

Οδηγίες για την Φαρμακευτική Θεραπεία της επιληψίας

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

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

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), 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 Ι. Αντιεπιληπτικά Φάρμακα για την αντιμετώπιση της Γενικευμένης Επιληψίας*				
	Α' εκλογής ΑΕΦ	Εναλλακτικό Α' εκλογής ΑΕΦ	Β' εκλογής ΑΕΦ	Σχόλια
Πρωτοπαθώς Γενικευμένες Τονικο- κλονικές κρίσεις	Βαλπροϊκό	Λαμοτριγίνη, Τοπιραμάτη, Λεβετιρασετάμη	Καρβαμαζεπίνη, Οξκαρβαζεπίνη, Φαινυτοΐνη Φαινοβαρβιτάλη Κλομπαζάμη**, Γκαμπαπεντίνη**, Περαμπανέλη**, Εσλικαρβαζεπίνη**	Η αυξημένη τερατογόνος επίδραση του βαλπροϊκού συγκριτικά με τη λαμοτριγίνη και τη λεβετιρασετάμη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν 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 μυοκλονικές κρίσεις.
Αφαιρέσεις	Βαλπροϊκό Αιθοσουξιμίδη	, Λαμοτριγίνη,	Κλομπαζάμη, Κλοναζεπάμη, Τοπιραμάτη, Λεβετιρασετάμη, Ζονισαμίδη	Η αποτελεσματικότητα της λεβετιρασετάμης 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 αποτελεσματικότητα της τοπιραμάτης έχει κύρια τεκμηριωθεί έναντι των πρωτοπαθώς γενικευμένων
Σύνδρομο Lennox-	Βαλπροϊκό	Λαμοτριγίνη		Η αποτελεσματικότητα της τοπιραμάτης έχει κύρια τεκμηριωθεί έναντι των πρωτοπαθώς γενικευμένων

Gastaut			<p>Τοπιραμάτη, Ρουφιναμίδη, Κλοναζεπάμη Κλομπαζάμη Ζονισαμίδη Λεβετιρασετάμη</p>	<p>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.</p> <p>Σε περίπτωση συνύπαρξης πρωτοπαθώς γενικευμένων T-K κρίσεων με αφαιρέσεις ή μυοκλονικές κρίσεις πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση καρβαμαζεπίνης, οξκαρβαζεπίνης, γκαμπαπεντίνης και φαινυτοίνης</p>
<p>* Στα πλαίσια συνδυασμένης θεραπείας είναι δυνατό να προστεθούν εναλλακτικά φάρμακα Α' εκλογής ή να χρησιμοποιηθούν συνδυασμοί με φάρμακα Β' εκλογής ** Μόνο για συνδυασμένη θεραπεία</p>				

Πίνακας II. Αντιεπιληπτικά Φάρμακα για την αντιμετώπιση της Εστιακής Επιληψία

Α εκλογής ΑΕΦ	Εναλλακτικά Α εκλογής ΑΕΦ	Β εκλογής ΑΕΦ (μόνο για συνδυασμένη θεραπεία)
---------------	---------------------------	---

<p>Καρβαμαζεπίνη Οξκαρβαμαζεπίνη Λεβετιρασετάμη Λαμοτριγίνη* Γκαμπαπεντίνη** Ζονισαμίδη</p> <p>*ηλικιωμένοι, συνύπαρξη κατάθλιψης ή διαταραχή συμπεριφοράς **μόνο ηλικιωμένοι</p>	<p>Τοπιραμάτη (συνύπαρξη παχυσαρκίας, διαβήτη, ιδιοπαθούς τρόμου) Βαλπροϊκό</p>	<p>Γκαμπαπεντίνη Προγκαμπαλίνη Λακοζαμίδη Τιαγκαμπίνη Βιγκαμπατρίνη Εσλικαρβαζεπίνη Περαμπανέλη</p>
---	--	---

Σχόλια:

Οι **περενέργειες** 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 να αποφεύγονται επί **υπονατριαιμίας** ή σε συγχορήγηση με άλλα φάρμακα που επιδρούν **στο Νάτριο** (πχ διουρητικά αγκύλης).

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.

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 **απαλλαγμένος κρίσεων και χωρίς παρενέργειες** δεν πρέπει να αλλάζει 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 αλλά και σε συνδυασμούς με τα φάρμακα που είναι για συνδυασμένη θεραπεία.

Η **βιγκαμπατρίνη** 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 προγκαμπαλίνη, 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 **φελμπαμάτη** 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 **απλαστική** 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 **περαμπανέλη** δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα και μπορεί να εισαχθεί από 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)

Μετά την αποτυχία δύο σωστά επιλεγμένων και κατάλληλα χρησιμοποιηθέντων φαρμάκων για μονοθεραπεία και τουλάχιστον ενός συνδυασμού αντιεπιληπτικών ο θεραπόντων 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 -που θα καθορίσει η Πολιτεία - 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 Επιληψίας -που η Πολιτεία οφείλει να καθορίσει -ώστε να εξετάζεται το κατά πόσον αποτελούν χειρουργικούς υποψήφιους.

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΑ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ				
ΣΥΝΔΡΟΜΟ	Α' ΕΚΛΟΓΗΣ ΑΕΦ	ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΑ Α' ΕΚΛΟΓΗΣ ΑΕΦ	Β' ΕΚΛΟΓΗΣ ΑΕΦ	ΣΧΟΛΙΑ
ΝΕΟΓΝΑ	Φαινοβαρβιτάλη	Λεβετιρασετάμη Φαινουτοΐνη	Τοπιραμάτη* <u>Οξεία χορήγηση</u> Μιδαζολάμη Κλοναζεπάμη	Δυσκολία στη διάγνωση. Αναγκαίο το βίντεο-ΗΕΓ, για αναγνώριση υποκλινικών κρίσεων.

			Λοραζεπάμη Διαζεπάμη Λιδοκαΐνη	
ΣΥΝΔΡΟΜΟ WEST	Κορτικοτροπίνη Βιγκαμαπατρίνη	Πρεδνιζόνη	Βαλπροικό Τοπιραμάτη* Πυριδοξίνη Κετογονική δίαιτα	Βιγκαμαπατρίνη, συνιστάται στην Οζώδη Σκλήρυνση, ως 1 ^{ης} επιλογής. Κορτικοτροπίνη θεωρείται ως 1 ^{ης} επιλογής για ιδιοπαθές Σ. WEST
ΣΥΝΔΡΟΜΟ DRAVET	Βαλπροικό	Στιριπεντόλη* Τοπιραμάτη* Κλοβαζάμη*	Κετογονική δίαιτα	Επιδείνωση κρίσεων: Καρβαμαζεπίνη Οξκαρβαζεπίνη Λαμοτριγίνη Βιγκαμαπατρίνη
ΣΥΝΔΡΟΜΟ LKS-CSWS	Βαλπροικό	Εθοσοουξιμίδη* Βενζοδιαζεπίνες* Στεροειδή <ul style="list-style-type: none"> • Πρεδνιζόνη • Μεθυλπρεδνιζόνη • Κορτικοτροπίνη 	Σουλθειάμη Λεβετιρασετάμη	Επιδείνωση κρίσεων: Καρβαμαζεπίνη Οξκαρβαζεπίνη Φαινοβαρβιτάλη Φαινυτοΐνη Σε επίμονες περιπτώσεις: Κετογονική δίαιτα Ανοσοσφαιρίνη γ
ΆΛΛΕΣ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΕΣ	Βαλπροικό	Εθοσοουξιμίδη*	Λεβετιρασετάμη	Σε επίμονες περιπτώσεις:

ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΕΣ		Βενζοδιαζεπίνες* Στεροειδή	η Τοπιραμάτη*	Κετογονική διαίτα Ανοσοσφαιρίνη γ
ΚΑΛΟΗΘΗ ΕΣΤΙΑΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ				Μπορεί να μη δοθεί φαρμακευτική αγωγή. 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, Λακωσαμίδη Εσλικαρβαζεπίνη Πρεγκαμπαλίνη Ζονισαμίδη Βιγκαμπατρίνη
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΠΟΥΛΟ Υ	Καρβαμαζεπίνη Βαλπροϊκό Λεβετιρασετάμη		Κλοβαζάμη* Κλοναζεπάμη*	
ΚΑΛΟΗΘΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗ ΕΠΙΛΗΨΙΑ ΜΕ ΚΕΝΤΡΟ- ΚΡΟΤΑΦΙΚΕΣ	Καρβαμαζεπίνη Βαλπροϊκό	Λεβετιρασετάμη Οξκαρβαζεπίνη Λαμοτριγίνη	Σουλθειάμη Γκαμπαπεντίνη Κλοβαζάμη*	Επιδείνωση (unmasking) κρίσεων: Καρβαμαζεπίνη Οξκαρβαζεπίνη

ΑΙΧΜΕΣ				
ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΙΝΙΑΚΗ ΕΠΙΛΗΨΙΑ ΤΥΠΟΥ GASTAUT	Καρβαμαζεπίνη Οξκαρβαζεπίνη Λεβετιρασετάμη	Λαμοτριγίνη Βαλπροϊκό Τοπιραμάτη		
ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΟΙΉ ΕΠΑΝΑΛΗΠΤΙΚΟΙ ΣΠΑΣΜΟΙ ΣΤΗ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ	Διαζεπάμη από του ορθού. Μιδαζολάμη ενδοπαραρειακά.			

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