

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ

HNS GUIDELINES

GUIDELINES ON THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF EPILEPSY

Abstract

Abstract not available (article in greek).

Επιληψία είναι μία νόσος με πολλαπλά αίτια και η διάγνωση τίθεται όταν ο ασθενής εμφανίσει δύο επεισόδια μη προκλητών επιληπτικών κρίσεων ή ένα επεισόδιο αλληλά ο θεράπων ιατρός κρίνει ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης δεύτερου επεισοδίου (ύπαρξη δομικής βλάβης, παθολογικό ΗΕΓράφημα ή συγκεκριμένο σύνδρομο).

Η φαρμακευτική αντιεπιληπτική θεραπεία στοχεύει στην διακοπή ή ελάττωση των κρίσεων χωρίς παρενέργειες ή με το μικρότερο ποσοστό παρενεργειών. Επομένως για την επιλογή του κατάλληλου φαρμάκου εκτός από την αποτελεσματικότητα έναντι των τύπων των κρίσεων που εμφανίζει ο ασθενής ή έναντι του συγκεκριμένου επιληπτικού συνδρόμου αξιολογούνται και άλλοι παράγοντες (παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή: ηλικία, φύλο, αναπαραγωγική ηλικία, συν-νοσηρότητα και συγχρηγούμενα φάρμακα καθώς και παράγοντες που σχετίζονται με τα ΑΕΦφαρμακοκινητική, ανοχή και ασφάλεια, φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις, ευκολία χρήσης και ταχύτητα επίτευξης θεραπευτικού αποτελέσματος, συμμόρφωση του ασθενούς).

Η διεθνής πρακτική για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της επιληψίας έχει αποκρυσταλλωθεί σε μία σειρά κατευθυντήριων οδηγιών που έχουν εκδώσει θεσμικά όργανα και περιλαμβάνονται στις δημοσιεύσεις 1-3.

Στη συνέχεια τα εν λόγω ΑΕΦ αξιολογήθηκαν με βάση το επίπεδο τεκμηρίωσης όπως προκύπτει από τις κατευθυντήριες οδηγίες της ILAE (Glauser et al, 2013) και κατατάχθηκαν στις εξής κατηγορίες: Α' εκλογής, εναλλακτικής Α' εκλογής (όταν παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή ή το ΑΕΦ αποτρέπουν τη χορήγηση του Α' εκλογής φαρμάκου) και Β' εκλογής (φάρμακα με χαμηλό επίπεδο τεκμηρίωσης).

Βάσει αυτών και συνεκτιμώντας και πρόσφατες κλινικές μελέτες προτείνονται οι οδηγίες για ενήλικες ασθενείς με επιληψία ανάλογα με τον τύπο των κρίσεων:

Σχόλια

Οι **παρενέργειες** των φαρμάκων και οι **αλληλεπιδράσεις** τους θέτουν **περιορισμούς** στη χρήση. Η **καρβαμαζεπίνη, η φαινυτοίνη, το βαλπροϊκό και η οξκαρβαζεπίνη** θα πρέπει να αποφεύγονται επί **ηπατικής** νόσου. Η **λεβετιρασετάμη** επί **κατάθλιψης, η τοπιραμάτη** επί **νεφρολιθίασης**. Επίσης η **καρβαζεπίνη και οξκαρβαζεπίνη** να αποφεύγονται επί **υπονατριαιμίας** ή σε συγχρόνηση με άλλα φάρμακα που επιδρούν **στο Νάτριο** (π.χ. διουρητικά αγκύλης).

Προσοχή στις αλληλεπιδράσεις αφού το βαλπροϊκό είναι αναστολέας ηπατικών ενζύμων, η **καρβαμαζεπίνη, φαινυτοίνη, οξκαρβαζεπίνη** είναι επαγωγείς ηπατικών ενζύμων, ενώ η λεβετιρασετάμη στερείται πρακτικά αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα. Μειωμένες αλληλεπιδράσεις έχει και η τοπιραμάτη.

Επίσης προσοχή για αποφυγή πολυφαρμακίας σε εγκυμονούσες γυναίκες διότι αυξάνει ο κίνδυνος εμφάνισης συγγενών διαμαρτιών στο έμβρυο.

Τέλος σε χρήση παραμένει και η **φαινοβαρβιτάλη** αλλά λόγω των κατασταλτικών ιδιοτήτων της δεν μπορεί να επιλεγεί ως πρώτη μονοθεραπεία για τις εστιακές κρίσεις.

Αν ο ασθενής είναι **απαθλαγμένος κρίσεων και χωρίς παρενέργειες** δεν πρέπει να αλλάξει η αντιεπιληπτική αγωγή από ένα φάρμακο σε άλλο.

Αν η πρώτη χορηγηθείσα μονοθεραπεία σε κλινικά

Πίνακας 1: Αντιεπιληπτικά Φάρμακα για την αντιμετώπιση των Γενικευμένων Επιληπτικών Κρίσεων

	Α' εκλογής ΑΕΦ	Εναλλακτικό Α' εκλογής ΑΕΦ	Β' εκλογής ΑΕΦ	Σχόλια
Πρωτοπαθώς Γενικευμένες Τονικο-κλιονικές κρίσεις	Βαλπροϊκό	Λαμοτριγίνη, Τοπιραμάτη, Λεβετιρασετάμη	Καρβαμαζεπίνη, Οξκαρβαζεπίνη, Φαινυτοΐνη Φαινοβαρβιτάλη Κλομπαζάμη, Γκαμπαπεντίνη	Η αυξημένη τερατογόνος επίδραση του βαλπροϊκού συγκριτικά με τη λαμοτριγίνη και τη λεβετιρασετάμη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Η απολεσματικότητα της λαμοτριγίνης έχει τεκμηριωθεί κύρια έναντι των πρωτοπαθώς γενικευμένων T-K κρίσεων, των αφαιρέσεων και των ατονικών κρίσεων του συνδρόμου Lennox-Gastaut. Η λαμοτριγίνη μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει μυοκλιονικές κρίσεις.
Αφαιρέσεις	Βαλπροϊκό	Αιθουσουξιμίδη, Λαμοτριγίνη,	Κλομπαζάμη, Κλοναζεπάμη, Τοπιραμάτη, Λεβετιρασετάμη, Ζονισαμίδη	Η αποτελεσματικότητα της λεβετιρασετάμης έχει τεκμηριωθεί κύρια έναντι των πρωτοπαθώς γενικευμένων T-K κρίσεων και μυοκλιονικών κρίσεων. Η αποτελεσματικότητά της έναντι των τονικών και ατονικών κρίσεων δεν έχει τεκμηριωθεί.
Μυοκλιονικές κρίσεις	Βαλπροϊκό	Τοπιραμάτη, Λεβετιρασετάμη	Κλοναζεπάμη, Κλομπαζάμη, Ζονισαμίδη	Η αποτελεσματικότητα της τοπιραμάτης έχει κύρια τεκμηριωθεί έναντι των πρωτοπαθώς γενικευμένων T-K κρίσεων και των ατονικών κρίσεων που σχετίζονται με το σύνδρομο Lennox-Gastaut. Η αποτελεσματικότητά της έναντι των αφαιρέσεων δεν έχει τεκμηριωθεί. Η τοπιραμάτη έχει λιγότερο ευνοϊκό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών συγκριτικά με τη λεβετιρασετάμη και το βαλπροϊκό.
Σύνδρομο Lennox-Gastaut	Βαλπροϊκό	Λαμοτριγίνη	Τοπιραμάτη, Ρουφιναμίδη	Η αποτελεσματικότητα της τοπιραμάτης έχει κύρια τεκμηριωθεί έναντι των πρωτοπαθώς γενικευμένων T-K κρίσεων και των ατονικών κρίσεων που σχετίζονται με το σύνδρομο Lennox-Gastaut. Η αποτελεσματικότητά της έναντι των αφαιρέσεων δεν έχει τεκμηριωθεί. Η τοπιραμάτη έχει λιγότερο ευνοϊκό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών συγκριτικά με τη λεβετιρασετάμη και το βαλπροϊκό. Σε περίπτωση συνύπαρξης πρωτοπαθώς γενικευμένων T-K κρίσεων με αφαιρέσεις ή μυοκλιονικές κρίσεις πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση καρβαμαζεπίνης, οξκαρβαζεπίνης, γκαμπαπεντίνης και φαινυτοΐνης.

* Στα πλαίσια συνδυασμένης θεραπείας είναι δυνατό να προστεθούν εναλλακτικά φάρμακα Α' εκλογής ή να χρησιμοποιηθούν συνδυασμοί με φάρμακα Β' εκλογής.

μέγιστη ανεκτή δόση δεν επιφέρει το κλινικά επιθυμητό αποτέλεσμα τότε επιχειρείται **αλλαγή μονοθεραπείας** ή χορήγηση **συνδυασμού** δύο φαρμάκων. Αν και αυτό δεν αποδώσει τότε μπορούν να επιχειρηθούν συνδυασμοί περισσότερων αντιεπιληπτικών με πολύ μικρή όμως πιθανότητα να είναι αποτελεσματικοί.

Για την εναλλακτική μονοθεραπεία ισχύει ότι και για την πρώτη μονοθεραπεία.

Για την συνδυασμένη αγωγή ως δεύτερη επιλογή χρησιμοποιούνται τα φάρμακα που ήδη αναφέρθηκαν για μονοθεραπεία σε συνδυασμούς μεταξύ τους αλληλά και σε συνδυασμούς με τα φάρμακα που είναι για συνδυασμένη θεραπεία.

Η **βιγκαματρίνη** να φυλάσσεται για χρήση μόνο σε ειδικές περιπτώσεις και μόνο αν είναι δυνατή η τακτική παρακολούθηση των οπτικών πεδίων. Θα πρέπει να **ελέγχονται τα οπτικά πεδία** πριν την έναρξη της αγωγής, και κατόπιν κάθε εξάμηνο. Το φάρμακο να διακόπτεται όταν παρατηρηθεί συγκεντρική στένωση των οπτικών πεδίων.

Η γκαμπαπεντίνη, η πρεγκαμπαλίνη, και η λακοσαμίδη έχουν γραμμική φαρμακοκινητική και στερούνται αλληλεπιδράσεων.

Η γκαμπαπεντίνη και η πρεγκαμπαλίνη θα πρέπει να αποφεύγονται σε περιπτώσεις που συνυπάρχει διαβήτης, παχυσαρκία, φλεβική ανεπάρκεια. Η λακοσαμίδη σε περιπτώσεις κοιλιοκοιλιακού αποκλεισμού άνω του β' βαθμού.

Η **φελιπαμάτη** αποτελεί φάρμακο για ελάχιστες ιδιαίτερα ανθεκτικές και ανεγχείρητες επιληψίες. Θα πρέπει να έχουν δοκιμασθεί όλα τα κυκλοφορούντα στην Ελλάδα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Ενδέχεται να επιφέρει βαριά **ηπατική βλάβη** ή θανατηφόρο **αιμολυτική** αναιμία. Απαιτείται η έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς ή των φροντιστών του ότι ενημερώθηκαν για αυτό το ενδεχόμενο και το φάρμακο θα πρέπει να εισαχθεί από το εξωτερικό.

Η **περαμπαπεντίνη** δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα και μπορεί να εισαχθεί από το εξωτερικό μόνον όταν έχουν δοκιμασθεί όλα τα κυκλοφορούντα στην Ελλάδα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

Επισημαίνεται ότι οι οδηγίες θα πρέπει υφίστανται τροποποιήσεις ανάλογα με τα αποτελέσματα των νέων κλινικών μελετών και της έκδοσης έγκρισης νέων ενδείξεων των ΑΕΦ (π.χ. έγκριση της Λακοζαμίδης για μονοθεραπεία στις εστιακές επιληπτικές κρίσεις).

Πίνακας 2: Αντιεπιληπτικά Φάρμακα για την αντιμετώπιση των Εστιακών Επιληπτικών Κρίσεων

A εκλογής ΑΕΦ	Εναλλακτικά A εκλογής ΑΕΦ	B εκλογής ΑΕΦ	Μόνο για συνδυασμένη θεραπεία
Καρβαμαζεπίνη Φαινυτοΐνη Λαμοτριγίνη (ηλικιωμένοι, συνύπαρξη κατάθλιψης ή διαταραχής συμπεριφοράς)	Οξκαρβαζεπίνη Λεβετιρασετάμη Τοπιραμάτη (συνύπαρξη παχυσαρκίας, διαβήτη, ιδιοπαθούς τρόμου) Ζονισαμίδη (ίδιες ενδείξεις με τοπιραμάτη) Εσθλικαρβαζεπίνη (δυσανεξία στα φάρμακα A επιληψίας, καλή ανταπόκριση στην Οξκαρβαζεπίνη αλλά εμφάνιση υπονατριαιμίας)	Βαλπροϊκό	Γκαμπαπεντίνη Προγκαμπαλίνη Λακοσαμίδη Τιαγκαμπίνη Βιγκαματρίνη

Μετά την αποτυχία δύο σωστά επιλεγμένων και κατάλληλα χρησιμοποιηθέντων φαρμάκων για μονοθεραπεία και τουλάχιστον ενός συνδυασμού αντιεπιληπτικών ο θεράπων θα πρέπει:

1. να επανεξετάξει την διάγνωση της επιληψίας αφού η πιθανότητα λανθασμένης διάγνωσης φθάνει το 20-25% αυτών των ασθενών. Η παραπομπή σε Κέντρα Επιληψίας -που θα καθορίσει η Πολιτεία- θα ήταν σκόπιμη προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση με μακράς διάρκειας βιντεο-ΗΕΓ.
2. να συζητά το ενδεχόμενο επεμβατικών θεραπειών και να αποστέλλει τον ασθενή σε ειδικευμένα Κέντρα Επιληψίας -που η Πολιτεία οφείλει να καθορίσει- ώστε να εξετάζεται το κατά πόσον αποτελούν χειρουργικούς υποψήφιους.

*Σύνταξη - Επιμέλεια - Διορθώσεις:
Χ. Πιπερίδου, Σ. Γκατζώνης, Β. Κιμισκίδης*

Σχετικές δημοσιεύσεις

1. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, Mattson R, French JA, Perucca E, Tomson T; ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013 ;54(3):551-63.
2. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004; 45: 401–09.
3. National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. 2013. NICE clinical guideline 137 guidance.nice.org.uk/cg137.