεων από υπο-αραχνοειδή αιμορραγία και από σοβαρή οξεία τραυματική κάκωση εγκεφάλου (TBI).^[30] Αν και το φάρμακο στερείται των ενδείξεων από τους αρμόδιους φορείς, η επιστημονική βιβλιογραφία περιλαμβάνει πληθώρα κλινικών μελετών που εξετάζει την αποτελεσματικότητα της λεβετιρακετάμης στη βραχυχρόνια προφύλαξη επαγωγής επιληπτικών κρίσεων και στο status epilepticus.

Τα αποτελέσματα δύο πρόσφατων μετα-αναλύσεων (Wilson *et al.*, 2017, Zhao *et al.*, 2018)^{[15],[16]} υποστηρίζουν την παρόμοια αποτελεσματικότητα της λεβετιρακετάμης συγκρινόμενη με τη φαινυτοΐνη, η οποία αποτελεί και τη φαρμακοθεραπεία εκλογής βάσει διεθνών Κατευθυντήριων Οδηγιών, για την προφύλαξη από πρώιμες επιληπτικές κρίσεις (non superiority). Επιπροσθέτως, η μακροχρόνια αγωγή με φαινυτοΐνη χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών όπως εμπύρετο, λευκοκυττάρωση, επιδείνωση νευρολογικής γνωσιακής κατάστασης, είναι φάρμακο στενού θεραπευτικού εύρους με μη γραμμική φαρμακοκινητική και απαιτεί συνεχές TDM, εν αντιθέσει με τη λεβετιρακετάμη, η οποία φέρει πιο ευνοϊκό φαρμακοκινητικό προφίλ και δεν απαιτείται το συνεχές TDM.^[15] Αν και η στατιστική σημαντικότητα για την αποτελεσματικότητα μεταξύ των δύο φαρμάκων είναι η ίδια, η προτίμηση υπέρ της λεβετιρακετάμης έγκειται στα βέλτιστα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της και στις νευρολογικές επιπτώσεις από τη μακροχρόνια αγωγή με φαινυτοΐνη.^[16] Συγκεκριμένα, στη συστηματική ανασκόπηση των Bakr *et al.*, 2018, TBI ασθενείς υπό φαινυτοΐνη 5 mg/Kg παρουσίασαν μειωμένα αποτελέσματα στην κλίμακα GOS-E (Extended Glasgow Outcome Scale), εν αντιθέσει με τη λεβετιρακετάμη που μπορεί να φέρει νευροπροστατευτικές ιδιότητες.^[14] Παρόλα αυτά, και τα δύο φάρμακα χαρακτηρίζονται από την ίδια μη-αποτελεσματικότητα ως προς την προφύλαξη εμφάνισης καθυστερημένων επιληπτικών κρίσεων, μιας και κανένα δεν αναστέλλει τη διαδικασία της επιληπτογένεσης.^{[14],[15]} Αν και οι απόψεις στη βιβλιογραφία δίστανται σχετικά με τη γενικότερη αποτελεσματικότητα της αντιεπιληπτικής αγωγής στην ανάπτυξη επιληπτικών κρίσεων έπειτα από TBI, όπως φαίνεται και στην προοπτική μελέτη παρατήρησης των Khor *et al.*, 2018,^[31] προτείνεται η αναθεώρηση των Κατευθυντήριων Οδηγιών με την εισαγωγή της λεβετιρακετάμης ως βασική αντιεπιληπτική προφύλαξη.^[14]

Τέλος, αναφορικά με τη χρήση της λεβετιρακετάμης στο status epilepticus, οι απόψεις της διεθνούς βιβλιογραφίας δίστανται. Το καταληκτικό συμπέρασμα της αναδρομικής μελέτης των Perrenoud *et al.*, 2018, ήταν πως η προσέγγιση περιλαμβάνει τη χορήγηση δόσεων φόρτισης ώστε να επιτευχθεί η επιθυμητή συγκέντρωση εντός του εύρους αναφοράς για τη λεβετιρακετάμη, με αυτές να μην έχουν προσδιοριστεί με ακρίβεια και να κυμαίνονται μεταξύ 12 - 60 mg/Kg σωματικού βάρους για ασθενή 70 Kg. Η αδυναμία σαφούς συσχέτισης μεταξύ της έκθεσης στη λεβετιρακετάμη και της κλινικής ανταπόκρισης στο SE με δόσεις φόρτισης απαιτεί την πραγματοποίηση περαιτέρω κλινικών μελετών.^[32] Δεδομένα της ανασκόπησης των

Trinka *et al.*, 2009, υποστηρίζουν, επίσης, την καλή ανοχή της IV λεβετιρακετάμης σε ασθενείς με SE εν αντιθέσει με τις ήδη υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές, γεγονός που επιτρέπει στη λεβετιρακετάμη να θεωρηθεί ως φαρμακευτική επιλογή στο στάδιο 2 γενικευμένου σπασμωδικού SE, όπου φαρμακοθεραπείες 1^{ης} γραμμής όπως οι βενζοδιαζεπίνες έχουν αποτύχει, ενώ υπάρχουν ισχυρές αντενδείξεις για τη χορήγηση φαινυτοΐνης ή βαλπροϊκού. Επιπροσθέτως, η λεβετιρακετάμη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στο στάδιο 3 ανθεκτικού SE, αν και ο ρόλος της στον αλγόριθμο προσέγγισης δεν έχει οριστεί. Σε άλλες μορφές SE, όπως αφαιρετικό ή μυοκλονικό, όπου η πιθανότητα μη-αναστρέψιμης εγκεφαλικής βλάβης είναι μικρή, η λεβετιρακετάμη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί, αν και η σύσταση παραμένει αδύναμη. Ο ορθός προσδιορισμός της θέσης της λεβετιρακετάμης στην αντιμετώπιση του SE απαιτεί περισσότερες τυχαιοποιημένες, πλήρως ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με αυξημένη στατιστική ισχύ.^[33]

1.5.6 Δοσολογία και δοσολογικά σχήματα

Η συχνότητα χορήγησης ενός φαρμάκου εξαρτάται και καθορίζεται από το χρόνο $t_{1/2}$, που στην περίπτωση της λεβετιρακετάμης κυμαίνεται μεταξύ 6 - 8 h (Κεφάλαιο 1.5.3.4 Απέκκριση), επομένως ένα δοσολογικό σχήμα με συχνότητα χορήγησης 3 φορές ημερησίως αποτελεί λογική προσέγγιση. Οι κλινικές μελέτες αξιολόγησης της λεβετιρακετάμης, ωστόσο, κατέδειξαν παρατεταμένη αποτελεσματικότητα σε χορήγηση δις ημερησίως, γεγονός που αποτελεί και τη σύγχρονη κλινική πρακτική με αυτό να αποδίδεται σε τρεις βασικές αιτιολογίες. Η αντιεπιληπτική δραστηριότητα παρουσιάζεται εντός 3 ημέρων από την έναρξη της αγωγής.^[22]

Πρώτον, αναφορικά με τη φαρμακοκινητική της λεβετιρακετάμης στο εξωκυττάριο υγρό του εγκεφάλου και στο ENY, η εκροή του φαρμάκου από τα δύο αυτά διαμερίσματα είναι περιορισμένη, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση της τιμής $t_{1/2}$ κατά 3 φορές ή και περισσότερο στο ENY σε σχέση με το αίμα. Δεύτερον, σε κλινική μελέτη 12 ασθενών με φωτοευαίσθητη επιληψία, μία μονή PO δόση λεβετιρακετάμης (250 - 1000 mg) ήταν αρκετή για την καταστολή της φωτοευαίσθησίας με αποτελεσματικότητα που έφτασε ακόμη και τις 24 h παρά τις αντίστοιχα χαμηλές τιμές συγκεντρώσεων στο αίμα. Τρίτον, σε κλινική μελέτη διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης 6 ασθενών, μία μόνη PO δόση φαρμάκου (3000 mg) ήταν ικανή για την καταστολή του εύρους δυναμικών επαγόμενων από κινητήρια ερεθίσματα με διάρκεια ακόμη και 24 h, γεγονός που αποδίδεται στη μακρά διάρκεια δράσης του φαρμάκου που διαρκεί περισσότερο από τις συγκεντρώσεις στο αίμα.^[22]

Τα δοσολογικά σχήματα για επίσημες ενδείξεις και τις off-label uses της λεβετιρακετάμης σε υγιείς ενήλικες παρουσιάζονται ακολούθως (Πίνακας 1.5.3^[30]). Οι τροποποιήσεις των δοσολογικών σχημάτων σε ειδικούς πληθυσμούς παρουσιάζονται στο Κεφάλαιο 1.6.

Πίνακας 1.5.3: Δοσολογικά σχήματα χορήγησης της λεβετιρακετάμης σε υγιείς ενήλικες.

Επίσημες θεραπευτικές ενδείξεις	
<p>Εστιακές και γενικευμένες κρίσεις (μονοθεραπεία, IR δισκία και φαρμακευτικό δ/μα), συμπληρωματική θεραπεία εστιακών κρίσεων και νεανικής μυοκλονικής επιληψία, πρωταρχικές γενικευμένες τονικο-κλονικές κρίσεις</p>	PO
	<p>IR Αρχική δόση: 500 mg bid. Αύξηση κάθε 2 εβδομάδες κατά 500 mg/δόση βάσει ανταπόκρισης και ανοχής ως τη max συνιστώμενη δόση 1,5 g bid.</p>
	<p>ER Αρχική δόση: 1 g qd. Αύξηση κάθε 2 εβδομάδες κατά 1 g/δόση βάσει ανταπόκρισης και ανοχής ως τη max συνιστώμενη δόση 3 g qd.</p>
	<p>Σε επιληπτικούς ασθενείς, PO δόσεις φόρτισης 1,5 - 2 g (IR μορφές) είναι καλώς ανεκτές και χρήσιμες για την επίτευξη συγκεντρώσεων που σχετίζονται με επαρκή έλεγχο κρίσεων. Η αναγκαιότητα PO δόσης φόρτισης δεν έχει καθιερωθεί.</p>
	IV
<p>Αρχική δόση: 500 mg bid. Αύξηση κάθε 2 εβδομάδες κατά 500 mg/δόση βάσει ανταπόκρισης και ανοχής ως τη max συνιστώμενη δόση 1,5 g bid. Χορήγηση >4 ημερών δεν έχει μελετηθεί.</p>	
<p>Κατά την εναλλαγή μεταξύ PO και IV μορφών η ολική ημερήσια δόση πρέπει να είναι η ίδια. Επιπρόσθετο όφελος κατά την PO ή IV χορήγηση >3 g/ημέρα δεν έχει καθιερωθεί. PO δόσεις 4 g/ημέρα έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ανθεκτική επιληψία, αλλά σχετίζονται με μεγαλύτερη επίπτωση υπνηλίας.</p>	
Χορήγηση εκτός ενδείξεων (off-label use)	
<p>Κρανιοτομή - προφύλαξη επιληπτικών κρίσεων</p>	PO, IV
	<p>1 g/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις, δοσολογικό εύρος από 500 mg - 3 g/ημέρα έχει επίσης μελετηθεί. Εισαγωγή σε αναισθησία: επακόλουθη χορήγηση πρώτης δόσης IV 500 mg - 1 g. Προσαρμογή δόσης βάσει ανταπόκρισης και ανοχής.</p>
<p>Status epilepticus</p>	IV
	<p>1 - 3 g χορηγούμενα με ρυθμό 2 - 5 mg/Kg/min ή 40 - 60 mg/Kg ως μονή δόση εγχυόμενα > 5 - 15 min σε συνδυασμό με παρεντερικώς χορηγούμενη βενζοδιαζεπίνη. Max δόση: 4,5 g</p>
<p>Υποαραχνοειδής αιμορραγία - προφύλαξη βραχυχρόνιων επιληπτικών κρίσεων</p>	IV
	<p>Δόση φόρτισης: 20 mg/Kg (στρογγυλοποιημένη στα πλησιέστερα 250 mg) εγχυόμενη > 5 - 15 min. Δόση συντήρησης: 1 g σε έγχυση >15 min κάθε 12 h (bid) για 7 ημέρες. Αύξηση σε max δόση 1,5 g κάθε 12 h (bid) εφόσον κριθεί αναγκαίο.</p>
<p>Σοβαρή οξεία τραυματική κάκωση εγκεφάλου (TBI) - προφύλαξη βραχυχρόνιων επιληπτικών κρίσεων</p>	IV
	<p>Δόση φόρτισης: 20 mg/Kg (στρογγυλοποιημένη στα πλησιέστερα 250 mg) εγχυόμενη > 5 - 15 min.</p>

	Δόση συντήρησης: 1 g σε έγχυση >15 min κάθε 12 h (bid) για 7 ημέρες. Αύξηση σε max δόση 1,5 g κάθε 12 h (bid) εφόσον κριθεί αναγκαίο.
--	---

1.5.7 Στρατηγικές χορήγησης

Οι οδηγίες χορήγησης του φαρμάκου σε ενήλικες τόσο για PO όσο και για IV χορήγηση παρουσιάζονται ακολούθως.

PO χορήγηση^[30]

Η PO χορήγηση λεβετιρακετάμης είναι ανεξάρτητη των γευμάτων. Η λήψη δόσης φαρμακευτικών διαλυμάτων πρέπει να πραγματοποιείται με κατάλληλο δοσομετρητή. Διασπειρόμενα δισκία τοποθετούνται στη στοματική κοιλότητα και λαμβάνεται μικρή ποσότητα υγρού πχ νερό και το εναιώρημα καταπίνεται εφόσον το δισκίο έχει πλήρως αποσαθρωθεί. Εναλλακτικά, η παρασκευή του εναιωρήματος μπορεί να γίνει σε ποτήρι με την προσθήκη υγρού πχ νερό, εκτός και αν προβλέπεται διαφορετικά από τον κατασκευαστή. Τα IR δισκία δεν πρέπει να κόβονται στη μέση, εκτός και αν προβλέπεται διαφορετικά, ενώ τα ER δισκία πρέπει να λαμβάνονται πάντοτε ολόκληρα.

IV χορήγηση^[30]

Η IV έγχυση φέρει διάρκεια > 5 - 15 min, ενώ για επείγουσες καταστάσεις το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί εγχυόμενο > 5 - 6 min σε δόσεις έως και 3 g ή >10 min σε δόσεις έως 4,5 g.

1.5.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της λεβετιρακετάμης έχει κριθεί ευνοϊκότερο σε σύγκριση με αυτό άλλων AEDs και περιλαμβάνει ποικιλία ανεπιθύμητων ενεργειών με διαφορετική συχνότητα εμφάνισης. Οι πλέον κλινικά σημαντικές αποτελούν οι εκδηλώσεις από το ΚΝΣ, ενώ κρίνεται ως φάρμακο αποτελεσματικό, ασφαλές και με βέλτιστη ανοχή για χρήση.^[34]

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν χαρακτηριστεί ως συχνές (>10%) μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών επιληπτικών, μη-επιληπτικών και ηλικιωμένων ασθενών αποτελούν οι νευροσυμπεριφορές εκδηλώσεις όπως η υπνηλία, η κόπωση, η γενικευμένη αδυναμία, η νευρική κατάσταση, η ευερεθιστότητα, η ταραχή, η συναισθηματική αστάθεια, οι εναλλαγές διάθεσης, η κατάθλιψη, ο ίλιγγος, το άγχος, η αστάθεια, η αποπροσωποποίηση, η απώλεια μνήμης, η σύγχυση, τα αυξημένα αντανακλαστικά, οι παραισθήσεις, ο θυμός, η γνωσιακή έκπτωση και ο αυξημένος κίνδυνος αυτοκτονίας.^{[35],[27][30]} Αναφορές περιστατικών σχετικά με την εμφάνιση ψυχωτικών συμπτωμάτων κατά την έναρξη αγωγής με λεβετιρακετάμη, έχουν επίσης αναφερθεί, ενώ οι παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες από πλευράς ΚΝΣ αποτελούν στην πλειονότητα των περιπτώσεων το βασικό λόγο διακοπής της αγωγής, εάν αυτό κριθεί απαραίτητο.^[27]

Άλλες συχνές ανεπιθύμητες εκδηλώσεις σχετιζόμενες με τη λεβετιρακετάμη αποτελούν η αυξημένη διαστολική αρτηριακή πίεση σε βρέφη και παιδιά, οι ΓΕΣ ενοχλήσεις όπως ο έμετος σε παιδιά και εφήβους, η αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων όπως η ρινοφαρυγγίτιδα και η μυαλγία και μυϊκή αδυναμία.^{[27],[30]}

Λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (1% - 10%) αποτελούν οι ΓΕΣ ενοχλήσεις όπως ναυτία, διάρροια, έμετος, ανορεξία, μειωμένη όρεξη (παιδιά και έφηβοι) και το επιγάστριο άλγος (παιδιά και έφηβοι). Οι αιματολογικές διαταραχές όπως η ηωσινοφιλία (παιδιά και έφηβοι), η μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και ουδετερόφιλων έχουν αναφερθεί σε χαμηλό ποσοστό. Ομοίως, μυοσκελετικοί πόνοι και αρθραλγία, οφθαλμολογικές και ωτικές διαταραχές έχουν αναφερθεί.^[30]

Στις πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες με ποσοστό εμφάνισης <1%, οι οποίες προέρχονται από μεμονωμένα περιστατικά ή/και μετά τη διάθεση του φαρμάκου στην αγορά (post-marketing), ενδεικτικά αποτελούν οι μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, η νεφρική ανεπάρκεια, η αναφυλαξία, το αγγειοοίδημα, η χορειοαθέτωση, η θολή όραση, η διαταραχή της προσοχής, η δυσκινησία, η διαταραχή της ισορροπίας, το ερύθημα, η πανκυτοπενία, η κρίση πανικού, το δερματικό εξάνθημα, το Σύνδρομο Stevens-Johnsons, οι αυτοκτονικές τάσεις και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση.^[30]

Ειδικές προφυλάξεις κατά τη λήψη λεβετιρακετάμης σχετιζόμενες με τις ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν η καταστολή του ΚΝΣ που μπορεί να εμφανιστεί κατά τον πρώτο μήνα θεραπείας και χρήζει ιδιαίτερης σημασίας σε περιπτώσεις οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων και οι σοβαρές δερματολογικές αντιδράσεις όπως το Σύνδρομο Stevens-Johnsons και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση που μπορεί να εμφανιστούν εντός 2 εβδομάδων ή ακόμη και >4 μηνών και απαιτούν διακοπή και αντικατάσταση της αγωγής. Επιπροσθέτως, συνίσταται ο περιοδικός έλεγχος για ανίχνευση αιματολογικών διαταραχών, ενώ δυνητικά θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να προκύψουν μετά την πρώτη δόση ή σε οποιοδήποτε σημείο της αγωγής και απαιτούν διακοπή και αντικατάσταση της αγωγής. Η παρακολούθηση της αρτηριακής υπέρτασης συνίσταται σε ασθενείς <4 ετών, λόγω των μεμονωμένων περιπτώσεων αύξησης της διαστολικής αρτηριακής πίεσης που έχουν παρατηρηθεί. Ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών νοσημάτων και ειδικότερα παιδιατρικοί ασθενείς χρήζουν ιδιαίτερης παρακολούθησης λόγω επιδείνωσης ή εμφάνισης συμπτωμάτων, ενώ το ίδιο ισχύει για όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτου ιστορικού σχετικά με την αλλαγή της συμπεριφοράς που μπορεί να υποδηλώνει την ανάπτυξη καταθλιπτικών συνδρομών ή αυτοκτονικού ιδεασμού, καθώς έχει παρατηρηθεί αύξηση τέτοιων καταστάσεων σε χρονικό διάστημα >1 εβδομάδας από την έναρξη της αγωγής. Τέλος, η διακοπή της λεβετιρακετάμης και γενικότερα των AEDs πρέπει να πραγματοποιείται σταδιακά και όχι απότομα λόγω κινδύνου αύξησης της συχνότητας επιληπτικών κρίσεων, ενώ η χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια απαιτεί επιπρόσθετη παρακολούθηση (βλέπε Κεφάλαιο 1.6.4).^[30]

1.5.9 Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα

Το προφίλ αλληλεπιδράσεων ενός AED και η τάση του προς αλληλεπίδραση αποτελεί χαρακτηριστικό μεγίστης κλινικής σημασίας, εφόσον τα περισσότερα AEDs χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο συμπληρωματικής αγωγής ελέγχου επιληπτικών κρίσεων με αποτέλεσμα ένα φάρμακο με αυξημένο δυναμικό αλληλεπιδράσεων να περιπλέκει το σχήμα της αντιεπιληπτικής αγωγής και να δυσχεραίνει την κλινική εκτίμηση.^[22]

Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις ταξινομούνται σε δύο τύπους, τις φαρμακοκινητικές και τις φαρμακοδυναμικές. Οι πρώτες διαπιστώνονται ως το αποτέλεσμα μεταβολής της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα ως επακόλουθο των διαφοροποιήσεων στις διαδικασίες απορρόφησης, κατανομής, βιομετατροπής και απέκκρισης του φαρμάκου. Αντιθέτως, οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις σχετίζονται με αλλαγή της κλινικής κατάστασης του ασθενούς ως το αποτέλεσμα επίδρασης στη θέση δράσης του φαρμάκου. Οι αλληλεπιδράσεις αυτού του τύπου, επομένως, δεν προκύπτουν με μεταβολή της συγκέντρωσης του φαρμάκου, ποσοτικοποιούνται με δυσκολία και συνήθως συμπεραίνονται εξ ορισμού. Η κατανόηση των φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων είναι μεγαλύτερη και αυτές με τη μεγαλύτερη κλινική σημαντικότητα αφορούν την εκτόπιση της δέσμευσης φαρμάκων από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και την αναστολή ή επαγωγή της ηπατικής βιομετατροπής.^[22]

1.5.9.1 Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Η λεβετιρακετάμη αποτελεί αντιεπιληπτικό φάρμακο με χαμηλό δυναμικό φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων εφόσον παρουσιάζει μηδενική έως ελάχιστη πρωτεϊνική σύνδεση (<10%) και δεν υφίσταται ηπατική βιομετατροπή.^[22]

In vitro μελέτες με τη χρήση ανθρώπινων ηπατικών μικροσωματικών δεικτών και πειραματόζωων έχουν αποδείξει πως τόσο η λεβετιρακετάμη όσο και ο κύριος μεταβολίτης της L057 σε συγκεντρώσεις έως και 5 φορές μεγαλύτερες των θεραπευτικών, δεν αναστέλλουν 11 ισοένζυμα ηπατικής βιομετατροπής και επομένως παρουσιάζουν χαμηλή δυναμικότητα κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων μέσω αναστολής ή επαγωγής του συστήματος P450, της εποξειδικής υδρολάσης και των UGT ισοενζύμων. *In vivo* μελέτες σε ανθρώπους έχουν αποδείξει την απουσία αλληλεπίδρασης με τη διγοξίνη, τη βαρφαρίνη και PO αντισυλληπτικά όπως η αιθινυλοιστραδιόλη και η λεβονοργεστρέλη, εφόσον δεν τροποποιήθηκε καμία φαρμακοκινητική παράμετρος κατά τη συγχορήγηση.^[22] Αντιθέτως, η λεβετιρακετάμη παρουσιάζει αλληλεπίδραση κατά τη συγχορήγηση με προβενεσίδη, η οποία οδηγεί σε μείωση της σωληναριακής έκκρισης του μεταβολίτη L057 και σε αύξηση των επιπέδων του φαρμάκου.^{[22],[35]}

Αναφορικά με τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ άλλων AEDs, αυτές παρουσιάζονται στον ακόλουθο Πίνακα (Πίνακας 1.5.4^{[22],[27],[30],[35],[36]}).

Πίνακας 1.5.4: Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της λεβετιρακετάμης με άλλα AEDs.

Είδος αλληλεπίδρασης	Επίδραση λεβετιρακετάμης σε AEDs
Αύξηση συγκέντρωσης	Οξκαρβαζεπίνη
Μείωση συγκέντρωσης	Κανένα AED
Καμία επίδραση	Καρβαμαζεπίνη, κλομπαζάμη, κλοναζεπάμη, διαζεπάμη, γκαμπαμπεντίνη, λαμοτριγίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, πριμιδόνη, βαλπροϊκό, βιγκαμπατρίνη, αιθοσουξιμίδη, τοπιραμάτη
Επίδραση AEDs σε λεβετιρακετάμη	
Αύξηση συγκέντρωσης	Βαλπροϊκό
Μείωση συγκέντρωσης	Οξκαρβαζεπίνη, λαμοτριγίνη, Φάρμακα επαγωγής βιομετατροπής: Φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη

Αξίζει να επισημανθεί πως η μείωση της συγκέντρωσης της λεβετιρακετάμης από AEDs επαγωγείς της ηπατικής βιομετατροπής με επακόλουθη μερική αύξηση της κάθαρσης του φαρμάκου, συνεπάγεται πως η λεβετιρακετάμη δεν είναι πλήρως αδρανής στο συγκεκριμένο πεδίο και δυνητικές αλληλεπιδράσεις σε κλινικό επίπεδο πρέπει να ληφθούν υπόψιν.^[35]

1.5.9.2 Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Η αντιεπιληπτική δραστηριότητα της λεβετιρακετάμης έχει βρεθεί σε μοντέλα πειραματόζωων να παρουσιάζει συνέργεια με φάρμακα αγωνιστές της GABAεργικής διαβίβασης όπως το βαλπροϊκό, η κλοναζεπάμη, η φαινοβαρβιτάλη, η καρβαμαζεπίνη και η διαζεπάμη.^[22] Σε αυτό το πλαίσιο, η συγχορήγηση λεβετιρακετάμης με φάρμακα που δρουν κατασταλτικά επί του ΚΝΣ μπορεί να επιτείνει τις κατασταλτικές ιδιότητες αυτών. Σε αυτά περιλαμβάνονται πολλές από τις κατηγορίες των φαρμάκων με δράση στο ΚΝΣ όπως κατασταλτικά - αγχολυτικά, υπναγωγά, αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά και ψυχοτρόπα φάρμακα. Διαθέσιμες πληροφορίες περιλαμβάνουν τους οπιοειδείς αγωνιστές, η συγχορήγηση με τους οποίους αυξάνει την καταστολή τους επί του ΚΝΣ και θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο όταν δεν ορίζεται εναλλακτική θεραπευτική επιλογή με ταυτόχρονη μείωση της δόσης και διάρκειας της θεραπείας. Επιπλέον, η συγχορήγηση λεβετιρακετάμης και Εκλεκτικών Αναστολέων Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης (SSRIs) μπορεί να ενισχύσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες των τελευταίων, ειδικότερα του κινδύνου της ψυχοκινητικής επιβράδυνσης.^[30]

1.5.10 Αντενδείξεις

Η λεβετιρακετάμη στερείται σημαντικών αντενδείξεων για την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής και σε αυτές συγκαταλέγονται οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο φάρμακο ή σε άλλο παράγωγο πυρρολιδόνης ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα καθενός φαρμακευτικού σκευάσματος που διατίθεται σήμερα στην αγορά.^[30]

Κεφάλαιο I.6: Φαρμακοκινητική της λεβητιρακετάμης σε ειδικούς πληθυσμούς

I.6.1 Φαρμακοκινητική σε παιδιά

Η διαφοροποίηση της φυσιολογίας του οργανισμού σε παιδιατρικούς ασθενείς και η σταδιακή ωρίμανση λειτουργιών που επιδρούν στις διαδικασίες της απορρόφησης, κατανομής, βιομετατροπής και απέκκρισης της λεβητιρακετάμης, τροποποιούν το φαρμακοκινητικό προφίλ στο συγκεκριμένο πληθυσμό, γεγονός που απαιτεί αντίστοιχη τροποποίηση της χορηγούμενης δόσης. Η φαρμακοκινητική της λεβητιρακετάμης σε παιδιά έχει μελετηθεί εκτενώς σε πληθώρα μελετών, οι οποίες παρουσιάζονται ακολούθως και τα αποτελέσματα των οποίων συγκλίνουν ως προς το γεγονός ότι το σωματικό βάρος αποτελεί τη βασική παράμετρο για την αύξηση του φαινόμενου όγκου κατανομής V_d , της φαινόμενης κάθαρσης Cl , τη μείωση του χρόνου $t_{1/2}$ και την αύξηση της χορηγούμενης δόσης για την επίτευξη θεραπευτικής αποτελεσματικότητας.

Η απορρόφηση της λεβητιρακετάμης στα παιδιά είναι ταχεία με τη C_{max} να επιτυγχάνεται σε 0,5 - 2,3 h μετά τη χορήγηση, όπως και στους ενήλικες. Η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται εντός 2 ημερών με τις βασικές διαφοροποιήσεις να εντοπίζονται στον μικρότερο $t_{1/2} = 5 - 6$ h και τη μεγαλύτερη φαινόμενη κάθαρση 1,1 - 1,5 mL/min/Kg προσαρμοσμένη στο βάρος σώματος.^[37]

Τα αποτελέσματα της αναδρομικής πληθυσμιακής μελέτης των Toublanc *et al.*, 2008 σε παιδιά με επιληψία έδειξαν πως η συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα είναι ετερογενής λόγω αναπτυξιακών αλλαγών στο ΓΕΣ, το ήπαρ και τους νεφρούς. Η περιγραφή της κινητικής είναι ικανοποιητική με μονο-διαμερισματικό μοντέλο βάσει του οποίου το φάρμακο ακολουθεί γραμμική κινητική με το σωματικό βάρος να αποτελεί τη βασική συμμεταβλητή διαφοροποίησης της φαινόμενης κάθαρσης Cl και του V_d και το χρόνο $t_{1/2}$ να ισούται με 6,4 h για άτομα 19 Kg και 7,9 h για 68 Kg. Η τροποποίηση της δόσης προσαρμοσμένη σε Kg σωματικού βάρους οφείλει να είναι κατά 30% - 40% αυξημένη από αυτή των ενηλίκων προκειμένου να επιτευχθεί ίδια έκθεση στο φάρμακο. Αρχική δόση 10 mg/Kg θεωρείται ιδανική ακολουθούμενη από περαιτέρω εξατομίκευση βάσει ανοχής και αποτελεσματικότητας.^[37]

Τα αποτελέσματα μελέτης πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής των Chhun *et al.*, 2009 για παιδιά 4 - 16 ετών παρουσιάζουν πως το προφίλ απορρόφησης της λεβητιρακετάμης είναι ίδιο με αυτό των ενηλίκων με το σωματικό βάρος και όχι την κάθαρση κρεατινίνης Cl_{CR} να αποτελεί τη μοναδική συμμεταβλητή που εξηγεί την ενδοατομική μεταβλητότητα στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της φαινόμενης κάθαρσης και του V_d . Το γεγονός αυτό μπορεί να αποδοθεί στη φυσιολογική ωρίμανση της νεφρικής λειτουργίας κατά την παιδική ηλικία, με αποτέλεσμα η κάθαρση κρεατινίνης Cl_{CR} να εξελίσσεται παράλληλα με την ηλικία και με το σωματικό βάρος, λόγω ταυτόχρονης αύξησης της μυϊκής μάζας. Η κάθαρση κρεατινίνης Cl_{CR} , επομένως, εμπεριέχεται στη σχέση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με το σωματικό βάρος. Βάσει των παραπάνω, προτείνεται το δοσολογικό σχήμα να διαμορφώνεται βάσει σωματικού βάρους για παιδιά 16 - 65 Kg για την παραπάνω ηλικιακή ομάδα από την οποία εξαιρούνται παιδιά με νεφρική ανεπάρκεια.^[38]

Τα αποτελέσματα 3 φαρμακοκινητικών μελετών (Pellock *et al.*, 2001,^[39] Fountain *et al.*, 2007,^[40] Glauser *et al.*, 2007^[41]) σε βρέφη και παιδιά ηλικίας 2 μηνών - 12 ετών υποδεικνύουν ότι τόσο η κάθαρση Cl όσο και ο V_d της λεβετιρακετάμης είναι ανάλογα ως προς το σωματικό βάρος κατά την παιδική ηλικία βάσει του οποίου πρέπει να υπολογίζεται η δόση σε mg/Kg για την επίτευξη ικανοποιητικών συγκεντρώσεων ανάλογων των ενηλίκων. Κατά τους Snoeck *et al.*, 2007, ωστόσο, η προσαρμογή της δόσης βάσει σωματικού βάρους δεν πρέπει να αυξάνεται ανάλογα σε αυξημένα σωματικά βάρη.^[42]

Μελέτη ελέγχου της ανοχής, αποτελεσματικότητας και φαρμακοκινητικής της λεβετιρακετάμης που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά έδειξε πως η κάθαρση είναι 30% - 40% μεγαλύτερη και ο χρόνος $t_{1/2}$ μειωμένος και ισούται περίπου με 6 h σε σχέση με τους ενήλικες, γεγονός που καταδεικνύει την ανάγκη για αύξηση κατά 30% - 40% της δόσης συντήρησης βάσει σωματικού βάρους σε παιδιά σε σχέση με αυτή των ενηλίκων.^[43] Τα παιδιά απαιτούν υψηλότερες δόσεις 20 - 60 mg/Kg για την επίτευξη ίδιας έκθεσης στο φάρμακο με αυτή των ενηλίκων (Toublanc *et al.*, 2008^[37]), γεγονός που οφείλεται στην αυξημένη κάθαρση που έχει ο συγκεκριμένος πληθυσμός. Ο GFR αυξάνει ταχέως τις 2 πρώτες εβδομάδες της ζωής, στη συνέχεια μειώνεται στις τιμές ενηλίκων στην ηλικία των 6 - 12 μηνών, πέρα από την οποία αυξάνει ξανά για να επιστρέψει στις τιμές ενήλικα στην προ-εφηβική ηλικία. Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν οδηγούν σε συγκεκριμένο εύρος συγκεντρώσεων αναφοράς για παιδιά με επιληπτικές κρίσεις, παρά μόνο σε προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα και δεν ανταποκρίνονται σε παιδιά με νεφρική ανεπάρκεια.^[44] Τα παραπάνω επικυρώνονται και από την πληθυσμιακή NONMEM φαρμακοκινητική μελέτη των Ito *et al.*, 2016.^[45]

Στη φαρμακοκινητική μελέτη των Pellock *et al.*, 2001 κατά τη χορήγηση λεβετιρακετάμης σε δόση 20 mg/Kg σε παιδιά ηλικίας 6 - 12 ετών τα οποία λάμβαναν ένα επιπλέον συγχωρηγούμενο AED, ο χρόνος $t_{1/2}$ προσδιορίζεται σε $6 \pm 1,1$ h για το φάρμακο και σε $8,1 \pm 2,7$ h για τον κύριο μεταβολίτη L057. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι C_{max} και AUC ήταν περίπου 30% - 40% μικρότερες από τις αντίστοιχες των ενηλίκων, ενώ η νεφρική κάθαρση του φαρμάκου μεγαλύτερη με τις τιμές να είναι ανεξάρτητες του φύλου. Επιπλέον, η ολική κάθαρση του φαρμάκου ήταν κατά 30% μεγαλύτερη (0,8 mL/min/Kg) από αυτή των ενηλίκων (0,6 mL/min/Kg) με το 52% της χορηγούμενης να εκκρίνεται αναλλοίωτο από τους νεφρούς και το 9% ως L057. Τα παραπάνω δεδομένα συνηγορούν υπέρ της ισοδυναμίας της μέγιστης δόσης συντήρησης σε παιδιά με το 130% της δόσης ενήλικα.^[39]

Η φαρμακοκινητική μελέτη των Weinstock *et al.*, 2013 διερεύνησε την ανοχή, την αποτελεσματικότητα και τη φαρμακοκινητική της λεβετιρακετάμης σε 52 παιδιά με ηλικιακό εύρος 1 μηνός - 16 έτη και με μερική επιληψία για την οποία έλαβαν IV λεβετιρακετάμη. Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μελέτης ήταν η αναμενόμενη επικύρωση της γραμμικής φαρμακοκινητικής και η γενικώς καλή ανοχή στο φάρμακο κατά αντιστοιχία με αυτή των ενηλίκων.^[46]

Οι Ng *et al.*, 2010 μελέτησαν την ασφάλεια του φαρμάκου σε 30 παιδιά με επιληπτικές κρίσεις και κατέληξαν πως χορηγούμενη σε δόση 50 mg/Kg IV η λεβετιρακετάμη είναι καλώς ανεκτή και ασφαλής με

μόνο ορισμένες αναμενόμενες ΑΕ από το ΚΝΣ. Η μέση συγκέντρωση στο αίμα ήταν 83,3 µg/mL ενώ το 38,5% των ασθενών παρουσίασε περισσότερο από 50% μείωση της συχνότητας επαγωγής κρίσεων.^[47]

Οι Glauser *et al.*, 2007 σε μια πολυκεντρική ανοιχτή μελέτη διερεύνησαν την κινητική του κύριου μεταβολίτη L057 της λεβετιρακετάμης σε βρέφη και παιδιά ηλικίας 2,3 - 46,2 μηνών. Η χρόνος $t_{1/2}$ ήταν $5,3 \pm 1,3$ h και η κάθαρση CI $1,46 \pm 0,42$ mL/min/Kg για τη λεβετιρακετάμη, με την ομάδα να καταλήγει πως ο χρόνος $t_{1/2}$ ήταν μικρότερος και η κάθαρση CI μεγαλύτερη σε σχέση με τους ενήλικες, με αποτέλεσμα μεγαλύτερες δόσεις διορθωμένες ως προς το σωματικό βάρος θα πρέπει να χορηγούνται σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.^[41]

Τέλος, οι Merhar *et al.*, 2011 μελέτησαν τη φαρμακοκινητική της λεβετιρακετάμης σε νεογνά ηλικίας ≤ 30 ημερών και ≥ 32 εβδομάδων σε μια προοπτική μελέτη με χρήση NONMEM φαρμακοκινητικής ανάλυσης. Η λεβετιρακετάμη ήταν καλώς ανεκτή με σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια την ήπια υπνηλία, μειωμένη CI, αυξημένο V_d και αυξημένο χρόνο $t_{1/2}$ σε σχέση με τους ενήλικες, γεγονός που επισημαίνει τη διαφοροποίηση της κινητικής σε αυτόν τον πληθυσμό σε σχέση με τα παιδιά.^[48]

Πίνακας 1.6.1:^[30] Διαφοροποιήσεις των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της λεβετιρακετάμης σε παιδιατρικό πληθυσμό.

Φαρμακοκινητική παράμετρος	Τιμή
Χρόνος επίτευξης της C_{max} , t_{max}	1,4 ± 0,9 h για βρέφη και παιδιά <4 ετών επί νηστείας για PO φαρμακευτικό διάλυμα, ~1 h για παιδιά επί νηστείας και IR μορφές
Φαινόμενος όγκος κατανομής V_d	0,63 ± 0,08 L/Kg για βρέφη και παιδιά <4 ετών, 0,72 ± 0,12 L/Kg για παιδιά 6 - 12 ετών
Χρόνος ημίσειας ζωής $t_{1/2}$	5,3 ± 1,3 h για βρέφη και παιδιά <4 ετών, 6 ± 1,1 h για παιδιά 4 - 12 ετών
Ολική κάθαρση CI	1,23 mL/min/Kg για βρέφη <6 μηνών, 1,57 mL/min/Kg για βρέφη και παιδιά 6 μηνών - 4 ετών, 1,43 mL/min/Kg για παιδιά 6 - 12 ετών, 30 - 40% μεγαλύτερη από την αντίστοιχη ενηλίκων

1.6.2 Φαρμακοκινητική σε ηλικιωμένους

Οι φυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν με την αύξηση της ηλικίας επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική πολλών AEDs και σε αυτές συμπεριλαμβάνονται η ατροφία του γαστρεντερικού βλεννογόνου, η μειωμένη γαστρεντερική κινητικότητα, η μείωση της αλβουμίνης ορού, η αύξηση της αναλογίας λιπώδους ιστού προς τη μυϊκή μάζα και η έκπτωση της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας. Επιπλέον, ηλικιωμένοι ασθενείς είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στις ανεπιθύμητες ενέργειες των AEDs σε γνωσιακό επίπεδο με αποτέλεσμα νεότερα φάρμακα όπως η λεβετιρακετάμη να φέρουν συγκριτικό πλεονέκτημα.^[43] Η κάθαρση της λεβετιρακετάμης έχει βρεθεί να είναι έως και 40% μειωμένη σε ασθενείς με ηλικιακό εύρος 65 - 86 ετών συγκρινόμενη με

αυτήν των ενηλίκων, ενώ η παρουσία συννοσηροτήτων και συγχορηγούμενων φαρμάκων αυξάνουν το ρίσκο ανεπιθύμητων συμβάντων. Τα δεδομένα για την κινητική της λεβητιρακετάμης στο συγκεκριμένο πληθυσμό είναι ελλιπή, εφόσον οι ηλικιωμένοι ασθενείς συχνά εξαιρούνται από τις κλινικές μελέτες.^[44]

Τα αποτελέσματα της αναδρομικής μελέτης των Hirsch *et al.*, 2007 σε ηλικιωμένους και κατά τη σύγκρισή τους με νεότερο πληθυσμό έδειξαν πως η κάθαρση της λεβητιρακετάμης μειώνεται κατά 40% - 60% παράλληλα με τη μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης Cl_{CR} που συμβαίνει με την αύξηση της ηλικίας. Επιπροσθέτως, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το ΚΝΣ όπως υπνηλία, ψυχιατρικές διαταραχές, γνωσιακή έκπτωση, απώλεια ισορροπίας και ίλιγγος ήταν αυξημένη, με αποτέλεσμα η διακοπή της αγωγής λόγω μη ανοχής ή η μείωση της δόσης να είναι πιο συχνές.^[49] Οι Theitler *et al.*, 2017 προτείνουν στη μελέτη τους το μικρότερο ρυθμό τιτλοποίησης της δόσης προς αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη λεβητιρακετάμη σε γηριατρικό πληθυσμό.^[50] Η χορήγηση μικρότερων δόσεων του φαρμάκου παρουσιάζεται και στη μελέτη των Contin *et al.*, 2012^[51], όπου ασθενείς με ηλικία >80 ετών χαρακτηρίστηκαν ως υπερήλικες και παρουσίασαν έως και 52% μείωση στην κάθαρση της λεβητιρακετάμης μετά από PO χορήγηση με τη γραμμικότητα της φαρμακοκινητικής να παραμένει ίδια σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Βάσει των παραπάνω, προτείνεται η μείωση της χορηγούμενης δόσης λεβητιρακετάμης κατά 30% - 50% σε ηλικιωμένους ασθενείς^{[30],[51]} με σταδιακή αύξηση της δόσης ≤ 125 mg/εβδομάδα.^[30]

Σε φαρμακοκινητική μελέτη χορήγησης PO λεβητιρακετάμης σε 16 ηλικιωμένους νοσηλευόμενους ασθενείς με μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης Cl_{CR} με εύρος 31,9 - 73,9 mL/min/1,73m², ο χρόνος $t_{1/2}$ βρέθηκε ίσος με $10,3 \pm 1,7$ h μετά από μονή δόση και $10,4 \pm 1,8$ h, δηλαδή ίδιος (10 - 11 h), μετά από πολλαπλές δόσεις του φαρμάκου. Ο χρόνος $t_{1/2}$ είναι εμφανώς αυξημένος από αυτόν των ενηλίκων και αποδόθηκε στην έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, αν και φαινόμενα συσσώρευσης ή αυτοεπαγωγής δεν παρατηρήθηκαν.^{[22],[43]}

Τα παραπάνω δεδομένα συγκλίνουν ως προς την προσαρμογή της δόσης λεβητιρακετάμης σε ηλικιωμένους ασθενείς βάσει της νεφρικής λειτουργίας.^{[22],[43]}

Τέλος, αξίζει να επισημανθεί πως ο προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας μέσω της κάθαρσης κρεατινίνης Cl_{CR} σε ηλικιωμένους επιφέρει αβεβαιότητα, καθώς μπορεί να είναι ελλιποβαρείς με μειωμένη μυϊκή μάζα. Η χρήση TDM βρίσκει, επομένως, εφαρμογή για την τροποποίηση της δόσης προς αποφυγή τοξικότητας και επίτευξη αποτελεσματικότητας μέσω ρύθμισης των ασθενών εντός του εξατομικευμένου θεραπευτικού τους εύρους.^[44]

1.6.3 Φαρμακοκινητική σε ασθενείς με Ηπατική Ανεπάρκεια

Οι επιληπτικοί ασθενείς με συνυπάρχουσα Ηπατική Ανεπάρκεια αποτελούν πληθυσμιακή ομάδα με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές, δεδομένου ότι η πλειοψηφία των AEDs υπόκειται κάποιον ορισμένο ηπατικό μεταβολισμό. Απόρροια αυτού αποτελεί η δυσκολία προσαρμογής της δόσης συναρτήσει της

ηπατικής λειτουργίας, εφόσον η τελευταία δεν μπορεί να εκτιμηθεί πάντοτε με απόλυτη ακρίβεια με τη χρήση βιοχημικών δεικτών, ενώ ορισμένα AEDs χαρακτηρίζονται από την πρόκληση φαρμακο-επαγώμενης ηπατίτιδας. Η λεβετιρακετάμη αποτελεί ένα από τα λίγα AEDs με ελάχιστη έως αμελητέα ηπατική βιομετατροπή, γεγονός που την καθιστά σε πλεονάζουσα θέση για χορήγηση στη συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα.^[43]

Καθοριστική για την κατανόηση της φαρμακοκινητικής της λεβετιρακετάμης και του μεταβολίτη L057 σε Ηπατική Ανεπάρκεια αποτέλεσε η φαρμακοκινητική μελέτη των Brockmüller *et al.*, 2005 στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με αλκοολική ηπατική κίρρωση, οι οποίοι ταξινομήθηκαν ισάριθμα σε 3 ομάδες με βάση την κατάταξη του βαθμού της Ηπατικής Ανεπάρκειας κατά την Κλίμακα Child - Pugh (Τάξη A: ήπια, Τάξη B: μέτρια, Τάξη C: σοβαρή). Ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Στους ασθενείς χορηγήθηκε μία μονή δόση 1000 mg λεβετιρακετάμης, ενώ η εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας πραγματοποιήθηκε με τρία δυναμικά tests με τη χρήση καφεΐνης, λιδοκαΐνης και D-σορβιτόλης.^[53]

Η συσχέτιση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με την ηπατική λειτουργία έδειξε πως η φαρμακοκινητική της λεβετιρακετάμης και του μεταβολίτη L057 δεν διαφέρει σε ασθενείς με Ηπατική Ανεπάρκεια Τάξης A και B κατά Child - Pugh από τους υγιείς ασθενείς. Αντιθέτως, σε ασθενείς με σοβαρή Ηπατική Ανεπάρκεια Τάξης C παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική μείωση κατά 57% της ολικής κάθαρσης της λεβετιρακετάμης.^[53] Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι AUC και $t_{1/2}$ αυξάνονται κατά 2 - 3 φορές των τιμών σε υγιείς ενήλικες^[22] με το χρόνο $t_{1/2}$ να ισούται με ~18,4 h.^[53]

Παρόμοια αποτελέσματα είχε φαρμακοκινητική μελέτη σε 21 άρρενες ασθενείς με Ηπατική Ανεπάρκεια και μέσο όρο ηλικίας 50 έτη, οι οποίοι έλαβαν μονή δόση 1000 mg λεβετιρακετάμης. Η φαρμακοκινητική σε ασθενείς με Ηπατική Ανεπάρκεια Τάξης A και B κατά Child - Pugh δεν παρουσίασε καμία διαφοροποίηση, εν αντιθέσει με τους ασθενείς με σοβαρή Ηπατική Ανεπάρκεια Τάξης C στους οποίους παρατηρήθηκε μείωση κατά 46% της κάθαρσης του φαρμάκου και αύξηση του χρόνου $t_{1/2}$.^[43]

Η τροποποίηση της κάθαρσης της λεβετιρακετάμης σε ασθενείς με ηπατική κίρρωση τελικού σταδίου (Τάξη C κατά Child - Pugh) αποδίδεται στη συνυπάρχουσα ήπια έως μέτρια Νεφρική Ανεπάρκεια (αποκαλούμενο και ως Ηπατο-Νεφρικό Σύνδρομο) της ομάδας αυτής ασθενών, η οποία επιδρά σημαντικά στην κάθαρση του φαρμάκου, παρά στην Ηπατική Ανεπάρκεια αυτή καθ' αυτήν.^{[22],[30],[43],[53]} Η τροποποίηση, επομένως, της χορηγούμενης δόσης λεβετιρακετάμης δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια και μέτρια Ηπατική Ανεπάρκεια (Τάξεις A και B),^{[22],[30],[43],[53]} ενώ σε ασθενείς με Ηπατική Ανεπάρκεια τελικού σταδίου απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας βάσει της νεφρικής λειτουργίας^[43] ή μείωση της δόσης κατά 50% της συνιστώμενης, όπως παρατίθεται σε άλλες βιβλιογραφικές αναφορές.^[53]

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως η νεφρική λειτουργία μπορεί να υπερεκτιμηθεί στη βαριά ηπατική νόσο λόγω της μειωμένης μυϊκής μάζας και κατά επέκταση της μειωμένης παραγωγής κρεατινίνης, της διατροφής χαμηλή σε πρωτεΐνες και της υπερφόρτωσης με υγρά. Στον πληθυσμό αυτό ασθενών, όπου η εκτίμηση της

νεφρικής λειτουργίας είναι δυσχερές, το TDM της λεβετιρακετάμης είναι χρήσιμο για την επίβλεψη της θεραπευτικής.^[44]

1.6.4 Φαρμακοκινητική σε ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια

Η εξάρτηση της κάθαρσης της λεβετιρακετάμης και του κύριου μεταβολίτη L057 από τη νεφρική λειτουργία επιφέρει και την άμεση συσχέτιση με την κάθαρση κρεατινίνης Cl_{CR} . Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ο χρόνος $t_{1/2}$ να αυξάνεται σε ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια,^{[22],[27],[52]} η C_{max} σταθερής κατάστασης να είναι μεγαλύτερη και οι τιμές της AUC να αυξάνονται με τη σταδιακή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, προσεγγίζοντας ακόμη και διπλάσιες τιμές σε ήπια έως μέτρια Νεφρική Ανεπάρκεια σε σχέση με υγιείς ασθενείς. Μείωση της ολικής κάθαρσης του φαρμάκου της τάξης του 35% - 60% έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με εύρος κάθαρσης κρεατινίνης $Cl_{CR} = 20 - 89 \text{ mL/min/1,73m}^2$.^{[22],[52]} Οι παραπάνω αλλαγές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους σε ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια επιβεβαιώνονται από αρκετές κλινικές μελέτες.

Σε φαρμακοκινητική μελέτη 11 ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και διάφορα στάδια Νεφρικής Ανεπάρκειας, οι οποίοι έλαβαν μονή δόση λεβετιρακετάμης 500 mg, βασικά αποτελέσματα αποτέλεσαν η αναλογία και συσχέτιση της νεφρικής κάθαρσης του φαρμάκου με την κάθαρση κρεατινίνης Cl_{CR} και η μεταβολή του χρόνου $t_{1/2}$ από 10,4 h σε ασθενείς με ήπια Νεφρική Ανεπάρκεια σε 24,1 h σε αυτούς με σοβαρή Νεφρική Ανεπάρκεια. Επιπλέον, λόγω μείωσης της κάθαρσης, η βιομετατροπή της λεβετιρακετάμης στο μεταβολίτη L057 αυξήθηκε ελαφρώς, χωρίς ωστόσο να αποτελέσει κλινικά σημαντική μεταβολή.^{[43],[44]}

Σε συνέχεια της παραπάνω μελέτης, 21 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και διάφορα στάδια Νεφρικής Ανεπάρκειας συμμετείχαν σε μελέτη πολλαπλών χορηγήσεων της λεβετιρακετάμης με δοσολογία προσαρμοσμένη στη νεφρική λειτουργία. Τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση κάθαρσης φαρμάκου - κάθαρσης κρεατινίνης Cl_{CR} και τη διατήρηση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων, όπως σε περιπτώσεις χορήγησης μονής δόσης.^[43]

Η κινητική της λεβετιρακετάμης σε ανουρικούς ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια τελικού σταδίου έχει μελετηθεί από τους Baltez *et al.*, 2000 με τη χορήγηση μονής δόσης 500 mg PO. Η απορρόφηση ήταν ταχεία και πλήρης, η κάθαρση, ωστόσο, παρουσίασε μείωση κατά 70% με το χρόνο $t_{1/2}$ να ισούται με περίπου 3 h κατά την αιμοκάθαρση, ενώ τιμές έως και 25 h καταγράφηκαν για τις περιόδους μεταξύ των συνεδριών αιμοκάθαρσης. Η ικανότητα εκχύλισης της συσκευής αιμοκάθαρσης ήταν υψηλή με το 50% της χορηγούμενης δόσης λεβετιρακετάμης να απομακρύνεται κατά τη διάρκεια συνεδρίας 4 ωρών,^{[54],[27]} με αποτέλεσμα να απαιτείται συμπληρωματική χορήγηση 30% - 50% της ημερήσιας λαμβανόμενης δόσης στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών.^[54]

Στη μελέτη των Yamamoto *et al.*, 2014 η κάθαρση της λεβητιρακετάμης παρουσίασε γραμμική μείωση με τη μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης Cl_{CR} και μειώθηκε έως και 50% σε ασθενείς με βαριά Νεφρική Ανεπάρκεια $Cl_{CR} < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Ο χρόνος $t_{1/2}$ αυξήθηκε έως και 20 h στο συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών, συγκρινόμενος με 6 - 8 h σε υγιείς ενήλικες, ενώ σε ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση παρατηρήθηκαν τιμές $t_{1/2}$ έως και 40 h με την απορρόφηση του φαρμάκου να παραμένει ανεπηρέαστη και ίδια με αυτή υγιών ενηλίκων.^[55]

Αξιοσημείωτη αποτελεί η παρουσίαση περιστατικού των Vulliamoz *et al.*, 2009 που αφορά θήλυ ασθενή 80 ετών υπό αγωγή με λεβητιρακετάμη 2 x 1000 mg ημερησίως και η οποία παρουσιάστηκε με μυοκλονική εγκεφαλοπάθεια με τριφασικά κύματα στο ΗΕΓ. Η μέτρηση επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα αποκάλυψε τιμή ίση με 31,25 $\mu\text{g/mL}$, εκτός του θεραπευτικού εύρους της ασθενούς, οπότε τέθηκε η υποψία τοξικότητας από λεβητιρακετάμη στο πλαίσιο συσσώρευσης λόγω Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας και πραγματοποιήθηκε κατάλληλη τροποποίηση της δόσης. Η αδυναμία απόδοσης της εγκεφαλοπάθειας σε άλλη αιτία και η ανάκαμψη της ασθενούς μετά από τιτλοποίηση της δόσης, καθιστούν το περιστατικό ως το πρώτο σχετιζόμενο με μεταβολική εγκεφαλοπάθεια με παρουσία τριφασικών κυμάτων από λεβητιρακετάμη. Στην παρούσα περίπτωση, η λεβητιρακετάμη σε θεραπευτικές δόσεις προσαρμοσμένες στη νεφρική λειτουργία καταστέλλει τις μυοκλονικές κρίσεις, ενώ σε υπερθεραπευτικές επάγει τοξική εγκεφαλοπάθεια που μειώνει τον επιληπτικό ουδό και οδηγεί στην επανεμφάνιση των κρίσεων.^[56]

Απόρροια των αποτελεσμάτων των παραπάνω μελετών αποτελούν η αναγκαιότητα εφαρμογής TDM σε ασθενείς με βαριά Νεφρική Ανεπάρκεια και η προσαρμογή της δόσης της λεβητιρακετάμης και η εξατομίκευσή της βάσει νεφρικής λειτουργίας.^{[43],[44]}

Αναφορικά με τη δοσολογία της λεβητιρακετάμης σε Νεφρική Ανεπάρκεια, οι δόσεις φόρτισης, όταν ενδείκνυνται προς χορήγηση, πρέπει να χορηγούνται χωρίς καμία προσαρμογή στη νεφρική λειτουργία λόγω συγκριτικού πλεονεκτήματος έναντι της προσαρμοσμένης δόσης, ειδικότερα σε ασθενείς με οξείες κρίσεις στους οποίους γίνεται έναρξη αγωγής. Η εκτίμηση της κάθαρσης κρεατινίνης Cl_{CR} προτείνεται να υπολογίζεται με τη χρήση της εξίσωσης Cockcroft - Gaut προσαρμοζόμενη στην επιφάνεια σώματος (Body Surface Area, BSA), ως εξής: $Cl_{CR} (\text{mL/min/1,73m}^2) = Cl_{CR} (\text{mL/min})/BSA(\text{m}^2) \times 1,73$. Η προσαρμοσμένη δοσολογία βάσει νεφρικής λειτουργίας παρατίθεται στον ακόλουθο Πίνακα (Πίνακας 1.6.2^[30]).^[30]

Πίνακας 1.6.2: Προτεινόμενη προσαρμογή της δόσης λεβητιρακετάμης βάσει νεφρικής λειτουργίας.

Κάθαρση κρεατινίνης Cl_{CR} / mL/min/1,73m^2	Δοσολογικό σχήμα
IR δισκία και IV φαρμακοτεχνικές μορφές	
80 - 130	500 mg έως 1,5 g ανά 12 h
50 - <80	500 mg έως 1 g ανά 12 h
30 - <50	250 mg έως 750 mg ανά 12 h
15 - <30	250 mg έως 500 mg ανά 12 h
<15	250 mg έως 500 mg ανά 24 h (γνώμη ειδικού)

ER δισκία	
>80	1 g έως 3 g ανά 24 h
50 - 80	1 g έως 2 g ανά 24 h
30 - 50	500 mg έως 1,5 g ανά 24 h
<30	500 mg έως 1 g ανά 24 h

1.6.4.1 Φαρμακοκινητική σε ασθενείς υπό διακοπτόμενη αιμοκάθαρση

Ατομικά χαρακτηριστικά των AEDs που λειτουργούν ως βασικοί παράγοντες επιρροής της εξωσωματικής τους απομάκρυνσης αποτελούν το μοριακό βάρος, το ποσοστό πρωτεϊνικής πρόσδεσης, ο όγκος κατανομής και το είδος της κάθαρσης του φαρμάκου.^[57]

Το μοριακό βάρος αποτελεί καθοριστικό παράγοντα της ικανότητας απομάκρυνσης ενός φαρμάκου μέσω εξωνεφρικής κάθαρσης, εφόσον μόνο μόρια μοριακού βάρους <500 Da διέρχονται τα φίλτρα της αιμοκάθαρσης. Αν και το όριο αυτό μεταβάλλεται στα 15000 Da για τεχνικές Συνεχούς Εξωνεφρικής Κάθαρσης (Continuous Renal Replacement Therapies, CRRT), λόγω των χρησιμοποιούμενων φίλτρων, για την περίπτωση της διακοπτόμενης αιμοκάθαρσης, το μοριακό βάρος δεν αποτελεί περιοριστικό παράγοντα, εφόσον τα ευρέως χρησιμοποιούμενα AEDs χαρακτηρίζονται από μοριακό βάρος <400 Da.^[57]

Η πρωτεϊνική σύνδεση επιδρά στην απομάκρυνση μέσω αιμοκάθαρσης, επίσης καθοριστικά, εφόσον το ελεύθερο μη-συνδεδεμένο φάρμακο είναι διαθέσιμο προς εξωσωματική απομάκρυνση, με το σύμπλεγμα πρωτεΐνης-φαρμάκου να μη μπορεί να διέλθει τη μεμβράνη των φίλτρων. Φάρμακα, επομένως, με υψηλό ποσοστό πρωτεϊνικής σύνδεσης παρουσιάζουν δυσκολία απομάκρυνσης μέσω εξωνεφρικής κάθαρσης. Μόνο το ελεύθερο φάρμακο προσεγγίζει το συντελεστή κοσκινίσματος SC (sieving coefficient) του φαρμάκου για τεχνικές CRRT. Ο SC ορίζεται ως ο λόγος της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο εκρέον υγρό (effluent) ως προς τη συγκέντρωσή του στο πλάσμα. Η πρωτεϊνική σύνδεση ενός φαρμάκου τροποποιείται επί συννοσηροτήτων λόγω διαφοροποίησης της παραγωγής πρωτεϊνών, τροποποιώντας κατά αυτό τον τρόπο και την αποτελεσματικότητα εξωνεφρικής απομάκρυνσης ενός φαρμάκου.^[57]

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής V_d αποτελεί φαρμακοκινητική παράμετρο που αντικατοπτρίζει την έκταση της κατανομής ενός φαρμάκου στον οργανισμό, με αποτέλεσμα φάρμακα με υψηλό V_d να είναι λιγότερο διαθέσιμα προς εξωνεφρική απομάκρυνση· επίδραση που ελαχιστοποιείται με τη χρήση τεχνικών CRRT. Επιπλέον, κατά αντιστοιχία με την πρωτεϊνική σύνδεση, ο V_d δύναται να τροποποιείται παρουσία συννοσηροτήτων, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν.^[57]

Η κάθαρση ενός φαρμάκου αναμένεται να επιδρά στην ικανότητα εξωσωματικής απομάκρυνσης όταν πραγματοποιείται κυρίως διά των νεφρών και ο ασθενής φέρει ελάχιστη έως μηδαμινή υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία. Αύξηση της ολικής κάθαρσης του φαρμάκου πάνω από 30% που επιτυγχάνεται μέσω εξωνεφρικής κάθαρσης θεωρείται κλινικά σημαντική και λαμβάνεται υπόψιν, ώστε να χορηγείται συμπληρωματική δόση μετά το πέρας της συνεδρίας.^[57]

Η λεβετιρακετάμη αποτελεί AED που, όπως έχει προαναφερθεί, χαρακτηρίζεται από χαμηλό μοριακό βάρος (170 Da), αμελητέα πρωτεϊνική σύνδεση <10%, ενώ το 66% της χορηγούμενης δόσης αποβάλλεται αναλλοίωτο διά των νεφρών, με αποτέλεσμα να απομακρύνεται εύκολα με τη χρήση φίλτρων αιμοκάθαρσης και συσκευών υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.^[44] Χαρακτηριστικά μια συνεδρία αιμοκάθαρσης 4 ωρών προκαλεί απομάκρυνση 50% - 70% της συγκέντρωσης του φαρμάκου.^{[27],[44],[58]} Αν και τα δεδομένα της επιστημονικής βιβλιογραφίας είναι ελλιπή, η κινητική της λεβετιρακετάμης σε ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια υπό διακοπτόμενη αιμοκάθαρση έχει μελετηθεί και παρουσιάζεται ακολούθως. Αξίζει να αναφερθεί πως η ενδοπεριτοναϊκή διάλυση δεν επιδρά σημαντικά στην κάθαρση του φαρμάκου.^[44]

Η μελέτη των Comrany-Albir *et al.*, 2017 αφορούσε την παρουσίαση περιστατικού θήλεος ασθενούς 25 ετών υπό διακοπτόμενη αιμοκάθαρση επί 3 μηνών λόγω μεταμόσχευσης νεφρών με ιστορικό ημπληγικής ημικρανίας και κρίσεων για τις οποίες ελέγχονταν με χρόνια αγωγή λεβετιρακετάμης 500 mg bid. Η ασθενής παρουσίασε γενικευμένες τονικο-κλονικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της δεύτερης συνεδρίας αιμοκάθαρσης, γεγονός το οποίο απαίτησε την τροποποίηση της δόσης, την προσθήκη συμπληρωματικής δόσης μετά τη συνεδρία, τη μείωση της αποτελεσματικότητας της αιμοκάθαρσης και την ταυτόχρονη έναρξη χορήγησης βαλπροϊκού για την αποφυγή νέων επεισοδίων. Η μείωση του ρυθμού ροής κατά την αιμοκάθαρση οδήγησε στην επίτευξη υψηλότερων συγκεντρώσεων στο αίμα, αν και η ενδοατομική μεταβλητότητα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν. Οι συγγραφείς καταλήγουν πως η αιμοκάθαρση προκαλεί μείωση της συγκέντρωσης της λεβετιρακετάμης, οδηγώντας ακόμη και σε υποθεραπευτικά επίπεδα με αποτέλεσμα να απαιτούνται υψηλότερες δόσεις και η εφαρμογή TDM να θεωρείται χρήσιμη σε αυτή την κατηγορία ασθενών.^[58]

Η φαρμακοκινητική μελέτη των Wieruszewski *et al.*, 2018 αφορούσε θήλυ ασθενή 43 ετών με αμφίπλευρη νεφρεκτομή, η οποία εισήχθη στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας λόγω ανησυχίας ακολουθούμενη από μη ανταπόκριση και γενικευμένη τονικο-κλονική κρίση. Στην ασθενή χορηγήθηκε δόση φόρτισης λεβετιρακετάμης 2000 mg εμπειρικά και στη συνέχεια, η συντήρηση πραγματοποιήθηκε με 750 mg qd χωρίς συμπληρωματική δόση μετά την αιμοκάθαρση. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με μονο-διαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική κινητική κάθαρσης και ρυθμούς ροής αιμοκάθαρσης και αίματος 600 mL/min και 400 mL/min, αντίστοιχα. Συνεδρία αιμοκάθαρσης διάρκειας 3 ωρών πραγματοποίησε μείωση κατά 85% της συγκέντρωσης στο πλάσμα με ελάχιστη ανακατανομή του φαρμάκου. Ο χρόνος $t_{1/2}$ μεταξύ των συνεδριών βρέθηκε ίσος με 31 h. Η χορήγηση συμπληρωματικής δόσης μετά τη συνεδρία, πέρα από τη δόση συντήρησης, προτείνεται, όπως επίσης και ο σωστός χρόνος χορήγησής της θα μπορούσε να διατηρήσει συγκεντρώσεις άνω των θεραπευτικών. Οι συγγραφείς καταλήγουν, προτείνοντας τη χορήγηση δόσεων στο άνω άκρο του εύρους των προτεινόμενων, ειδικά για τις συμπληρωματικές δόσεις, καθώς και τη χορήγηση λεβετιρακετάμης κατά τη διάρκεια της συνεδρίας προς αποφυγή νέων κρίσεων. Το TDM σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με πολύπλοκο φαρμακοκινητικό προφίλ και αυξημένο κίνδυνο επαγωγής επιληπτικών κρίσεων είναι αναγκαίο.^[59]

Τα προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα χορήγησης της λεβητρακετάμης στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών παρουσιάζονται στον ακόλουθο Πίνακα (Πίνακας 1.6.3^[30]).

Πίνακας 1.6.3: Δοσολογικά σχήματα λεβητρακετάμης σε ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια υπό διακοπτόμενη αιμοκάθαρση.

Φαρμακοτεχνική μορφή	Δοσολογικό σχήμα
Διακοπτόμενη αιμοκάθαρση (3 φορές εβδομαδιαίως)	
IR δισκία και IV μορφές	500 mg έως 1 g ανά 24 h μετά την αιμοκάθαρση. Αν η δόση χορηγείται πριν την αιμοκάθαρση, συμπληρωματική δόση 250 mg έως 500 mg απαιτείται μετά τη συνεδρία.
ER δισκία	Δε συνίσταται
Ενδοπεριτοναϊκή διάλυση	
Ελάχιστα διαθέσιμα δεδομένα. Αφορούν μία παρουσίαση περιστατικού	
IR δισκία και IV μορφές	250 mg έως 500 mg ανά 24 h
ER δισκία	Δε συνίσταται

1.6.4.2 Φαρμακοκινητική σε ασθενείς υπό συνεχή εξωνεφρική κάθαρση

Οι παράγοντες που αφορούν ατομικά χαρακτηριστικά των AEDs και οι οποίοι επιδρούν στην ικανότητά τους προς απομάκρυνση μέσω εξωνεφρικής κάθαρσης, βρίσκουν εφαρμογή και στην ομάδα ασθενών που υπόκεινται σε τεχνικές CRRT. Επιπλέον προσθήκη στην ομάδα αυτή παραγόντων, αποτελούν τα τεχνικά χαρακτηριστικά της διαδικασίας CRRT.

Οι μηχανισμοί απομάκρυνσης φαρμάκων μέσω CRRT περιλαμβάνουν μεταφορά, διάχυση και προσρόφηση. Συγκεκριμένα, στη CVVH η απομάκρυνση των φαρμάκων πραγματοποιείται κυρίως μέσω μεταφοράς, στη CVVHD μέσω διάχυσης και στη CVVHDF μέσω μεταφοράς και διάχυσης με ταυτόχρονη αποτελεσματική απομάκρυνση των διαλυμένων ουσιών. Η υψηλότερη κάθαρση διαλύτη αναμένεται με τη CVVHDF παρά με τις CVVHD και CVVH, ενώ υψηλότερα ποσοστά κάθαρσης με μικρότερη χρονική διάρκεια των συνεδριών επιτυγχάνεται με υβριδικές τεχνικές υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας όπως οι SLED και SLEDD-f από τις συμβατικές CRRT τεχνικές.^[57]

Επιπρόσθετο χαρακτηριστικό που επιδρά στην εξωνεφρική κάθαρση φαρμάκων αποτελεί η δόση της CRRT, η οποία ορίζεται από το συνολικό ποσοστό αποτελεσματικής ροής. Εφαρμογή CRRT με υψηλό ποσοστό αποτελεσματικής ροής σχετίζεται με πιο αποτελεσματική απομάκρυνση διαλύτη με τις χρησιμοποιούμενες δόσεις CRRT να κυμαίνονται συνήθως μεταξύ 29 - 39 mL/Kg/h, ενώ υψηλότερες δόσεις έχουν αναφερθεί σε περιπτώσεις δηλητηρίασης από AEDs.^[57]

Φαρμακοκινητικές μελέτες κατά τη διάρκεια CRRT έχουν πραγματοποιηθεί σε ποσοστό <20% των φαρμάκων με Άδεια Έγκρισης Κυκλοφορίας στις ΗΠΑ, εφόσον δεν απαιτούνται από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων FDA στις διαδικασίες έγκρισης νέων φαρμακευτικών προϊόντων. Τα

φαρμακοκινητικά δεδομένα είναι απαραίτητα για την εξαγωγή συστάσεων ως προς τα δοσολογικά σχήματα για βαρέως πάσχοντες ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση και συνήθως προκύπτουν μέσω παρέκτασης (extrapolation) δεδομένων από ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια τελικού σταδίου υπό διακοπτόμενη αιμοκάθαρση σε ασθενείς με Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια υπό CRRT, γεγονός που οδηγεί σε υπο- ή υπερ-θεραπευτικές δόσεις για πολλά φάρμακα.^[60] Η ανεπάρκεια των επιστημονικών δεδομένων αντικατοπτρίζεται στον περιορισμένο αριθμό κλινικών μελετών για το συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών - μόλις τέσσερις τον αριθμό - οι οποίες αποτελούν περιπτώσεις παρουσίασης περιστατικού (case reports) και παρατίθενται ακολούθως.

Η φαρμακοκινητική μελέτη των New *et al.*, 2016 αφορούσε άρρεν ασθενή 59 ετών με οξεία πολυοργανική ανεπάρκεια σε υπόβαθρο αιματολογικής διαταραχής και απαίτηση έναρξης CVVH λόγω Νεφρικής Ανεπάρκειας και συνοδό Ηπατική Ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Η παρουσία εστιακών επιληπτικών κρίσεων οδήγησε στη χορήγηση λεβετιρακετάμης 1000 mg bid. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι σταθερής κατάστασης υπολογίστηκαν ίσες με $C_{max,ss} = 32,2$ μg/mL, $C_{min,ss} = 16,1$ μg/mL, $V_d = 0,65$ L/Kg και $t_{1/2} = 11,4$ h. Οι συγγραφείς καταλήγουν πως οι υπολογιζόμενες φαρμακοκινητικές παράμετροι προσεγγίζουν εκείνες υγιών ενηλίκων με τις συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης εντός του θεραπευτικού εύρους και το εμπειρικό δοσολογικό σχήμα των 1000 mg bid να φαίνεται ικανοποιητικό.^[61]

Στη φαρμακοκινητική μελέτη των Nei *et al.*, 2015 ασθενής άρρεν 67 ετών με έμφρακτο δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας υπό Φλεβοαρτηριακή Εξωσωματική Μεμβρανική Οξυγόνωση (Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO) εισήχθη στη ΜΕΘ ανουρικός και με οξέωση δευτεροπαθώς σε σύνδρομο πολυοργανικής ανεπάρκειας, όπου και πραγματοποιήθηκε έναρξη CVVH. Η έναρξη επιληπτικών κρίσεων κατά τη νοσηλεία σε έδαφος υποαραχνοειδούς αιμορραγίας οδήγησε στη φόρτιση 2000 mg λεβετιρακετάμης ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 1000 mg bid. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με μονο-διαμερισματικό μοντέλο με τον V_d 1 h μετά τη δόση φόρτισης ίσος με 0,65 L/Kg, ενώ μετά από 4 συνεχόμενες δόσεις ο $t_{1/2}$ υπολογίστηκε ίσος με 8,72 - 10,11 h. Οι $C_{min,ss}$ (trough) συγκεντρώσεις βρέθηκαν ίσες μεταξύ 13,9 - 18,2 μg/mL παρά τις αυξημένες χορηγούμενες δόσεις. Οι συγγραφείς καταλήγουν πως οι υπολογιζόμενες φαρμακοκινητικές παράμετροι είναι συγκρίσιμες με αυτές υγιών ενηλίκων, η επίδραση της ECMO στην κάθαρση του φαρμάκου παραμένει αμελητέα με τη CVVH να αποτελεί τη βασική οδό απομάκρυνσης και το δοσολογικό σχήμα των 1000 mg bid επαρκές για βαρέως πάσχοντες ασθενείς υπό CVVH με ταυτόχρονη επιτακτική εφαρμογή TDM.^[62]

Η φαρμακοκινητική μελέτη των Van Matre *et al.*, 2017 περιλαμβάνει άρρεν ασθενή 78 ετών με δεξιά θαλαμική ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία με ενδοκοιλιακή επέκταση που εισήχθη στη Νευρολογική ΜΕΘ και στον οποίο πραγματοποιήθηκε έναρξη χορήγησης λεβετιρακετάμης 1000 mg bid για προφύλαξη επαγωγής επιληπτικών εκφορτίσεων. Η ανάπτυξη οξείας σωληναριακής νέκρωσης οδήγησε στην έναρξη CVVH σε δόση 26,7 mL/Kg/h και με ρυθμό ροής αίματος 250 mL/min και υγρού προδιάλυσης (predilution

fluid) 2000 mL/h. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με μη-διαμερισματικό μοντέλο ανάλυσης σε σταθερή κατάσταση και οι φαρμακοκινητικές παράμετροι υπολογίστηκαν ως $C_{max,ss} = 30,3 \mu\text{g/mL}$, $C_{min,ss} = 16,1 \mu\text{g/mL}$, $t_{1/2} = 12,9 \text{ h}$, $V_d = 0,73 \text{ L/Kg}$, συστηματική κάθαρση $Cl_s = 3,68 \text{ L/h}$, sieving coefficient = 1,03. Συσσώρευση λεβητιρακετάμης δεν πραγματοποιήθηκε και το φάρμακο απομακρύνθηκε επιτυχώς μέσω CVVH (SV = 1,03), ο χρόνος $t_{1/2}$ ήταν ελάχιστα αυξημένος και η συστηματική κάθαρση παρόμοια με αυτή υγιών ενηλίκων παρά το χαμηλό ρυθμό υπερδιήθησης, γεγονός που αποδίδεται στο διαφορετικό V_d του ασθενή. Οι συγγραφείς καταλήγουν πως το δοσολογικό σχήμα είναι ικανοποιητικό με τις χαμηλότερες δόσεις λόγω αιμοκάθαρσης ή υπολογιζόμενης κάθαρσης κρεατινίνης Cl_{CR} να φέρουν τον κίνδυνο υποθεραπευτικών συγκεντρώσεων.^[63]

Στη φαρμακοκινητική μελέτη των Louie *et al.*, 2015 θήλυ ασθενής 51 ετών εισήχθη στη ΜΕΘ με πολυοργανική ανεπάρκεια σε έδαφος επιβαρυσμένου ιστορικού παθήσεων, όπου η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία παρουσίασε επιληπτική δραστηριότητα για την οποία έλαβε λεβητιρακετάμη 500 mg και το δοσολογικό σχήμα τροποποιήθηκε έπειτα στα 1000 mg bid. Η έναρξη CVVHDF πραγματοποιήθηκε την επόμενη μέρα λόγω ανουρίας και Οξείας Νεφρικής Ανεπάρκειας με τους ρυθμούς ροής: υγρό αιμοκάθαρσης 750 - 1250 mL/h, υγρό αντικατάστασης προ-φίλτρου 400 - 500 mL/h, υγρό αντικατάστασης μετά-φίλτρου 200 - 350 mL/h. Η trough συγκέντρωση λεβητιρακετάμης μετά από 5 συνεχόμενες δόσεις βρέθηκε ίση με 19 mg/mL. Οι συγγραφείς καταλήγουν πως η IV χορήγηση λεβητιρακετάμης σε βαρέως πάσχων ασθενή υπό CVVHDF οδηγεί σε σχετικά χαμηλές trough συγκεντρώσεις και οι προσαρμογές των δόσεων πρέπει να πραγματοποιούνται τόσο εντός όσο και εκτός CVVHDF προκειμένου να αποφευχθούν υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις και πιθανή θεραπευτική αστοχία.^[64]

Τα προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα σε ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια υπό CRRT παρουσιάζονται στον ακόλουθο Πίνακα (Πίνακας 1.6.4^[30]).

Πίνακας 1.6.4: Δοσολογικά σχήματα λεβητιρακετάμης σε ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια υπό CRRT.

Φαρμακοτεχνική μορφή	Δοσολογικό σχήμα
CVVH, CVVHD, CVVHDF	
Ελάχιστα διαθέσιμα δεδομένα	
IR δισκία και IV μορφές	750 mg έως 1 g ανά 12 h
<p>Η κάθαρση του φαρμάκου εξαρτάται από το ρυθμό ροής εκρέοντος υγρού (effluent flow rate), τον τύπο του φίλτρου και τη μέθοδο της CRRT. Οι προτεινόμενες δόσεις αφορούν διαλυτές υψηλής απόδοσης και ρυθμούς ροής της τάξης των 1500 έως 3000 mL/h. Συνίσταται TDM, στενή παρακολούθηση του ασθενούς προς αποφυγή συσσώρευσης του φαρμάκου και προσοχή σε δόσεις φόρτισης.</p>	

1.6.5 Φαρμακοκινητική σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς

Ως βαρέως πάσχοντες ορίζονται οι ασθενείς που απαιτούν εισαγωγή σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας λόγω παθολογικών καταστάσεων απειλητικών για τη ζωή όπως Αναπνευστική Ανεπάρκεια, Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια, σηπτικό shock και σοβαρή εγκεφαλική κάκωση. Σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών, έχει περιγραφεί επαρκώς το φαινόμενο της Αυξημένης Νεφρικής Κάθαρσης (Augmented Renal Clearance, ARC), γνωστό και ως σπειραματική υπερδιήθηση, και το οποίο αφορά αύξηση της νεφρικής λειτουργίας με αποτέλεσμα αυξημένη κάθαρση φαρμάκων και επαγόμενη θεραπευτική αποτυχία. Η ARC μπορεί να προκύπτει από τη συνιστώσα τόσο των φυσιολογικών αλλαγών στον οργανισμό των βαρέως πασχόντων ασθενών όσο και από το συνδυασμό φαρμακευτικής αγωγής που δέχονται και στην οποία συμπεριλαμβάνονται IV υγρά, αγγειοσυσπαστικά και ινóτροπα φάρμακα.^[44] Η ανάπτυξη ARC αφορά, επίσης, ασθενείς χωρίς οργανική δυσλειτουργία και με φυσιολογικές τιμές κρεατινίνης ορού. Νέοι ασθενείς ηλικίας <55 ετών με εγκεφαλικές κακώσεις ή σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις φέρουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ARC. Το ίδιο ισχύει για τις υπόλοιπες κατηγορίες βαρέως πασχόντων ασθενών με σήψη, εγκαύματα ή αιματολογικές διαταραχές. Η μέτρηση κάθαρσης Cl_{CR} ούρων 8ώρου ή 24ώρου είναι απαραίτητη για την επιβεβαίωση της ARC.^[30] Κάθαρση κρεατινίνης $Cl_{CR} > 120 - 160 \text{ mL/min/1,73m}^2$ καθιστά έναν ασθενή υποψήφιο για υπάρχουσα ARC με αποτέλεσμα αν ο ασθενής βρίσκεται σε αγωγή υπό λεβετιρακετάμη να οδηγηθεί σε υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις και επακόλουθες επιληπτικές εκφορτίσεις. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα και οι αντίστοιχες μελέτες που αφορούν τη χορήγηση λεβετιρακετάμης στο συγκεκριμένο πληθυσμό, ειδικότερα νευρολογικούς ασθενείς ΜΕΘ με εγκεφαλικές κακώσεις, είναι ελάχιστα και ασαφή.^[44] Φαρμακοκινητικά δεδομένα λεβετιρακετάμης βαρέως πασχόντων ασθενών υπό εξωνεφρική κάθαρση έχουν παρουσιαστεί σε προηγούμενα Κεφάλαια.

Η προοπτική μελέτη των Uges *et al.*, 2009 αφορά 10 ασθενείς με SE στους οποίους η λεβετιρακετάμη χορηγήθηκε ως συμπληρωματική θεραπεία σε μονή IV δόση 2500 mg. Η φαρμακοκινητική ανάλυση εξήγαγε παραμέτρους παρόμοιες με αυτές του γενικού υγιούς πληθυσμού με τη μέση $C_{max} = 85 \text{ } \mu\text{g/mL}$ και το μέσο $t_{1/2} = 9,7 \text{ h}$ με εύρος 5,8 - 13,9 h.^[65]

Στην προοπτική φαρμακοκινητική μελέτη των Spencer *et al.*, 2011 συμμετείχαν 12 νευρολογικοί ασθενείς με εισαγωγή σε ΜΕΘ και ανάγκη προφυλακτικής αντιεπιληπτικής αγωγής λόγω υποαραχνοειδούς αιμορραγίας, υποκουστικού αιματώματος ή εγκεφαλικής κάκωσης. Στους ασθενείς χορηγήθηκαν 500 mg λεβετιρακετάμης bid με IV έγχυση διάρκειας >15 min και η φαρμακοκινητική ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε συνθήκες σταθερής κατάστασης με την εφαρμογή μη-διαμερισματικού και δι-διαμερισματικού μοντέλου με πρωτοταξική κινητική απομάκρυνση από το κεντρικό διαμέρισμα. Ο χρόνος $t_{1/2}$ ήταν 5,2 h, μειωμένος κατά τη σύγκριση με υγιείς ενήλικες και σχεδόν στη μισή τιμή από αυτόν ενηλίκων με SE. Η συστηματική CI ήταν αυξημένη και ίση με $1,1 \text{ mL/min/Kg}$, ο $V_1 = 0,21 \text{ L/Kg}$ και ο $V_{ss} = 0,43 \text{ L/Kg}$, εμφανώς μειωμένοι, ενώ η μέση $C_{min,ss} = 3,1 \text{ } \mu\text{g/mL}$, εκτός του θεραπευτικού εύρους 6 - 20 $\mu\text{g/mL}$ για τις trough συγκεντρώσεις. Τα

αποτελέσματα των προσομοιώσεων Monte Carlo έδειξαν πως δοσολογικά σχήματα των 500 mg ανά 8 h και 1000 mg ανά 12 h ήταν ικανοποιητικά για την επίτευξη των επιθυμητών συγκεντρώσεων στο αίμα. Οι συγγραφείς συμπερασματικά καταλήγουν πως είτε υψηλότερες δόσεις είτε μεγαλύτερη συχνότητα χορήγησης απαιτούνται για την επίτευξη κατάλληλων συγκεντρώσεων στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.^[66]

Στην κλινική μελέτη Φάσης II των Klein *et al.*, 2012 συμμετείχαν 422 ασθενείς ηλικίας >6 ετών με εγκεφαλική κάκωση και αυξημένη επίπτωση 20% ανάπτυξης μετα-τραυματικής επιληψίας. Στους ασθενείς χορηγήθηκε λεβετιρακετάμη IV σε δόση 55 mg/kg/day για 30 ημέρες και με έναρξη εντός 8 ωρών από την κάκωση. Σκοπός της μελέτης αποτελούσε η διερεύνηση της ασφάλειας και ανοχής του φαρμάκου, ωστόσο, παρατίθενται και περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα που αφορούν την ολική έκθεση. Εκφραζόμενη, επομένως, μέσω της AUC, η ολική έκθεση στη λεβετιρακετάμη βρέθηκε ίδια με αυτή υγιών ασθενών.^[67]

Η παρουσίαση περιστατικού (case report) των Cook *et al.*, 2013 αφορά θήλυ ασθενή 22 ετών με σοβαρή κάκωση εγκεφάλου (TBI) και ARC, η οποία λάμβανε βανκομυκίνη και λεβετιρακετάμη. Οι μετρήσεις επιπέδων έδειξαν πως και τα δύο φάρμακα υπόκεινται σε ARC, γεγονός που απαίτησε δόση φόρτισης 4000 mg και δοσολογία συντήρησης 1500 mg tid για την επίτευξη ικανοποιητικών συγκεντρώσεων στην περίπτωση της λεβετιρακετάμης.^[68]

Τα προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα χορήγησης της λεβετιρακετάμης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που αναπτύσσουν ARC, παρουσιάζονται στον ακόλουθο Πίνακα (Πίνακας 1.6.5^[30]).

Πίνακας 1.6.5: Δοσολογικά σχήματα λεβετιρακετάμης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που αναπτύσσουν ARC.

Φαρμακοτεχνική μορφή	Δοσολογικό σχήμα
ARC (Cl_{CR} ούρων ≥ 130 mL/min/1,73m²)	
Δεδομένα προερχόμενα από προσομοιώσεις Monte Carlo	
IR δισκία και IV μορφές	1,5 g έως 2 g ανά 12 h
ER δισκία	3 g έως 4 g ανά 24 h

Κεφάλαιο 1.7: Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική Μοντελοποίηση

1.7.1 Γενικές αρχές φαρμακοκινητικής ανάλυσης

Οι διαδικασίες της απορρόφησης, κατανομής, βιομετροπής και απέκκρισης/απομάκρυνσης που περιγράφουν την πορεία ενός φαρμάκου στον οργανισμό μπορούν να περιγραφούν τόσο ποιοτικά όσο και ποσοτικά με τη χρήση κατάλληλων εξισώσεων και κατά επέκταση με την ανάπτυξη και εφαρμογή, παραμετρικών ή μη παραμετρικών, μαθηματικών μοντέλων. Κατά αυτόν τον τρόπο, η διαδικασία της απορρόφησης ενός φαρμάκου εκφράζεται με μια σταθερά απορρόφησης k_a , η οποία μπορεί να ακολουθεί διαφορετικό τύπο κινητικής, όπως κινητικής μηδενικής τάξης, κινητικής πρώτης τάξης ή κινητική Michaelis - Menten, και μέσω αυτής να επιτυγχάνεται η περιγραφή του τρόπου και του ρυθμού ενός φαρμάκου στη συστηματική κυκλοφορία. Η έκφραση της κατανομής ενός φαρμάκου πραγματοποιείται μέσω του φαινόμενου όγκου κατανομής V_d , ο οποίος αποτελεί μια σταθερά αναλογίας και συσχετίζει τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα με τη συνολική ποσότητά του στον οργανισμό. Τέλος, τόσο η περιγραφή της διαδικασίας της βιομετατροπής όσο και αυτή της απέκκρισης ενός φαρμάκου πραγματοποιούνται ομοίως με τη χρήση μιας σταθεράς που ακολουθεί κατάλληλο είδος κινητικής, ενώ για την περίπτωση της απέκκρισης αυτή μπορεί να εκφραστεί και μέσω της κάθαρσης Cl , που αντικατοπτρίζει την ποσότητα του φαρμάκου που καθαίρεται από τον οργανισμό στη μονάδα του χρόνου.^{[69],[70],[71]}

Στόχος της φαρμακοκινητικής μοντελοποίησης αποτελεί η μαθηματική περιγραφή των παραπάνω διαδικασιών με την εξαγωγή κατάλληλων εξισώσεων και την ποσοτικοποίηση των παραμέτρων τους, ενώ η ανάπτυξή τους πραγματοποιείται με τη χρήση δεδομένων συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα συναρτήσει του χρόνου με την εφαρμογή δειγματοληψιών σε εθελοντές κλινικών μελετών.^[72]

1.7.2 Είδη πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης

Βασικός στόχος της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης αποτελεί, πέρα των παραπάνω, η μελέτη των πηγών μεταβλητότητας στην κινητική της συγκέντρωσης ενός φαρμάκου μεταξύ των ατόμων ενός ορισμένου πληθυσμού. Η μελέτη των πηγών μεταβλητότητας ποσοτικοποιεί την απόκλιση κάθε ατόμου χωριστά από τη μέση συμπεριφορά του πληθυσμού λαμβάνοντας υπόψιν τα ατομικά του χαρακτηριστικά.^[72]

Οι δύο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες προσεγγίσεις πληθυσμιακής ανάλυσης των δεδομένων συγκέντρωσης - χρόνου αποτελούν η μέθοδος δύο σταδίων και η μη γραμμική μοντελοποίηση μικτών επιδράσεων.

Η μέθοδος δύο σταδίων απαρτίζεται από δύο φάσεις, όπου κατά την πρώτη εκτιμώνται με τη χρήση μοντέλου οι φαρμακοκινητικές παράμετροι για κάθε άτομο χωριστά, ενώ κατά τη δεύτερη φάση, γίνεται συνδυασμός των παραμέτρων όλων των ασθενών με στόχο τον υπολογισμό της μέσης τιμής και της τυπικής απόκλισης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων στον υπό μελέτη πληθυσμό.^[73]

Η μέθοδος της μη γραμμικής μοντελοποίησης μικτών επιδράσεων επιχειρεί την ταυτόχρονη επεξεργασία των δεδομένων όλων των ατόμων ενός πληθυσμού. Ο όρος *μη γραμμική* αναφέρεται στη σχέση της εξαρτημένης μεταβλητής, όπως η συγκέντρωση, με τις παραμέτρους του μοντέλου, ενώ ο όρος *μικτών επιδράσεων* στο συνδυασμό σταθερών (χρόνοι δειγματοληψίας, δόση) και τυχαίων (παράμετροι που διαφέρουν μεταξύ των ατόμων του πληθυσμού) επιδράσεων για την περιγραφή των δεδομένων του υπό μελέτη πληθυσμού.^[74] Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται περισσότερο από τη μέθοδο των δύο σταδίων, καθώς επιτρέπει την ανάλυση μικρού, αλλά και μεγάλου αριθμού δεδομένων και συμβάλλει στον προσδιορισμό της επίδρασης συμμεταβλητών στην ενδο-ατομική και δι-ατομική μεταβλητότητα που παρατηρείται στην έκθεση στο φάρμακο και εν τέλει στη φαρμακολογική ανταπόκριση.^{[71],[72]}

1.7.3 Τμήματα ενός πληθυσμιακού φαρμακοκινητικού μοντέλου

Βασικά δομικά τμήματα ενός πληθυσμιακού φαρμακοκινητικού μοντέλου αποτελούν το δομικό μοντέλο, το στατιστικό μοντέλο και το μοντέλο συμμεταβλητών.

Το δομικό μοντέλο επιχειρεί να περιγράψει τη μέση μεταβολή της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο χρόνο που περιγράφεται με αλγεβρικές ή διαφορικές εξισώσεις. Συνήθως, οι αλγεβρικές εξισώσεις χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν απλά φαρμακοκινητικά μοντέλα, όπως το μονο-διαμερισματικό μοντέλο, ενώ οι διαφορικές εξισώσεις είναι κατάλληλες για την περιγραφή πιο πολύπλοκων μοντέλων. Δύο πολύ σημαντικοί παράγοντες για την ανάπτυξη ενός, όσο το δυνατόν σωστότερου δομικού μοντέλου, είναι η επιλογή του σωστού αριθμού διαμερισμάτων και ο προσδιορισμός του τύπου της κινητικής απομάκρυνσης του φαρμάκου. Συγκεκριμένα, αν η κινητική του φαρμάκου χαρακτηρίζεται από ρυθμό απομάκρυνσης πρώτης τάξης, ο ρυθμός απομάκρυνσης είναι ανάλογος της συγκέντρωσης και η κάθαρση θεωρείται σταθερή, ενώ αν χαρακτηρίζεται από ρυθμό απομάκρυνσης μηδενικής τάξης, ο ρυθμός απομάκρυνσης είναι ανεξάρτητος της συγκέντρωσης του φαρμάκου.^[74]

Το στατιστικό μοντέλο περιγράφει τη μεταβλητότητα στα φαρμακοκινητικά δεδομένα του υπό μελέτη πληθυσμού. Οι συνηθέστερες μορφές μεταβλητότητας που εντοπίζονται είναι η διατομική και η υπόλοιπη μεταβλητότητα.^{[71],[72]} Η διατομική μεταβλητότητα (Between-subject variability, BSV) αφορά στη διακύμανση μίας παραμέτρου μεταξύ των ατόμων του υπό μελέτη πληθυσμού, περιγράφεται από την παράμετρο τυχαίας επίδρασης η , η οποία θεωρείται ότι ακολουθεί κανονική κατανομή με μέση τιμή 0 και διακύμανση ω^2 . Το συνηθέστερο μοντέλο διατομικής μεταβλητότητας είναι το εκθετικό.

Ο όρος υπόλοιπη μεταβλητότητα (residual error, RE) επιχειρεί να συμπεριλάβει τη μεταβλητότητα που δεν μπορεί να εξηγηθεί από τις άλλες αιτίες μεταβλητότητας, όπως για παράδειγμα αναλυτικά σφάλματα ή λάθη κατά την καταγραφή των δόσεων ή στον εσφαλμένο προσδιορισμό του μοντέλου. Αυτός ο τύπος μεταβλητότητας περιγράφεται από την παράμετρο τυχαίας επίδρασης ε , η οποία θεωρείται ότι ακολουθεί κανονική κατανομή με μέση τιμή 0 και διακύμανση σ^2 .^{[71],[72],[74]}

Η έκφραση της υπόλοιπης μεταβλητότητας πραγματοποιείται με τη χρήση τριών τύπων μοντέλων υπόλοιπου σφάλματος: το προσθετικό (additive or constant error), το αναλογικό (proportional error) και το συνδυαστικό (combined error) μοντέλο σφάλματος. Το προσθετικό μοντέλο αναπαριστά το υπόλοιπο σφάλμα, το οποίο δε μεταβάλλεται σε όλο το εύρος των προβλεπόμενων από το μοντέλο συγκεντρώσεων (ομοσκεδαστικό υπολειμματικό σφάλμα) και το υπόλοιπο σφάλμα προστίθεται στην προβλεπόμενη από το μοντέλο τιμή της συγκέντρωσης. Το αναλογικό μοντέλο χρησιμοποιείται όταν το υπόλοιπο σφάλμα μεταβάλλεται ανάλογα με την προβλεπόμενη τιμή της συγκέντρωσης (ετεροσκεδαστικό υπολειμματικό σφάλμα) και αποτελεί τον τύπο μοντέλου που συναντάται συχνότερα στη φαρμακοκινητική ανάλυση. Τέλος, το συνδυαστικό μοντέλο συνδυάζει το προσθετικό και το αναλογικό σφάλμα (συνδυασμός ομοσκεδαστικού και ετεροσκεδαστικού υπολειμματικού σφάλματος) και το υπόλοιπο σφάλμα είναι αναλογικό για τις προβλεπόμενες υψηλές τιμές συγκέντρωσης και προσθετικό για τις προβλεπόμενες χαμηλές τιμές συγκέντρωσης. Οι τύποι μοντέλων υπόλοιπης μεταβλητότητας παρουσιάζονται στον ακόλουθο Πίνακα (Πίνακας 1.7.1).^{[72],[74]}

Πίνακας 1.7.1: Τύποι μοντέλων σφάλματος υπόλοιπης μεταβλητότητας και αντίστοιχοι μαθηματικοί τύποι έκφρασής τους.

Μοντέλο υπόλοιπου σφάλματος	Μαθηματικός τύπος
Προσθετικό	$y = f(x, \theta) + \varepsilon$
Αναλογικό	$y = f(x, \theta) \bullet (1 + \varepsilon)$
Συνδυαστικό	$y = f(x, \theta) \bullet (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$

όπου $f(x, \theta)$: προβλεπόμενες από το μοντέλο τιμές των συγκεντρώσεων ενός ατόμου μέσω μίας συνάρτησης (γραμμικής ή μη γραμμικής) με διάνυσμα παραμέτρων θ (πχ όγκος κατανομής), και ανεξάρτητες μεταβλητές x (πχ χρόνος), ε : υπόλοιπο σφάλμα, αναλογικό υπόλοιπο σφάλμα ε_1 και προσθετικό υπόλοιπο σφάλμα ε_2 .

Τέλος, το μοντέλο συµµεταβλητών επιχειρεί να επεξηγήσει τη διατομική μεταβλητότητα, να βελτιστοποιήσει δοσολογικά σχήματα και να εντοπίσει υποομάδες κινδύνου για αυξημένη τοξικότητα ή μερική κλινική απόκριση. Ως συµµεταβλητή ορίζεται ένα συγκεκριμένο χαρακτηριστικό που αναφέρεται σε ένα άτομο, στις συνθήκες λήψης του φαρμάκου, σε δείκτες οργανικής λειτουργίας και περιβαλλοντικούς παράγοντες, που μπορούν να επηρεάσουν το φαρμακοκινητικό ή φαρμακοδυναμικό προφίλ του φαρμάκου και διακρίνεται σε συνεχής και κατηγορική. Οι συνεχείς συµµεταβλητές παίρνουν διαδοχικές τιμές, όπως η ηλικία, ενώ οι κατηγορικές συµµεταβλητές παίρνουν διακριτές τιμές, όπως το φύλο. Ο στόχος του μοντέλου συµµεταβλητών πραγματοποιείται με τη χρήση μαθηματικών μοντέλων που περιγράφουν τη συµβολή της συµµεταβλητής στη φαρμακοκινητική παράμετρο και η τελική επιλογή των συµµεταβλητών γίνεται βάσει στατιστικών κριτηρίων και κριτηρίων φυσιολογικής σημασίας.^[72]

Η διαδικασία ανάπτυξης ενός μοντέλου συµµεταβλητών περιλαµβάνει αρχικά τη δηµιουργία ενός βασικού μοντέλου, δηλαδή ενός δοµικού και στατιστικού μοντέλου που δεν περιέχει σχέσεις συµµεταβλητών - παραµέτρων, την ανίχνευση πιθανών σχέσεων συµµεταβλητών - παραµέτρων, την είσοδο και εξέταση της κάθε µιας σχέσης συµµεταβλητής - παραµέτρου ξεχωριστά στο βασικό μοντέλο, τον έλεγχο σηµαντικότητας των εξεταζόµενων συµµεταβλητών για τις παραµέτρους του μοντέλου και, τέλος, την ένταξη µόνο των σηµαντικών σχέσεων συµµεταβλητών - παραµέτρων στο τελικό πληθυσµιακό μοντέλο.

1.7.4 Αξιολόγηση ενός πληθυσµιακού φαρµακοκινητικού μοντέλου^{[71],[72],[74]}

Η αξιολόγηση ενός πληθυσµιακού φαρµακοκινητικού μοντέλου µπορεί να πραγµατοποιηθεί µε διάφορες µεθόδους, η επιλογή των οποίων έγκειται κυρίως στο σκοπό χρήσης του μοντέλου, ο οποίος µπορεί να κυµαίνεται από απλή περιγραφή φαρµακοκινητικών δεδοµένων έως και την προσοµίωση δοσολογικών σχηµάτων. Οι δύο βασικότερες µέθοδοι αξιολόγησης αποτελούν ο στατιστικός έλεγχος και ο γραφικός έλεγχος καλής προσαρµογής του μοντέλου.

Ο στατιστικός έλεγχος περιλαµβάνει τη χρήση στατιστικών κριτηρίων, η ελάχιστη δυνατή τιµή των οποίων αποτελεί ένδειξη της καλής προσαρµογής του φαρµακοκινητικού μοντέλου στα δεδοµένα. Κριτήρια στατιστικού ελέγχου αποτελούν τα: $-2 \times$ τιµή λογαρίθµου πιθανοφάνειας ($-2 \log$ -likelihood, $-2LL$), Akaike κριτήριο πληροφορίας (Akaike Information Criterion, AIC), Bayesian κριτήριο πληροφορίας (Bayesian Information Criterion, BIC) και το διορθωµένο Bayesian κριτήριο πληροφορίας (corrected Bayesian Information Criterion, BICc). Τα παραπάνω κριτήρια στατιστικού ελέγχου καλής προσαρµογής χρησιµοποιούν τη συνάρτηση OFV (Objective Function Value), η οποία είναι ανάλογη του $-2\ln(\text{πιθανοφάνεια παρατηρήσεων})$ και η ελαχιστοποίηση της τιµής της υποδεικνύει την καλύτερη προσαρµογή του φαρµακοκινητικού μοντέλου. Αντιστοίχως, τα στατιστικά κριτήρια AIC και BIC εµπεριέχουν στον υπολογισµό τους τη $-2LL$ και τον αριθµό των παραµέτρων του μοντέλου και αποτελούν εργαλεία περιορισµού της υπερ-προσαρµογής (overfitting) µοντέλων µέσω της προσθήκης πολυάριθµων παραµέτρων, καθώς και της υπο-προσαρµογής (underfitting), µε αποτέλεσµα να χρησιµοποιούνται για τη σύγκριση διαφορετικών µοντέλων ως κριτήρια επιλογής.

Ο στατιστικός έλεγχος καλής προσαρµογής ενός φαρµακοκινητικού μοντέλου περιλαµβάνει επίσης την εκτίµηση των τιµών των %σχετικών τυπικών σφαλµάτων (Relative Standard Error, RSE) των πληθυσµιακών παραµέτρων, τα οποία οφείλουν να φέρουν τις µικρότερες δυνατές τιµές σε συνδυασµό πάντοτε µε τη φυσιολογική ερµηνεία των τιµών των παραµέτρων.

Βασικά διαγράµµατα του γραφικού ελέγχου καλής προσαρµογής ενός πληθυσµιακού φαρµακοκινητικού μοντέλου, πέρα από τα διαγράµµατα ατοµικής προσαρµογής, αποτελούν: το διάγραµµα των παρατηρούµενων (Observed, OBS) έναντι των προβλεπόµενων από το µοντέλο ατοµικών συγκεντρώσεων (Individual Predicted, IPRED), το διάγραµµα των ατοµικών σταθµισµένων υπολοίπων (Individual Weighted Residuals, IWRES) έναντι των προβλεπόµενων ατοµικών συγκεντρώσεων IPRED, το

διάγραμμα απεικόνισης των IWRES έναντι του χρόνου t , τα διαγράμματα μεταβολής των ατομικών παραμέτρων έναντι των συμμεταβλητών, καθώς και τα διαγράμματα οπτικού ελέγχου της προγνωστικής ικανότητας του μοντέλου (Visual Predictive Checks, VPCs).

Το διάγραμμα OBS έναντι IPRED επιχειρεί να υπολογίσει πόσο αποκλίνει η μέση συμπεριφορά, η οποία προκύπτει από όλα τα πειραματικά δεδομένα όλων των εθελοντών, από τη συμπεριφορά των πειραματικών δεδομένων του εκάστοτε εθελοντή. Η παρουσία αποκλίσεων στο διάγραμμα από την ευθεία $y = x$ υποδεικνύει την πιθανή ακαταλληλότητα και ανεπάρκεια του επιλεγόμενου μοντέλου.

Το διάγραμμα IWRES έναντι IPRED ή έναντι του χρόνου t επιχειρεί να αξιολογήσει την επάρκεια του στατιστικού μοντέλου και συγκεκριμένα του μοντέλου σφάλματος υπόλοιπης μεταβλητότητας. Η τυχαία και ομοιόμορφη κατανομή των IWRES γύρω από την ευθεία $y = 0$ και σε απόσταση ± 2 τυπικών αποκλίσεων (± 2 SD) καταδεικνύει την ικανοποιητική επιλογή του μοντέλου υπόλοιπου σφάλματος.

Τέλος, το διάγραμμα οπτικού ελέγχου πρόβλεψης (VPC) επιχειρεί να παρουσιάσει την προγνωστική ικανότητα και ευρωστία του τελικού μοντέλου. Η κατασκευή ενός διαγράμματος VPC προκύπτει με τη δημιουργία νέων συνόλων δεδομένων από το αρχικό σύνολο δεδομένων του πληθυσμού που μελετήθηκε, τον υπολογισμό των εκατοστημορίων των παρατηρούμενων συγκεντρώσεων, καθώς και τον υπολογισμό των εκατοστημορίων και των αντίστοιχων διαστημάτων εμπιστοσύνης των προσομοιωμένων δεδομένων που προκύπτουν μέσω προσομοιώσεων Monte Carlo. Η προγνωστική ικανότητα επιβεβαιώνεται όταν τα διαστήματα εμπιστοσύνης των εκατοστημορίων των προσομοιωμένων δεδομένων φέρουν μικρό εύρος και εμπεριέχουν τα εκατοστημόρια των παρατηρούμενων συγκεντρώσεων.

ΕΝΟΤΗΤΑ ΙΙ: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Κεφάλαιο ΙΙ.1: Πρωτόκολλο Φαρμακοκινητικής Μελέτης

Α. Κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού

Μελετήθηκαν βαρέως πάσχοντες ασθενείς νοσηλευόμενοι στη ΜΕΘ του Λάτσειου Κέντρου Εγκαυμάτων του ΓΝΕ «Θριάσιο» οι οποίοι έλαβαν λεβετιρακετάμη IV στο πλαίσιο αντιεπιληπτικής προφύλαξης ή αντιεπιληπτικής αγωγής.

Κριτήρια εισόδου στην μελέτη:

- ❖ Ηλικία ≥ 18 ετών
- ❖ Ένα εκ των ακόλουθων:
 1. Λήψη λεβετιρακετάμης IV στο πλαίσιο αντιεπιληπτικής προφύλαξης ή θεραπείας για τουλάχιστον 48 ώρες χωρίς προηγούμενη χορήγηση δόσης φόρτισης λεβετιρακετάμης.
 2. Χορήγηση δόσης φόρτισης λεβετιρακετάμης.

Κριτήρια αποκλεισμού:

- ❖ Glasgow Coma Scale (GCS) 3 χωρίς καταστολή
- ❖ Μυδρίαση άμφω χωρίς φωτοκινητικό αντανακλαστικό
- ❖ Άρνηση συγκατάθεσης του ασθενούς ή του νόμιμου εκπροσώπου του

Β. Τρόπος χορήγησης του φαρμάκου

Το δοσολογικό σχήμα της λεβετιρακετάμης καθορίστηκε από τους θεράποντες με βάση τα σωματομετρικά, δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα του ασθενούς. Στην κρίση του θεράποντων επαφίεται και η αρχική χορήγηση δόσης φόρτισης.

Τυχόν δόση φόρτισης λεβετιρακετάμης χορηγήθηκε διαλυμένη σε 250 mL N/S 0,9% w/v σε 30 min. Στην αγωγή συντήρησης, το φάρμακο χορηγήθηκε δις την ημέρα (bid) IV, διαλυμένο σε 100 mL N/S 0,9% w/v σε έγχυση διάρκειας 15 min. Σε άτομα με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας, η τυχόν προσαρμοσμένη ημερήσια δόση ήταν δυνατό να χορηγείται, αναλόγως της νεφρικής λειτουργίας, άπαξ την ημέρα ή και λιγότερο συχνά.

Γ. Χρόνοι λήψης δειγμάτων για μέτρηση των επιπέδων λεβετιρακετάμης και διαδικασία παρακολούθησης των ασθενών

Την ημέρα έναρξης της αγωγής με λεβετιρακετάμη έγινε αρχική εκτίμηση του ασθενούς (ΦΥΛΛΟ 1).

Σε ασθενείς που έλαβαν δόση φόρτισης λεβητιρακετάμης, έγινε λήψη δείγματος αίματος για προσδιορισμό των επιπέδων trough λεβητιρακετάμης, αμέσως πριν από την χορήγηση της πρώτης δόσης συντήρησης (ΦΥΛΛΟ 1).

Σε όλους τους ασθενείς, από τη στιγμή της εισαγωγής τους και καθημερινά κατά την νοσηλεία τους, έγινε προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας και των μεταβολών της βάσει της ταξινόμησης κατά AKIN (Acute Kidney Injury Network) για την οξεία νεφρική βλάβη (Πίνακας II.1.1) και συμπληρώθηκε αναλόγως το φύλλο κλινικής παρακολούθησης (ΦΥΛΛΟ 2).

Στις 48 - 72 h από την έναρξη αγωγής με λεβητιρακετάμη IV, έγινε επανεκτίμηση του ασθενούς και κατατάσσεται σε μία από τις ακόλουθες ομάδες με βάση την νεφρική λειτουργία:

Ομάδα Α. Ασθενείς με σταθερή νεφρική λειτουργία και $eGFR >60 \text{ mL/min/1,73m}^2$

Ομάδα Β. Ασθενείς με σταθερή νεφρική λειτουργία και $eGFR <60 \text{ mL/min/1,73m}^2$

Ομάδα C. Ασθενείς με ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης

Ομάδα D. Ασθενείς με μεταβολή νεφρικής λειτουργίας, (ταξινόμηση AKIN, Πίνακας II.1.1)

Την ίδια ημέρα λαμβάνονται δείγματα αίματος για προσδιορισμό των επιπέδων λεβητιρακετάμης.

Χρονοδιάγραμμα αιμοληψιών

- Στους ασθενείς χωρίς ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης που έλαβαν λεβητιρακετάμη δις ημερησίως, το σχήμα δειγματοληψίας είχε ως εξής:
 - ❖ T-0: αμέσως προ της έναρξης έγχυσης του φαρμάκου (trough)
 - ❖ T-1: στα 20 min από την έναρξη της έγχυσης
 - ❖ T-2: στις 3 h από την έναρξη της έγχυσης
- Στους ασθενείς χωρίς ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης εφόσον έλαβαν λεβητιρακετάμη άπαξ ημερησίως, το σχήμα δειγματοληψίας τροποποιήθηκε ως εξής:
 - ❖ T-0: αμέσως προ της έναρξης έγχυσης του φαρμάκου (trough)
 - ❖ T-1: στα 20 min από την έναρξη της έγχυσης
 - ❖ T-2: στις 3 h από την έναρξη της έγχυσης
 - ❖ T-3: στις 12 h από την έναρξη της έγχυσης
- Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, η δειγματοληψία αφορά ταυτόχρονα σε:
 - ❖ Δείγματα αίματος από το φλεβικό και το αρτηριακό σκέλος του φίλτρου
 - ❖ Υπερδιήθημα

Οι χρόνοι δειγματοληψίας σε συνεχή εξωνεφρική κάθαρση, καθορίστηκαν επίσης με βάση τη συχνότητα της ημερήσιας χορήγησης του φαρμάκου, με ακριβώς ίδιο τρόπο όπως και στους ασθενείς χωρίς ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης.

Στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαλείπουσα (8ωρη ή 12ωρη) εξωνεφρική κάθαρση, μετά το τέλος της συνεδρίας χορηγήθηκε μια δόση λεβητιρακετάμης. Λήφθηκαν δείγματα αίματος (αρτηριακού και φλεβικού σκέλους) και υπερδιηθήματος στους ακόλουθους χρόνους:

- ❖ T-0: αμέσως προ της έναρξης έγχυσης του φαρμάκου (trough)
- ❖ T-1: στα 20 min από την έναρξη της έγχυσης
- ❖ T-2: στις 3 h από την έναρξη της έγχυσης
- ❖ T-3: προ της έναρξης εξωνεφρικής κάθαρσης
- ❖ T-4: στις 3 h από την έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης
- ❖ T-5: στο πέρας της εξωνεφρικής κάθαρσης
- ❖ T-6: στα 20 min από την έναρξη της έγχυσης της επόμενης δόσης λεβητιρακετάμης
- ❖ T-7: αμέσως προ της έναρξης έγχυσης της τρίτης κατά σειρά δόσης λεβητιρακετάμης

Σε ασθενείς που εμφάνισαν μεταβολή στη νεφρική λειτουργία κατά AKIN έγινε επανάληψη της δειγματοληψίας εντός 24 h. Εφόσον η νεφρική λειτουργία σταθεροποιήθηκε στο νέο στάδιο, η δειγματοληψία επαναλήφθηκε στις 72 h.

Δ. Διαδικασίες δειγματοληψίας αίματος

Για τις δειγματοληψίες αίματος, καθώς και τη φύλαξη των δειγμάτων ορού ή πλάσματος ακολουθήθηκε η παρακάτω διαδικασία:

Συλλογή 5 mL ολικού αίματος σε ένα καλυμμένο δοκιμαστικό σωλήνα Vacutainer σωλήνα με κόκκινη κορυφή (Becton Dickinson, BD). Μετά τη συλλογή του ολικού αίματος, το αίμα θα αφέθηκε να πήξει αδιατάρακτα σε θερμοκρασία δωματίου (συνήθως απαιτούνται 15 - 30 min). Αφαιρέθηκε ο θρόμβος με φυγοκέντρηση στις 1000 - 2000 στροφές/min για 10 min. Το υπερκείμενο υγρό αποτελεί τον ορό. Μετά τη φυγοκέντρηση, ο ορός κατανεμήθηκε άμεσα σε δύο κλάσματα >200 μL και μεταφέρθηκε αμέσως σε σωληνάρια πολυπροπυλενίου (όχι σε σωλήνες με gel) όπου και αποθηκεύτηκαν σε βαθιά κατάψυξη (-20 °C ή χαμηλότερα).

Σε κάθε περίπτωση, οι ακριβείς χρόνοι δειγματοληψίας έπρεπε να αναγράφονται. Σημειώνεται ότι η λεβητιρακετάμη σε πλήρες αίμα υφίσταται *in vitro* υδρόλυση. Γι' αυτό τα δείγματα πρέπει να φυγοκεντρήθηκαν άμεσα.

Ε. Μέτρηση των επιπέδων λεβητιρακετάμης

Η μέτρηση των επιπέδων λεβητιρακετάμης έγινε με High Performance Liquid Chromatography στο Εργαστήριο Βιοφαρμακευτικής - Φαρμακοκινητικής του Τμήματος Φαρμακευτικής ΕΚΠΑ.

ΣΤ. Στόχοι της μελέτης

Βασικός στόχος της μελέτης ήταν η φαρμακοκινητική της λεβητιρακετάμης (population pharmacokinetics) σε κάθε μία από τις 4 προκαθορισμένες ομάδες ασθενών. Με τον χρόνο δειγματοληψίας στις 48 - 72 h από την έναρξη του φαρμάκου, τα μετρούμενα επίπεδα αφορούσαν σε συνθήκες steady state για την ομάδα Α, ενώ η εξασφάλιση συνθηκών steady state ήταν εξ ορισμού αδύνατη για τις υπόλοιπες ομάδες.

Επιπρόσθετοι στόχοι:

- ❖ Μελέτη της σχέσης των επιπέδων λεβητιρακετάμης και της κάθαρσης λεβητιρακετάμης, με μετρούμενες και υπολογιζόμενες παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας.
- ❖ Μελέτη των επιπέδων trough λεβητιρακετάμης μετά την δόση φόρτισης λεβητιρακετάμης, καθώς και η σχέση δόσης φόρτισης και trough επιπέδων φαρμάκου.
- ❖ Μελέτη της απομάκρυνσης της λεβητιρακετάμης κατά την εξωνεφρική κάθαρση (συνεχή ή διαλείπουσα)
- ❖ Μελέτη τυχόν συσχέτισης των επιπέδων λεβητιρακετάμης με την εμφάνιση επιληπτικών εκφορτίσεων.

Πίνακας II.1.1: Ταξινόμηση της οξείας νεφρικής βλάβης σε στάδια βάσει κριτηρίων κατά AKIN. Όπου sCr η κρεατινίνη ορού και η αύξηση της baseline τιμής της αντιστοιχεί σε αύξηση εντός 48 h.

ΣΤΑΔΙΟ 1	Αύξηση της sCr κατά $\geq 0,3$ mg/dL ή 1,5 - 2 φορές του baseline	Διούρηση $< 0,5$ mL/Kg/h για περισσότερο από 6 h
ΣΤΑΔΙΟ 2	Αύξηση της sCr 2 - 3 φορές του baseline	Διούρηση $< 0,5$ mL/Kg/h για περισσότερο από 12 h
ΣΤΑΔΙΟ 3	Αύξηση της sCr κατά ≥ 3 φορές του baseline	Διούρηση $< 0,3$ mL/Kg/h για από 24 h ή ανουρία για 12 h

Κεφάλαιο II.2: Λήψη δειγμάτων και καταγραφή δεδομένων εθελοντών

Η λήψη των δειγμάτων ολικού αίματος των εθελοντών πραγματοποιήθηκε βάσει των διαδικασιών που περιγράφονται στο Πρωτόκολλο της μελέτης (Κεφάλαιο II.1, Παράγραφος Δ), το οποίο φέρει την έγκριση της Επιστημονικής Επιτροπής του ΓΝΕ «Θριάσιο». Η ένταξη στη μελέτη περιλαμβάνει την ταυτόχρονη καταγραφή δεδομένων των εθελοντών, στα οποία περιλαμβάνονται πληροφορίες που αφορούν τη χορήγηση της λεβητιρακετάμης, σωματομετρικά χαρακτηριστικά, βιοχημικές παράμετροι και εκτίμηση νεφρικής λειτουργίας, καθώς και κλινική ανταπόκριση ως προς την επαγωγή επιληπτικής δραστηριότητας. Η καταγραφή και επεξεργασία των παραπάνω δεδομένων πραγματοποιήθηκε από το Ιατρικό Προσωπικό σε πλήρη αρμονία με το Γενικό Κανονισμό για την Προστασία Δεδομένων (ΕΕ) 2016/679 και την Οδηγία (ΕΕ) 2016/680 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου. Οι παράμετροι παρακολούθησης παρουσιάζονται αναλυτικά στον ακόλουθο Πίνακα (Πίνακας II.2.1).

Πίνακας II.2.1: Δεδομένα παρακολούθησης εθελοντών της μελέτης και επιμέρους κατηγοριοποίησή τους.

Δεδομένα χορήγησης λεβετιρακετάμης	<ul style="list-style-type: none">- Αιτία χορήγησης φαρμάκου- Χρόνια ή μη αγωγή- Δόση φόρτισης ή μη και δόσεις συντήρησης (mg)- Δοσολογικό σχήμα (qd, bid)- Ημερομηνία έναρξης TDM
Δεδομένα εισαγωγής στη ΜΕΘ	<ul style="list-style-type: none">- Αιτία εισαγωγής (μη αξιολογήσιμη)- APACHE II Score εισαγωγής
Σωματομετρικά χαρακτηριστικά	<ul style="list-style-type: none">- Ηλικία- Φύλο- Ύψος (cm)- Βάρος σώματος (μετρούμενο, ιδανικό, προσαρμοσμένο)(Kg)
Βιοχημικές παράμετροι	<ul style="list-style-type: none">- Baseline sCr εισαγωγής (mg/dL)- SOFA (αιμοδυναμικό, νεφρικό, ηπατικό, ολικό)- Ισοζύγιο υγρών (mL)- Αλβουμίνη ορού (g/dL), SGOT (IU/L), SGPT (IU/L), Χολερυθρίνη (mg/dL), Ουρία (mg/dL),- sCr (mg/dL), eGFR (Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI, Jelliffe) (mL/min/1,73m²) - Στάδιο Νεφρικής Ανεπάρκειας, Διούρηση (mL/d), Χρονομετρημένη κάθαρση κρεατινίνης (mL/min)
Επιληπτική δραστηριότητα	<ul style="list-style-type: none">- Επαγωγή ή μη επιληπτικών κρίσεων- Τύπος επιληπτικών κρίσεων- Διενέργεια ΗΕΓ- Ενέργειες αντιμετώπισης

Κεφάλαιο II.3: Ποσοτικός προσδιορισμός λεβετιρακετάμης σε ορό βαρέως πασχόντων ασθενών με Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης (HPLC)

II.3.1 Γενική περιγραφή της αναλυτικής διαδικασίας, εργαστηριακά όργανα και σκεύη

Ο ποσοτικός προσδιορισμός της λεβετιρακετάμης στον ορό βαρέως πασχόντων ασθενών με χρήση Υγρής Χρωματογραφίας Υψηλής Απόδοσης (HPLC) ως αναλυτική τεχνική, καθώς και η κατεργασία των δειγμάτων προς προετοιμασία για ανάλυση, πραγματοποιήθηκαν με χρήση του kit ανάλυσης ClinRep® HPLC Complete Kit, Levetiracetam (Keppra®) in Serum/Plasma με order no. 15500 (RECIPE Chemicals + Instruments GmbH, Munich, Germany).

Ο καθαρισμός των δειγμάτων πραγματοποιήθηκε με εκχύλιση στερεάς φάσης και προηγήθηκε της αναλυτικής τεχνικής προκειμένου να επιτευχθεί η απομάκρυνση του υποβάθρου του δείγματος και η χρωματογραφική κορυφή να ταυτίζεται με αυτή του εσωτερικού προτύπου (IS, Internal Standard). Η εισαγωγή των δειγμάτων στο χρωματογραφικό σύστημα HPLC έχει ως αποτέλεσμα το διαχωρισμό και έκλυση των επιμέρους συστατικών με τη λεβετιρακετάμη να ανιχνεύεται από ανιχνευτή Υπεριώδους (UV, Ultraviolet) στα 205 nm. Τα ληφθέντα χρωματογραφήματα αξιολογούνται με τη μέθοδο του εσωτερικού

προτύπου IS μέσω εμβαδού κορυφών, ενώ εναλλακτική προσέγγιση αποτελεί και η χρήση του ύψους των χρωματογραφικών κορυφών.

Ο έλεγχος του χρωματογραφικού συστήματος πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του προτύπου διαλύματος ClinTest® Standard Solution, η βαθμονόμηση με τη χρήση του ClinCal® Serum Calibrator και ο έλεγχος ποιότητας με τη χρήση των διαλυμάτων ελέγχου ClinChek® Serum Controls Level I & II (order no. 15582).

Εργαστηριακά όργανα και σκεύη που χρησιμοποιήθηκαν καθόλη τη διαδικασία της αναλυτικής τεχνικής παρουσιάζονται στον ακόλουθο Πίνακα (II.3.1).

Πίνακας II.3.1: Εργαστηριακά όργανα και σκεύη της αναλυτικής διαδικασίας.

Εργαστηριακά όργανα	Εργαστηριακά σκεύη
<p>Σύστημα χρωματογραφίας HPLC Ανιχνευτής UV (205 nm) Αντλία HPLC ισοκρατικής έκλουσης Αυτόματος δειγματολήπτης Θερμομονωτικός μανδύας στήλης (30 °C) Φυγόκεντρος Αναμκτήρας Vortex</p>	<p>Δοκιμαστικοί σωλήνες Αυτόματες πιπέτες Tips πιπετών Σιφώνια και πουάρ Στατώ Parafilm</p>

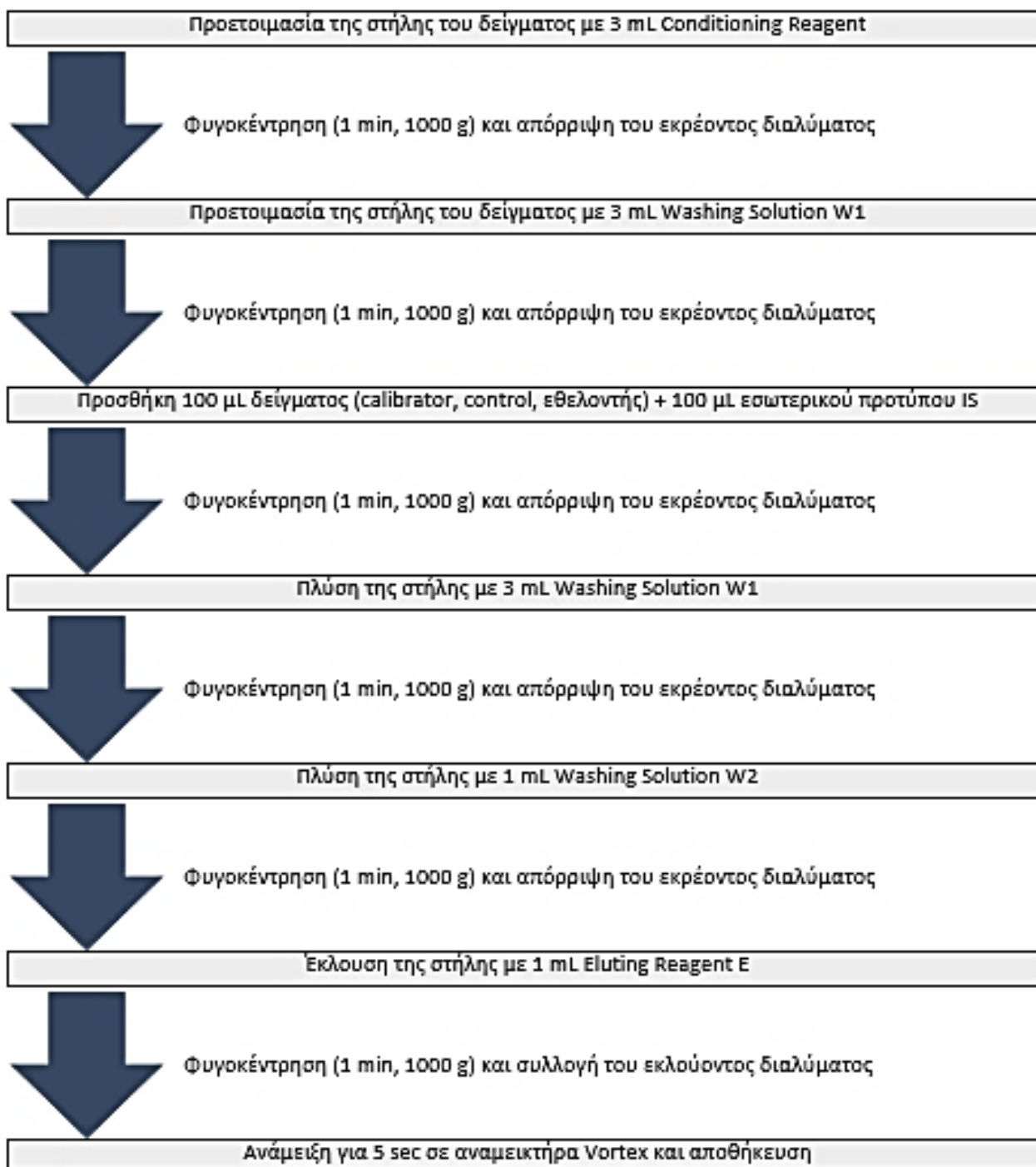
II.3.2 Κατεργασία δειγμάτων ορού αίματος και προετοιμασία δειγμάτων με τη μέθοδο εκχύλισης στερεάς φάσης

II.3.2.1 Ανασύσταση των διαλυμάτων Serum Calibrator και Serum Controls Level I & Level II

Τα διαλύματα ClinCal® Serum Calibrator και ClinChek® Serum Controls Level I & Level II ήταν με τη μορφή λυοφιλοποιημένης κόνεως που απαιτούσε ανασύσταση. Η επεξεργασία των διαλυμάτων μετά την ανασύσταση πραγματοποιήθηκε με πανομοιότυπο χειρισμό με τα δείγματα ορού των εθελοντών. Η ανασύσταση πραγματοποιήθηκε και για τα δύο είδη αντιδραστηρίων με την προσθήκη 3 mL ύδατος βαθμού καθαρότητας HPLC, ακολουθούμενη από ήπια ανάδευση διάρκειας 15 min. Η διαδικασία είχε ολοκληρωθεί όταν όλη η κόνις είχε διαλυθεί και τα διαλύματα παρέμειναν σταθερά σε θερμοκρασία 2 - 8 °C για χρονικό διάστημα 7 ημερών. Τέλος, η μέση συγκέντρωση αναλύτη στα διαλύματα ήταν: ClinCal® Serum Calibrator = 32,3 mg/L, ClinChek® Serum Control, Level I = 13,8 mg/L με εύρος 11,0 - 16,6 mg/L και ClinChek® Serum Control, Level II = 47,1 mg/L με εύρος 37,7 - 56,5 mg/L.

II.3.2.2 Προετοιμασία δειγμάτων - ροόγραμμα εργασίας

Το διάγραμμα εργασίας της προετοιμασίας των δειγμάτων παρουσιάζεται στο ακόλουθο Σχήμα (Σχήμα II.3.1).



Σχήμα II.3.1: Διάγραμμα ροής εργασίας της προετοιμασίας των δειγμάτων για ποσοτικοποίηση.

Τα παραχθέντα δείγματα αποθηκεύτηκαν σε θερμοκρασία ψυγείου (2 - 8 °C).

II.3.3 Χειρισμός και λειτουργία του συστήματος ανάλυσης

Ο καθαρισμός του συστήματος της HPLC ήταν απαραίτητος προκειμένου να διασφαλιστεί η απουσία προβλημάτων, όπως η παρουσία χρωματογραφικών κορυφών πρόσμιξης ή επιμόλυνση της κυψελίδας του ανιχνευτή. Η επεξεργασία αυτή του αναλυτικού συστήματος δεν περιελάμβανε τη στήλη ανάλυσης και μπορεί να συνοψιστεί στα ακόλουθα βήματα:

- Σύνδεση όλων των μονάδων του συστήματος εκτός από την αναλυτική στήλη με ταυτόχρονη εξασφάλιση της εξαγωγής των αποβλήτων.
- Έκπλυση του συστήματος με ύδωρ βαθμού καθαρότητας HPLC σε ρυθμό ροής 1,5 mL/min για 15 min.
- Έγχυση διαλύματος 2-προπανολόλης για 10 min κι έπειτα ύδατος βαθμού καθαρότητας HPLC για 15 min.
- Έκπλυση του συστήματος με διάλυμα HNO₃ (1 τμήμα όγκου πυκνού HNO₃ 65% w/v με ύδωρ HPLC) για 30 min.
- Έκπλυση του συστήματος με ύδωρ βαθμού καθαρότητας HPLC έως ότου το pH του διαλύματος των αποβλήτων είναι ουδέτερο.
- Εξισορρόπηση του συστήματος με ροή κινητής φάσης σε ρυθμό ροής 1 mL/min για 15 min.

Η ολοκλήρωση της διαδικασίας καθαρισμού του συστήματος οδηγεί σε σύνδεση της αναλυτικής στήλης ακολουθώντας αυστηρά τις οδηγίες συνδεσμολογίας του κατασκευαστή. Τα βήματα εξισορρόπησης της στήλης με κινητή φάση, παρουσιάζονται ακολούθως:

- Έναρξη ροής της στήλης με κινητή φάση σε ρυθμό ροής 0,5 mL/min για 20 min με σταδιακή αύξηση του ρυθμού ροής στα 1,4 mL/min, τιμή η οποία απαιτείται για την επίτευξη επαρκούς χρωματογραφικού διαχωρισμού.
- Σύνδεση τριχοειδούς σωληναρίου 0,15 mm I.D. με τη στήλη και την είσοδο του ανιχνευτή έως ότου παύσει η εξαγωγή φυσαλίδων αέρα, όπου και πραγματοποιείται αντικατάσταση του σωληναρίου με τριχοειδές 0,50 mm I.D.
- Συνέχιση κυκλοφορίας της κινητής φάσης για ακόμη 30 min πριν πραγματοποιηθεί η πρώτη ένεση δείγματος.

Οι παράμετροι της χρωματογραφικής ανάλυσης HPLC παρουσιάζονται στον ακόλουθο Πίνακα (Πίνακας II.3.2).

Πίνακας II.3.2: Παράμετροι του συστήματος HPLC για ποσοτικό προσδιορισμό λεβετιρακετάμης σε ορό βαρέως πασχόντων ασθενών.

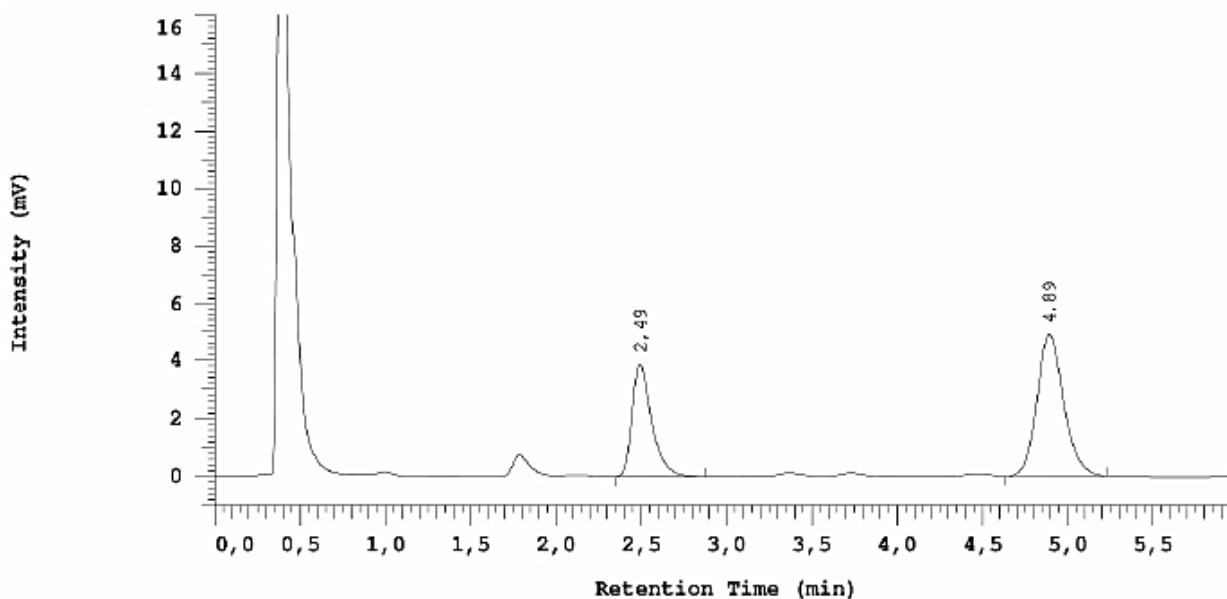
Αντλία HPLC	Ρυθμός ροής: 1,4 mL/min
Κινητή φάση	Εξασφάλιση μη-διαφυγής της κινητής φάσης μέσω εξάτμισης προς αποφυγή διαφοροποίησης των χρόνων συγκράτησης
Αυτόματος δειγματολήπτης	Όγκος έγχυσης: 20 µL Μεσοδιάστημα έγχυσης: 6 min
Μανδύας θερμότητας στήλης	30 °C
Αναλυτική στήλη	Σύσταση για χρήση προ-στήλης Μέγιστη εφαρμοζόμενη πίεση: 220 bar
Ανιχνευτής UV	205 nm
Μονάδα αξιολόγησης	Χρόνος διακοπής ολοκλήρωσης: 6 min Χρόνοι συγκράτησης: - λεβετιρακετάμη 2,49 min - IS 4,89 min

II.3.4 Ανάλυση με Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης (HPLC)

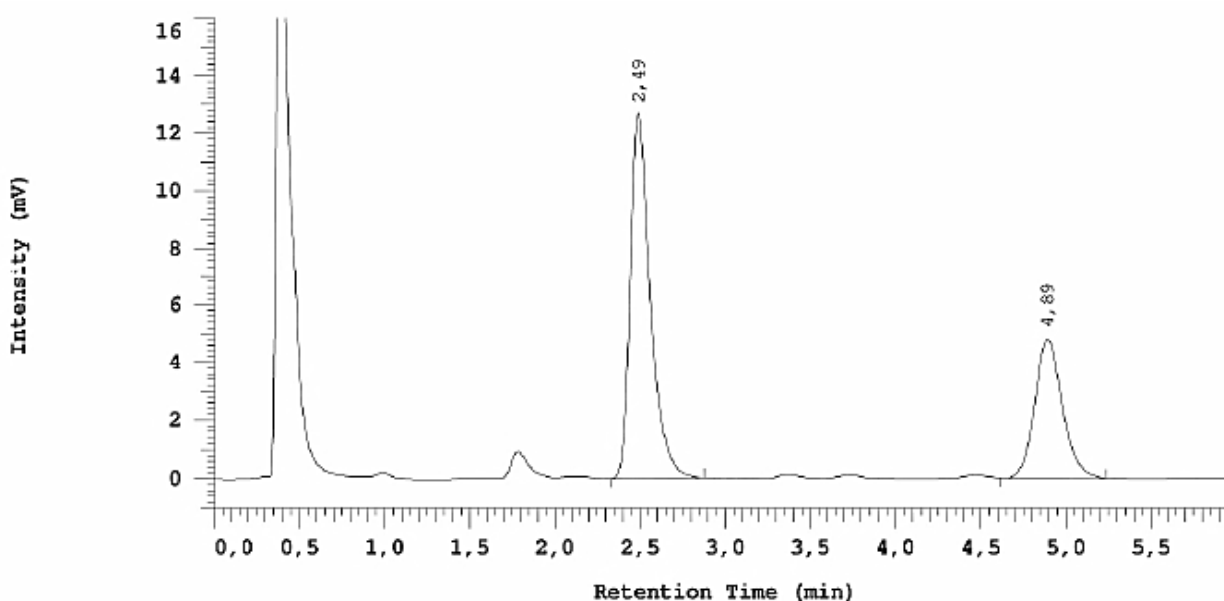
Ο έλεγχος του συστήματος της HPLC με τη χρήση το διαλύματος ClinTest® Standard Solution προηγήθηκε της έναρξης έγχυσης των δειγμάτων που προορίζονται για ανάλυση. Για το σκοπό αυτό, 20 µL του διαλύματος εγχύθηκαν επανειλημμένα έως ότου δύο συνεχόμενα χρωματογραφήματα να ήταν πανομοιότυπα ως προς την ανάλυση των κορυφών και τους χρόνους συγκράτησης. Ακολούθησε η διόρθωση των παραμέτρων ολοκλήρωσης από το χειριστή και επαναλήφθηκε η έγχυση του διαλύματος ClinTest® Standard Solution για επιβεβαίωση.

Η βαθμονόμηση του χρωματογραφικού συστήματος πραγματοποιήθηκε με την έγχυση 20 µL του διαλύματος ClinCal® Serum Calibrator αρκετές φορές, η οποία έπρεπε να πραγματοποιείται κάθε 10 δείγματα που ενύονταν στο σύστημα, καθώς και στο τέλος της διαδικασίας. Η συνεχής βαθμονόμηση του συστήματος επιτρέπει κατά αυτόν τον τρόπο τον έλεγχο των συνθηκών και τη διόρθωσή τους χωρίς την επανάληψη της προετοιμασίας των δειγμάτων.

Τέλος, ο έλεγχος ποιότητας των αναλυτικών μετρήσεων πραγματοποιήθηκε με την έγχυση των διαλυμάτων ClinChek® Serum Controls Level I & II σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της αναλυτικής διαδικασίας. Τυπικά χρωματογραφήματα HPLC ανάλυσης για τη λεβετιρακετάμη παρουσιάζονται στα ακόλουθα Σχήματα (Σχήμα II.3.2, Σχήμα II.3.3).



Σχήμα II.3.2: Χρωματογράφημα μετά την έγχυση του διαλύματος ClinChek® Serum Control, Level I (order no. 15582) στο σύστημα. Η λεβετιρακετάμη παρουσιάζεται σε χρόνο συγκράτησης 2,49 min και το εσωτερικό πρότυπο σε χρόνο 4,89 min. Εικόνα από Instruction Manual ClinRep® HPLC Complete Kit for Levetiracetam (Keppra®) in Serum/Plasma v.2.2 (order no. 15500).



Σχήμα II.3.3: Χρωματογράφημα μετά την έγχυση του διαλύματος ClinChek® Serum Control, Level II (order no. 15582) στο σύστημα. Η λεβετιρακετάμη παρουσιάζεται σε χρόνο συγκράτησης 2,49 min και το εσωτερικό πρότυπο σε χρόνο 4,89 min. Εικόνα από Instruction Manual ClinRep® HPLC Complete Kit for Levetiracetam (Keppra®) in Serum/Plasma v.2.2 (order no. 15500).

II.3.5 Εκτίμηση της αναλυτικής τεχνικής

Η τεχνική ποσοτικής ανάλυσης της Υγρής Χρωματογραφίας Υψηλής Απόδοσης χαρακτηρίζεται από γραμμικότητα ποσοτικοποίησης για συγκεντρώσεις λεβητιρακετάμης 0,46 - 1000 mg/L με κατώτατο όριο ανίχνευσης (lower limit of detection, LLOD) 0,14 mg/L και κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης (lower limit of quantitation, LLOQ) 0,46 mg/L.

Η ανάκτηση της τεχνικής προσδιορίστηκε με τη χρήση του εσωτερικού προτύπου, το οποίο συμπεριφέρεται πανομοιότυπα με τον αναλύτη, με αποτέλεσμα τυχόν απώλειές του κατά τους εργαστηριακούς χειρισμούς να μπορούν να εξαλειφθούν. Το ποσοστό ανάκτησης (recovery rate, REC) κυμαίνεται μεταξύ 97 - 105% και υπολογίζεται από την ακόλουθη σχέση (1):

$$REC = \frac{\text{Εμβαδόν κορυφής IS (δείγμα)}}{\text{Εμβαδόν κορυφής IS (calibrator)}} \quad (1)$$

Τέλος, ο υπολογισμός της συγκέντρωσης του αναλύτη στα δείγματα πραγματοποιήθηκε με χρήση της ακόλουθης σχέσης (2):

$$C \text{ (αναλύτη, δείγμα)} = \frac{\text{Εμβαδόν κορυφής (αναλύτη, δείγμα)} \times C \text{ (αναλύτη, calibrator)} \text{ (mg/L)}}{\text{Εμβαδόν κορυφής (αναλύτη, calibrator)} \times REC} \quad (2)$$

Κεφάλαιο II.4 Περιγραφική Στατιστική Ανάλυση

Η περιγραφική Στατιστική Ανάλυση των δεδομένων κλινικής παρακολούθησης των εθελοντών (Κεφάλαιο II.2) πραγματοποιήθηκε με χρήση του υπολογιστικού προγράμματος IBM SPSS Statistics, Version 25 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA). Μεταξύ των δεδομένων κλινικής παρακολούθησης επιλέχθηκαν για ανάλυση περιγραφικής στατιστικής εκείνα που θεωρήθηκαν πως παρουσιάζουν ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον και στα οποία συγκαταλέγονται: ομάδα (Α ή D), δοσολογικό σχήμα λεβητιρακετάμης, φύλο, αιτία χορήγησης, χρόνια αγωγή, δόση φόρτισης, επιληπτική δραστηριότητα, τύπος επιληπτικής δραστηριότητας, εγκεφαλογράφημα, ενέργειες παρουσία επιληπτικής δραστηριότητας, ηλικία, APACHE II σκορ εισαγωγής, κρεατινίνη ορού βάσης (baseline) και Cockcroft - Gault eGFR.

Η περιγραφική στατιστική των δεδομένων κλινικής παρακολούθησης που φέρουν χαρακτήρα κατηγορικής (nominal) μεταβλητής πραγματοποιήθηκε με ανάλυση συχνοτήτων και εξαγωγή διαγράμματος τύπου πίτας, ενώ η ανάλυση εκείνων που φέρουν χαρακτήρα συνεχούς (scale) μεταβλητής πραγματοποιήθηκε με ανάλυση συχνοτήτων και εξαγωγή του αντίστοιχου ιστογράμματος.

Επιπροσθέτως, προκειμένου να διερευνηθεί η παρουσία επιληπτικής δραστηριότητας υπό συγκεκριμένες συνθήκες, πραγματοποιήθηκε περιγραφική στατιστική ανάλυση με εξαγωγή των αντίστοιχων πινάκων και διαγραμμάτων τύπου πίτας στις εξής περιπτώσεις: επιληπτική δραστηριότητα έπειτα από προφυλακτική αγωγή με λεβετιρακετάμη, επιληπτική δραστηριότητα έπειτα από λήψη δόσης φόρτισης και επιληπτική δραστηριότητα επί Cockroft - Gault eGFR >100 mL/min/1,73m². Επίσης, ο τύπος των επιληπτικών κρίσεων επί θετικής επιληπτικής δραστηριότητας και αντίστοιχες ενέργειες του ιατρικού προσωπικού επί θετικής επιληπτικής δραστηριότητας, μελετήθηκαν με αντίστοιχο τρόπο περιγραφικής στατιστικής.

Έλεγχος στατιστικής σημαντικότητας στα παραπάνω αποτελέσματα πραγματοποιήθηκε με εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας χ^2 (Chi-square test) στις περιπτώσεις: επιληπτική δραστηριότητα έπειτα από προφυλακτική αγωγή με λεβετιρακετάμη και επιληπτική δραστηριότητα έπειτα από λήψη δόσης φόρτισης. Τέλος, ο έλεγχος της στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ του APACHE II σκορ και της επιληπτικής δραστηριότητας, καθώς και μεταξύ του Cockroft - Gault eGFR και της επιληπτικής δραστηριότητας, ελέγχθηκαν με ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA).

Κεφάλαιο II.5: Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική Μοντελοποίηση

Στόχος της παρούσας προοπτικής μελέτης αποτέλεσε η αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής της αγωγής με IV έγχυση λεβετιρακετάμης σε ενήλικες βαρέως πάσχοντες ασθενείς νοσηλεύόμενοι σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, καθώς και των παραγόντων που τις επηρεάζουν. Για το σκοπό αυτό, συλλέχθηκαν δεδομένα συγκέντρωσης - χρόνου σε συνθήκες σταθερής κατάστασης και εφαρμόστηκε μη γραμμική μοντελοποίηση μικτών επιδράσεων, καθώς και αξιολόγηση συμμεταβλητών από δεδομένα κλινικής παρακολούθησης των εθελοντών. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του Monolix Suite v2019R2 (Lixoft, Orsay, France), ενός προγράμματος για μη γραμμική μοντελοποίηση μικτών επιδράσεων, το οποίο εφαρμόζει τον αλγόριθμο μεγιστοποίησης της προσέγγισης της στοχαστικής προσδοκίας (Stochastic Approximation Expectation-Maximization, SAEM), ώστε να προσδιοριστεί η μέγιστη πιθανοφάνεια των πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών παραμέτρων. Με αυτήν τη μέθοδο επιτυγχάνεται η προσαρμογή ακόμα και πολύπλοκων μηχανιστικών μοντέλων, τα οποία απαιτούν για την περιγραφή τους σύνθετα συστήματα διαφορικών εξισώσεων.

Τα δεδομένα συγκέντρωσης χρόνου που συλλέχθηκαν, αφορούσαν εθελοντές οι οποίοι ταξινομήθηκαν, βάσει του Πρωτοκόλλου της μελέτης, σε δύο πληθυσμιακές υπο-ομάδες: 11 εθελοντές στην ομάδα A με σταθερή νεφρική λειτουργία και eGFR >60 mL/min/1,73m² και 3 εθελοντές στην ομάδα D με μεταβολή νεφρικής λειτουργίας κατά AKIN και Νεφρική Ανεπάρκεια Σταδίου I. Η επεξεργασία των δεδομένων των δύο πληθυσμιακών υπο-ομάδων πραγματοποιήθηκε από κοινού, λαμβάνοντας υπόψιν το γεγονός ότι μεταξύ τους δεν εντοπίζεται στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση ως προς τη συνθήκη σταθερής κατάστασης κατά

το χρονικό διάστημα που πραγματοποιούνται οι δειγματοληψίες και ως εκ τούτου μπορούν να μελετηθούν ως άτομα της ίδιας πληθυσμιακής ομάδας.

Όλες οι εξεταζόμενες παράμετροι θεωρήθηκαν ότι ακολουθούν log-κανονική (lognormal) κατανομή. Η τυχαία επίδραση η της διατομικής μεταβλητότητας BSV κάθε παραμέτρου ακολούθησε κανονική κατανομή με μέση τιμή 0 και διακύμανση ω^2 . Η επάρκεια των εξεταζόμενων μοντέλων αξιολογήθηκε με στατιστικές και γραφικές προσεγγίσεις, λαμβάνοντας υπόψιν και τη σχετικότητα των αποτελεσμάτων από άποψη φυσιολογίας οργανισμού. Η αξιοπιστία των λαμβανόμενων παραμέτρων εκτιμήθηκε αξιολογώντας την ακρίβειά τους με τη μορφή των σχετικών τυπικών σφαλμάτων (%RSE), ενώ αριθμητικά κριτήρια επιλογής στατιστικής σημαντικότητας, όπως -2LL (-2 log-likelihood), Akaike κριτήριο πληροφορίας AIC και Bayesian κριτήριο πληροφορίας BIC, χρησιμοποιήθηκαν για την επιλογή του μοντέλου. Η προγνωστική απόδοση και η ευρωστία των μοντέλων αξιολογήθηκαν με οπτικούς ελέγχους πρόβλεψης VPCs, που δημιουργήθηκαν χρησιμοποιώντας προσομοιώσεις Monte Carlo 1000 συνόλων δεδομένων και 90% διαστημάτων εμπιστοσύνης.

Η διερεύνηση του δομικού φαρμακοκινητικού μοντέλου περιλάμβανε την εξέταση μοντέλων ενός και δύο διαμερισμάτων αντίστοιχα, με αρχικές εκτιμήσεις για τις παραμέτρους που καθοδηγούνται από τη βιβλιογραφία (Karatzas *et al.*, 2020).^[75] Επιπλέον, για κάθε ένα δομικό μοντέλο, δοκιμάστηκαν διαφορετικά μοντέλα σφάλματος υπόλοιπης μεταβλητότητας (σταθερό, αναλογικό, συνδυαστικό) και η επιλογή του καταλληλότερου μοντέλου σφάλματος πραγματοποιήθηκε με βάση την τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης OFV αλλά και την αξιολόγηση και την επικύρωση του μοντέλου.

Η διερεύνηση της συσχέτισης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της φαινόμενης κάθαρσης Cl και του φαινόμενου όγκου κατανομής V_d του μοντέλου που περιγράφει καλύτερα τα δεδομένα, πραγματοποιήθηκε με τον έλεγχο δοκιμών, όπου οι παράμετροι ελέγχθηκαν σε ζεύγη. Η αξιολόγηση των πιθανών συσχετίσεων βασίστηκε στην τιμή του κριτηρίου «corr» του πίνακα παραμέτρων πληθυσμού, στη μείωση του λόγου πιθανότητας -2LL σε σύγκριση με το απλό μοντέλο ενός διαμερίσματος χωρίς έλεγχο συσχέτισης παραμέτρων και τις κοινές κατανομές τυχαίων επιδράσεων.

Η διερεύνηση του μοντέλου συμμεταβλητών πραγματοποιήθηκε με την εξέταση δεδομένων των εθελοντών, τα οποία καταγράφηκαν στο πλαίσιο της κλινικής παρακολούθησής τους (Κεφάλαιο II.2). Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται οι: υπο-ομάδα πληθυσμού (A ή D), φύλο, ηλικία, σωματικό βάρος (IBW ή MBW), ύψος, APACHE II σκορ, Cockcroft-Gault eGFR, Jelliffe eGFR, CKD-EPI eGFR, MDRD eGFR, κρεατινίνη ορού, ουρία, SGOT, SOFA Haemodynamic και Total SOFA. Η ακρίβεια των αποτελεσμάτων ελέγχθηκε με εφαρμογή των μεθόδων «Backward elimination» και «Forward addition» και η επιλογή των σημαντικών επιδράσεων βασίστηκε στη στατιστική σημαντικότητα (τιμή $p < 0,05$) του κριτηρίου *bήτα* του πίνακα των πληθυσμιακών παραμέτρων, στη μείωση του λόγου πιθανότητας -2LL και στο διάγραμμα συμμεταβλητών.

Τέλος, η αξιολόγηση του τελικού μοντέλου πραγματοποιήθηκε με την κατασκευή διαγραμμάτων καλής προσαρμογής, στα οποία συμπεριλαμβάνονται: ατομικές προσαρμογές, OBS έναντι IPRED, IWRES vs IPRED, ατομικές παράμετροι έναντι συμμεταβλητών, VPCs και συνεισφορά likelihood και αξιολόγηση σύγκλισης (convergence) των παραμέτρων του πληθυσμού.

ΕΝΟΤΗΤΑ ΙΙΙ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

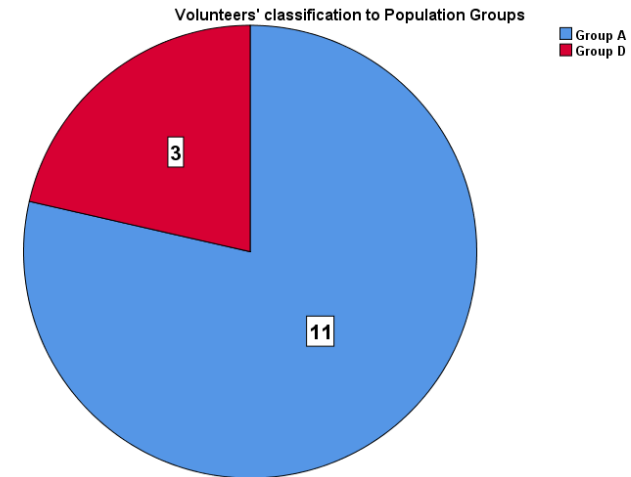
Κεφάλαιο ΙΙΙ.1: Περιγραφική Στατιστική Ανάλυση και δοκιμασίες στατιστικής σημαντικότητας

Ακολουθούν τα αποτελέσματα της Περιγραφικής Στατιστικής Ανάλυσης των δεδομένων κλινικής παρακολούθησης των εθελοντών, στα οποία περιλαμβάνονται οι Πίνακες με τις τιμές των μέτρων κεντρικής κλίσης και των μέτρων διασποράς, οι Πίνακες της κατανομής συχνοτήτων και τα αντίστοιχα διαγράμματα τύπου πίτας για κατηγορικές (nominal) μεταβλητές ή τα αντίστοιχα ιστογράμματα συχνοτήτων για συνεχείς (scale) μεταβλητές.

Πίνακας ΙΙΙ.1.1: Κατανομή συχνοτήτων της κατηγοριοποίησης των εθελοντών σε πληθυσμιακές υπο-ομάδες.

Volunteers' classification to Population Groups

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Group A	11	78.6	78.6	78.6
	Group D	3	21.4	21.4	100.0
	Total	14	100.0	100.0	

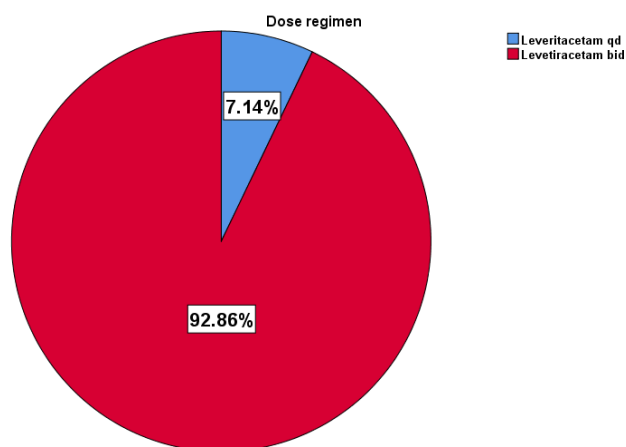


Σχήμα ΙΙΙ.1.1: Διάγραμμα τύπου πίτας της κατανομής των εθελοντών σε πληθυσμιακές υπο-ομάδες. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται ο αριθμός των εθελοντών της κάθε ομάδας.

Από το Σχήμα ΙΙΙ.1.1 φαίνεται πως 11 από τους 14 εθελοντές της μελέτης ανήκουν στην ομάδα Α και 3 στην ομάδα D.

Πίνακας III.1.2: Κατανομή συχνοτήτων του δοσολογικού σχήματος της λεβετιρακετάμης.

		Dose regimen			Cumulative
		Frequency	Percent	Valid Percent	Percent
Valid	Leveritacetam qd	1	7.1	7.1	7.1
	Levetiracetam bid	13	92.9	92.9	100.0
	Total	14	100.0	100.0	

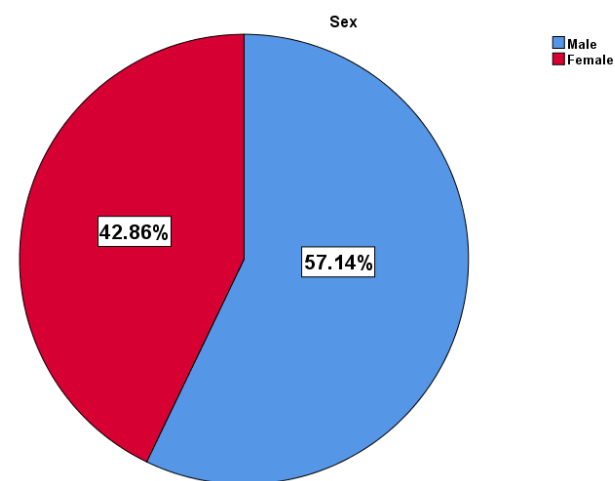


Σχήμα III.1.2: Διάγραμμα τύπου πίτας της κατανομής του δοσολογικού σχήματος της λεβετιρακετάμης. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών που έλαβαν λεβετιρακετάμη qd και αυτών που έλαβαν λεβετιρακετάμη bid.

Από το Σχήμα III.1.2 φαίνεται πως το 92,86% των εθελοντών της μελέτης έλαβε λεβετιρακετάμη δις ημερησίως (bid), ενώ μόλις το 7,14% έλαβε λεβετιρακετάμη άπαξ ημερησίως (qd).

Πίνακας III.1.3: Κατανομή συχνοτήτων του φύλου των εθελοντών της μελέτης.

		Sex			Cumulative
		Frequency	Percent	Valid Percent	Percent
Valid	Male	8	57.1	57.1	57.1
	Female	6	42.9	42.9	100.0
	Total	14	100.0	100.0	

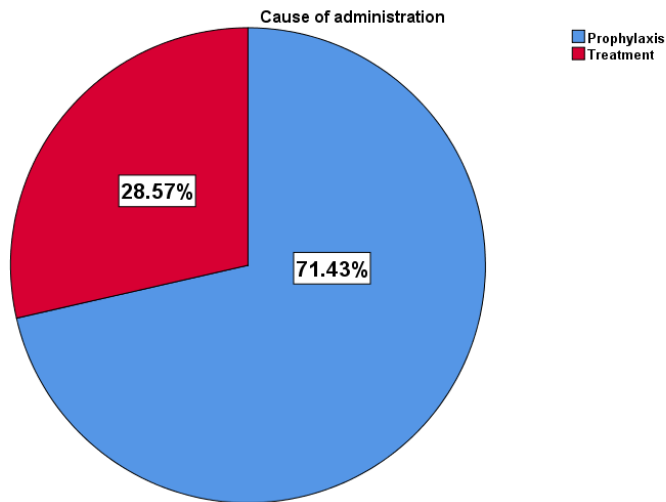


Σχήμα III.1.3: Διάγραμμα τύπου πίτας της κατανομής φύλου των εθελοντών. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των αρρένων και των θηλέων εθελοντών.

Από το Σχήμα III.1.3 φαίνεται πως το 57,14% των εθελοντών ήταν άρρενες και το 42,86% θήλειες.

Πίνακας III.1.4: Κατανομή συχνοτήτων της αιτίας χορήγησης λεβητιρακετάμης.

		Cause of administration			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Prophylaxis	10	71.4	71.4	71.4
	Treatment	4	28.6	28.6	100.0
Total		14	100.0	100.0	

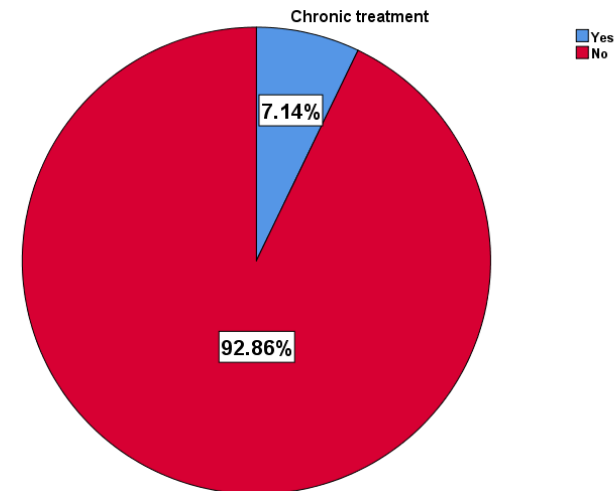


Σχήμα III.1.4: Διάγραμμα τύπου πίτας της αιτίας χορήγησης λεβητιρακετάμης. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών που έλαβαν λεβητιρακετάμη προφυλακτικά και αυτών που έλαβαν λεβητιρακετάμη στο πλαίσιο θεραπευτικής αγωγής.

Από το σχήμα III.1.4 φαίνεται πως το 71,43% των εθελοντών έλαβε λεβητιρακετάμη στο πλαίσιο προφύλαξης, ενώ το 28,57% στο πλαίσιο θεραπευτικής αγωγής.

Πίνακας III.1.5: Κατανομή συχνοτήτων της παρουσίας ή μη της χρόνιας αγωγής με λεβητιρακετάμη.

		Chronic treatment			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Yes	1	7.1	7.1	7.1
	No	13	92.9	92.9	100.0
Total		14	100.0	100.0	

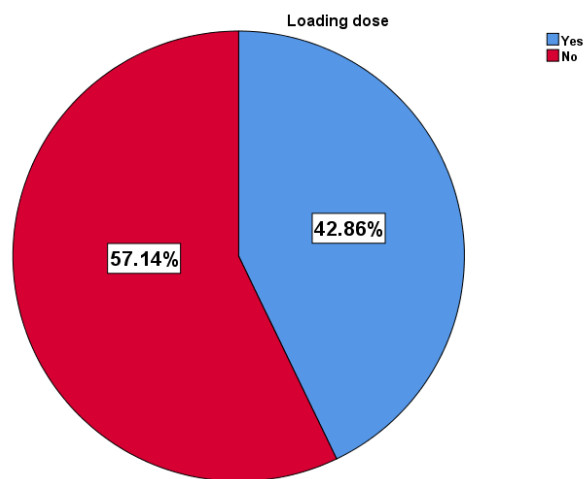


Σχήμα III.1.5: Διάγραμμα τύπου πίτας της παρουσίας ή μη χρόνιας αγωγής με λεβητιρακετάμη. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών που λάμβαναν λεβητιρακετάμη χρονίως και αυτών που δεν λάμβαναν λεβητιρακετάμη χρονίως.

Από το Σχήμα III.1.5 φαίνεται πως το 92,86% των εθελοντών δεν είχε λάβει λεβητιρακετάμη στο πλαίσιο χρόνιας αγωγής, ενώ μόλις το 7,14% λάμβανε λεβητιρακετάμη χρονίως.

Πίνακας III.1.6: Κατανομή συχνοτήτων της χορήγησης ή μη δόσης φόρτισης λεβετιρακετάμης.

		Loading dose			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Yes	6	42.9	42.9	42.9
	No	8	57.1	57.1	100.0
	Total	14	100.0	100.0	

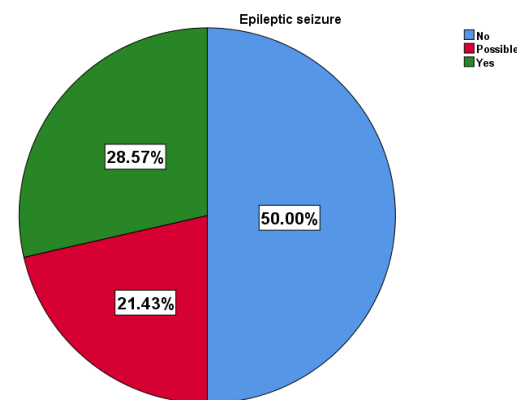


Σχήμα III.1.6: Διάγραμμα τύπου πίτας της χορήγησης ή μη δόσης φόρτισης λεβετιρακετάμης. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών που έλαβαν δόση φόρτισης λεβετιρακετάμης και αυτών που δεν έλαβαν δόση φόρτισης.

Από το Σχήμα III.1.6 φαίνεται πως το 42,86% των εθελοντών έλαβε δόση φόρτισης λεβετιρακετάμης, ενώ το 57,14% δεν έλαβε δόση φόρτισης του φαρμάκου.

Πίνακας III.1.7: Κατανομή συχνοτήτων της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας.

		Epileptic seizure			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	No	7	50.0	50.0	50.0
	Possible	3	21.4	21.4	71.4
	Yes	4	28.6	28.6	100.0
	Total	14	100.0	100.0	



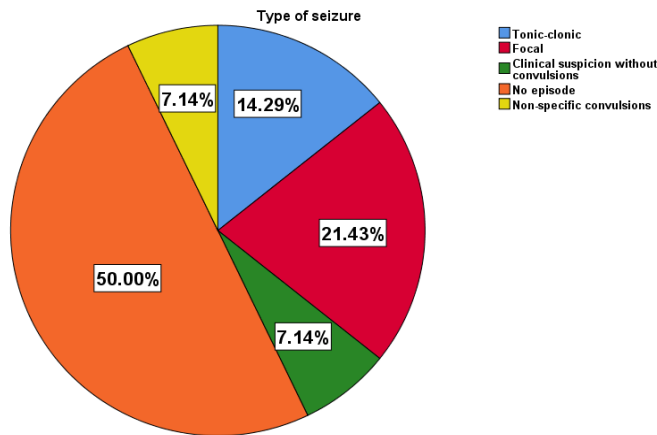
Σχήμα III.1.7: Διάγραμμα τύπου πίτας της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών που δεν εμφάνισε, πιθανώς εμφάνισε και σίγουρα εμφάνισε επιληπτική δραστηριότητα.

Από το Σχήμα III.1.7 φαίνεται πως το 50% των εθελοντών της μελέτης δεν παρουσίασε επιληπτική δραστηριότητα, το 21,43% πιθανώς εμφάνισε επιληπτική δραστηριότητα και το 28,57% εμφάνισε επιληπτική δραστηριότητα.

Πίνακας III.1.8: Κατανομή συχνοτήτων του τύπου της επιληπτικής κρίσης.

Type of seizure

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Tonic-clonic	2	14.3	14.3	14.3
Focal	3	21.4	21.4	35.7
Clinical suspicion without convulsions	1	7.1	7.1	42.9
No episode	7	50.0	50.0	92.9
Non-specific convulsions	1	7.1	7.1	100.0
Total	14	100.0	100.0	



Σχήμα III.1.8: Διάγραμμα τύπου πίτας του τύπου της επιληπτικής κρίσης. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών που δεν εμφάνισαν κανένα επιληπτικό επεισόδιο και το ποσοστό εκείνων που εμφάνισαν τονικο-κλονικές κρίσεις, εστιακές κρίσεις, μη-ειδικούς σπασμούς και επιληπτική κρίση με κλινική υποψία χωρίς σπασμούς.

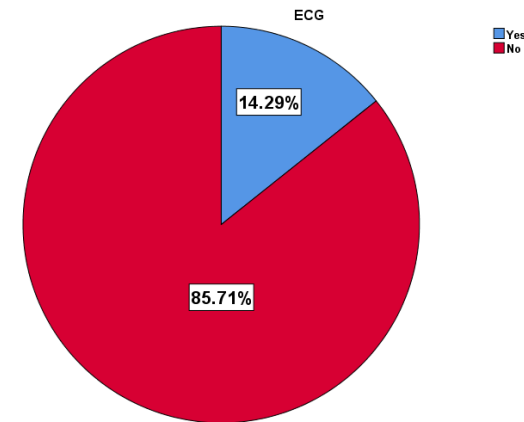
Από το Σχήμα III.1.8 φαίνεται πως το 50% των εθελοντών δεν παρουσίασε κανένα επεισόδιο, το 7,14% παρουσίασε επιληπτική κρίση με

μη-ειδικούς σπασμούς, το 14,29% τονικο-κλονικές κρίσεις, το 21,43% εστιακές κρίσεις και το 7,14% παρουσίασε επιληπτική κρίση με κλινική υποψία χωρίς σπασμούς.

Πίνακας III.1.9: Κατανομή συχνοτήτων της παραγματοποίησης ή μη ECG.

ECG

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Yes	2	14.3	14.3	14.3
No	12	85.7	85.7	100.0
Total	14	100.0	100.0	

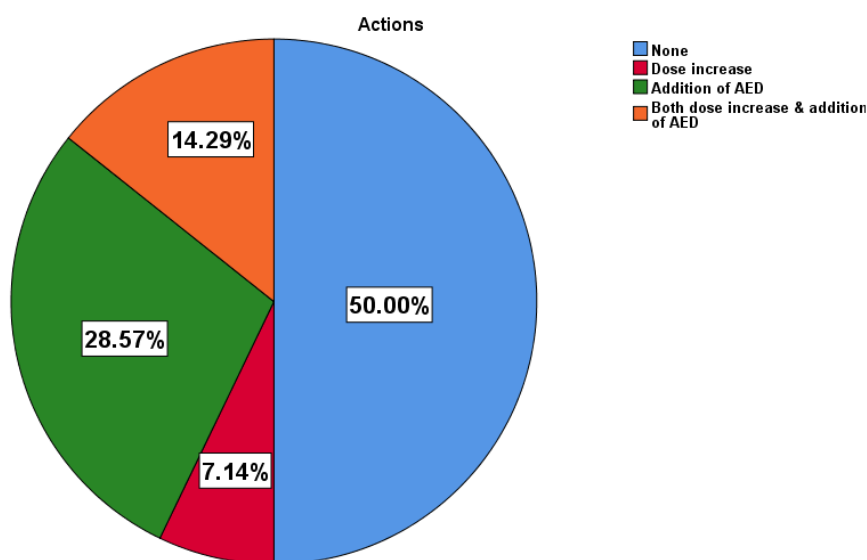


Σχήμα III.1.9: Διάγραμμα τύπου πίτας της παραγματοποίησης ή μη ECG. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών στους οποίους πραγματοποιήθηκε η διενέργεια ECG και εκείνων στους οποίους δεν πραγματοποιήθηκε ECG.

Από το Σχήμα III.1.19 φαίνεται πως στο 85,71% των εθελοντών δεν πραγματοποιήθηκε η διενέργεια ECG, ενώ μόλις στο 14,29% πραγματοποιήθηκε ECG.

Πίνακας III.1.10: Κατανομή συχνοτήτων των ενεργειών των θεραπόντων.

		Actions			Cumulative
		Frequency	Percent	Valid Percent	Percent
Valid	None	7	50.0	50.0	50.0
	Dose increase	1	7.1	7.1	57.1
	Addition of AED	4	28.6	28.6	85.7
	Both dose increase & addition of AED	2	14.3	14.3	100.0
	Total	14	100.0	100.0	

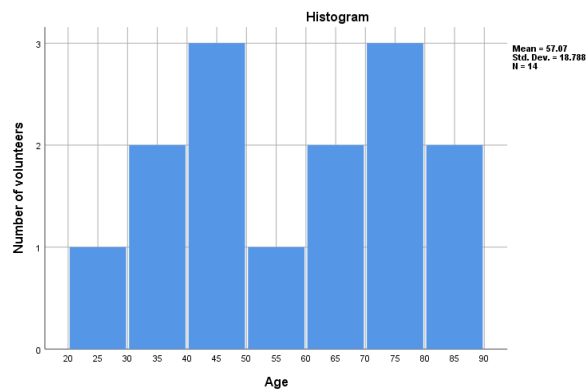


Σχήμα III.1.10: Διάγραμμα τύπου πίτας των ενεργειών των θεραπόντων. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών στους οποίους δεν πραγματοποιήθηκε καμία ενέργεια και το ποσοστό εκείνων στους οποίους πραγματοποιήθηκε αύξηση της δόσης λεβετιρακετάμης, προσθήκη δεύτερου AED στην αγωγή και ταυτόχρονη αύξηση δόσης με προσθήκη δεύτερου AED.

Από το Σχήμα III.1.10 φαίνεται πως στο 50% δεν πραγματοποιήθηκε καμία ενέργεια (ποσοστό που αντικατοπτρίζει το ποσοστό των εθελοντών που δεν εμφάνισε καμία επιληπτική δραστηριότητα), στο 7,14% έγινε αύξηση της χορηγούμενης δόσης λεβετιρακετάμης, στο 28,57% πραγματοποιήθηκε προσθήκη δεύτερου AED στην αγωγή και στο 14,29% έγινε ταυτόχρονη αύξηση της δόσης λεβετιρακετάμης με προσθήκη δεύτερου AED στην αντιεπιληπτική αγωγή.

Πίνακας III.1.11: Τιμές των μέτρων κεντρικής κλίσης και των μέτρων διασποράς της ηλικίας (έτη) των εθελοντών.

Statistics		
Age		
N	Valid	14
	Missing	0
Mean		57.07
Median		60.00
Mode		33
Std. Deviation		18.788
Variance		352.99
		5
Range		57
Minimum		26
Maximum		83
Percentiles	25	42.00
	50	60.00
	75	73.50



Σχήμα III.1.11: Ιστόγραμμα συχνοτήτων της ηλικίας των εθελοντών της μελέτης.

Πίνακας III.1.12: Κατανομή συχνοτήτων της ηλικίας (έτη) των εθελοντών.

		Age			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	26	1	7.1	7.1	7.1
	33	2	14.3	14.3	21.4
	45	1	7.1	7.1	28.6
	47	1	7.1	7.1	35.7
	48	1	7.1	7.1	42.9
	59	1	7.1	7.1	50.0
	61	1	7.1	7.1	57.1
	62	1	7.1	7.1	64.3
	72	1	7.1	7.1	71.4
	73	1	7.1	7.1	78.6
	75	1	7.1	7.1	85.7
	82	1	7.1	7.1	92.9
	83	1	7.1	7.1	100.0
	Total	14	100.0	100.0	

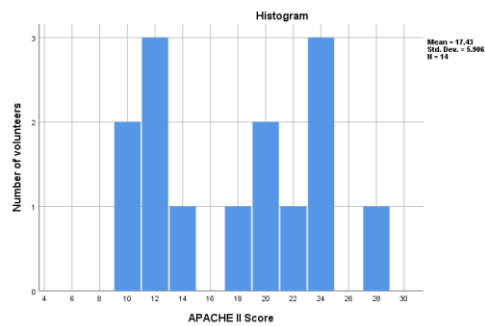
Από το Σχήμα III.1.11 φαίνεται ότι η μέση ηλικία των εθελοντών της μελέτης ήταν τα 57,07 έτη με τυπική απόκλιση $\pm 18,788$ έτη.

Πίνακας III.1.13: Τιμές των μέτρων κεντρικής κλίσης και των μέτρων διασποράς του APACHE II σκορ εισαγωγής στη ΜΕΘ των εθελοντών.

Statistics

APACHE_II		
N	Valid	14
	Missing	0
Mean		17.43
Median		18.00
Mode		10 ^a
Std. Deviation		5.906
Variance		34.87
		9
Range		17
Minimum		10
Maximum		27
Percentiles	25	11.75
	50	18.00
	75	23.25

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown



Σχήμα III.1.12: Ιστόγραμμα συχνοτήτων του APACHE II σκορ εισαγωγής στη ΜΕΘ των εθελοντών.

Πίνακας III.1.14: Κατανομή συχνοτήτων του APACHE II σκορ εισαγωγής στη ΜΕΘ των εθελοντών.

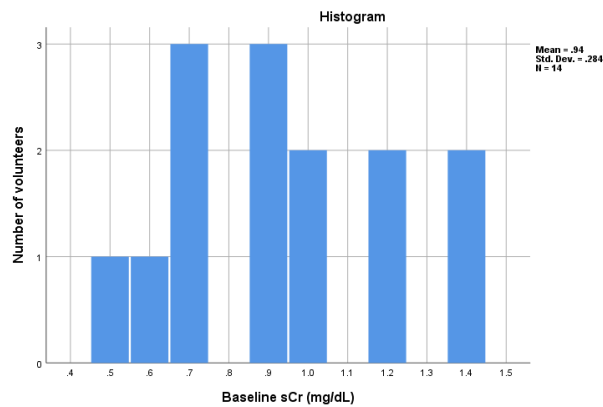
		APACHE II Score			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	10	2	14.3	14.3	14.3
	11	1	7.1	7.1	21.4
	12	2	14.3	14.3	35.7
	14	1	7.1	7.1	42.9
	17	1	7.1	7.1	50.0
	19	1	7.1	7.1	57.1
	20	1	7.1	7.1	64.3
	21	1	7.1	7.1	71.4
	23	1	7.1	7.1	78.6
	24	2	14.3	14.3	92.9
	27	1	7.1	7.1	100.0
Total	14	100.0	100.0		

Από το Σχήμα III.1.12 φαίνεται ότι η μέση τιμή του APACHE II σκορ εισαγωγής στη ΜΕΘ των εθελοντών της μελέτης ήταν 17,43 με τυπική απόκλιση $\pm 5,906$.

Πίνακας III.1.15: Τιμές των μέτρων κεντρικής κλίσης και των μέτρων διασποράς της baseline sCr (mg/dL) των εθελοντών.

Statistics		
Baseline_sCr		
N	Valid	14
	Missing	0
Mean		.936
Median		.900
Mode		.7 ^a
Std. Deviation		.2845
Variance		.081
Range		.9
Minimum		.5
Maximum		1.4
Percentiles	25	.700
	50	.900
	75	1.200

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown



Σχήμα III.1.13: Ιστογράμμα συχνοτήτων της baseline sCr (mg/dL) των εθελοντών.

Πίνακας III.1.16: Κατανομή συχνοτήτων της baseline sCr (mg/dL) των εθελοντών.

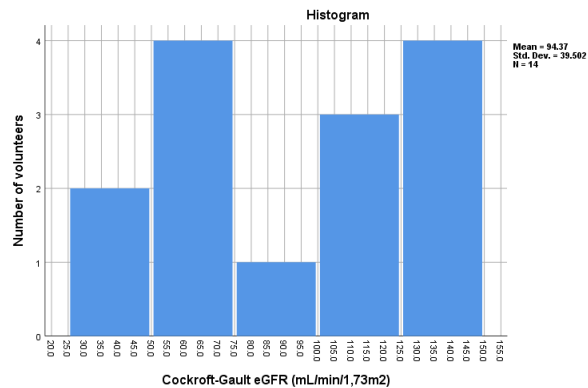
Baseline sCr (mg/dL)					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	.5	1	7.1	7.1	7.1
	.6	1	7.1	7.1	14.3
	.7	3	21.4	21.4	35.7
	.9	3	21.4	21.4	57.1
	1.0	2	14.3	14.3	71.4
	1.2	2	14.3	14.3	85.7
	1.4	2	14.3	14.3	100.0
Total		14	100.0	100.0	

Από το Σχήμα III.1.13 φαίνεται ότι η μέση της baseline sCr των εθελοντών της μελέτης ήταν 0,936 mg/dL με τυπική απόκλιση $\pm 0,2845$ mg/dL.

Πίνακας III.1.17: Τιμές των μέτρων κεντρικής κλίσης και των μέτρων διασποράς του Cockroft - Gault eGFR (mL/min/1,73m²) των εθελοντών.

Statistics		
Cockroft_Gault_eGFR		
N	Valid	14
	Missing	0
Mean		94.371
Median		96.645
Mode		31.1 ^a
Std. Deviation		39.5019
Variance		1560.402
Range		117.5
Minimum		31.1
Maximum		148.6
Percentiles	25	62.133
	50	96.645
	75	134.198

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown



Σχήμα III.1.14: Ιστόγραμμα συχνοτήτων του Cockroft - Gault eGFR (mL/min/1,73m²) των εθελοντών.

Πίνακας III.1.18: Κατανομή συχνοτήτων του Cockroft - Gault eGFR (mL/min/1,73m²) των εθελοντών.

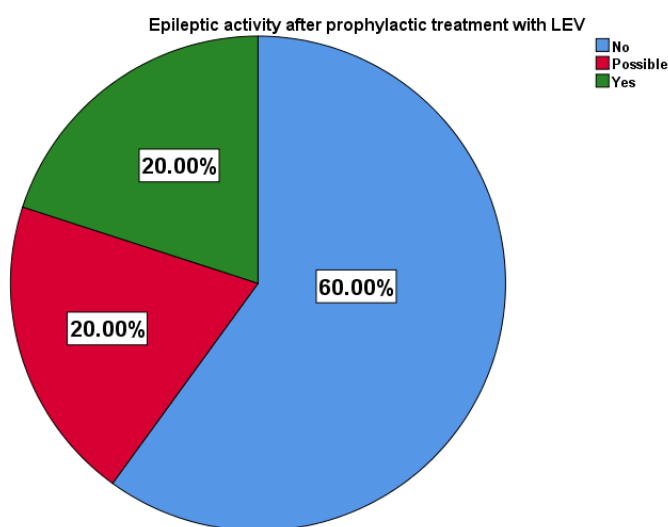
Cockroft-Gault eGFR (mL/min/1,73m ²)				
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	31.1	1	7.1	7.1
	46.4	1	7.1	14.3
	51.5	1	7.1	21.4
	65.7	1	7.1	28.6
	67.4	1	7.1	35.7
	69.1	1	7.1	42.9
	90.0	1	7.1	50.0
	103.3	1	7.1	57.1
	112.9	1	7.1	64.3
	119.5	1	7.1	71.4
	132.8	1	7.1	78.6
	138.5	1	7.1	85.7
	144.5	1	7.1	92.9
	148.6	1	7.1	100.0
Total	14	100.0	100.0	

Από το σχήμα III.1.14 φαίνεται ότι η μέση του Cockroft - Gault των εθελοντών της μελέτης ήταν 94,371 mL/min/1,73m² με τυπική απόκλιση ±39,5019 mL/min/1,73m².

Πίνακας III.1.19: Κατανομή συχνοτήτων της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας μετά από προφυλακτική λήψη λεβετιρακετάμης.

Epileptic activity after prophylactic treatment with LEV

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	No	6	60.0	60.0	60.0
	Possible	2	20.0	20.0	80.0
	Yes	2	20.0	20.0	100.0
	Total	10	100.0	100.0	



Σχήμα III.1.15: Διάγραμμα τύπου πίτας της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας μετά από προφυλακτική λήψη λεβετιρακετάμης. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών που δεν εμφάνισε, πιθανώς εμφάνισε και σίγουρα εμφάνισε επιληπτική δραστηριότητα.

Από το Σχήμα III.1.15 φαίνεται πως από τους εθελοντές που έλαβαν λεβετιρακετάμη στο πλαίσιο προφυλακτικής αγωγής το 60% δεν παρουσίασε επιληπτική δραστηριότητα, το 20% πιθανώς εμφάνισε επιληπτική δραστηριότητα και το 20% εμφάνισε επιληπτική δραστηριότητα. Ακολουθεί ο έλεγχος στατιστικής σημαντικότητας της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας μετά από προφυλακτική λήψη λεβετιρακετάμης με εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας χ^2 .

Πίνακας III.1.20: Κατανομή συχνοτήτων της επιληπτικής δραστηριότητας συναρτήσει της αιτίας χορήγησης λεβετιρακετάμης και αντίστοιχες τιμές των κριτηρίων στατιστικής σημαντικότητας.

Cause_of_administration * Epileptic_seizure Crosstabulation

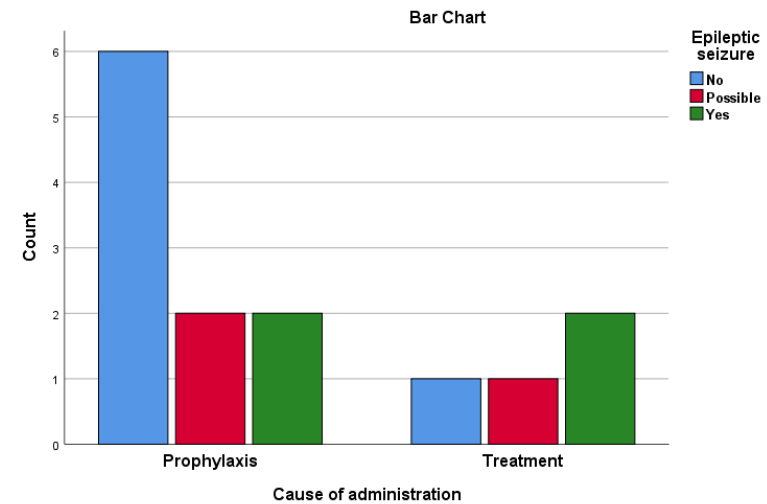
Count

		Epileptic_seizure			Total
		No	Possible	Yes	
Cause_of_administration	Prophylaxis	6	2	2	10
	Treatment	1	1	2	4
Total		7	3	4	14

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.633 ^a	2	.442
Likelihood Ratio	1.646	2	.439
Linear-by-Linear Association	1.515	1	.218
N of Valid Cases	14		

^a.5 cells (83.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .86.



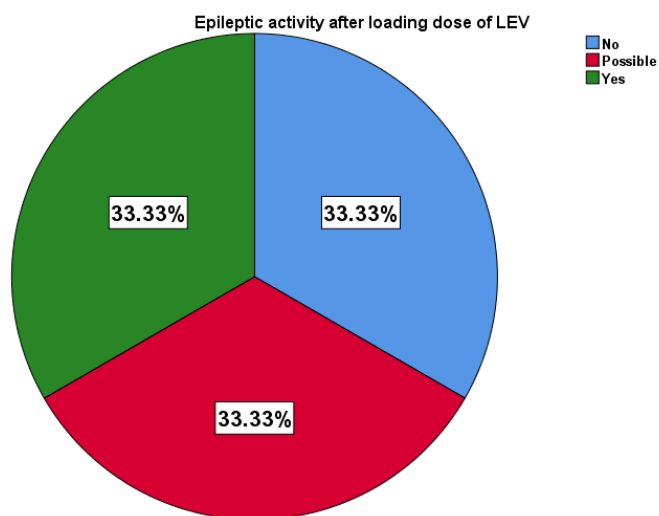
Σχήμα III.1.16: Διάγραμμα τύπου μπάρας για την κατανομή της επιληπτικής δραστηριότητας συναρτήσει της αιτίας χορήγησης λεβετιρακετάμης.

Όπως φαίνεται από τον Πίνακα III.1.20 και το Σχήμα III.1.16 δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας και της προφυλακτικής λήψης λεβετιρακετάμης ($p = 0,442 > 0,05$).

Πίνακας III.1.21: Κατανομή συχνοτήτων της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας μετά από δόση φόρτισης λεβετιρακετάμης.

Epileptic activity after loading dose of LEV

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	No	2	33.3	33.3	33.3
	Possible	2	33.3	33.3	66.7
	Yes	2	33.3	33.3	100.0
	Total	6	100.0	100.0	



Σχήμα III.1.17: Διάγραμμα τύπου πίτας της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας μετά από δόση φόρτισης λεβετιρακετάμης. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών που δεν εμφάνισε, πιθανώς εμφάνισε και σίγουρα εμφάνισε επιληπτική δραστηριότητα.

Από το Σχήμα III.1.17 φαίνεται πως από τους εθελοντές που έλαβαν δόση φόρτισης λεβετιρακετάμης το 33,33% δεν παρουσίασε επιληπτική δραστηριότητα, το 33,33% πιθανώς εμφάνισε επιληπτική δραστηριότητα και το 33,33% εμφάνισε επιληπτική δραστηριότητα. Ακολουθεί ο έλεγχος στατιστικής σημαντικότητας της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας μετά από δόση φόρτισης λεβετιρακετάμης με εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας χ^2 .

Πίνακας III.1.22: Κατανομή συχνοτήτων της επιληπτικής δραστηριότητας συναρτήσει της δόσης φόρτισης λεβητρακετάμης και αντίστοιχες τιμές των κριτηρίων στατιστικής σημαντικότητας.

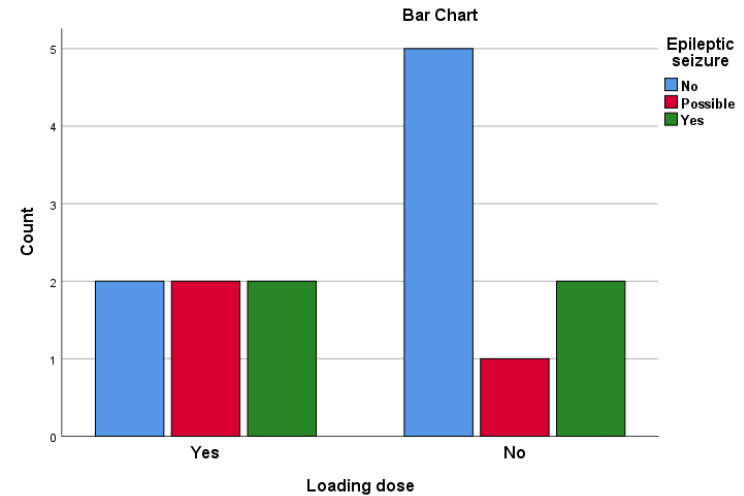
Loading_dose * Epileptic_seizure Crosstabulation

Count		Epileptic_seizure			Total
		No	Possible	Yes	
Loading_dose	Yes	2	2	2	6
	No	5	1	2	8
Total		7	3	4	14

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.361 ^a	2	.506
Likelihood Ratio	1.381	2	.501
Linear-by-Linear Association	.605	1	.437
N of Valid Cases	14		

^a.6 cells (100.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.29.



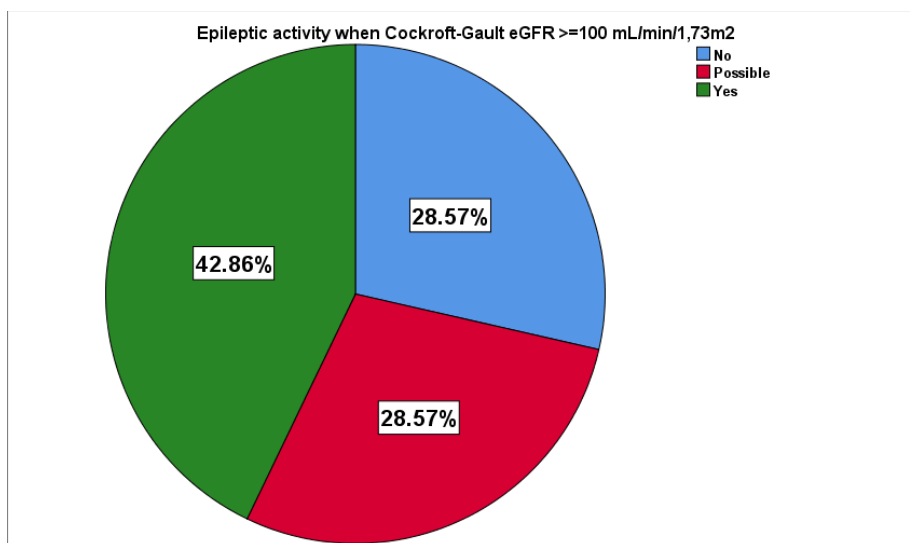
Σχήμα III.1.18: Διάγραμμα τύπου μπάρας για την κατανομή της επιληπτικής δραστηριότητας συναρτήσει της δόσης φόρτισης λεβητρακετάμης.

Όπως φαίνεται από τον Πίνακα III.1.22 και το Σχήμα III.1.18 δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας και της δόσης φόρτισης λεβητρακετάμης ($p = 0,506 > 0,05$).

Πίνακας III.1.23: Κατανομή συχνοτήτων της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας σε εθελοντές με Cockcroft - Gault eGFR ≥ 100 mL/min/1,73m².

**Epileptic activity when
Cockcroft-Gault eGFR ≥ 100 mL/min/1,73m²**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	No	2	28.6	28.6	28.6
	Possible	2	28.6	28.6	57.1
	Yes	3	42.9	42.9	100.0
	Total	7	100.0	100.0	



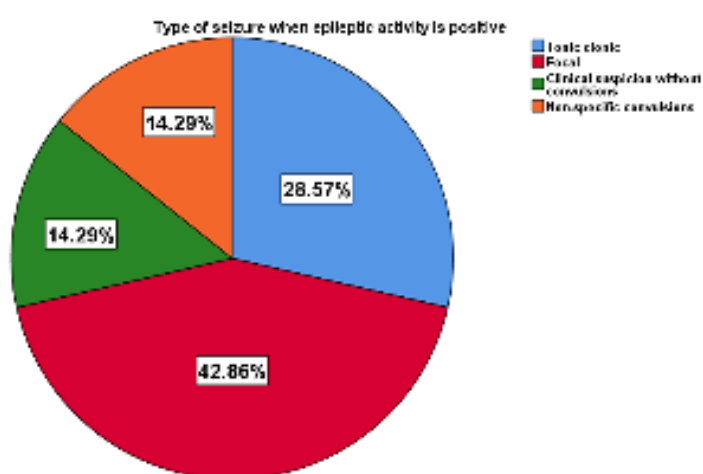
Σχήμα III.1.19: Διάγραμμα τύπου πίτας της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας σε εθελοντές με Cockcroft - Gault eGFR ≥ 100 mL/min/1,73m². Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών που δεν εμφάνισε, πιθανώς εμφάνισε και σίγουρα εμφάνισε επιληπτική δραστηριότητα.

Από το Σχήμα III.1.19 φαίνεται πως από τους εθελοντές που είχαν Cockcroft - Gault eGFR ≥ 100 mL/min/1,73m² το 28,57% δεν παρουσίασε επιληπτική δραστηριότητα, το 28,57% πιθανώς εμφάνισε επιληπτική δραστηριότητα και το 42,86% εμφάνισε επιληπτική δραστηριότητα.

Πίνακας III.1.24: Κατανομή συχνοτήτων του τύπου επιληπτικής κρίσης σε εθελοντές με επαγωγή επιληπτικής δραστηριότητας.

Type of seizure when epileptic activity is positive

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Tonic-clonic	2	28.6	28.6	28.6
Focal	3	42.9	42.9	71.4
Clinical suspicion without convulsions	1	14.3	14.3	85.7
Non-specific convulsions	1	14.3	14.3	100.0
Total	7	100.0	100.0	



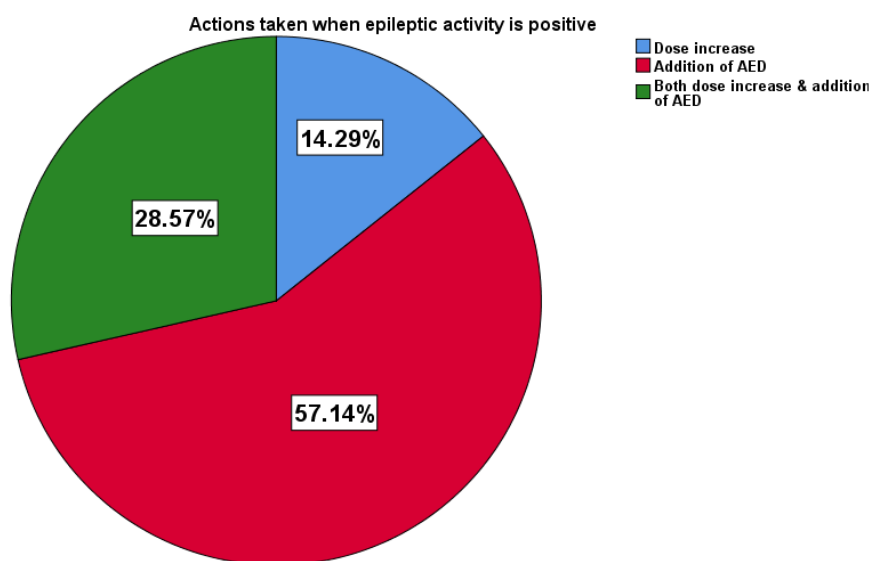
Σχήμα III.1.20: Διάγραμμα τύπου πίτας του τύπου της επιληπτικής κρίσης σε εθελοντές με επαγωγή επιληπτικής δραστηριότητας. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών που εμφάνισαν τονικο-κλονικές κρίσεις, εστιακές κρίσεις, μη-ειδικούς σπασμούς και επιληπτική κρίση με κλινική υποψία χωρίς σπασμούς.

Από το Σχήμα III.1.20 φαίνεται πως από τους εθελοντές με επαγωγή επιληπτικής δραστηριότητας το 14,29% παρουσίασε επιληπτική κρίση με μη-ειδικούς σπασμούς, το 28,57% τονικο-κλονικές κρίσεις, το 42,86% εστιακές κρίσεις και το 14,29% παρουσίασε επιληπτική κρίση με κλινική υποψία χωρίς σπασμούς.

Πίνακας III.1.25: Κατανομή συχνοτήτων των ενεργειών των θεραπόντων στους εθελοντές με επαγωγή επιληπτικής δραστηριότητας.

Actions taken when epileptic activity is positive

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Dose increase	1	14.3	14.3	14.3
	Addition of AED	4	57.1	57.1	71.4
	Both dose increase & addition of AED	2	28.6	28.6	100.0
	Total	7	100.0	100.0	



Σχήμα III.1.21: Διάγραμμα τύπου πίτας των ενεργειών των θεραπόντων στους εθελοντές με επαγωγή επιληπτικής δραστηριότητας. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται το ποσοστό των εθελοντών στους οποίους πραγματοποιήθηκε αύξηση της δόσης λεβετιρακετάμης, προσθήκη δεύτερου AED στην αγωγή και ταυτόχρονη αύξηση δόσης με προσθήκη δεύτερου AED.

Από το Σχήμα III.1.21 φαίνεται πως για τους εθελοντές με επαγωγή επιληπτικής δραστηριότητας στο 14,29% έγινε αύξηση της χορηγούμενης δόσης λεβετιρακετάμης, στο 57,14% πραγματοποιήθηκε προσθήκη δεύτερου AED στην αγωγή και στο 28,57% έγινε ταυτόχρονη αύξηση της δόσης λεβετιρακετάμης με προσθήκη δεύτερου AED στην αντιεπιληπτική αγωγή.

Αναλύσεις διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (One-Way ANOVA)

Ακολουθούν τα αποτελέσματα των αναλύσεων One-Way ANOVA για τον έλεγχο στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας και του APACHE II σκορ (Πίνακας III.1.26), καθώς και μεταξύ της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας και του Cockroft - Gault eGFR (Πίνακας III.1.27).

Πίνακας III.1.26: Αποτελέσματα ελέγχου στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας και του APACHE II σκορ, καθώς και τα αποτελέσματα της Post Hoc ανάλυσης. Επισημαίνονται με έντονη σκίαση οι τιμές $p < 0,05$.

ANOVA					
APACHE_II					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	208.583	2	104.292	4.685	.034
Within Groups	244.845	11	22.259		
Total	453.429	13			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: **APACHE_II**

LSD

(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval Lower Bound	95% Confidence Interval Upper Bound
Epileptic_seizure No	Epileptic_seizure Possible	7.952*	3.256	.033	.79	15.12
	Epileptic_seizure Yes	7.536*	2.957	.027	1.03	14.04
Epileptic_seizure Possible	Epileptic_seizure No	-7.952*	3.256	.033	-15.12	-.79
	Epileptic_seizure Yes	-.417	3.603	.910	-8.35	7.51
Epileptic_seizure Yes	Epileptic_seizure No	-7.536*	2.957	.027	-14.04	-1.03
	Epileptic_seizure Possible	.417	3.603	.910	-7.51	8.35

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Από τον Πίνακα III.1.26 φαίνεται πως εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ($p = 0,034 < 0,05$). Συγκεκριμένα, εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο μεταξύ των εθελοντών που δεν εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις (epileptic seizure: No) και αυτών που πιθανώς εμφάνισαν (epileptic seizure: Possible) ($p = 0,033 < 0,05$), όσο και μεταξύ αυτών που δεν εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις (epileptic seizure: No) με αυτών που σίγουρα εμφάνισαν (epileptic seizure: Yes) ($p = 0,027 < 0,05$).

Πίνακας III.1.27: Αποτελέσματα ελέγχου στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας και του Cockroft - Gault eGFR, καθώς και τα αποτελέσματα της Post Hoc ανάλυσης. Επισημαίνονται με έντονη σκίαση οι τιμές $p < 0,05$.

ANOVA

Cockroft_Gault_eGFR

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	9504.082	2	4752.041	4.849	.031
Within Groups	10781.144	11	980.104		
Total	20285.226	13			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: **Cockroft_Gault_eGFR**

LSD

(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval Lower Bound	95% Confidence Interval Upper Bound
Epileptic_seizure No	Possible	-52.1110*	21.6036	.034	-99.660	-4.562
	Yes	-52.1093*	19.6225	.022	-95.298	-8.921
Possible	No	52.1110*	21.6036	.034	4.562	99.660
	Yes	.0017	23.9108	1.000	-52.626	52.629
Yes	No	52.1093*	19.6225	.022	8.921	95.298
	Possible	-.0017	23.9108	1.000	-52.629	52.626

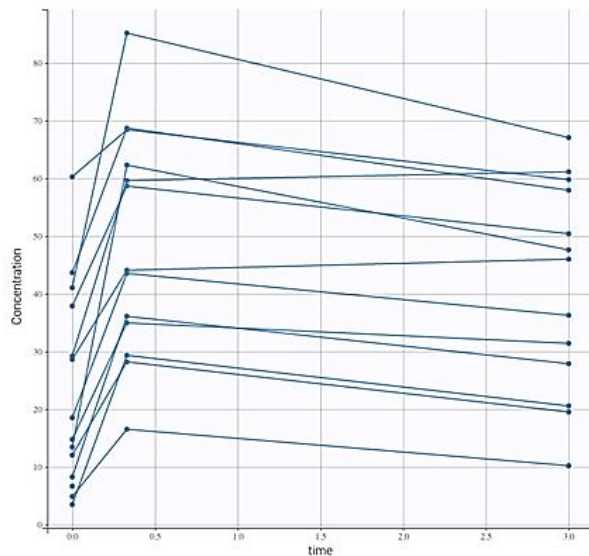
*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Από τον Πίνακα III.1.27 φαίνεται πως εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ($p = 0,031 < 0,05$). Συγκεκριμένα, εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο μεταξύ των εθελοντών που δεν εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις (epileptic seizure: No) και αυτών που πιθανώς εμφάνισαν (epileptic seizure: Possible) ($p = 0,034 < 0,05$), όσο και μεταξύ αυτών που δεν εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις (epileptic seizure: No) με αυτών που σίγουρα εμφάνισαν (epileptic seizure: Yes) ($p = 0,022 < 0,05$)

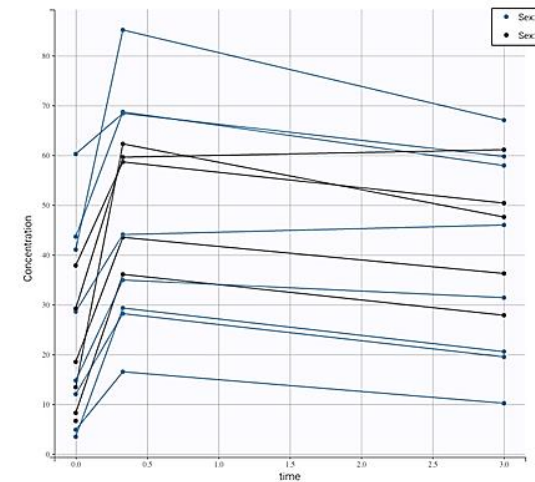
Κεφάλαιο III.2: Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική Μοντελοποίηση

III.2.1 Δομικό φαρμακοκινητικό μοντέλο και στατιστικό μοντέλο σφάλματος υπόλοιπης μεταβλητότητας

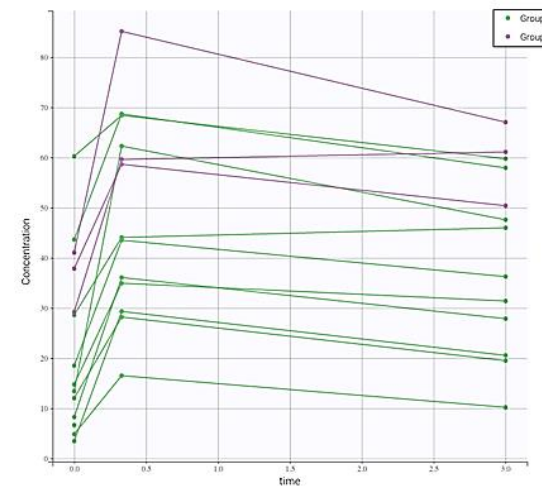
Η απλή απεικόνιση των δεδομένων συγκέντρωσης - χρόνου της IV χορήγησης λεβητιρακετάμης σε ενήλικες βαρέως πάσχοντες ασθενείς, παρουσιάζεται στα ακόλουθα διαγράμματα τύπου spaghetti (Σχήμα III.2.1, Σχήμα III.2.2., Σχήμα III.2.3).



Σχήμα III.2.1: Διάγραμμα τύπου spaghetti δεδομένων συγκέντρωσης - χρόνου των εθελοντών της μελέτης.



Σχήμα III.2.2: Διάγραμμα τύπου spaghetti δεδομένων συγκέντρωσης - χρόνου των εθελοντών της μελέτης με ταξινόμηση φύλου.



Σχήμα III.2.3: Διάγραμμα τύπου spaghetti δεδομένων συγκέντρωσης - χρόνου των εθελοντών της μελέτης με ταξινόμηση ανά πληθυσμιακή υπο-ομάδα Α ή D.

Από τα παραπάνω διαγράμματα παρατηρείται πως μόνο ένας εθελοντής της ομάδας D είχε υψηλότερες τιμές συγκέντρωσης σε σύγκριση με τις παρατηρήσεις της ομάδας A.

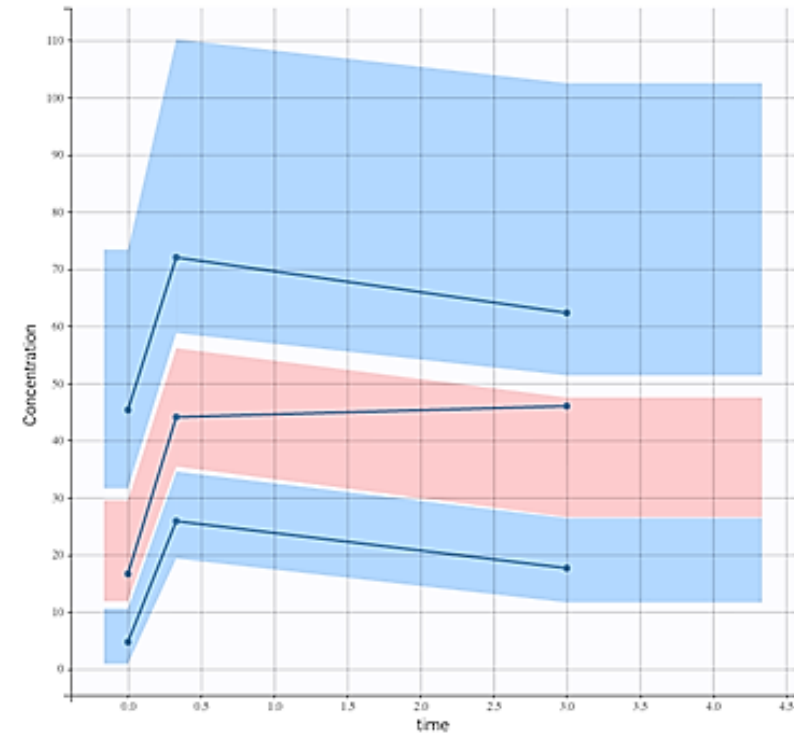
III.2.1.1 Μονο-διαμερισματικό μοντέλο και μοντέλο συνδυαστικού σφάλματος

Πίνακας III.2.1: Εκτιμήσεις πληθυσμιακών παραμέτρων για τη λεβητρακετάμη του μονο-διαμερισματικού μοντέλου με συνδυαστικό σφάλμα.

	VALUE	STOCH. APPROX.	
		S.E.	R.S.E.(%)
Fixed Effects			
V_{pop}	47.5	4.94	10.4
Cl_{pop}	2.96	0.527	17.8
Standard Deviation of the Random Effects			
omega_V	0.324	0.0946	29.2
omega_{Cl}	0.656	0.13	19.9
Error Model Parameters			
a	0.865	1.06	123
b	0.0705	0.0297	42.2

Πίνακας III.2.2: Εκτιμώμενο log-likelihood και κριτήρια πληροφόρησης για το μονο-διαμερισματικό μοντέλο με συνδυαστικό σφάλμα.

-2 x log-likelihood	286.41
Akaike Information Criteria (AIC)	298.41
Bayesian Information Criteria (BIC)	302.24
Corrected Bayesian Information Criteria (BICc)	306.44



Σχήμα III.2.4: Οπτικός έλεγχος πρόβλεψης (VPC) του φαρμακοκινητικού μοντέλου III.2.1.1, χρησιμοποιώντας προσομοιώσεις Monte Carlo 1000 δεδομένων. Η διάμεσος (50^ο εκατοστημόριο), το 10^ο και το 90^ο εκατοστημόριο (συμπαγείς γραμμές) των παρατηρούμενων δεδομένων συγκρίνονται με το 90% διάστημα εμπιστοσύνης (περιοχές) για τη διάμεσο, το 10^ο και το 90^ο εκατοστημόριο των προσομοιωμένων δεδομένων.

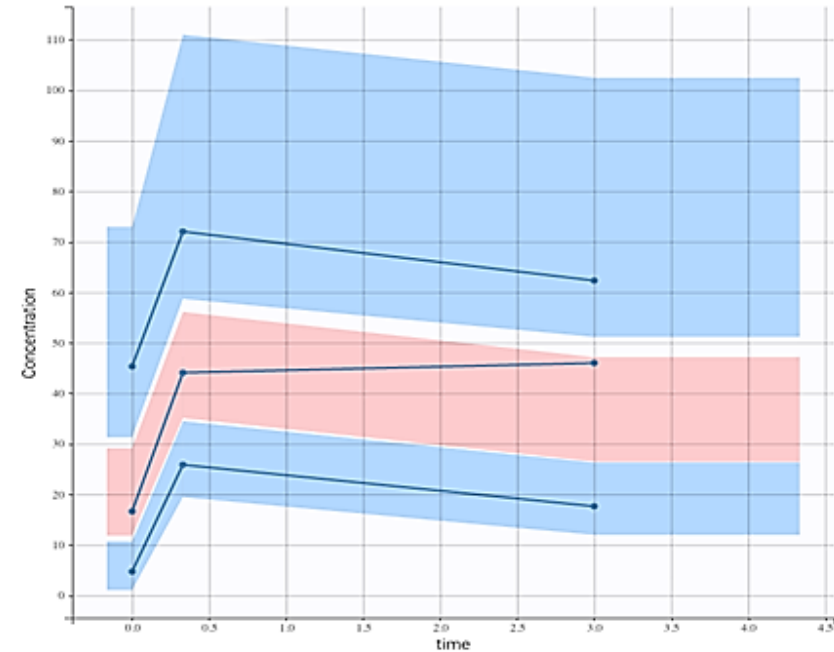
III.2.1.2 Μονο-διαμερισματικό μοντέλο και μοντέλο αναλογικού σφάλματος

Πίνακας III.2.3: Εκτιμήσεις πληθυσμιακών παραμέτρων για τη λεβητιρακετάμη του μονο-διαμερισματικού μοντέλου με αναλογικό σφάλμα.

	VALUE	STOCH. APPROX.	
		S.E.	R.S.E. (%)
Fixed Effects			
V_pop	47.8	5.28	11.1
Cl_pop	2.96	0.524	17.7
Standard Deviation of the Random Effects			
omega_V	0.35	0.0871	24.9
omega_Cl	0.65	0.131	20.2
Error Model Parameters			
b	0.0999	0.0194	19.4

Πίνακας III.2.4: Εκτιμώμενο log-likelihood και κριτήρια πληροφόρησης για το μονο-διαμερισματικό μοντέλο με αναλογικό σφάλμα.

-2 x log-likelihood	287.68
Akaike Information Criteria (AIC)	297.68
Bayesian Information Criteria (BIC)	300.87
Corrected Bayesian Information Criteria (BICc)	304.02



Σχήμα III.2.5: Οπτικός έλεγχος πρόβλεψης (VPC) του φαρμακοκινητικού μοντέλου III.2.1.2, χρησιμοποιώντας προσομοιώσεις Monte Carlo 1000 δεδομένων. Η διάμεσος (50^ο εκατοστημόριο), το 10^ο και το 90^ο εκατοστημόριο (συμπαγείς γραμμές) των παρατηρούμενων δεδομένων συγκρίνονται με το 90% διάστημα εμπιστοσύνης (περιοχές) για τη διάμεσο, το 10^ο και το 90^ο εκατοστημόριο των προσομοιωμένων δεδομένων.

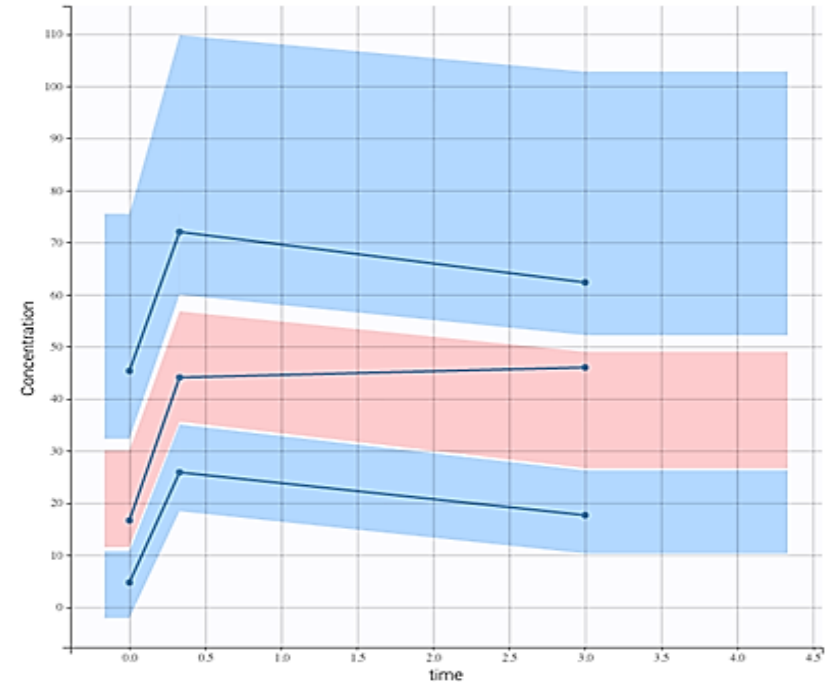
III.2.1.3 Μονο-διαμερισματικό μοντέλο και μοντέλο σταθερού σφάλματος

Πίνακας III.2.5: Εκτιμήσεις πληθυσμιακών παραμέτρων για τη λεβητιρακετάμη του μονο-διαμερισματικού μοντέλου με σταθερό σφάλμα.

	VALUE	STOCH. APPROX.	
		S.E.	R.S.E.(%)
Fixed Effects			
V_pop	46.4	4.51	9.72
Cl_pop	3	0.571	19
Standard Deviation of the Random Effects			
omega_V	0.24	0.0935	38.9
omega_Cl	0.682	0.149	21.9
Error Model Parameters			
a	4.14	0.789	19

Πίνακας III.2.6: Εκτιμώμενο log-likelihood και κριτήρια πληροφόρησης για το μονο-διαμερισματικό μοντέλο με σταθερό σφάλμα.

-2 x log-likelihood	290.23
Akaike Information Criteria (AIC)	300.23
Bayesian Information Criteria (BIC)	303.42
Corrected Bayesian Information Criteria (BICc)	306.57



Σχήμα III.2.6: Οπτικός έλεγχος πρόβλεψης (VPC) του φαρμακοκινητικού μοντέλου III.2.1.3, χρησιμοποιώντας προσομοιώσεις Monte Carlo 1000 δεδομένων. Η διάμεσος (50^ο εκατοστημόριο), το 10^ο και το 90^ο εκατοστημόριο (συμπαγείς γραμμές) των παρατηρούμενων δεδομένων συγκρίνονται με το 90% διάστημα εμπιστοσύνης (περιοχές) για τη διάμεσο, το 10^ο και το 90^ο εκατοστημόριο των προσομοιωμένων δεδομένων.

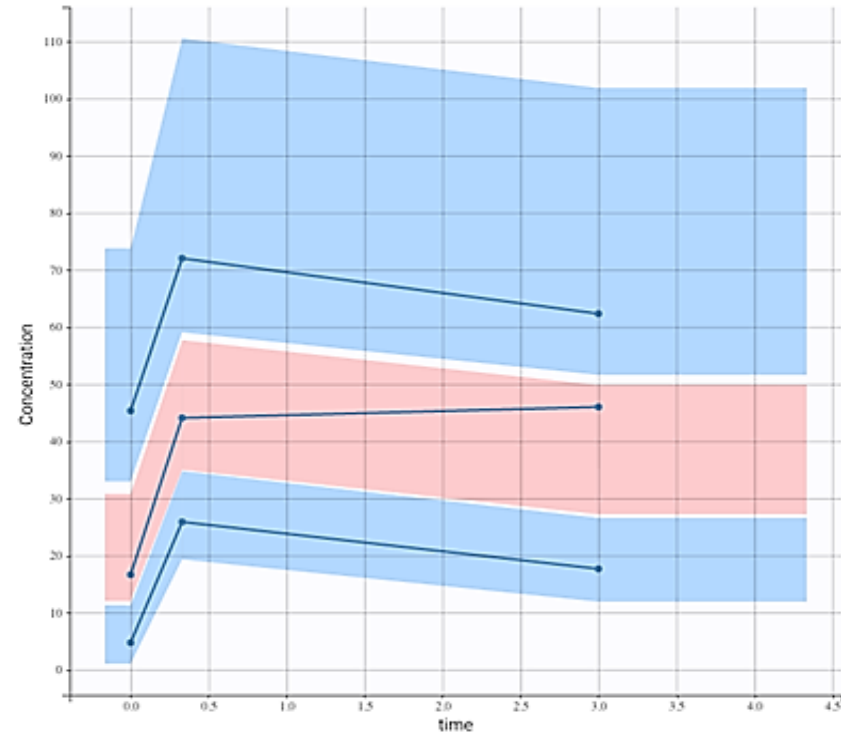
III.2.1.4 Δι-διαμερισματικό μοντέλο και μοντέλο συνδυαστικού σφάλματος

Πίνακας III.2.7: Εκτιμήσεις πληθυσμιακών παραμέτρων για τη λεβητιρακετάμη του δι-διαμερισματικού μοντέλου με συνδυαστικό σφάλμα.

	VALUE	STOCH. APPROX.	
		S.E.	R.S.E.(%)
Fixed Effects			
CI_pop	2.93	0.531	18.1
V1_pop	48.1	5.33	11.1
Q_pop	3.4e-7	nan	nan
V2_pop	0.00698	0.0536	768
Standard Deviation of the Random Effects			
omega_CI	0.664	0.138	20.8
omega_V1	0.344	0.0901	26.2
omega_Q	5.37	5.26	98
omega_V2	3.13	3.83	122
Error Model Parameters			
a	0.604	0.903	149
b	0.0759	0.03	39.5

Πίνακας III.2.8: Εκτιμώμενο log-likelihood και κριτήρια πληροφόρησης για το δι-διαμερισματικό μοντέλο με συνδυαστικό σφάλμα.

-2 x log-likelihood	286.78
Akaike Information Criteria (AIC)	306.78
Bayesian Information Criteria (BIC)	313.17
Corrected Bayesian Information Criteria (BICc)	319.47



Σχήμα III.2.7: Οπτικός έλεγχος πρόβλεψης (VPC) του φαρμακοκινητικού μοντέλου III.2.1.4, χρησιμοποιώντας προσομοιώσεις Monte Carlo 1000 δεδομένων. Η διάμεσος (50^ο εκατοστημόριο), το 10^ο και το 90^ο εκατοστημόριο (συμπαγείς γραμμές) των παρατηρούμενων δεδομένων συγκρίνονται με το 90% διάστημα εμπιστοσύνης (περιοχές) για τη διάμεσο, το 10^ο και το 90^ο εκατοστημόριο των προσομοιωμένων δεδομένων.

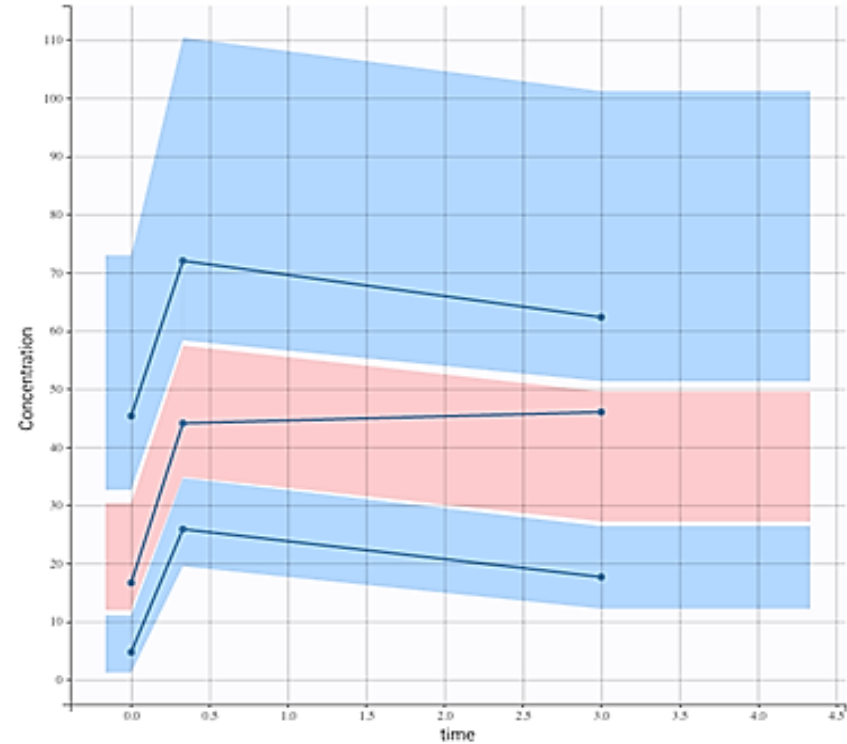
III.2.1.5 Δι-διαμερισματικό μοντέλο και μοντέλο αναλογικού σφάλματος

Πίνακας III.2.9: Εκτιμήσεις πληθυσμιακών παραμέτρων για τη λεβητιρακετάμη του δι-διαμερισματικού μοντέλου με αναλογικό σφάλμα.

	VALUE	STOCH. APPROX.	
		S.E.	R.S.E.(%)
Fixed Effects			
Cl_pop	2.95	0.526	17.8
V1_pop	48	5.26	11
Q_pop	0.000127	0.000634	498
V2_pop	3.46e-6	4.58e-5	1.32e+3
Standard Deviation of the Random Effects			
omega_Cl	0.655	0.131	20.1
omega_V1	0.347	0.0813	23.5
omega_Q	2.64	2.89	109
omega_V2	4.97	6.99	141
Error Model Parameters			
b	0.096	0.0166	17.3

Πίνακας III.2.10: Εκτιμώμενο log-likelihood και κριτήρια πληροφόρησης για το δι-διαμερισματικό μοντέλο με αναλογικό σφάλμα.

-2 x log-likelihood	287.80
Akaike Information Criteria (AIC)	305.80
Bayesian Information Criteria (BIC)	311.56
Corrected Bayesian Information Criteria (BICc)	316.81



Σχήμα III.2.8: Οπτικός έλεγχος πρόβλεψης (VPC) του φαρμακοκινητικού μοντέλου III.2.1.5, χρησιμοποιώντας προσομοιώσεις Monte Carlo 1000 δεδομένων. Η διάμεσος (50^ο εκατοστημόριο), το 10^ο και το 90^ο εκατοστημόριο (συμπαγείς γραμμές) των παρατηρούμενων δεδομένων συγκρίνονται με το 90% διάστημα εμπιστοσύνης (περιοχές) για τη διάμεσο, το 10^ο και το 90^ο εκατοστημόριο των προσομοιωμένων δεδομένων.

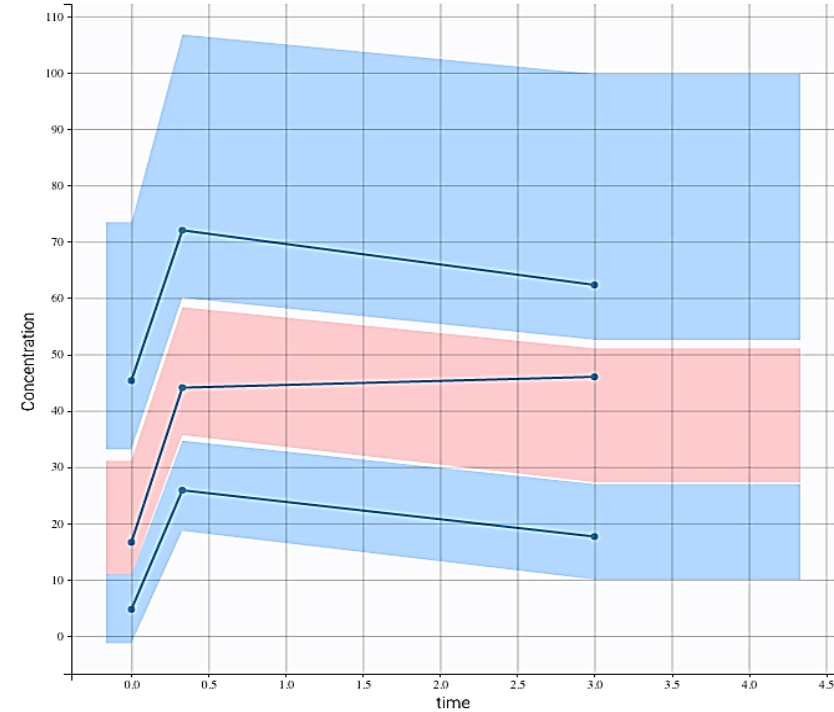
III.2.1.6 Δι-διαμερισματικό μοντέλο και μοντέλο σταθερού σφάλματος

Πίνακας III.2.11: Εκτιμήσεις πληθυσμιακών παραμέτρων για τη λεβητιρακετάμη του δι-διαμερισματικού μοντέλου με σταθερό σφάλμα.

	VALUE	STOCH. APPROX.	
		S.E.	R.S.E.(%)
Fixed Effects			
Cl_pop	2.99	0.578	19.3
V1_pop	0.000373	0.00512	1.37e+3
Q_pop	4.15e+4	2.66e+5	641
V2_pop	46.4	5.86	12.6
Standard Deviation of the Random Effects			
omega_Cl	0.677	0.161	23.8
omega_V1	4.3	10.9	254
omega_Q	1.27	1.52	120
omega_V2	0.256	0.126	49.3
Error Model Parameters			
a	4.28	0.854	20

Πίνακας III.2.12: Εκτιμώμενο log-likelihood και κριτήρια πληροφόρησης για το δι-διαμερισματικό μοντέλο με σταθερό σφάλμα.

-2 x log-likelihood	290.06
Akaike Information Criteria (AIC)	308.06
Bayesian Information Criteria (BIC)	313.81
Corrected Bayesian Information Criteria (BICc)	319.06



Σχήμα III.2.9: Οπτικός έλεγχος πρόβλεψης (VPC) του φαρμακοκινητικού μοντέλου III.2.1.6, χρησιμοποιώντας προσομοιώσεις Monte Carlo 1000 δεδομένων. Η διάμεσος (50^ο εκατοστημόριο), το 10^ο και το 90^ο εκατοστημόριο (συμπαγείς γραμμές) των παρατηρούμενων δεδομένων συγκρίνονται με το 90% διάστημα εμπιστοσύνης (περιοχές) για τη διάμεσο, το 10^ο και το 90^ο εκατοστημόριο των προσομοιωμένων δεδομένων.

Όλοι οι τύποι μοντέλων υπόλοιπου σφάλματος συγκρίθηκαν μεταξύ τους με τους παραπάνω ελέγχους, καθώς εξετάστηκαν σε δύο τύπους δομικών μοντέλων. Σε κάθε τύπο δομικού μοντέλου, τα διαγράμματα VPCs με το συνδυαστικό, αναλογικό και σταθερό μοντέλο υπόλοιπου σφάλματος δεν έδειξαν σημαντικά καλύτερη προσαρμογή στα πειραματικά δεδομένα μεταξύ τους. Επιπλέον, από τη σύγκριση των πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών παραμέτρων και πιο συγκεκριμένα από τις τιμές των σχετικών τυπικών σφαλμάτων %RSE των πληθυσμιακών παραμέτρων και της διατομικής μεταβλητότητας, αλλά και από τις τιμές των στατιστικών κριτηρίων σε κάθε τύπο δομικού μοντέλου, προκύπτει πως το μοντέλο αναλογικού σφάλματος παρουσιάζει τη βέλτιστη συμπεριφορά.

Η φαρμακοκινητική, επομένως, της IV χορηγούμενης λεβετιρακετάμης σε ενήλικες βαρέως πάσχοντες ασθενείς περιεγράφηκε καλύτερα με μονο-διαμερισματικό μοντέλο κινητικής (όγκος V) και γραμμική απέκκριση (κάθαρση Cl). Οι εκτιμώμενες φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν οι φαινόμενος όγκος κατανομής του κεντρικού διαμερίσματος $V_d = 47,8$ L και η φαινόμενη κάθαρση από το κεντρικό διαμέρισμα $Cl = 2,96$ L/h. Η βέλτιστη περιγραφή της υπόλοιπης μεταβλητότητας πραγματοποιήθηκε με χρήση αναλογικού μοντέλου υπόλοιπου σφάλματος, ενώ η ακρίβεια και η αξιοπιστία των εκτιμώμενων παραμέτρων επιβεβαιώθηκε από τις εξαιρετικά χαμηλές τιμές των %RSE. Η ευρωστία και η προγνωστική ικανότητα του μοντέλου διασφαλίστηκαν από τα διαγράμματα VPCs και άλλα κριτήρια πιστοποίησης της μοντελοποίησης.

III.2.1.7 Μονο-διαμερισματικό μοντέλο με κινητική απορρόφησης πρώτης τάξης και μοντέλο αναλογικού σφάλματος

Η προσθήκη του όρου της απορρόφησης στο μοντέλο πραγματοποιήθηκε κατά την εφαρμογή και δοκιμασία ποικίλων μοντελικών μοτίβων. Η σταθερά απορρόφησης k_a που εισήχθη ήταν πρώτης τάξης και άρα σταθερού ρυθμού, ενώ η τιμή της όπως παρουσιάζεται στον ακόλουθο καταδεικνύει ότι η απορρόφηση της λεβετιρακετάμης είναι μεγάλη, γεγονός που εξηγείται και από το γεγονός ότι το φάρμακο χορηγείται με IV έγχυση.

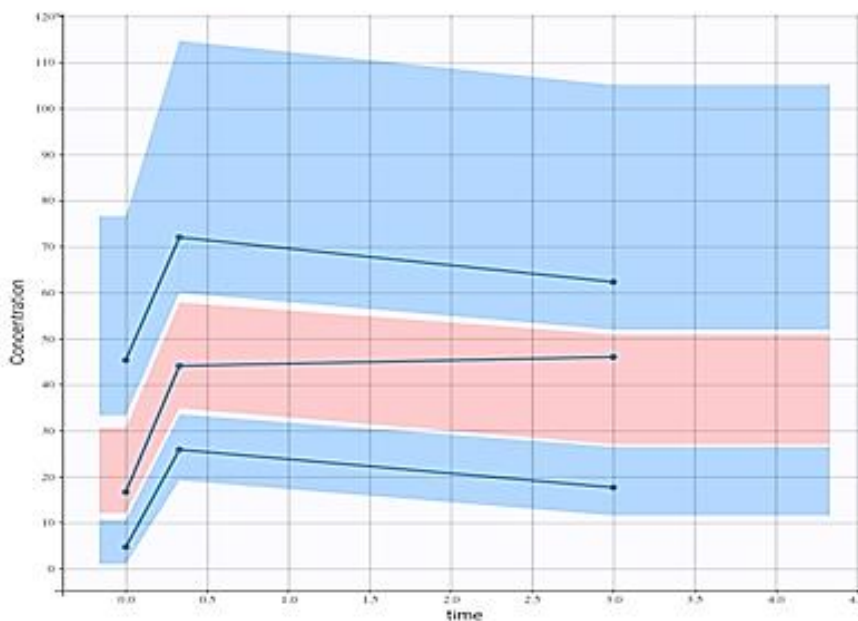
Πίνακας III.2.13: Εκτιμήσεις πληθυσμιακών παραμέτρων για τη λεβετιρακετάμη του μονο-διαμερισματικού μοντέλου με πρωτοταξική σταθερά απορρόφησης και αναλογικό σφάλμα.

	VALUE	STOCH. APPROX.	
		S.E.	R.S.E. (%)
Fixed Effects			
ka_pop	87	166	191
V_pop	47.9	5.49	11.5
Cl_pop	2.9	0.527	18.1
Standard Deviation of the Random Effects			

omega_ka	1.1	1.61	146
omega_V	0.343	0.0837	24.4
omega_Cl	0.666	0.141	21.2
Error Model Parameters			
b	0.1	0.0209	20.9

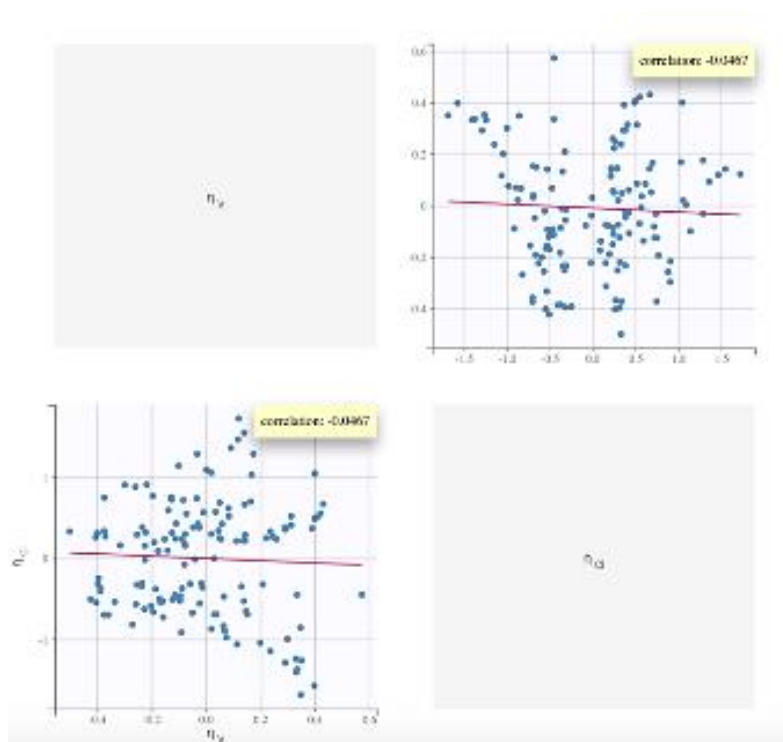
Πίνακας III.2.14: Εκτιμώμενο log-likelihood και κριτήρια πληροφόρησης για το μονο-διαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική σταθερά απορρόφησης και αναλογικό σφάλμα.

-2 x log-likelihood	287.87
Akaike Information Criteria (AIC)	301.87
Bayesian Information Criteria (BIC)	306.34
Corrected Bayesian Information Criteria (BICc)	310.54



Σχήμα III.2.10: Οπτικός έλεγχος πρόβλεψης (VPC) του φαρμακοκινητικού μοντέλου III.2.1.7, χρησιμοποιώντας προσομοιώσεις Monte Carlo 1000 δεδομένων. Η διάμεσος (50^ο εκατοστημόριο), το 10^ο και το 90^ο εκατοστημόριο (συμπαγείς γραμμές) των παρατηρούμενων δεδομένων συγκρίνονται με το 90% διάστημα εμπιστοσύνης (περιοχές) για τη διάμεσο, το 10^ο και το 90^ο εκατοστημόριο των προσομοιωμένων δεδομένων.

III.2.2 Διερεύνηση συσχέτισης των εκτιμώμενων πληθυσμιακών παραμέτρων του μοντέλου III.2.1.2



Σχήμα III.2.11: Διάγραμμα συσχέτισης μεταξύ τυχαίων επιδράσεων των φαρμακοκινητικών παραμέτρων.

Από τα παραπάνω αποτελέσματα (Σχήμα III.2.11), δεν αναγνωρίστηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ τυχαίων επιδράσεων του φαινομένου όγκου κατανομής και της φαινόμενης κάθαρσης ($p = 0,808 > 0,05$).

III.2.3 Μοντέλο συμμεταβλητών

Η διερεύνηση για την επίδραση συμμεταβλητών στο τελικό φαρμακοκινητικό μοντέλο δεν έδειξε ιδιαίτερη επίδραση των δημογραφικών στοιχείων στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους, εν αντιθέσει με άλλα δεδομένα κλινικής παρακολούθησης των εθελοντών, όπως παρουσιάζεται στους Πίνακες III.2.15 και III.2.16.

Πίνακας III.2.15: Δοκιμασία συσχέτισης κατά Pearson ή/και ANOVA μεταξύ τυχαίας επίδρασης του φαινομένου όγκου κατανομής V_d και των συμμεταβλητών.

		eta_V		
		COEFF	STATISTICS	P-VALUE
Group			1.10381	0.314131
Sex			3.50309	0.0858235
APACHE II		-0.328919	-1.20654	0.250856

Age	-0.0261689	-0.0906828	0.929241
CKD-EPI eGFR	0.0621991	0.215882	0.832706
Cockroft-Gault eGFR	-0.0143818	-0.0498252	0.961081
Creatinine	0.104566	0.364225	0.722027
Height	-0.155551	-0.545486	0.595414
IBW	-0.0393541	-0.136432	0.893742
Jelliffe eGFR	-0.0510172	-0.176959	0.862492
MBW	0.122296	0.426849	0.677047
MDRD eGFR	0.0874993	0.304273	0.766132
SGOT	0.0520288	0.180478	0.85979
SOFA Haemodynamic	-0.644133	-2.91712	0.0129093
Total SOFA	-0.568037	-2.39093	0.0340777
Urea	0.315917	1.15344	0.271187

Πίνακας III.2.16: Δοκιμασία συσχέτισης κατά Pearson ή/και ANOVA μεταξύ τυχαίας επίδρασης της φαινόμενης καθαράς CI και των συμμεταβλητών.

eta_CI			
	COEFF	STATISTICS	P-VALUE
Group		2.33347	0.152539
Sex		0.000189004	0.989257
APACHEII	-0.825272	-5.06223	0.000278776
Age	-0.62371	-2.76413	0.0771475
CKD-EPI eGFR	0.64074	2.891	0.0135509
Cockroft-Gault eGFR	0.688163	3.28557	0.00651253
Creatinine	-0.21729	-0.771139	0.455541
Height	0.39919	1.50821	0.157369
IBW	0.455907	1.77445	0.101339

Jelliffe eGFR	0.681688	3.22758	0.00725183
MBW	0.265434	0.953699	0.359053
MDRD eGFR	0.548193	2.27057	0.0423942
SGOT	0.26062	0.935131	0.368158
SOFA Haemodynamic	-0.458205	-1.78576	0.0994116
Total SOFA	-0.527156	-2.14897	0.0627405
Urea	-0.337428	-1.24171	0.238066

Η διεξαγωγή των δοκιμασιών «Backward elimination» και «Forward addition» και ο συνδυασμός των αποτελεσμάτων τους, είχε ως αποτέλεσμα των ανάδειξη δύο δυνητικά σημαντικών επιδράσεων: του APACHE II σκορ στην κάθαρση Cl και του Cockcroft - Gault eGFR στην κάθαρση Cl. Οι τελικές τιμές των πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών παραμέτρων, καθώς και των συντελεστών με τους οποίους οι συμμεταβλητές συμμετέχουν στο τελικό φαρμακοκινητικό μοντέλο της λεβητιρακετάμης, παρουσιάζονται στον ακόλουθο Πίνακα (Πίνακας III.2.17).

Πίνακας III.2.17: Πληθυσμιακές τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων, οι συντελεστές με τους οποίους οι μεταβλητές συμμετέχουν στο μοντέλο, καθώς και οι τιμές μερικών βασικών στατιστικών κριτηρίων για το τελικό φαρμακοκινητικό μοντέλο της λεβητιρακετάμης.

	VALUE	STOCH. APPROX.		
		S.E.	R.S.E.(%)	p-value ^a
Fixed Effects				
V_pop	48.7	5.36	11	
Cl_pop	6.87	3.17	46.1	
beta_Cl_APACHEII	-0.0771	0.0166	21.5	0.000
beta_Cl_Cockcroft_Gault_eGFR	0.00541	0.00246	45.5	0.028
Standard Deviation of the Random Effects				
omega_V	0.337	0.0826	24.5	
omega_Cl	0.273	0.063	23	
Error Model Parameters				
b	0.104	0.0202	19.5	

^aδοκιμασία Wald

Από τα αποτελέσματα του τελικού φαρμακοκινητικού μοντέλου, οι τιμές των πληθυσμιακών παραμέτρων διαμορφώνονται ως εξής:

φαινόμενος όγκος κατανομής $V_d = 48,7$ L και φαινόμενη κάθαρση $Cl = 6,87$ L/h.

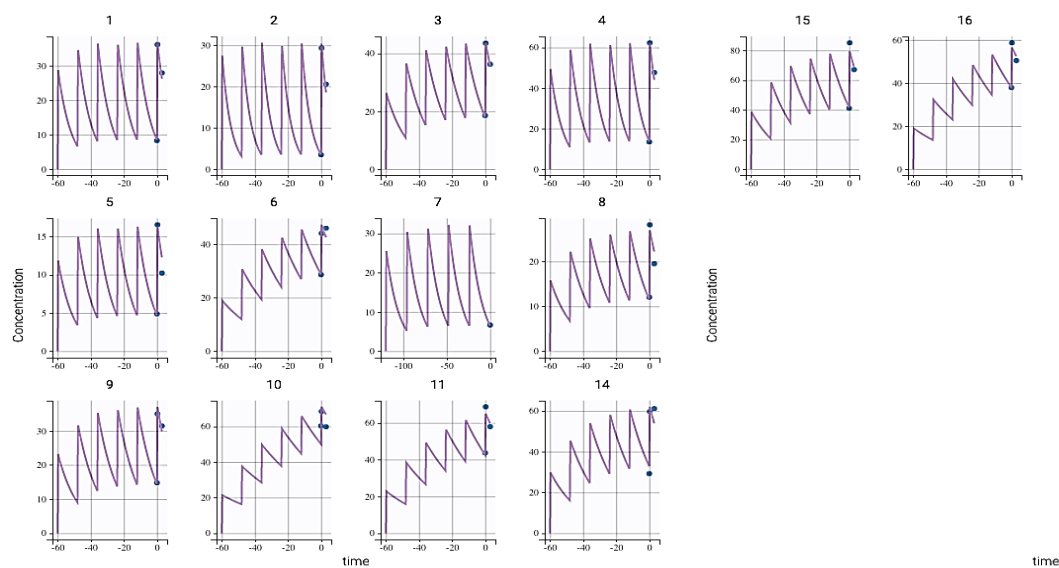
Η επίδραση των συμμεταβλητών στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους επιβεβαιώνεται και με στατιστική σημαντικότητα, συγκεκριμένα η επίδραση του APACHE II σκορ στη φαινόμενη κάθαρση Cl χαρακτηρίζεται από $p = 0,00 < 0,05$ με αρνητικό πρόσημο συσχέτισης, ενώ η επίδραση του Cockcroft - Gault eGFR στη φαινόμενη κάθαρση Cl χαρακτηρίζεται από $p = 0,028 < 0,05$ με θετικό πρόσημο συσχέτισης. Η στατιστικά σημαντική επίδραση κάθε συμμεταβλητής, περιγράφεται στην ακόλουθη εξίσωση:

$$Cl = 6.87 \cdot \exp(-0.077 (APACHE II - Mean(APACHE II))) + 6.87 \cdot \exp(0.005 (Cockcroft - Gault eGFR - Mean(Cockcroft - Gault eGFR)))$$

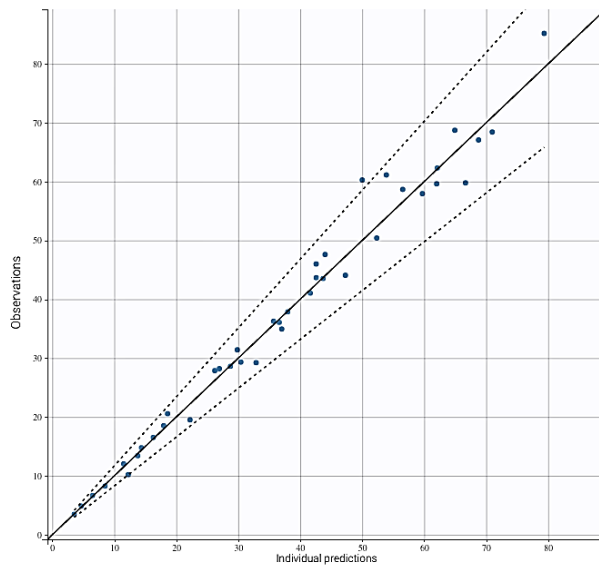
όπου οι όροι APACHE II και Mean(APACHE II) εκφράζουν τις τιμές του APACHE II σκορ κάθε εθελοντή καθώς τη μέση τιμή τους, ενώ αντίστοιχα οι όροι Cockcroft - Gault eGFR και Mean(Cockcroft - Gault eGFR) αντιστοιχούν στην εκτίμηση του GFR κατά Cockcroft - Gault κάθε εθελοντή και στη μέση τιμή τους.

III.2.4 Αξιολόγηση τελικού φαρμακοκινητικού μοντέλου

Τα διαγράμματα ελέγχου καλής προσαρμογής του τελικού μοντέλου, παρουσιάζονται στα ακόλουθα σχήματα.

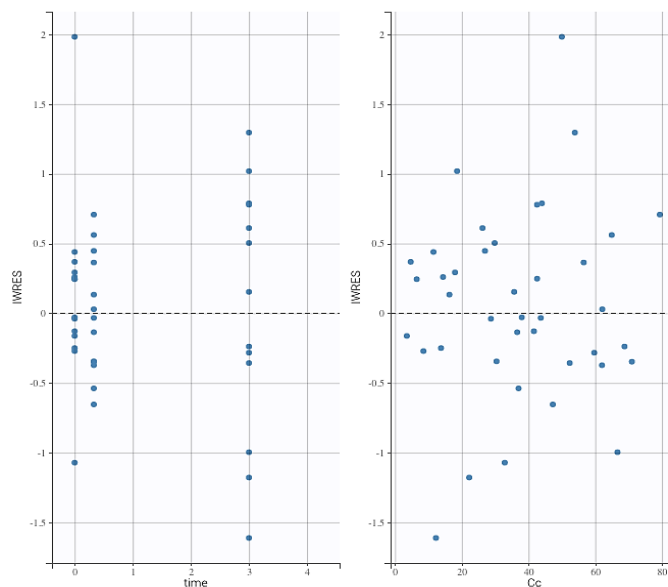


Σχήμα III.2.12: Το διάγραμμα συγκέντρωσης έναντι χρόνου για τη λεβετιρακετάμη παρουσιάζεται με προσομοιώσεις του τελικού μοντέλου. Για κάθε εθελοντή, τα δεδομένα παρουσιάζονται με μπλε σημεία μαζί με ατομική προσαρμογή.



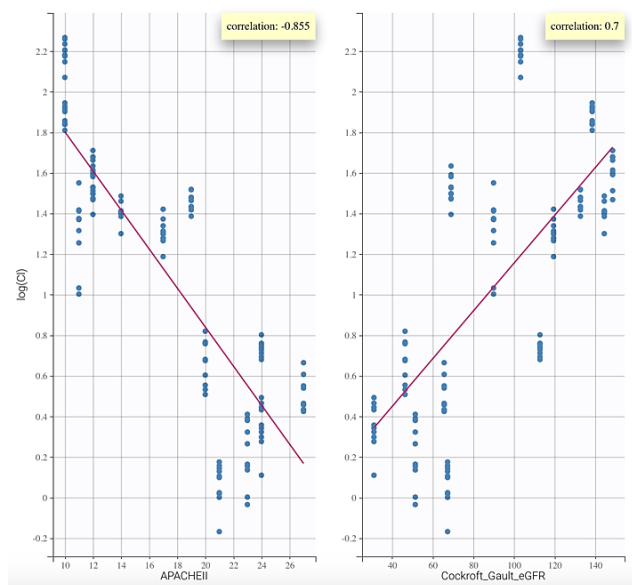
Σχήμα III.2.13: Διάγραμμα παρατηρήσεων (OBS) έναντι προβλεπόμενων ατομικών συγκεντρώσεων (IPRED) για το τελικό φαρμακοκινητικό μοντέλο της λεβητιρακετάμης. Τα μπλε σημεία εκπροσωπούν τα δεδομένα, η συμπαγής γραμμή εκφράζει την ευθεία $y = x$ και οι διακεκομμένες γραμμές δείχνουν το 90% διάστημα πρόβλεψης.

Τα δεδομένα (μπλε σημεία) (Σχήμα III.2.13) συγκλίνουν σε μεγάλο βαθμό με την ευθεία $y = x$, γεγονός που καταδεικνύει ότι το μοντέλο παρουσιάζει πολύ καλή προσαρμογή στα πειραματικά δεδομένα.

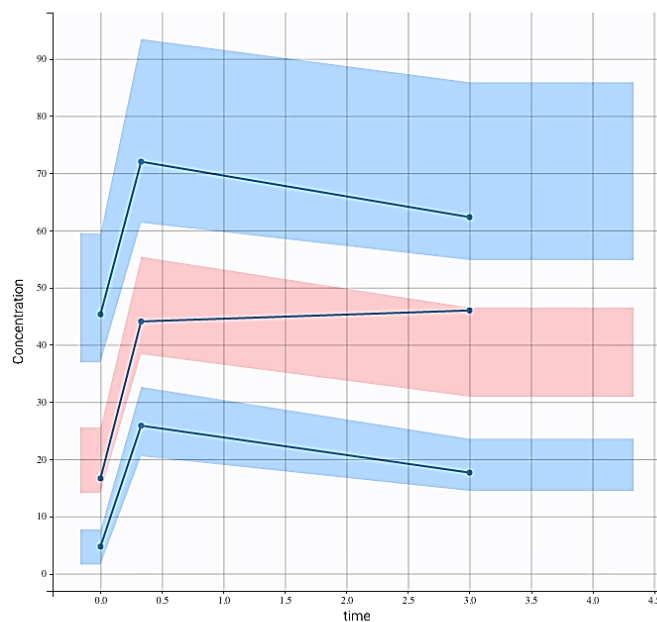


Σχήμα III.2.14: Ατομικά ισοσταθμισμένα υπόλοιπα (IWRES) σε σχέση με τις τιμές των προβλεπόμενων ατομικών συγκεντρώσεων (IPRED) και χρόνου (t) για το τελικό φαρμακοκινητικό μοντέλο της λεβητιρακετάμης. Η διακεκομμένη γραμμή εκπροσωπεί την ευθεία $y = 0$ και τα μπλε σημεία τα δεδομένα.

Η κατανομή των δεδομένων (Σχήμα III.2.14) γύρω από την ευθεία $y = 0$ είναι τυχαία και ομοιόμορφη και σε απόσταση έως και 2 τυπικών αποκλίσεων από το μηδέν (± 2 SD), γεγονός που καταδεικνύει ότι το μοντέλο σφάλματος στο τελικό φαρμακοκινητικό μοντέλο που αναπτύχθηκε είναι ικανοποιητικό.

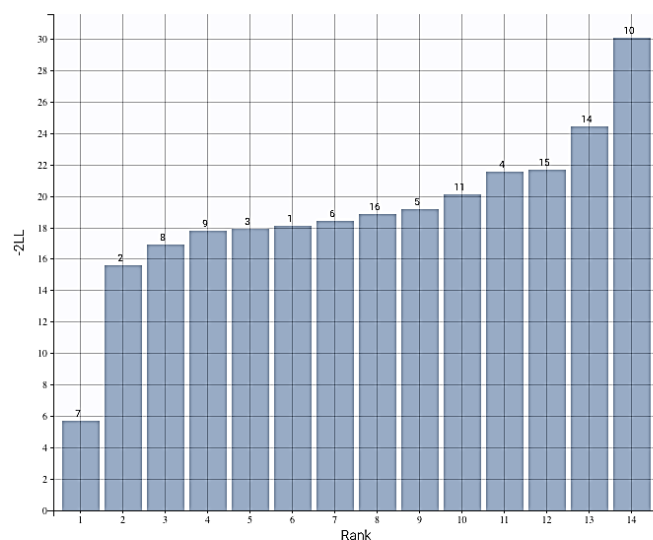


Σχήμα III.2.15: Διάγραμμα των συμμεταβλητών του μοντέλου έναντι των ατομικών παραμέτρων.



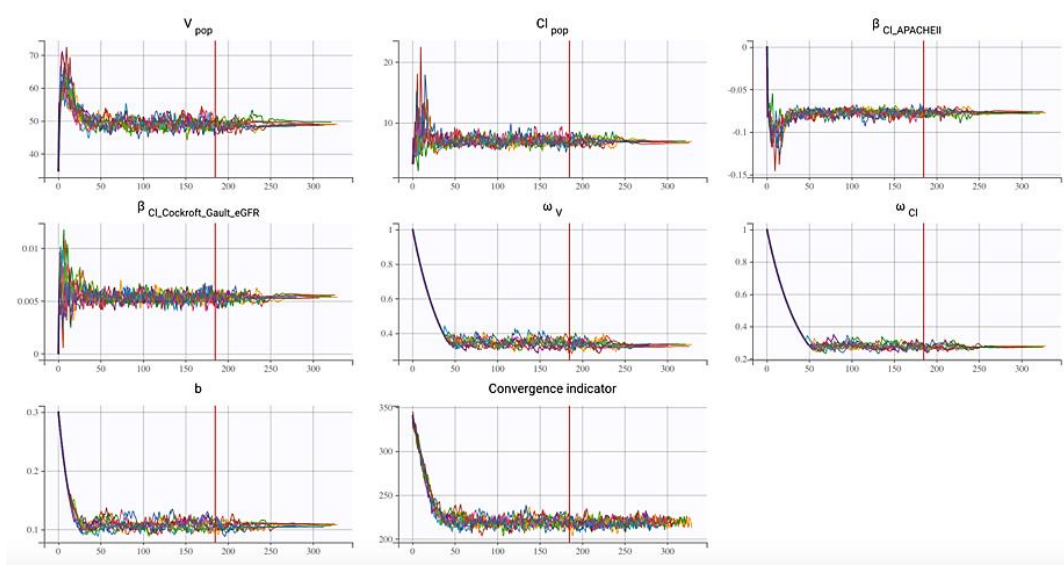
Σχήμα III.2.16: Διάγραμμα βέλτιστου οπτικού ελέγχου πρόβλεψης (VPC) του τελικού φαρμακοκινητικού μοντέλου για τη λεβητιρακετάμη. Ο άξονας y της συγκέντρωσης εκφράζεται σε mg/L και ο άξονας x του χρόνου σε h. Οι μπλε γραμμές αναφέρονται στο 10^ο, 50^ο και 90^ο τεταρτημόριο των εμπειρικών δεδομένων και οι σκιασμένες περιοχές στην πρόβλεψη του 90% του διαστήματος εμπιστοσύνης γύρω από κάθε εκατοστημόριο.

Στο διάγραμμα οπτικού ελέγχου πρόβλεψης (Σχήμα III.2.16) παρατηρείται ότι τα εκατοστημόρια των παρατηρήσεων εμπεριέχονται στα διαστήματα εμπιστοσύνης και, επομένως, το μοντέλο φέρει ικανοποιητική ισχύ πρόβλεψης.



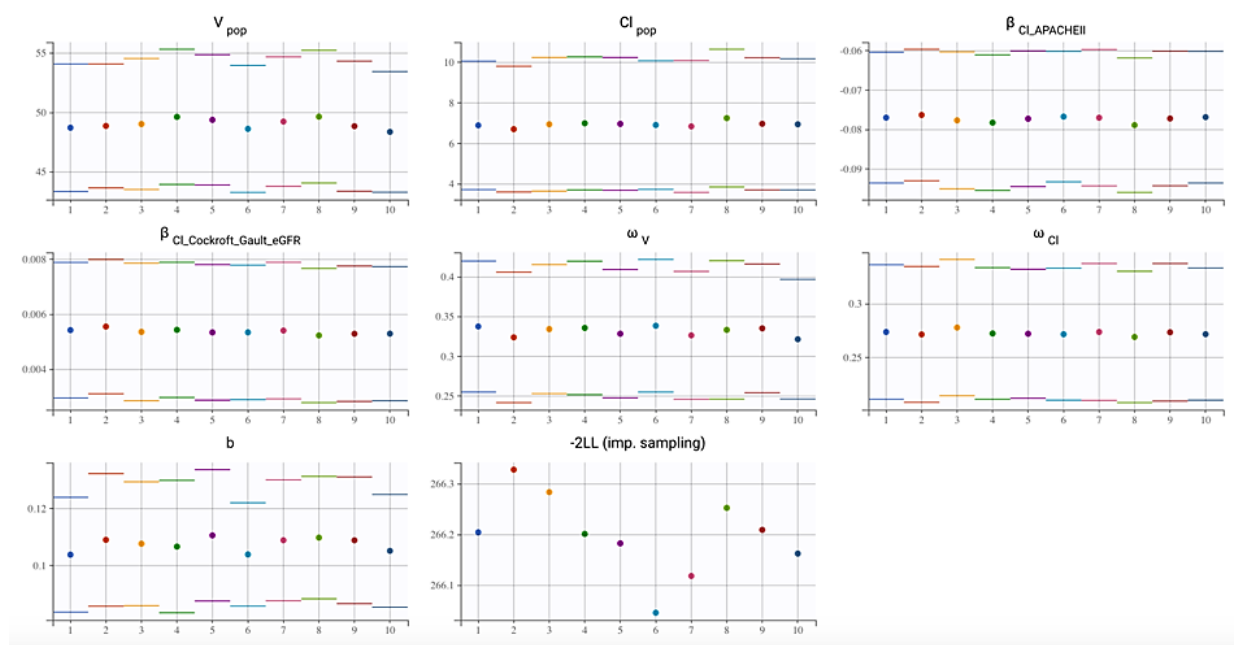
Σχήμα III.2.17: Συνεισφορά κάθε εθελοντή στο log-likelihood, υπολογιζόμενη μέσω μεθόδων δειγματοληψίας σπουδαιότητας για το τελικό φαρμακοκινητικό μοντέλο.

Στο παραπάνω διάγραμμα (Σχήμα III.2.17) παρατηρείται πως ο εθελοντής ID: 10 φέρει κατά πολύ μεγαλύτερη συνεισφορά στο log-likelihood από ότι οι υπόλοιποι εθελοντές, γεγονός που συνεπάγεται και τη λιγότερο καλή ανίχνευση της ανταπόκρισής του από το μοντέλο.



Σχήμα III.2.18: Διάγραμμα ακολουθίας εκτιμήσεων των πληθυσμιακών παραμέτρων που υπολογίζονται μετά από κάθε επανάληψη του αλγορίθμου SAEM. Σκοπός αποτελεί ο έλεγχος της σύγκλισης του αλγορίθμου, ενώ ένας δείκτης σύγκλισης δίνει την εκτίμηση για $-2 \times \log\text{-likelihood}$ κατά τη διάρκεια των επαναλήψεων.

Στο παραπάνω διάγραμμα (Σχήμα III.2.18), οι παράμετροι ενός μονο-διαμερισματικού μοντέλου με γραμμική κάθαρση υπολογίζονται στο τελικό φαρμακοκινητικό μοντέλο για τη λεβητιρακετάμη. Η κάθετη γραμμή υποδηλώνει το σημείο στο οποίο ο αλγόριθμος αλλάζει από την πρώτη φάση στη δεύτερη, ενώ εμφανίζεται και η ένδειξη σύγκλισης (convergence). Αποτέλεσμα των παραπάνω, αποτελεί η πρόταση της σύγκλισης κάθε παραμέτρου σε κάθε εκτέλεση και η σύγκλιση για κάθε εκτέλεση είναι εντάξει.



Σχήμα III.2.19: Διαγραμματική απεικόνιση των εκτιμώμενων τιμών για κάθε επανάληψη.

Στα παραπάνω διαγράμματα (Σχήμα III.2.19), παρατηρείται ότι όλες οι παράμετροι συγκλίνουν στατιστικά στις ίδιες τιμές.

Τέλος, ακολουθεί συγκεντρωτικός Πίνακας (Πίνακας III.2.18) για τις τιμές των αριθμητικών κριτηρίων στατιστικής σημαντικότητας και των %RSE των εκτιμώμενων πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών παραμέτρων των τύπων μοντέλων που ελέγχθηκαν στην παρούσα πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση της λεβητιρακετάμης, καθώς και συγκριτικός Πίνακας (Πίνακας III.2.19) με τα κύρια αποτελέσματα άλλων πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών μελετών της επιστημονικής βιβλιογραφίας.

Πίνακας III.2.18: Τιμές των αριθμητικών κριτηρίων στατιστικής σημαντικότητας και των %RSE των εκτιμώμενων πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών παραμέτρων των διαφόρων τύπων μοντέλων για τη λεβητιρακετάμη.

Αριθμός μοντέλου	Τύπος μοντέλου	Αριθμητικά κριτήρια στατιστικής σημαντικότητας				%RSE πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών παραμέτρων									
		-2LL	AIC	BIC	BICc	V _d	CI	ω_V _d	ω_CI	a	b				
1	1 διαμέρισμα, συνδυαστικό σφάλμα	286,41	298,41	302,24	306,44	10,4	17,8	29,2	19,9	123	42,2				
2	1 διαμέρισμα, αναλογικό σφάλμα	287,68	297,68	300,87	304,02	11,1	17,7	24,9	20,2		19,4				
3	1 διαμέρισμα, σταθερό σφάλμα	290,23	300,23	303,42	306,57	9,72	19	38,9	21,9	19					
4	2 διαμερίσματα, συνδυαστικό σφάλμα	286,78	306,78	313,17	319,47	CI	V ₁	Q	V ₂	ω_CI	ω_V ₁	ω_Q	ω_V ₂	a	b
						18,1	11,1	nan	768	20,8	26,2	98	122	149	39,5
5	2 διαμερίσματα, αναλογικό σφάλμα	287,80	305,80	311,56	316,81	17,8	11	498	1,32e+3	20,1	23,5	109	141		17,3
6	2 διαμερίσματα, σταθερό σφάλμα	290,06	308,06	313,81	319,06	19,3	1,37e+3	641	12,6	23,8	254	120	49,3	20	

Πίνακας III.2.19: Σύγκριση των κύριων αποτελεσμάτων πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής μοντελοποίησης διαφόρων κλινικών μελετών για τη λεβητιρακετάμη.

Κλινική μελέτη	Παρούσα μελέτη	Spencer <i>et al.</i> , 2011 ^[66]	Karatzá <i>et al.</i> , 2020 ^[75]	Pigeolet <i>et al.</i> , 2007 ^[76]	Ito <i>et al.</i> , 2016 ^[45]	Chunn <i>et al.</i> , 2009 ^[38]	Toublanc <i>et al.</i> , 2008 ^[37]
Πληθυσμός ασθενών	Ενήλικες ΜΕΘ	Ενήλικες ΜΕΘ	Ενήλικες με ανθεκτική επιληψία	86 υγιείς και 438 επιληπτικοί ενήλικες Καυκάσιοι (311) και Ιάπωνες (213)	Παιδιά - ενήλικες - ηλικιωμένοι (εύρος ηλικίας 1 - 89 έτη)	Παιδιά 4 - 16 ετών	Παιδιά με επιληψία 3 μηνών - 18 ετών
Μέγεθος δείγματος	N = 14	N = 12	N = 8	N = 524	N = 225	N = 44	N = 228
Οδός χορήγησης	IV (SS)	IV (SS)	PO (SS)	PO	PO	PO (SS)	PO
Υπολογιστικό πρόγραμμα	Monolix	Boomer	Monolix	NONMEM	NONMEM	NONMEM	NONMEM
Φαρμακοκινητικό μοντέλο	Μονομερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική απομάκρυνση	Δι-διαμερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική απομάκρυνση από το κεντρικό διαμέρισμα	Μονομερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική απορρόφηση και απομάκρυνση	Μονομερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική απορρόφηση και απομάκρυνση	Μονομερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική απορρόφηση και απομάκρυνση	Μονομερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική απορρόφηση και απομάκρυνση	Μονομερισματικό μοντέλο με πρωτοταξική απορρόφηση και απομάκρυνση
Μοντέλο υπόλοιπου σφάλματος	Αναλογικό	N/A	Αναλογικό	Αναλογικό	Αναλογικό	Αναλογικό	Αναλογικό
Φαρμακοκινητικές παράμετροι	$V_d = 48,7 \text{ L}$ $Cl = 6,87 \text{ L/h}$	$V_1 = 17,1 \text{ L}$ $V_{ss} = 36,8 \text{ L}$ $Cl_s = 5,6 \text{ L/h}$	$K_a = 0,616 \text{ h}^{-1}$ $V_d/F = 34,7 \text{ L}$ $Cl/F = 3,26 \text{ L/h}$	$K_a = 4,80 \text{ h}^{-1}$ νηστεία $K_a = 2,44 \text{ h}^{-1}$ παρουσία τροφής $V_d/F = 52,7 \text{ L}$ $Cl/F = 4,02 \text{ L/h}$	$K_a = 0,464 \text{ h}^{-1}$ $Cl/F = 4,8 \text{ L/h}$ 500 mg bid $Cl/F = 5,9 \text{ L/h}$ 1500 mg bid	$V_d/F = 21,5 \text{ L}$ $Cl/F = 2,17 \text{ L/h}$	$K_a = 1,46 \text{ h}^{-1}$ $V_d/F = 21,5 \text{ L}$ $Cl/F = 2,17 \text{ L/h}$
Συσχέτιση παραμέτρων	Όχι ($p = 0,808$)	N/A	Ναι μεταξύ V_d/F και Cl/F	Όχι	N/A	Ναι	N/A
Συμμεταβλητές	CI: APACHE II σκορ ($p = 0,00 < 0,05$), Cockcroft-Gault eGFR ($p = 0,028 < 0,05$)	N/A	CI/F: CrCl ($p = 0,004 < 0,05$)	V_d/F : Σωματικό βάρος, νόσος, βαλπροϊκό CI/F: Σωματικό βάρος, φύλο, Cl_{cr} , AEDs επαγωγείς P450, βαλπροϊκό	CI/F: eGFR, δοσολογικό σχήμα, σωματικό βάρος	V_d/F : Σωματικό βάρος CI/F: Σωματικό βάρος	K_a : Ηλικία V_d/F : Σωματικό βάρος CI/F: Σωματικό βάρος, δόση, Cl_{cr} , AEDs επαγωγείς P450

ΕΝΟΤΗΤΑ IV: ΣΥΖΗΤΗΣΗ/ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι βέλτιστες φαρμακοκινητικές ιδιότητες, οι λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες και η απουσία σημαντικών αλληλεπιδράσεων ειδικότερα με άλλα AEDs διευκολύνουν τη μελέτη της φαρμακοκινητικής της λεβετιρακετάμης, η οποία έχει πραγματοποιηθεί εκτενώς σε διάφορους πληθυσμούς, με εξαίρεση αυτή των βαρέως πασχόντων ασθενών της ΜΕΘ, όπου οι βιβλιογραφικές αναφορές είναι αρκετά περιορισμένες.

Στην παρούσα μελέτη, η επεξεργασία των δεδομένων συγκέντρωσης - χρόνου και η ανάλυσή τους με μεθόδους πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής μοντελοποίησης επιβεβαιώνει τη γραμμικότητα και το καλό φαρμακοκινητικό προφίλ της λεβετιρακετάμης, όπως έχει περιγραφεί και σε πληθώρα βιβλιογραφικών αναφορών ([22],[28]). Συγκεκριμένα, η μελέτη της φαρμακοκινητικής της λεβετιρακετάμης σε βαρέως πάσχοντες ενήλικες ασθενείς (N = 14) της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, που πραγματοποιήθηκε σε αυτήν την εργασία, εξάγει το συμπέρασμα πως η κινητική του φαρμάκου περιγράφεται βέλτιστα από μονοδιαμερισματικό φαρμακοκινητικό μοντέλο με αναλογικό μοντέλο σφάλματος υπόλοιπης μεταβλητότητας και πρωτοταξική κινητική απομάκρυνσης από το κεντρικό διαμέρισμα. Η φαρμακοκινητική μοντελοποίηση πραγματοποιήθηκε με μεθόδους μη γραμμικής μοντελοποίησης μικτών επιδράσεων με χρήση του λογισμικού Monolix Suite v2019R2 (Lixoft, Orsay, France), όπου η επιλογή του τελικού μοντέλου επιβεβαιώθηκε από τις χαμηλές τιμές %RSE των πληθυσμιακών παραμέτρων και τις χαμηλές τιμές των αριθμητικών κριτηρίων στατιστικής σημαντικότητας -2LL, AIC, BIC και BICc που χρησιμοποιήθηκαν (Πίνακας III.2.18), παρά την απουσία υπεροχής του διαγράμματος VPC του επιλεγθέντος μοντέλου έναντι αυτού των υπόλοιπων τύπων εξεταζόμενων μοντέλων. Το διάγραμμα VPC, ωστόσο, εξαγώμενο από προσομοιώσεις Monte Carlo διασφάλισε την ευρωστία και προγνωστική ικανότητα του τελικού μοντέλου.

Η περιγραφή της φαρμακοκινητικής της λεβετιρακετάμης από μοντέλο ενός διαμερίσματος με πρωτοταξική κινητική απομάκρυνσης και αναλογικό μοντέλο υπόλοιπου σφάλματος έρχεται σε πλήρη συμφωνία με την πλειοψηφία κλινικών μελετών (Πίνακας III.2.19) σε διάφορους πληθυσμούς ασθενών και επιβεβαιώνει τη βιβλιογραφία ([22],[27],[30]) κατά την οποία, η κατανομή του φαρμάκου σε βασικά διαμερίσματα, όπως το αίμα και το ENY, είναι ομοιόμορφη και ταχεία, με αποτέλεσμα αυτά να μπορούν να περιγραφούν ως ένα κύριο διαμέρισμα με ίδιες ιδιότητες κατανομής.

Η ανίχνευση της επίδρασης συγκεκριμένων συμμεταβλητών στη φαινόμενη κάθαρση Cl του φαρμάκου και η ενσωμάτωσή τους στο τελικό φαρμακοκινητικό μοντέλο της λεβετιρακετάμης, αποτελεί εύρημα που περιγράφεται για πρώτη φορά στην παρούσα μελέτη και δεν εντοπίζεται στις εξεταζόμενες βιβλιογραφικές αναφορές. Οι συμμεταβλητές που ενσωματώθηκαν αποτελούν το APACHE II σκορ εισαγωγής και το Cockcroft - Gault eGFR, που καταγράφηκαν στο πλαίσιο κλινικής παρακολούθησης των εθελοντών. Συγκεκριμένα, η ενσωμάτωση μοντέλου συμμεταβλητών επιβεβαιώθηκε με στατιστική σημαντικότητα $p = 0,00 < 0,05$ με αρνητικό πρόσημο συσχέτισης για το APACHE II σκορ και $p = 0,028 < 0,05$ με θετικό πρόσημο συσχέτισης για

το Cockcroft - Gault eGFR, με αποτέλεσμα οι τελικές πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές παράμετροι να διαμορφώθηκαν ως εξής: $V_d = 48,7 \text{ L}$ και $Cl = 6,87 \text{ L/h}$.

Η κλινική σημασία της επίδρασης των συμμεταβλητών στη φαινόμενη κάθαρση της IV χορηγούμενης λεβετιρακετάμης και κατά επέκταση στη μεταβολή των συγκεντρώσεων αυτής στη συστηματική κυκλοφορία, έδειξε ότι η αύξηση της τιμής του APACHE II σκορ εισαγωγής στη ΜΕΘ, το οποίο αντικατοπτρίζει την κρισιμότητα της κατάστασης του ασθενή, οδηγεί σε μείωση της κάθαρσης της λεβετιρακετάμης και επακόλουθη αύξηση των τιμών συγκέντρωσής της. Επομένως, σε ασθενείς με βαριά κρισιμότητα αναμένονται υψηλότερες συγκεντρώσεις φαρμάκου. Το γεγονός αυτό φέρει και φυσιολογική ερμηνεία, αφού η νεφρική λειτουργία, η οποία εκτιμάται για τον υπολογισμό του APACHE II σκορ, είναι, στην πλειονότητα των βαρέως πασχόντων ασθενών, παθολογικά επηρεασμένη. Η εξάρτηση των συγκεντρώσεων της λεβετιρακετάμης από τη νεφρική κάθαρση είναι ευρέως γνωστή στην επιστημονική βιβλιογραφία ([22],[30]) και ερμηνεύει τη συσσώρευση του φαρμάκου σε καταστάσεις παθολογικά μειωμένης νεφρικής λειτουργίας. Το παραπάνω επιβεβαιώθηκε και στην παρούσα μελέτη από τη στατιστικά σημαντική επίδραση της συμμεταβλητής Cockcroft - Gault eGFR στο τελικό μοντέλο, όπου μείωση της τιμής της οδηγεί σε μείωση της κάθαρσης της λεβετιρακετάμης και αύξηση των τιμών συγκέντρωσής της, δηλαδή συσσώρευση του φαρμάκου με μείωση της εκτιμώμενης νεφρικής λειτουργίας.

Η αξιολόγηση του τελικού μοντέλου κρίθηκε επαρκής και διεξήχθη επιτυχώς με την εξαγωγή διαγραμμάτων καλής προσαρμογής, ενώ επιβεβαιώθηκε και από τη σύγκλιση του αλγορίθμου SAEM έπειτα από κάθε επανάληψη, καθώς και τη στατιστική σύγκλιση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων στις ίδιες τιμές.

Οι έλεγχοι στατιστικής σημαντικότητας με εφαρμογή της δοκιμασίας χ^2 (Chi-square test) για την επαγωγή επιληπτικής δραστηριότητας μετά από προφυλακτική λήψη λεβετιρακετάμης κατέδειξαν τη συσχέτιση των δύο παρατηρήσεων ως στατιστικά μη σημαντική ($p = 0,442 > 0,05$), ενώ ομοίως στατιστικά μη σημαντική αποτελεί και η συσχέτιση της λήψης δόσης φόρτισης λεβετιρακετάμης και εμφάνισης επιληπτικής δραστηριότητας ($p = 0,506 > 0,05$). Η απουσία στατιστικής σημαντικότητας, αν και έρχεται σε πλήρη αντίθεση με τα θεωρητικώς αναμενόμενα αποτελέσματα, μπορεί να αποδοθεί στο μικρό μέγεθος του δείγματος ($N = 14$), το οποίο χαρακτηρίζεται ως μη αντιπροσωπευτικό για τη διερεύνηση των συγκεκριμένων καταστάσεων και το οποίο μπορεί να μην επαρκεί για την ανίχνευση στατιστικής σημαντικότητας ακόμη και με την εφαρμογή μη παραμετρικών στατιστικών δοκιμασιών.

Οι έλεγχοι στατιστικής σημαντικότητας με εφαρμογή ανάλυσης διακύμανσης κατά έναν παράγοντα (One-Way ANOVA) μεταξύ του APACHE II σκορ και της εμφάνισης επιληπτικής δραστηριότητας παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ($p = 0,034 < 0,05$), ενώ ομοίως στατιστικά σημαντική διαφορά υπήρξε μεταξύ του Cockcroft - Gault eGFR και της επαγωγής επιληπτικής δραστηριότητας ($p = 0,031 < 0,05$). Συγκεκριμένα, για την ομάδα παρατηρήσεων APACHE II σκορ - επιληπτική δραστηριότητα εντοπίστηκε

στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο μεταξύ των εθελοντών που δεν εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις (epileptic seizure: No) και αυτών που πιθανώς εμφάνισαν (epileptic seizure: Possible) ($p = 0,033 < 0,05$), όσο και μεταξύ αυτών που δεν εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις (epileptic seizure: No) με αυτών που σίγουρα εμφάνισαν (epileptic seizure: Yes) ($p = 0,027 < 0,05$). Επιπροσθέτως, για την ομάδα παρατηρήσεων Cockcroft-Gault eGFR - επιληπτική δραστηριότητα εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο μεταξύ των εθελοντών που δεν εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις (epileptic seizure: No) και αυτών που πιθανώς εμφάνισαν (epileptic seizure: Possible) ($p = 0,034 < 0,05$), όσο και μεταξύ αυτών που δεν εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις (epileptic seizure: No) με αυτών που σίγουρα εμφάνισαν (epileptic seizure: Yes) ($p = 0,022 < 0,05$).

Απόρροια των αποτελεσμάτων ελέγχου στατιστικής σημαντικότητας και της επίδρασης των συμμεταβλητών του μοντέλου στη φαινόμενη κάθαρση Cl του φαρμάκου, αποτελεί η ανάγκη προσαρμογής της δόσης IV χορηγούμενης λεβετιρακετάμης σε ασθενείς με υψηλές τιμές APACHE II σκορ εισαγωγής ή/και μειωμένη εκτιμώμενη νεφρική λειτουργία προς αποφυγή συσσώρευσης της λεβετιρακετάμης λόγω μειωμένης κάθαρσης του φαρμάκου και εμφάνισης δυνητικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Επιπλέον, αύξηση της χορηγούμενης δόσης οφείλει να πραγματοποιείται σε ασθενείς με αυξημένες τιμές eGFR και πιθανή εγκατάσταση πειραματικής υπερδιήθησης (ARC), όπου η μεταβολή των συγκεντρώσεων της λεβετιρακετάμης σε χαμηλά έως πιθανώς υποθεραπευτικά επίπεδα πιθανώς να σχετίζεται με την επαγωγή επιληπτικής δραστηριότητας. Τα παραπάνω συνάδουν με τα αποτελέσματα ποικίλων κλινικών μελετών της βιβλιογραφίας. ([22],[30],[43],[44],[51],[56],[58],[59],[62],[63],[64],[66],[68])

Η πλειονότητα των εθελοντών της μελέτης (13/14) έλαβε IV λεβετιρακετάμη σε δοσολογικό σχήμα δις ημερησίως και σε δόσεις είτε των 1000 mg είτε των 1500 mg, οι οποίες αξιολογούνται ως επαρκώς ικανοποιητικές. Προτείνεται, ωστόσο, η αύξηση της χορηγούμενης δόσης σε 1500 mg ή 2000 mg δις ημερησίως σε ασθενείς που παρουσιάζουν Cockcroft - Gault eGFR ≥ 120 mL/min/1,73m² και είναι υποψήφιοι για εγκατάσταση πειραματικής υπερδιήθησης (ARC), όπως παρουσιάζεται και σε βιβλιογραφικά δεδομένα ([30]) προσομοιώσεων Monte Carlo, προς αποφυγή υποθεραπευτικών συγκεντρώσεων.

Η παρούσα μελέτη χαρακτηρίζεται από ικανοποιητική δυναμική στην εύρεση πληθυσμιακού μοντέλου περιγραφής της κινητικής της λεβετιρακετάμης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, καθώς και στατιστικά σημαντικών συμμεταβλητών στη φαινόμενη κάθαρση Cl, η επίδραση των οποίων φέρει ιδιαίτερη κλινική σημασία. Προτείνεται, επομένως, η συνέχιση της μελέτης προς αύξηση του μεγέθους του δείγματος των εθελοντών, γεγονός που θα αυξήσει τη στατιστική ισχύ των δοκιμασιών με στόχο την εύρεση στατιστικά σημαντικών διαφορών σε σημεία που προς το παρόν φαίνονται να είναι στατιστικώς μη σημαντικά, ενώ η αύξηση του μεγέθους του δείγματος θα επιτρέψει και την ταυτόχρονη περαιτέρω επικύρωση της στατιστικής σημαντικότητας των συμμεταβλητών του μοντέλου ή την εύρεση νέων πιθανών συμμεταβλητών. Η συνέχιση της μελέτης προτείνεται, επίσης, με στόχο τη μελέτη της φαρμακοκινητικής σε περισσότερες πληθυσμιακές ομάδες, όπως η Ομάδα Β με σταθερή νεφρική λειτουργία και eGFR < 60 mL/min/1,73m² και η Ομάδα C με

υποκατάσταση νεφρικής λειτουργίας με εξωνεφρική κάθαρση (συνεχής ή διαλείπουσα), για την οποία τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι λίγα και μη επαρκή. Τέλος, προτείνεται η διεύρυνση των σημείων που μελετώνται με σκοπό την ένταξη σε αυτά των trough επιπέδων λεβετιρακετάμης μετά τη δόση φόρτισης, η σχέση δόσης φόρτισης και trough επιπέδων του φαρμάκου, καθώς και η σχέση των επιπέδων λεβετιρακετάμης με την εμφάνιση επιληπτικής δραστηριότητας.

ΕΝΟΤΗΤΑ V: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chaudhary UJ, Duncan JS, Lemieux L. A dialogue with historical concepts of epilepsy from the Babylonians to Hughlings Jackson: Persistent beliefs. *Epilepsy & Behavior*. 2011 Jun;21(2):109–14.
2. Gross RA. A brief history of epilepsy and its therapy in the western hemisphere. *Epilepsy Research*. 1992 Jul;12(2):65–74.
3. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. *Epilepsy & Behavior*. 2010 Jan;17(1):103–8.
4. Ali R, Connolly ID, Feroze AH, Awad AJ, Choudhri OA, Grant GA. Epilepsy: A Disruptive Force in History. *World Neurosurgery*. 2016 Jun;90:685–90.
5. Epilepsy: a public health imperative [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 22]. Available from: https://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/report_2019/en/
6. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522–30.
7. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475–82.
8. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512–21.
9. Harrison’s Manual of Medicine 19th Edition, Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo, McGraw-Hill Education, 2016. Section 14: Neurology, Chapter 181: Seizures and Epilepsy, p. 959
10. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515–23.
11. Pitkänen A, Lukasiuk K, Dudek FE, Staley KJ. Epileptogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Oct;5(10):a022822.
12. Staley K. Molecular mechanisms of epilepsy. *Nat Neurosci*. 2015 Mar;18(3):367–72.

- 13.** Zimmermann LL, Martin RM, Girgis F. Treatment options for posttraumatic epilepsy: Current Opinion in Neurology. 2017 Dec;30(6):580–6.
- 14.** Bakr A, Belli A. A systematic review of levetiracetam versus phenytoin in the prevention of late post-traumatic seizures and survey of UK neurosurgical prescribing practice of antiepileptic medication in acute traumatic brain injury. British Journal of Neurosurgery. 2018 May 4;32(3):237–44.
- 15.** Wilson CD, Burks JD, Rodgers RB, Evans RM, Bakare AA, Safavi-Abbasi S. Early and Late Posttraumatic Epilepsy in the Setting of Traumatic Brain Injury: A Meta-analysis and Review of Antiepileptic Management. World Neurosurgery. 2018 Feb;110:e901–6.
- 16.** Zhao L, Wu Y-P, Qi J-L, Liu Y-Q, Zhang K, Li W-L. Efficacy of levetiracetam compared with phenytoin in prevention of seizures in brain injured patients: A meta-analysis. Medicine. 2018 Nov;97(48):e13247.
- 17.** Harrison's Manual of Medicine 19th Edition, Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo, McGraw-Hill Education, 2016. Section 14: Neurology, Chapter 181: Seizures and Epilepsy, p. 967 - 968
- 18.** Liu G, Associates HVM. Epilepsy: Treatment Options. 2017;96(2):10.
- 19.** Rho JM, White HS. Brief history of anti-seizure drug development. Epilepsia Open. 2018 Dec;3(S2):114–9.
- 20.** Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs - best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2008 Jul;49(7):1239–76.
- 21.** Jacob S, Nair AB. An Updated Overview on Therapeutic Drug Monitoring of Recent Antiepileptic Drugs. Drugs R D. 2016 Dec;16(4):303–16.
- 22.** Patsalos PN. Clinical Pharmacokinetics of Levetiracetam: Clinical Pharmacokinetics. 2004;43(11):707–24.
- 23.** National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Levetiracetam, CID=5284583, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levetiracetam>
- 24.** Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2004 Jun 29;101(26):9861–6.
- 25.** DrugBank Online: Levetiracetam, Section: Pharmacology
- 26.** Abou-Khalil B. Levetiracetam in the treatment of epilepsy. NDT. 2008 Jun;507.

- 27.** Wright C, Downing J, Mungall D, Khan O, Williams A, Fonkem E, et al. Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics of Levetiracetam. *Front Neurol.* 2013;4.
- 28.** Toublanc N, Okagaki T, Boyce M, Chan R, Mugitani A, Watanabe S, et al. Pharmacokinetics of the antiepileptic drug levetiracetam in healthy Japanese and Caucasian volunteers following intravenous administration. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2015 Dec;40(4):461–9.
- 29.** Ramael S, Daoust A, Otoul C, Toublanc N, Troenaru M, Lu Z (Sarah), et al. Levetiracetam Intravenous Infusion: A Randomized, Placebo-controlled Safety and Pharmacokinetic Study. *Epilepsia.* 2006 Jul;47(7):1128–35.
- 30.** UpToDate[®] - Levetiracetam: Drug information
- 31.** Khor D, Wu J, Hong Q, Benjamin E, Xiao S, Inaba K, et al. Early Seizure Prophylaxis in Traumatic Brain Injuries Revisited: A Prospective Observational Study. *World J Surg.* 2018 Jun;42(6):1727–32.
- 32.** Perrenoud M, André P, Buclin T, Decosterd LA, Rossetti AO, Novy J. Levetiracetam circulating concentrations and response in status epilepticus. *Epilepsy & Behavior.* 2018 Nov;88:61–5.
- 33.** Trinka E, Dobesberger J. Review: New treatment options in status epilepticus: a critical review on intravenous levetiracetam. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009 Mar;2(2):79–91.
- 34.** French J, Edrich P, Cramer JA. A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Research.* 2001 Nov;47(1–2):77–90.
- 35.** Hanaya R, Arita K. The New Antiepileptic Drugs: Their Neuropharmacology and Clinical Indications. *Neurol Med Chir(Tokyo).* 2016;56(5):205–20.
- 36.** Aldaz A, Alzueta N, Viteri C. Influence Of Comedication On Levetiracetam Pharmacokinetics: Therapeutic Drug Monitoring. 2017 Nov;1.
- 37.** Toublanc N, Sargentini-Maier ML, Lacroix B, Jacqmin P, Stockis A. Retrospective Population Pharmacokinetic Analysis of Levetiracetam in Children and Adolescents with Epilepsy: Dosing Recommendations. *Clinical Pharmacokinetics.* 2008;47(5):333–41.
- 38.** Chhun S, Jullien V, Rey E, Dulac O, Chiron C, Pons G. Population pharmacokinetics of levetiracetam and dosing recommendation in children with epilepsy. *Epilepsia.* 2009 May;50(5):1150–7.
- 39.** Pellock JM, Glauser TA, Bebin EM, Fountain NB, Ritter FJ, Coupeze RM, Shields WD. Pharmacokinetic study of levetiracetam in children. *Epilepsia.* 2001;42:1574-1579

- 40.** Fountain NB, Conry JA, Rodriguez-Leyva I, Gutierrez-Moctezuma J, Salas E, Coupez R, Stockis A, Lu ZS. Prospective assessment of levetiracetam pharmacokinetics during dose escalation in 4- to 12-year-old children with partial-onset seizures on concomitant carbamazepine or valproate. *Epilepsy Res.* 2007;74:60-69.
- 41.** Glauser TA, Mitchell WG, Weinstock A, Bebin M, Chen D, Coupez R, Stockis A, Lu ZS. Pharmacokinetics of levetiracetam in infants and young children with epilepsy. *Epilepsia.* 2007;48:1117-1122.
- 42.** Snoeck E, Jacqmin P, Sargentini-Maier ML, Stockis A. Modeling and simulation of intravenous levetiracetam pharmacokinetic profiles in children to evaluate dose adaptation rules. *Epilepsy Res.* 2007;76:140-147.
- 43.** French J. Use of Levetiracetam in Special Populations. *Epilepsia.* 2001;42(4s):40-43.
- 44.** Jarvie D, Mahmoud SH. Therapeutic Drug Monitoring of Levetiracetam in Select Populations. *J Pharm Pharm Sci.* 2018 Aug 10;21(1s):149s–76s.
- 45.** Ito S, Yano I, Hashi S, Tsuda M, Sugimoto M, Yonezawa A, et al. Population Pharmacokinetic Modeling of Levetiracetam in Pediatric and Adult Patients With Epilepsy by Using Routinely Monitored Data: Therapeutic Drug Monitoring. 2016 Jun;38(3):371–8.
- 46.** Weinstock A, Ruiz M, Gerard D, Toublanc N, Stockis A, Farooq O, et al. Prospective open-label, single-arm, multicenter, safety, tolerability, and pharmacokinetic studies of intravenous levetiracetam in children with epilepsy. *J Child Neurol.* 2013;28:1423–9.
- 47.** Ng YT, Hastriker EV, Cardenas JF, Khoury EM, Chapman KE. Intravenous levetiracetam in children with seizures: a prospective safety study. *J Child Neurol.* 2010;25:551–5.
- 48.** Merhar SL, Schibler KR, Sherwin CM, Meinen-Derr J, Shi J, Balmakund T, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. *J Pediatr.* 2011;159:152–4.
- 49.** Hirsch LJ, Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Lee J, Chang JT, et al. Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability. *Epilepsia.* 2007;48(7):1351-9.
- 50.** Theitler J., Brik A., Shaniv D., Berkovitch M., Gandelman-Marton R. Antiepileptic Drug Treatment in Community-Dwelling Older Patients with Epilepsy: A Retrospective Observational Study of Old- Versus New-Generation Antiepileptic Drugs. *Drugs & aging.* 2017;34:479–487.
- 51.** Contin M, Mohamed S, Albani F, Riva R, Baruzzi A. Levetiracetam clinical pharmacokinetics in elderly and very elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2012;98(2-3):130-4.
- 52.** Sourbron J, Chan H, Wammes-van der Heijden EA, Klarenbeek P, Wijnen BFM, de Haan G-J, et al. Review on the relevance of therapeutic drug monitoring of levetiracetam. *Seizure.* 2018 Nov;62:131–5.

- 53.** Brockmüller J, Thomsen T, Wittstock M, Coupez R, Lochs H, Roots I. Pharmacokinetics of levetiracetam in patients with moderate to severe liver cirrhosis (Child-Pugh classes A, B, and C): characterization by dynamic liver function tests. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77:529-41.
- 54.** Baltez E, Coupez R. Levetiracetam dose adjustment for patients on hemodialysis [abstract]. *Epilepsia.* 2000;41 Suppl. 7:254
- 55.** Yamamoto J, Toublanc N, Kumagai Y, Stockis A. Levetiracetam pharmacokinetics in Japanese subjects with renal impairment. *Clin Drug Invest.* 2014;34(11):819-28.
- 56.** Vulliemoz S, Iwanowski P, Landis T, Jallon P. Levetiracetam accumulation in renal failure causing myoclonic encephalopathy with triphasic waves. *Seizure.* 2009 Jun;18(5):376–8.
- 57.** Mahmoud SH. Antiepileptic drug removal by continuous renal replacement therapy: A review of the literature. *Clin Drug Invest* 2017;37:7-23.
- 58.** Company-Albir MJ, Ruíz-Ramos J, Solana Altabella A, Marqués-Miñana MR, Vicent C, Poveda JL. Haemodialysis significantly reduces serum levetiracetam levels inducing epileptic seizures: Case report. *J Clin Pharm Ther.* 2017 Dec;42(6):774–5.
- 59.** Wieruszewski PM, Kashani KB, Rabinstein AA, Frazee E. Levetiracetam Pharmacokinetics in a Critically Ill Anephric Patient on Intermittent Hemodialysis. *Neurocrit Care.* 2018 Apr;28(2):243–6.
- 60.** Nolin TD, Aronoff GR, Fissell WH, Jain L, Madabushi R, Reynolds K, et al. Pharmacokinetic Assessment in Patients Receiving Continuous RRT: Perspectives from the Kidney Health Initiative. *CJASN.* 2015 Jan 7;10(1):159–64.
- 61.** New MA, Nei SD, Kashani KB, Rabinstein AA, Frazee EN. Levetiracetam Pharmacokinetics During Continuous Venovenous Hemofiltration and Acute Liver Dysfunction. *Neurocrit Care.* 2016;25:141-4
- 62.** Nei SD, Wittwer ED, Kashani KB, Frazee EN. Levetiracetam Pharmacokinetics in a Patient Receiving Continuous Venovenous Hemofiltration and Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pharmacotherapy.* 2015 Aug;35(8):e127–30.
- 63.** Van Matre ET, Mueller SW, Fish DN, MacLaren R, Cava LF, Neumann RT, et al. Levetiracetam Pharmacokinetics in a Patient with Intracranial Hemorrhage Undergoing Continuous Veno-Venous Hemofiltration. *Am J Case Rep.* 2017 Apr 27;18:458–62.
- 64.** Louie JM, Raphael KL, Barker B. Letter to the Editor - Levetiracetam Use With Continuous Renal Replacement Therapy: A Case Report. *Annals of Pharmacotherapy.* 2015;1-2.

- 65.** Uges JW, van Huizen MD, Engelsman J, Wilms EB, Touw DJ, Peeters E, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous levetiracetam infusion as add-on in status epilepticus. *Epilepsia*. 2009;50(3):415-21.
- 66.** Spencer DD, Jacobi J, Juenke JM, Fleck JD, Kays MB. Steady-State Pharmacokinetics of Intravenous Levetiracetam in Neurocritical Care Patients. *Pharmacotherapy*. 2011 Oct;31(10):934–41.
- 67.** Klein P, Herr D, Pearl PL, Natale J, Levine Z, Nogay C, et al. Results of Phase 2 Safety and Feasibility Study of Treatment With Levetiracetam for Prevention of Posttraumatic Epilepsy. *Arch Neurol* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2020 Apr 23];69(10).
- 68.** Cook AM, Arora S, Davis J, Pittman T. Augmented renal clearance of vancomycin and levetiracetam in a traumatic brain injury patient. *Neurocrit Care* 2013; 19:210-4.
- 69.** *Pharmacometrics: The Science of Quantitative Pharmacology*, Ene I. Ette & Paul J. Williams, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2007
- 70.** Ruiz-Garcia A, Bermejo M, Moss A, Casabo VG. Pharmacokinetics in drug discovery. *J Pharm Sci*. 2008 Feb;97(2):654-90.
- 71.** Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2012 Sep 26;1(9):e6.
- 72.** *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation*, Peter L. Bonate, 1st Edition, New York: Springer Science and Business Media, Inc., 2006
- 73.** Ette E, Williams P. Population Pharmacokinetics I: Background, Concepts, and Models. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004 Nov;38(10):1702-6
- 74.** Mould DR, Upton RN. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development—Part 2: Introduction to Pharmacokinetic Modeling Methods. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology* (2013) 2, e38
- 75.** Karatza E, Markantonis SL, Savvidou A, Verentzioti A, Siatouni A, Alexoudi A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of levetiracetam: investigation of factors affecting the clinical outcome. *Xenobiotica*. 2020 Sep 1;50(9):1090–100.
- 76.** Pigeolet E, Jacqmin P, Sargentini-Maier M-L, Stockis A. Population Pharmacokinetics of Levetiracetam in Japanese and Western Adults: Clinical Pharmacokinetics. 2007;46(6):503–12.