

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΛΗΨΙΑ - ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗ 2015

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ - ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗ 2015

Συνεργασία της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας με τον Πανελλήνιο Επιστημονικό Σύλλογο κατά της Επιληψίας και την Ελληνική Παιδονευρολογική Εταιρεία

GUIDELINES - UPDATED 2015

GUIDELINES ON THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF EPILEPSY - UPDATED 2015

Hellenic Neurological Society in collaboration with the Greek League against Epilepsy and the Hellenic Paediatric Neurology Association

Abstract

Abstract not available (article in greek).

Η Επιληψία είναι μία συχνή νόσος του εγκεφάλου της οποίας η διάγνωση τίθεται όταν υπάρχουν μία από τις παρακάτω καταστάσεις:

1. Τουλάχιστον δύο μη προκλητές (ή αντανakλαστικές) επιληπτικές κρίσεις με μεσοδιάστημα >24 ωρών.
2. Μία μη προκλητή (ή αντανakλαστική) επιληπτική κρίση αλλα ο θεράπων ιατρός κρίνει ότι υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης δεύτερου επεισοδίου ίδιος με την 1^η περίπτωση (>60%).
3. Έχει τεθεί η διάγνωση συγκεκριμένου επιληπτικού συνδρόμου.

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 συγχορηγούμενα φάρμακα καθώς και παράγοντες που σχετίζονται με τα ΑΕΦ: φαρμακοκινητική, 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.

Για τις ανάγκες διαμόρφωσης κατευθυντήριων οδηγιών, τα κυκλοφορούντα στην Ελλάδα 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), που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία ή αποκλειστικά ως συμπληρωματική θεραπεία.

Βάσει αυτών και συνεκτιμώντας και πρόσφατες κλινικές μελέτες προτείνονται οι Θεραπευτικές οδηγίες για ασθενείς με επιληψία ανάλογα με τον τύπο των κρίσεων. Επίσης προτείνονται θεραπευτικές οδηγίες για συγκεκριμένα επιληπτικά σύνδρομα για τα οποία έχουν γίνει μελέτες και υπάρχουν οδηγίες στην βιβλιογραφία.

Πίνακας I. Αντιεπιληπτικά Φάρμακα για την αντιμετώπιση της Γενικευμένης Επιληψίας*

	Α' εκλογής ΑΕΦ	Εναλλακτικό Α' εκλογής ΑΕΦ	Β' εκλογής ΑΕΦ	Σχόλια
Πρωτοπαθώς Γενικευμένες Τονικο-κλιονικές κρίσεις (ΓΤ-Κ)	Βαλπροϊκό	Λαμοτριγίνη, Τοπιραμάτη, Λεβετιρασετάμη	Καρβαμαζεπίνη, Οξκαρβαζεπίνη, Φαινυτοίνη Κλομπαζάμη** Γκαμπαπεντίνη** Περαμπαυερίλη**	Η αυξημένη τερατογόνος επίδραση του <i>βαλπροϊκού</i> συγκριτικά με τη λαμοτριγίνη και τη λεβετιρασετάμη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Η αποτελεσματικότητα της <i>λαμοτριγίνης</i> 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 μυοκλονικές κρίσεις.
Αφαιρέσεις	Βαλπροϊκό Αιθοσουξιμίδη	Λαμοτριγίνη	Κλομπαζάμη** Κλοναζεπάμη** Τοπιραμάτη** Λεβετιρασετάμη** Ζονισαμίδη**	Η αποτελεσματικότητα της <i>λεβετιρασετάμης</i> έχει τεκμηριωθεί κύρια έναντι των πρωτοπαθώς γενικευμένων T-K κρίσεων και μυοκλονικών κρίσεων. Η αποτελεσματικότητά της έναντι των τονικών και ατονικών κρίσεων δεν έχει τεκμηριωθεί.
Μυοκλονικές κρίσεις	Βαλπροϊκό	Τοπιραμάτη, Λεβετιρασετάμη	Κλοναζεπάμη** Κλομπαζάμη** Ζονισαμίδη**	Η αποτελεσματικότητά της έναντι των τονικών και ατονικών κρίσεων δεν έχει τεκμηριωθεί.
Σύνδρομο Lennox-Gastaut	Βαλπροϊκό	Λαμοτριγίνη	Τοπιραμάτη Ρουφιναμίδη** Κλοναζεπάμη** Κλομπαζάμη** Ζονισαμίδη** Λεβετιρασετάμη**	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 μυοκλονικές κρίσεις πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση <i>καρβαμαζεπίνης, οξκαρβαζεπίνης, γκαμπαπεντίνης και φαινυτοίνης</i> .
Παρατεταμένες ή επαναληπτικές ΓΤ-Κ κρίσεις στη κοινότητα	Μιδαζολάμη ενδοπαραϊακά Διαζεπάμη από του ορθού			

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

** Μόνο για συνδυασμένη θεραπεία.

Πίνακας II. Αντιεπιληπτικά Φάρμακα για την αντιμετώπιση της Εστιακής Επιληψίας

Α εκλογής ΑΕΦ	Εναλλακτικά Α εκλογής ΑΕΦ	Β εκλογής ΑΕΦ (μόνο για συνδυασμένη θεραπεία)
Καρβαμαζεπίνη Οξκαρβαζεπίνη Λεβετιρασετάμη Λαμοτριγίνη* Γκαμπαπεντίνη** Ζονισαμίδη	Τοπιραμάτη (συνύπαρξη παχυσαρκίας, διαβήτη, ιδιοπαθούς τρόμου) Βαλπροϊκό (αυξημένη τερατογόνος επίδραση)	Γκαμπαπεντίνη Εσλικαρβαζεπίνη Λακοζαμίδη Προγκαμπαλίνη Τιαγκαμπίνη Βιγκαμπατρίνη Περαμπαυερίλη

* Ηλικιωμένοι, συνύπαρξη κατάθλιψης ή διαταραχή συμπεριφοράς.

** Μόνο ηλικιωμένοι.

Σχόλια

Οι παρενέργειες των φαρμάκων και οι αλληλεπιδράσεις τους θέτουν περιορισμούς στη χρήση.

Η καρβαμαζεπίνη, η φαινυτοΐνη, 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 πρέπει να αποφεύγονται επί

υπονατριάμις ή σε συγχρόνηση με άλλα φάρμακα που επιδρούν στο Νάτριο (πχ διουρητικά αγκύλης).

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

Πίνακας III. Παιδιατρικά επιληπτικά σύνδρομα

ΣΥΝΔΡΟΜΟ	Α' ΕΚΛΟΓΗΣ ΑΕΦ	ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΑ Α' ΕΚΛΟΓΗΣ ΑΕΦ	Β' ΕΚΛΟΓΗΣ ΑΕΦ	ΣΧΟΛΙΑ
ΝΕΟΓΝΑ	Φαινοβαρβιτάλη	Λεβετιρασετάμη Φαινυτοΐνη	Τοπιραμάτη* Οξεία χορήγηση Μιδαζολάμη Κλιοναζεπάμη Λοραζεπάμη Διαζεπάμη Λιδοκαΐνη	Δυσκολία στη διάγνωση. Να αποκλεισθεί υποκείμενη νόσος/ διαταραχή Αναγκαίο το βίντεο-ΗΕΓ, για αναγνώριση υποκλινικών κρίσεων.
ΣΥΝΔΡΟΜΟ WEST	Κορτικοτροπίνη Βιγκαμπατρίνη	Πρεδνιζόνη	Βαλπροϊκό Τοπιραμάτη* Πυριδοξίνη Κετογονική δίαιτα	Βιγκαμπατρίνη, συνιστάται στην Οζώδη Σκλήρυνση, ως 1 ^{ης} επιλογής. Κορτικοτροπίνη θεωρείται ως 1 ^{ης} επιλογής για ιδιοπαθές Σ. WEST
ΣΥΝΔΡΟΜΟ DRAVET	Βαλπροϊκό	Στιριπεντόλη* Τοπιραμάτη* Κλιοναζεπάμη*	Κετογονική δίαιτα	Επιδείνωση κρίσεων: Καρβαμαζεπίνη Οξκαρβαζεπίνη Λαμοτριγίνη Βιγκαμπατρίνη
ΣΥΝΔΡΟΜΟ LKS-CSWS	Βαλπροϊκό	Εθοσοουξιμίδη* Βενζοδιαζεπίνες* Στεροειδή Πρεδνιζόνη Μεθυλπρεδνιζόνη Κορτικοτροπίνη	Σουλθειάμη Λεβετιρασετάμη	Επιδείνωση κρίσεων: Καρβαμαζεπίνη Οξκαρβαζεπίνη Φαινοβαρβιτάλη Φαινυτοΐνη Σε επίμονες περιπτώσεις: Κετογονική δίαιτα Ανοσοσφαιρίνη γ
ΆΛΛΕΣ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΕΣ	Βαλπροϊκό	Εθοσοουξιμίδη* Βενζοδιαζεπίνες* Στεροειδή	Λεβετιρασετάμη Τοπιραμάτη*	Σε επίμονες περιπτώσεις: Κετογονική δίαιτα Ανοσοσφαιρίνη γ

ΣΥΝΔΡΟΜΟ	Α' ΕΚΛΟΓΗΣ ΑΕΦ	ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΑ Α' ΕΚΛΟΓΗΣ ΑΕΦ	Β' ΕΚΛΟΓΗΣ ΑΕΦ	ΣΧΟΛΙΑ
ΚΑΛΟΗΘΗ ΕΣΤΙΑΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ				Μπορεί να μη δοθεί φαρμακευτική αγωγή. Εξαρτάται από την συχνότητα των κρίσεων. Η οξκαρβαζεπίνη συχνά προτιμάται της καρβαμαζεπίνης έναντι της καρβαμαζεπίνης, λόγω καλύτερης βιοδιαθεσιμότητας στα παιδιά. Σε όλα τα καλοήθη σύνδρομα, εξειδικευμένοι ιατροί μπορεί να χρησιμοποιήσουν άλλα φάρμακα, επί ενδείξεων, όπως: Λακοσαμίδη Εσλικαρβαζεπίνη Πρεγκαμπαλίνη Ζονισαμίδη Βιγκαμπατρίνη
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΠΟΥΛΟΥ	Καρβαμαζεπίνη Βαλπροϊκό Λεβετιρασετάμη		Κλοβαζάμη* Κλιοναζεπάμη*	
ΚΑΛΟΗΘΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗ ΕΠΙΛΗΨΙΑ ΜΕ ΚΕΝΤΡΟ-ΚΡΟΤΑΦΙΚΕΣ ΑΙΧΜΕΣ	Καρβαμαζεπίνη Βαλπροϊκό	Λεβετιρασετάμη Οξκαρβαζεπίνη Λαμοτριγίνη	Σουλθειάμη Γκαμπαπεντίνη Κλοβαζάμη*	Επιδείνωση (unmasking) κρίσεων: Καρβαμαζεπίνη Οξκαρβαζεπίνη
ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΙΝΙΑΚΗ ΕΠΙΛΗΨΙΑ ΤΥΠΟΥ GASTAUT	Καρβαμαζεπίνη Οξκαρβαζεπίνη Λεβετιρασετάμη	Λαμοτριγίνη Βαλπροϊκό Τοπιραμάτη		
ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΟΙ Ή ΕΠΑΝΑΛΗΠΤΙΚΟΙ ΣΠΑΣΜΟΙ ΣΤΗ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ	Διαζεπάμη από του ορθού. Μιδαζολάμη ενδοπαρειακά			

* Συμπληρωματική αγωγή (add-on).

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

Τέλος σε χρήση παραμένει και η φαινοβαρβιτάλη αλλά λόγω των κατασταθμικών ιδιοτήτων της δεν

μπορεί να επιλεγεί ως πρώτη μονοθεραπεία για τις εστιακές κρίσεις.

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

Αν η πρώτη χορηγηθείσα μονοθεραπεία σε κλινικά 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. Δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν τον καλύτερο συνδυασμό δύο ΑΕΦ όμως υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι ο συνδυασμός φαρμάκων με διαφορετικό μηχανισμό δράσης εκ των οποίων το ένα να είναι αναστολέας των ιόντων Νατρίου έχει καλύτερα αποτελέσματα.

Η βιγκαμπατρίνη συνιστάται 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 προγκαμπαλίνη, και η λακοσαμίδη έχουν γραμμική φαρμακοκινητική και στερούνται αλληλεπιδράσεων.

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

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

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).

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

1) Να επανεξετάζει την διάγνωση της επιληψίας αφού η πιθανότητα λανθασμένης διάγνωσης φθάνει το 20-25% αυτών των ασθενών. Η παραπομπή σε Κέντρα Επιληψίας θα ήταν σκόπιμη προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση με μακράς διάρκειας βίντεο-ΗΕΓ.

2) Να συζητά το ενδεχόμενο επεμβατικών θεραπειών και να αποστέλλει τον ασθενή σε ειδικευμένα Κέντρα χειρουργικής της Επιληψίας ώστε να εξετάζεται το κατά πόσον αποτελούν χειρουργικούς υποψήφιους.

Βιβλιογραφία

1. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, Mattson R, French JA, Perucca E, Tomson T; ILAE Subcommission 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 137guidance.nice.org.uk/cg137.
4. Lennox-Gastaut Syndrome Treatment & Management. Koshi A Cherian et al. *Medscape* Feb 23, 2015 5).
5. Combining antiepileptic drugs-rational polytherapy? Brodie MJ, Sills GJ. *Seizure*. 2011
6. WHO/ILAE/GCAE/OASI Department of Mental Reyardation. Quidlines on Neonatal Seizures. World Health Organization 2011.