

FARMAKOTERAPIA PADACZKI

Dorota Domańska-Pakieła

- ◉ Warunkiem prawidłowego leczenia jest prawidłowa diagnoza.
- ◉ Nie wszystko, co wygląda jak padaczka jest padaczką.
- ◉ Pacjenci z rozpoznaną padaczką i nieskutecznym leczeniem w 20-30% nie chorują na padaczkę.

DEFINICJA PRAKTYCZNA

- ◉ Padaczka jest **chorobą (disease)** mózgu definiowaną na podstawie:
- ◉ 1. przynajmniej 2 nieprovokowanych (lub **odruchowych**) napadów w czasie > 24 godz
- ◉ 2. **Jednego** nieprovokowanego (lub **odruchowego**) napadu przy prawdopodobieństwie wystąpienia kolejnych napadów podobnego do **ryzyka nawrotu (min 60%)** po 2 napadach, w czasie kolejnych 10 lat

Epilepsia. 2014 Apr;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550. Epub 2014 Apr 14.

ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy.

Fisher RS¹, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S.

LECZENIE PADACZKI U DZIECI



- ⊙ *Decyzja o włączeniu leczenia*
- ⊙ *Wprowadzanie leku*
- ⊙ *Właściwe leczenie*
- ⊙ *Odstawianie leku*
- ⊙ *Okres obserwacji po odstawieniu leku*

WŁĄCZENIE LECZENIA

- ◉ Rozpoznanie padaczki po pierwszym nieprovokowanym napadzie, kiedy ryzyko powtórzenia się napadów jest wysokie może wiązać się lub nie z włączeniem leczenia.
- ◉ Otwiera drogę lekarzowi do podjęcia takiej decyzji.
- ◉ Ocena zysków i strat.
- ◉ Duże ryzyko wystąpienie padaczki:
 - ◉ TSC
 - ◉ Zespół Sturge -Webera
 - ◉ Zespół Angelmana
 - ◉ Zespół Retta



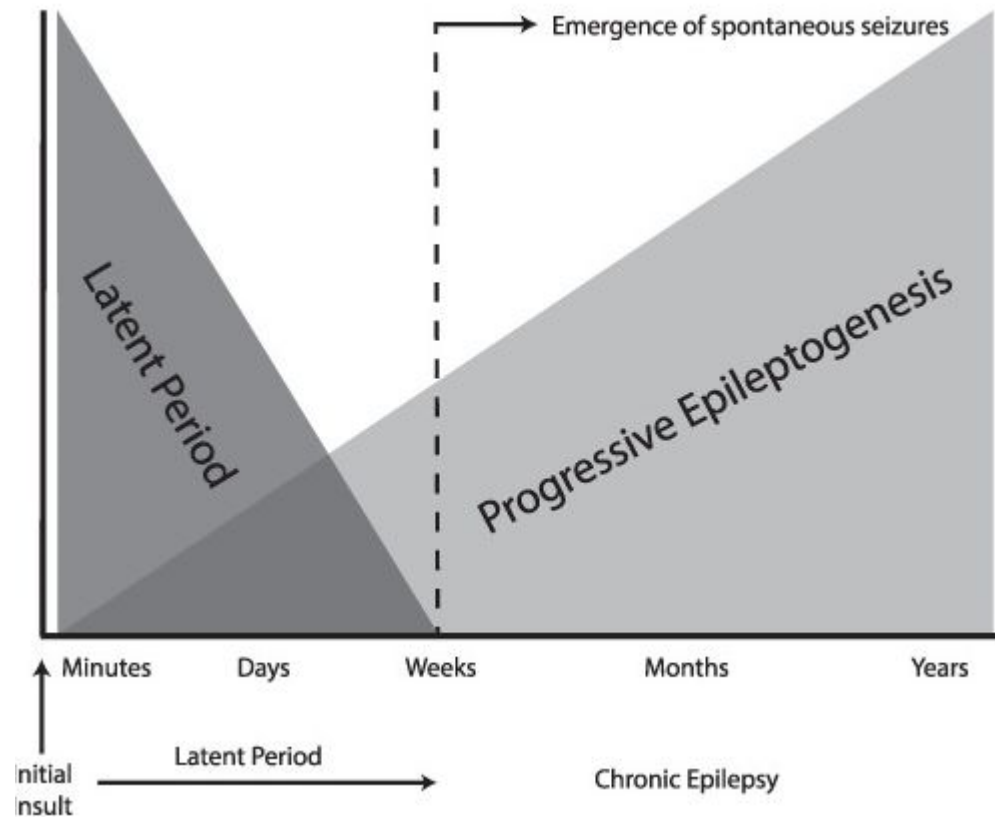
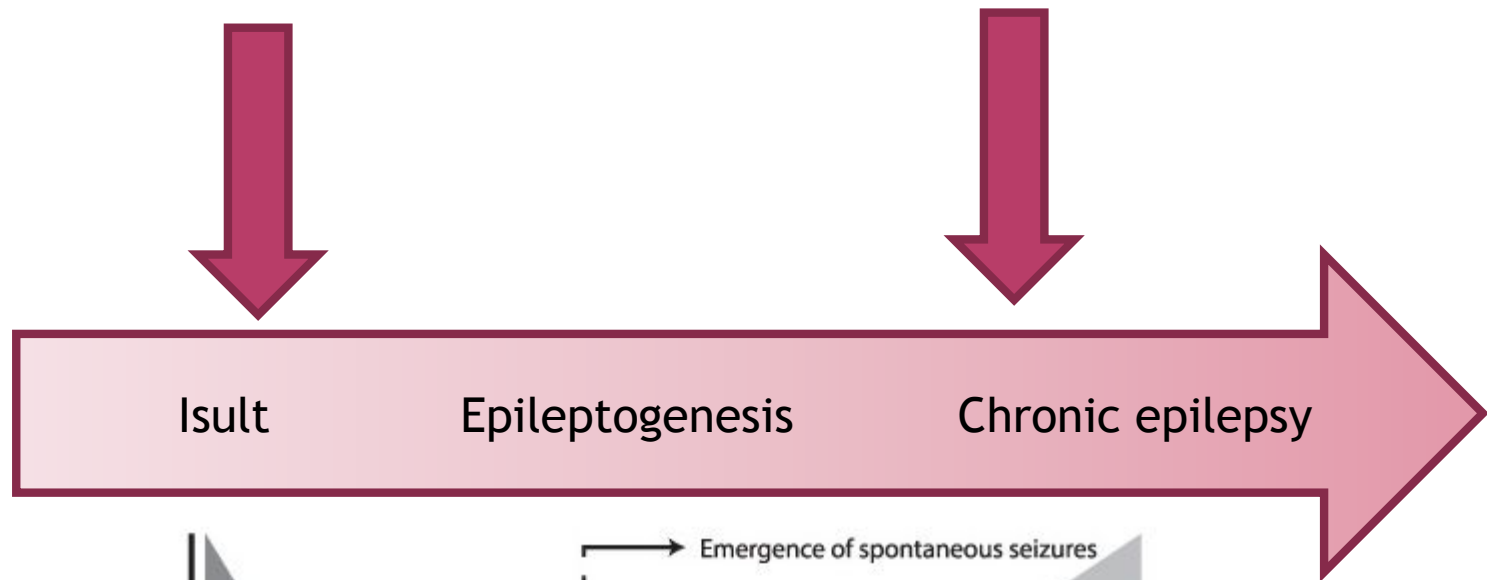
- ◉ Racjonalne leczenie padaczki = leczenie najlepsze w danej chwili dla pacjenta, biorące pod uwagę wiek, płeć, wagę, inne schorzenia, występowanie objawów niepożądanych w przeszłości, wpływ na funkcje poznawcze, leki jakie pacjent bierze z innych wskazań medycznych
- ◉ Racjonalne = ekonomiczne

CZYM KIEROWAĆ SIĘ PRZY WYBORZE LEKU?

- ◉ Prawidłowe rozpoznanie (typ napadów/ zespół)
- ◉ Pierwszy LPP powinien być starannie dobrany, ponieważ pacjent może zażywać go długo
- ◉ Choroby współistniejące
- ◉ Unikaj interakcji farmakodynamicznych z innymi lekami
- ◉ Unikaj interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami
- ◉ Monoterapia czy politerapia
- ◉ Koszty (NFZ!)
- ◉ Specjalne populacje chorych
- ◉ Farmakogenetyka

PRAWIDŁOWA DIAGNOZA PADACZKI

- Pierwszy nieprovokowany napad padaczkowy
 - Należy ocenić ryzyko nawrotu: rodzaj napadu, wywiad rodzinny, wynik neuroobrazowania, wynik EEG, ryzyko u chorego indywidualnie
 - Ryzyko nawrotu 44% w ciągu 6/12, 32% w ciągu 1 roku, > roku 17%, w napadach objawowych 65%
- LPP nie modyfikują przebiegu padaczki
- Decyzja o późniejszym włączeniu LPP nie wpływa na czas wystąpienia remisji



- ◉ Włączenie LPP zmniejsza ryzyko napadów w obserwacji krótkoterminowej, prognoza długoterminowa nie zależy bezpośrednio od obecnie stosowanych LPP, które nie wykazują działania przeciwepileptogennego.
 - Włączenie leczenia po 1 napadzie ryzyko nawrotu 18% w ciągu 6m-cy, 52% po 8 latach (Shih 2009)
 - Szybkie włączenie leczenia zwiększa prawdopodobieństwo remisji w ciągu 2 lat, ale po 4 latach efekt ten zanika(Chadwick 2008)
- ◉ Działanie przeciwepileptogenne wykazuje rapamycyna hamująca szlak mTOR (Wong 2010)

CZYNNIKI RYZYKA NAWROTU NAPADÓW

- ◉ Etiologia strukturalno- metaboliczna
- ◉ Zmiany w zapisie EEG
- ◉ Napady ogniskowe
- ◉ Napady we śnie
- ◉ Niedowład Todda
- ◉ Stan padaczkowy, napady gromadne
- ◉ DG w wywiadzie
- ◉ Upośledzenie umysłowe
- ◉ Wywiad rodzinny

ZESPOŁY/NAPADY PADACZKOWE WYMAGAJĄCE LECZENIA BEZPOŚREDNIO PO ROZPOZNANIU

- ⊙ 1. encefalopatie padaczkowe
- ⊙ 2. idiopatyczne padaczki uogólnione
- ⊙ 3. Po pierwszym napadzie
 - A bez zmian strukturalnych oun
 - Padaczka u rodzeństwa
 - W wywiadzie drgawki objawowe: uraz, udar, neuroinfekcja
 - B ze zmianami strukturalnymi oun
 - Guzy
 - Malformacje
 - Ropnie
 - Zapalenie mózgu
 - Malformacje kory

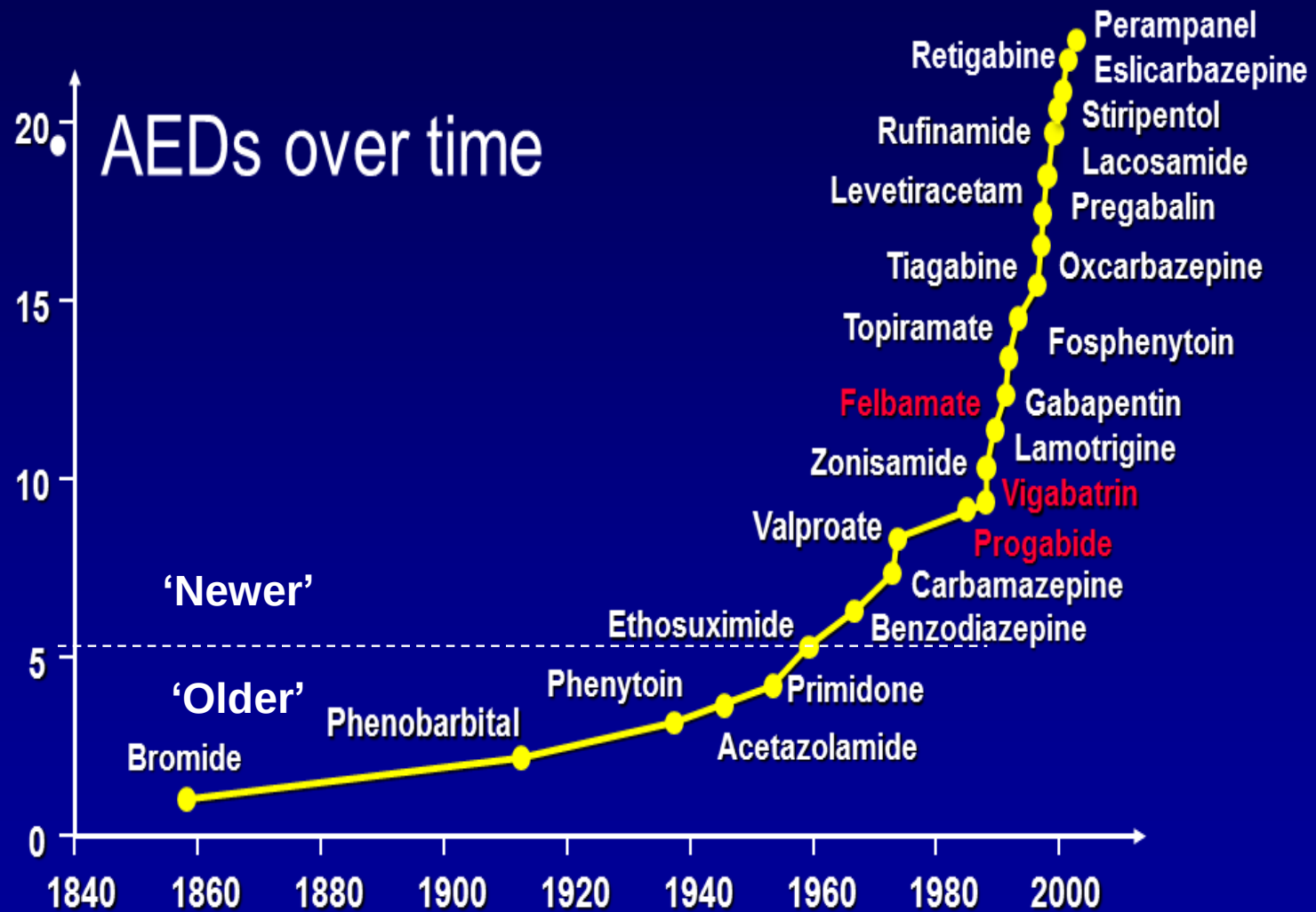
WYBÓR LEKU

- ◉ Dopasowując lek do typu napadów wykorzystujemy zalecenia producenta, znane standardy medyczne, rekomendacje, wyniki badań klinicznych, otwartych badań, opinie ekspertów i opisy przypadków.

CZYM KIEROWAĆ SIĘ WYBIERAJĄC PIERWSZY LEK?

- ◉ Skuteczność odpowiednia do typu/zespołu padaczkowego (pewne LPP powodują zaostrzenie w pewnych typach napadów)
- ◉ Bezpieczeństwo i dobra tolerancja
- ◉ Postać leku odpowiednia do wieku pacjenta
- ◉ Szybkość uzyskania dawki terapeutycznej
- ◉ Dodatkowe korzyści
- ◉ Farmakokinetyka

- ◉ Refundacja NFZ



PROPOZYCJE STOSOWANIA LPP U DZIECI (PANAYOTOPOULOS 2010, PELLOCK 2008)

Rodzaj napadów/zespół	LPP konwencjonalne	LPP nowej generacji
N ogniskowe z wtórnym uogólnieniem lub bez	CBZ, PHT,PB	LEV, OXC, LTG, TPM
N pierwotnie uog t-k	VPA, PHT, PB	LEV, LTG, TPM
N miokloniczne	CZP, VPA,PHT	LEV
N nieświadomości	VPA, ESM	LTG
N atoniczne i ujemne mioklonie	ESM, VPA	LEV
N i Z łagodne, ogniskowe wieku dziecięcego	CBZ, VPA, CLB, SULTHIAM	LEV, OXC, LTG
Dziecięca padaczka z napadami nieświadomości	ESM, VPA	LTG
Młodzieńcza padaczka miokloniczna	VPA, CZP, PB	LEV, TPM, LTG
Z L-G	VPA	LTG, LEV,RUF,TPM, ZNS
Napady zgięciowe	ACTH	VGB

ZALECENIA PTND

STEINBORN 2013

Rodzaj padaczki	Leki I rzutu	Leki II rzutu	Leki III rzutu	Leki przeciwwskazane
Padaczka z napadami częściowymi	OXC, CBZ, LTG, LEV	VPA	PB, PHT, VGB, TGB, PGB, ESC, LCM, ZNS, CLB	
Padaczka z napadami toniczno-klonicznymi	VPA, LTG	CBZ	TPM, PB, PHT, CLB, LEV, OXC	
Padaczka z napadami nieświadomości	ETS, VPA	LTG	ETS+ LTG, ETS+VPA, CLB, LEV, TPM, ZNS, CNZ	CBZ, GBP, OXC, PHT, VGB, PGB, TGB
Padaczka z napadami mioklonicznymi	VPA	LEV, TPM,	CLB, CNZ, PIRACETAM, ZNS	CBZ, OXC, GBP, PGB, TGB, VGB, PHT, LTG
Padaczka z napadami tonicznymi i atonicznymi	VPA	LTG	TPM, RUF	CBZ, OXC, TGB, VGB, PGB, GBP
Padaczka z napadami skłonów u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym	VGB	ACTH		
Padaczka z napadami skłonów u pacjentów nie chorujących na stwardnienie guzowate	VGB, ACTH			
Idiopatyczne padaczki uogólnione	VPA	LTG, TPM	LEV, CLB, CNZ, ZNS	CBZ, OXC, GBP, PHT, PGB, TGB, VGB
Zespół Dravet	VPA, CLB	VPA+ CLB	VPA+CLB+STR	CBZ, OXC, LTG (od autora)
Zespół Doose	VPA, ETS	TPM, LEV, sulham, dieta ketogenna	LTG	CBZ, VGB

SZYBKOŚĆ ZASTOSOWANIA DAWKI TERAPEUTYCZNEJ

- ◉ Stopniowe wprowadzanie dawki terapeutycznej: TPM, LTG, CBZ, ZNS
- ◉ Możliwe szybkie wprowadzenie dawki terapeutycznej: VPA, LEV, PHT, PB, GBP (French 2006)

Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics

Working Group: *Jo M. Wilmschurst, †William D. Gaillard, ‡Kollencheri Puthenveetil Vinayan, §Tammy N. Tsuchida, ¶Perrine Plouin, #Patrick Van Bogaert, **Jaime Carrizosa, ††Maurizio Elia, ††§§Dana Craiu, ¶¶Nebojsa J. Jovic, ###Doug Nordli, ***Deborah Hirtz, †††††Virginia Wong, §§§Tracy Glauser, ¶¶¶¶¶Eli M. Mizrahi, and ***J. Helen Cross

Epilepsia, 56(8):1185–1197, 2015
doi: 10.1111/epi.13057

Table 6. Summary of published studies addressing AED treatment for infants with seizures

Epilepsy type	AED therapy	Recommendation Seizures	Strength Efficacy	AAN recommendations A, B, C, U
Focal seizures	Levetiracetam	Effective	Strong	A
	Topiramate	Ineffective	Strong	A
	Lamotrigine	Ineffective	Strong	A
	Gabapentin	Ineffective	Strong	A
	Oxcarbazepine	Ineffective	Strong	A
	Felbamate	No data		U
	Tiagabine	No data		U
Generalized seizures	Zonisamide	No data		U
	Levetiracetam	Possibly effective	Weak	C
	Valproate	Possibly effective	Weak	C
	Lamotrigine	Possibly effective	Weak	C
	Topiramate	Possibly effective	Weak	C
	Clobazam	Possibly effective	Weak	C
	Low dose ACTH	Probably effective	Strong	B
Epileptic spasms	High dose ACTH	Probably effective	Strong	B
	Prednisone	Possibly effective	Weak	C
	Vigabatrin	Possibly effective	Weak except tuberous sclerosis complex	C
	Carbamazepine	Possibly effective	Weak	C
Benign infantile convulsions	Phenobarbital	Possibly effective	Weak	C
	Valproate	Possibly effective	Weak	C
	Stiripentol [†]	Effective	Strong	A
Dravet syndrome	Topiramate	Possibly effective	Weak	C
	Zonisamide	Possibly effective	Weak	C
	Valproate	Possibly effective	Weak	C
	Bromide	Possibly effective	Weak	C
	Ketogenic diet	Possibly effective	Weak	C
	Lamotrigine	Exacerbate	Strong	A
	Carbamazepine	Exacerbate	Strong	A
	Phenytoin	Exacerbate	Strong	A
	Valproate	Possibly effective	Weak	C
	Topiramate	Possibly effective	Weak	C
Benign myoclonic epilepsy of infancy	Lamotrigine	Possibly effective	Weak	C
	Clonazepam	Possibly effective	Weak	C
	Topiramate	Poorly effective	Weak	C
	Conventional AEDs	Poorly effective	Weak	C
Ohtahara syndrome	ACTH, prednisone	Poorly effective	Weak	C
	Pyridoxine	Poorly effective	Weak	C
	Carbamazepine	Possibly effective	Weak	C
Provoked or situational	Carbamazepine	Possibly effective	Weak	C

BEZPIECZEŃSTWO I TOLERANCJA LEKU

- ◉ Więcej wiemy o lekach starej generacji
- ◉ Negatywny wpływ na funkcje poznawcze (stare leki i TPM)
- ◉ Zaburzenia psychiatryczne i zachowania (stare leki , VGB, LEV)
- ◉ Wpływ na kości (VPA, induktory enzymów)
- ◉ Hiponatremia (OXC)
- ◉ Wpływ na masę ciała ($\downarrow$ TPM, ZNS $\uparrow$ VPA,GBP,PGB, CBZ, VGB)
- ◉ Kamica nerkowa (TPM, ZNS)
- ◉ Wpływ na pole widzenia -VGB
- ◉ Jaskra- TPM

POSTAĆ LEKU

- ◉ Dożylna: PHT, PB, VPA, LEV
- ◉ Roztwór doustny: VPA, CBZ, OXC, LEV
- ◉ Granulki : VPA, VGB,
- ◉ Preparaty o przedłużonym działaniu: VPA, CBZ
- ◉ Preparaty dojelitowe: VPA

FARMAKOKINETYKA

- ◉ Absorpcja (wpływ pokarmu)
- ◉ Dystrybucja (stopień wiązania z białkami)
- ◉ Metabolizm (CYP450, glukuronizacja, redukcja)
- ◉ Wydalanie (nerkowe, wątrobowe)
- ◉ Czas półtrwania determinuje częstość podawania leku w ciągu doby
 - Okres półtrwania pozwalający na jedną dawkę w ciągu doby PB, ZNS
 - Konieczność podawania 3-4 X dobę GBP, TGB
 - Czas aktywności biologicznej

MONOTERAPIA CZY RACJONALNA POLITERAPIA

- ◉ Złotym standardem pozostaje monoterapia
- ◉ Politerapia tak, jeżeli skutkiem jest zwiększenie aktywności przeciwdrgawkowej przy minimalnym wpływie na działania niepożądane

KORZYSTNA POLITERAPIA

Skuteczność	Objawy niepożądane	Inne (koszty leczenia, odległe objawy niepożądane)
Addytywna	Mniej niż addytywne	Żadne lub minimalne
Superaddytywna	Mniej niż addytywne	Żadne, minimalne lub umiarkowane
Superaddytywna	Addytywne	Żadne lub minimalne

French 2009

NIEKORZYSTNA POLITERAPIA

Skuteczność	Objawy niepożądane	Inne (koszt leczenia, odległe objawy niepożądane)
Bez korzyści lub pogorszenie	Addytywne	Żadne, minimalne lub umiarkowane
Mniej niż addytywna	Addytywna	Żadne, minimalne lub umiarkowane
Addytywna	Superaddytywne	Żadne, minimalne lub umiarkowane
Mniej niż addytywna	Addytywne	Znacznie niekorzystne

RACJONALNA POLITERAPIA

- ◉ Korzystne jest łączenie leków o różnych mechanizmach działania np.: blokery kanałów sodowych i leki GABA -ergiczne
- ◉ Działanie GABA-mimetyków
- ◉ Antagonista AMPA + antagonistą NMDA dobra efektywność, ale gorsza tolerancja
- ◉ Połączenie dwóch blokerów kanałów sodowych mniej obiecujące

KORZYSTNE POŁĄCZENIA

- ⊙ PHT+VPA
- ⊙ CBZ+VPA =CBZ+VGB > CBZ+PHT (Kwan 2000)
- ⊙ CBZ+VGB
- ⊙ VPA+ESM
- ⊙ VPA+LTG (Brodie 1997)
- ⊙ TPM+LTG
- ⊙ LEV+TPM
- ⊙ LEV+CBZ
- ⊙ LEV+OXC (Luszczki 2006)

NIEKORZYSTNE POŁĄCZENIA

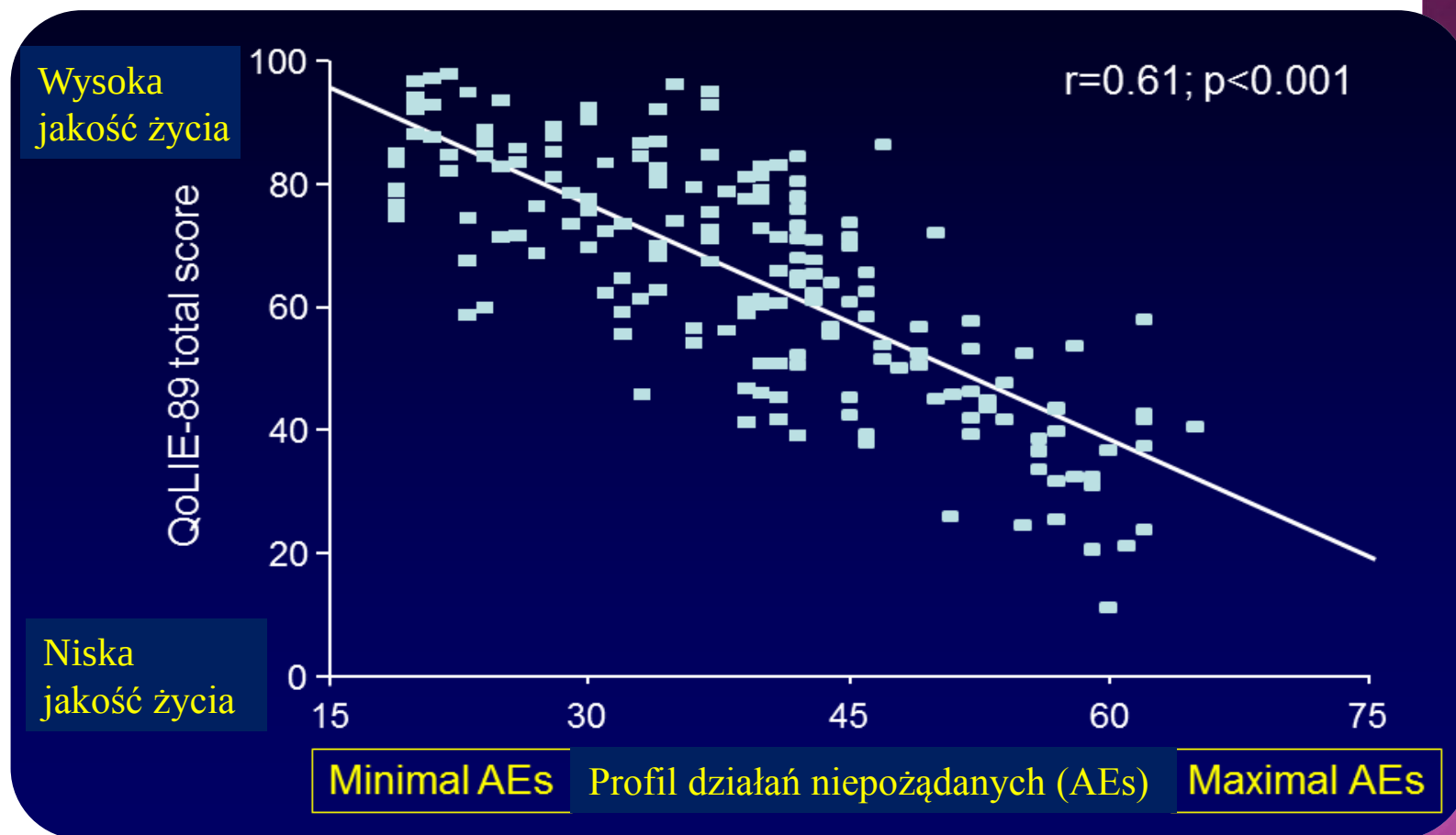
- ◉ Leki , które mają podobne działania niepożądane (np. diplopia, zawroty głowy, senność)
 - LTG+CBZ
 - CBZ+PHT
 - BZD+PB
 - CBZ+OXC

DECYZJE TERAPEUTYCZNE

- ◉ Próba monoterapii
- ◉ Pacjent, u którego pierwszy lek nie był całkowicie skuteczny, ale nie występowały objawy niepożądane powinien podjąć próbę podniesienia dawki do max tolerowanej .
- ◉ Druga próba monoterapii jeżeli lek był nieskuteczny lub powodował objawy niepożądane
- ◉ Pacjent, u którego pierwszy lek powodował objawy niepożądane i częściową redukcję napadów mógłby podjąć próbę obniżenia dawki (↓ działań niepożądanych) i dodania drugiego leku.
- ◉ Politerapia 2 lekami w przypadku trudności z uzyskaniem kontroli napadów
- ◉ Politerapia > 2 lekami w przypadku padaczki lekoopornej
- ◉ Skierowanie pacjenta do dg przedoperacyjnej, dieta ketogenna, próby kliniczne

- Przyczyną odstawienia pierwszego LPP w 10-27% są działania niepożądane (Kwan and Brodie 2001)
- W badaniach klinicznych, przed rejestracją leku obserwuje się działania niepożądane występujące u > 1% badanych. Te , które występują rzadziej lub u specjalnych grup pacjentów można zaobserwować podczas rutynowej pracy klinicznej- stosując lek.
- Ponieważ nie wszystkie działania niepożądane są zgłaszane do bazy danych, niektóre istotne działania pozostają nierozpoznane przez długi czas.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE LPP - WPŁYW NA JAKOŚĆ ŻYCIA



Minimal AEs

AE profile score

Maximal AEs

TYPY DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

- ◉ **Kategoria A** zależne od dawki, wynikają z mechanizmu działania. Odwracalne.
- ◉ **Kategoria B** reakcje idiosynkratyczne, trudne do przewidzenia, nie dające się wytłumaczyć mechanizmem działania. Stanowią 6-10% wszystkich reakcji niepożądanych, są przyczyną zgonów.
- ◉ **Kategoria C** efekt kumulacji w przypadku długotrwałej terapii
- ◉ **Kategoria D** działania teratogenne i kancerogenne
- ◉ **Kategoria E** interakcje farmakodynamiczne lub farmakokinetyczne typu” drug to drug” (Perucca 2005)

NAJCZĘSTSZE REAKCJE TYPU A

Artytmia	CBZ, PHT
Hyponatremia, odwodnienie	CBZ, OXC
Kwasica metaboliczna, parestezje, kamica nerkowa	ZNS, TPM
Makrocytoza i anemia zależna od niedoboru kwasu foliowego	CBZ, PHT, PB
Drżenie	VPA, PGB, OXC, TGB
Leukopenia	CBZ, PHT
Trombocytopenia, nieprawidłowa funkcja płytek	VPA
Bezsennaść	LTG, PB

NAJCZĘSTSZE REAKCJE TYPU A

Senność	PB, PRI, BDZ
Ataxia	PHT, CBZ, OXC
Zawroty głowy	CBZ, PHT, OXC, TGB, BDZ, LTG
Podwójne widzenie	CBZ, LTG, OXC
Zaburzenia funkcji poznawczych	PB, PRI, TPM
Zmęczenie	PGB, TPM
Oczopląs	PHT, CBZ, PB, LTG (obrotowy)

Start low go slow

REAKCJE IDIOSYNKRATYCZNE

- Każde działanie niepożądane, którego nie można wytłumaczyć mechanizmem działania leku, występujące niespodziewanie u osoby podatnej, niezależnie od dawki.
- Reakcja nadwrażliwości indukowana mechanizmami immunologicznymi (typ I-IV)
- Reakcje nieimmunologiczne
 - cytotoksyczność (lek lub jego metabolit bezpośrednio uszkadza komórki)
 - off target pharmacology (lek lub metabolit wchodzi w interakcje z systemem innym, niż ten dla którego jest zarejestrowany)

REAKCJE IDIOSYNKRATYCZNE

- ⊙ **DRESS** (**Drug Rush, Eosinophilia, Systemic Symptoms**)-ciężka , ostra reakcja na lek charakteryzująca się gorączką, zmianami skórnymi, eozynofilią, limfocytozą, bólami stawów, powiększeniem węzłów chłonnych, zajęciem wielu narządów (dyskrazja, hepatitis, nefritis, myocarditis, , thyreoiditis, zap. płuc, encephalitis). Może wystąpić obrzęk twarzy, objawy grypopodobne, miopatia, zapalenie migdałków, objawy DIC.
- ⊙ Zespół Stevensa-Johnsona
- ⊙ Toksyczna nekroliza naskórkowa
- ⊙ Wysypki
- ⊙ Typowo 1-12 tyg od rozpoczęcia leczenia
- ⊙ Typowe dla aromatycznych LPP: **CBZ, PB, PHT, LTG** rzadziej **OXC** (5-15%)

HEPATOTOKSYCZNOŚĆ

- ◉ Jeden z objawów DRESS lub izolowany
- ◉ Związana z aromatycznymi LPP, LTG, VPA, FBM
- ◉ Objawy występują 1-16 tyg od początku leczenia (max 4 tyg, VPA- 3m-ce)
- ◉ Czynniki zwiększające ryzyko w przypadku VPA: wiek < 2 lat (1:500), politerapia z lekami indukującymi enzymy, wrodzone choroby metaboliczne, wcześniejsze choroby wątroby, upośledzenie umysłowe

ZABURZENIA RUCHOWE

	Dyskinezy	Parkinsonizm	Tiki
PHT	91	2	1
CBZ	6		13
PB	4		3
VPA	4	19	
ETS	4		
FLB	2		
GBP	8		
LTG	3		8
TGB	3		
VGB	4		

TYP C DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

- ◉ Wpływ na masę ciała
 - wzrost: VPA, PGB, GBP, CBZ, VGB
 - spadek: TPM, ZNS, FBM
- ◉ Wpływ na funkcje seksualne i rozrodczość
 - zaburzenia seksualne, niepłodność męska: PHT, VPA, CBZ, PB, OXC
 - zespół policystycznych jajników, hiperandrogenizm: VPA
- ◉ Wpływ na narząd wzroku
 - ograniczenie pola widzenia VGB
- ◉ Wpływ na kości
 - osteoporoza: leki indukujące enzymy CYP 450-CBZ, PHT, PB oraz VPA
- ◉ Inne
 - kamica nerkowa: TPM, ZNS
 - zanik mózdzku: PHT, przerost dziąseł: PHT, wypadanie włosów: VPA
 - przykurcz Dupuytren-PB

TYP D DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

- Prenatalna ekspozycja na LPP wiąże się z 2-3 krotnie większym ryzykiem dużych wrodzonych malformacji (MCM). Nie ma typowej wady związanej ze stosowaniem LPP
- LPP-starej generacji 4-10%/ populacja ogólna 2-5% (Samren i wsp. 1997)
- Najwyższe ryzyko VPA, PHT, CBZ

TYP D DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

- Dzieci z ekspozycji in utero na LPP (VPA, politerapia) częściej mają niższe IQ i zaburzenia funkcji poznawczych (Adab 2004, Eriksson 2005)

IQ dzieci z ekspozycją in utero na VPA w wieku lat 6 było o 8-11 punktów niższe niż dzieci z ekspozycji na inne LPP (CBZ, LTG, PHT)- NEAD study, Lancet 2013

U dzieci z ekspozycją in utero na VPA większe ryzyko ADHD, autyzmu i spektrum autyzmu (Cohen 2011, 2013, Christensen 2013)

TYP E DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

- ◉ Induktory enzymów CYP450: **CBZ, PHT, PB**
etanol, ryfampicyna,
- ◉ Inhibitory: **VPA, stiripentol** , antybiotyki
makrolidowe, cymetydyna, sok grapefruitowy
- ◉ Estradiol obniża stężenie LTG (2,5-15ug/ml)
- ◉ FBM, TPM, OXC w wysokich dawkach mogą być
inhibitorami innych LPP (PHT, CBZ, PB, VPA)
- ◉ Induktory enzymów obniżają stężenie w surowicy
innych leków: antypsychotycznych,
antydepresyjnych, antykoagulantów,
chemioterapeutyków, antybiotyków,
antykoncepcyjnych

INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE LPP

LPP	LPP dodane	Skutki interakcji
CBZ	VPA	VPA hamuje metabolizm CBZ i wypiera z połączeń z białkami
CBZ	PB	Przyspiesza metabolizm CBZ
PHT	VPA	VPA wypiera z połączeń z białkami i hamuje metabolizm PHT
VPA	CBZ	CBZ przyspiesza metabolizm VPA, skraca czas półtrwania ↓stężenie o 66%
VPA	LTG	Dwukierunkowa interakcja ryzyko działań niepożądanych LTG
LTG	VPA	Hamuje metabolizm LTG, wydłuża czas półtrwania
LTG	CBZ,OXC,PHT,PB	Skrócenie czasu półtrwania LTG

INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE LPP Z INNYMI LEKAMI

Antybiotyk	LPP	Skutki interakcji
Makrolidy	CBZ	Zwiększenie stężenia CBZ 4 krotnie
Karbapenem	VPA	Zmniejsza stężenie VPA (↓ wchłanianie)
Sulfonamidy	PHT	Objawy toksyczne PHT (wypieranie z połączeń z białkami, hamowanie metabolizmu)
Izoniazyd	VPA, CBZ, PHT	Objawy toksyczne LPP (hamuje met)
Ryfampicyna	PHT, CBZ, VPA	Zmniejszenie stężeń LPP (przyspiesza met)

INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE LPP Z INNYMI LEKAMI

Leki przeciwzapalne	LPP	Skutki interakcji
Kwas salicylowy	VPA, PHT	Wypiera z połączeń z białkami, hamuje eliminację VPA. Objawy toksyczne dla LPP
Naproksen, Ibuprofen	VPA	↑ stężenia VPA, objawy toksyczne
Acetaminofen	Induktory enzymatyczne, LTG	Ryzyko hepatotoksyczności, hamuje eliminację LTG

MONITOROWANIE STĘŻENIA LPP

- ◉ Ustalenie poziomu optymalnego dla dobrej kontroli napadów
- ◉ Ustalenie poziomu przy zwiększaniu dawki leków z farmakokinetyką zależną od dawki (PHT), noworodki
- ◉ Podejrzanie toksyczności
- ◉ Zła kontrola napadów przy dobrej dawce
- ◉ Kiedy spodziewamy się zmian w farmakokinetyce (ciąża, planowany zabieg, inne leki)
- ◉ Zmiana postaci LPP (generyki!)
- ◉ Nagłe nasilenie napadów
- ◉ Niestosowanie się do zaleceń lekarza

MONITOROWANIE STĘŻENIA LPP

- ◉ Próbkę powinna być pobrana bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki LPP
- ◉ W niektórych sytuacjach klinicznych wskazane jest monitorowanie wolej frakcji leku (hipoalbuminemia)
- ◉ Korelacja poziomu LPP w surowicy i ślinie: CBZ, LTG, LEV, OXC, PHT, TPM, VGB

Patsalos 2008

- ◉ Stosując LPP należy uwzględnić potrzebę badań kontrolnych (morfologia krwi obwodowej, próby wątrobowe, badania oceniające gospodarkę wapniowo-fosforanową) i monitorowania stężenia niektórych LPP. Większość nowych LPP nie wymaga monitorowania poziomu w surowicy.
- ◉ Badania podstawowe powinno wykonać się przed włączeniem LPP a następnie w zależności od leku po 2 tyg. do 1 miesiąca, oraz zawsze w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych, zwiększania dawki lub wprowadzania kolejnego leku.
- ◉ Objawy niepożądane najczęściej występują w pierwszych miesiącach leczenia dlatego kontrole na początku terapii powinny odbywać się częściej.

- ◉ Leki przeciwpadaczkowe mają wpływ na kości. Wyraża się to w badaniach laboratoryjnych obniżeniem stężenia wapnia, fosforanów, wahaniami poziomu wit 25(OH) D3 i fosfatazy alkalicznej.
- ◉ Należy pamiętać o suplementacji witaminy D3 szczególnie u pacjentów leczonych preparatami karbamazepiny, która przyspiesza metabolizm naturalnej wit D3 i przekształcanie jej w formę nieaktywną.

◉ Idealne leczenie przeciwpadaczkowe:

- Ustąpienie napadów po włączeniu leczenia
(zero napadów, zero działań niepożądanych, zero wpływu na jakość życia)
- brak nawrotu po odstawieniu leczenia

DLACZEGO ODSTAWIAĆ LPP?

- ◉ Działania niepożądane leków
 - Wpływ na funkcje poznawcze i zachowanie
 - Wpływ kumulacji leków (masa ciała, ograniczenie pola widzenia)
 - Wpływ teratogeny
- ◉ Stygmatyzacja chorobą
 - Odstawienie leku daje poczucie bycia zdrową osobą
- ◉ Wpływ na jakość życia
- ◉ Koszt leczenia
 - Koszt bezpośredni 372\$/rok (leki 243\$/rok)
 - Koszty gorszej produktywności 289\$/rok (Hong 2009)

DŁUGOŚĆ REMISJI A RYZYKO NAWROTU NAPADÓW

- ◉ AAN 1994 zaleca odstawianie LPP po 2-5 lat bez napadów
- ◉ MRC (Medical Research Council Antiepileptic Drugs Withdrawal Study Group) 1991, 1993 zaleca odstawianie LPP po min 2 letnim okresie bez napadów
- ◉ Ryzyko nawrotu wynosi **12-66%** w różnych badaniach, niezależnie retrospektywnych, czy prospektywnych (Metaanaliza Specchio and Beghi 2004)
- ◉ **Średnio 20-40%**
- ◉ **Prawdopodobieństwo utrzymania się remisji u dzieci 1 rok po odstawieniu LPP wynosi 66-96%, 2 lata 61-91% u dorosłych odpowiednio 39-74% i 35-57% (Specchio and Beghi 2004)**

DŁUGOŚĆ REMISJI A RYZYKO NAWROTU NAPADÓW

- ⊙ Nie ma jednoznacznych zaleceń kiedy odstawiać LPP zarówno dla dorosłych, jak i dla dzieci. Decyzja zawsze powinna być podejmowana indywidualnie
- ⊙ **Generalnie 2 letni okres beznapadowy jest bezpieczny zarówno dla pacjenta i lekarza w podjęciu decyzji o odstawianiu LPP**

CZY PACJENT KONTYNUUJĄCY LECZENIE LPP NIE MA RYZYKA NAWROTU?

- Przyjmowanie LPP nawet kilka lat po uzyskaniu remisji nie gwarantuje braku nawrotu (Berg 1997)
- Badanie MRC 1991 z udziałem 1013 pacjentów:
 - Ryzyko nawrotu w ciągu 2 lat po odstawieniu LPP po 2 letnim okresie remisji **41%**
 - Ryzyko nawrotu w czasie kontynuacji leczenia LPP **21%**
- Badanie Sillanpaa 2006
 - przebieg remisja -nawrót u 19% ze 144 pacjentów w obserwacji 37 letniej

JAKI JEST NATURALNY PRZEBIEG PADACZKI NIELECZONEJ?

- Badanie w Boliwi (Nicoletti 2009) w obserwacji 10 letniej 30% pacjentów uzyskało remisję bez leczenia [31/71 (43,7%) remisja **3 leczonych**]
- Badanie w Ekwadorze (Placencia 1994) 46% pacjentów uzyskało remisję bez leczenia
- Badanie w Chinach (Wang 2006) 41% ze 130 pacjentów uzyskano remisję bez leczenia

KIEDY RYZYKO NAWROTU JEST NAJWIĘKSZE?

- ⊙ 50% nawrotów zdarza się w 1 roku po odstawieniu LPP
- ⊙ 80% w ciągu 2 lat
- ⊙ Po 2 latach od odstawienia LPP ryzyko rośnie tylko o kilka % nawet po 8 latach (Shinnar et al 1994)

JAK ODSTAWIAĆ LPP?

- ⊙ Szybko - w czasie krótszym niż 3-6 m-cy (MRC 1991, Tennison 1994, Ranganathan 2006)
- ⊙ Wolno- w ciągu > 3 m-cy do 2 lat (Ranganathan 2006)
- ⊙ Tennison 1994 nie wykazał różnicy w ryzyku nawrotów w ciągu 2 lat po odstawieniu LPP w przypadku szybkiego (6tyg) i wolnego (9mcy) odstawiania u dzieci. Nie ma badań w populacji dorosłych.
- ⊙ Nie zaleca się szybkiego odstawiania LPP ambulatoryjnie. Wolno należy odstawiać benzodwiazepiny i fenobarbital.

NAJSZYBSZA REKOMENDOWANA REDUKCJA

Lek DAWKI (BISULLI)	Zmniejszanie dawki co 4 tyg (mg/ dobę)
Karbamazepina	200
Clobazam	10
Clonazepam	1
Etosuksymid	250
Felbamat	300
Gabapentyna	400
Lamotrygina	100
Oxkarbazepina	300
Fenobarbital	30
Fenytoina	50
Prymidon	125
Tiagabina	10
Topiramamat	100
Walproaty	200
Vigabatryna	500

- ⦿ Pacjent, leczony kilkoma LPP powinien mieć odstawiony najpierw jeden lek, a po miesiącu można odstawiać kolejny

JAKIE SĄ INNE CZYNNIKI RYZYKA NAWROTU NAPADÓW? (SPECCHIO AND BERGHI 2004)

Czynniki przeciw odstawieniu LPP	Czynniki za odstawieniem LPP
Padaczka zaczynająca się w wieku młodzieńczym i dorosłym	Padaczka zaczynająca się w dzieciństwie
Padaczka z napadami częściowymi	Idiopatyczne padaczki uogólnione (wyj JME)
Młodzieńcza padaczka miokloniczna	Padaczka rolandyczna
Obecność innych schorzeń neurologicznych (upośledzenie umysłowe)	Prawidłowe EEG (dzieci)
Występowanie napadów w przebiegu chorób z gorączką	Wiek rozrodczy, planowanie ciąży
Trudna kontrola napadów w wywiadzie	Występowanie innych chorób wymagających leczenia
Nieprawidłowe EEG (dzieci)	
Posiadanie prawa jazdy	
Wykonywanie ryzykownych zawodów	

CZYNNIKI RYZYKA- WIEK WYSTĄPIENIA PADACZKI

- ◉ Początek w wieku niemowlęcym i wczesnodziecięcym niesie większe ryzyko niż w późno dziecięcym
- ◉ Początek przed okresem dojrzewania najlepsze rokowanie
- ◉ Padaczka wieku dojrzewania wiąże się z 50% wyższym ryzykiem nawrotu niż dziecięca (Berg 1997)
- ◉ Padaczka w wieku dorosłym ryzyko nawrotu nieznacznie większe niż w padaczce dziecięcej (Berg 1997)

CZYNNIKI RYZYKA- ZESPOŁY PADACZKOWE

- Najlepsza prognoza- padaczka rolandyczna (Shinnar 1994)
- Dziecięca padaczka z napadami nieświadomości -19 % ryzyko nawrotu
- Łagodna padaczka potyliczna- 25%
- Padaczka z napadami z płata skroniowego- 43% (Berg 1997)
- Złe rokowanie - młodzieńcza padaczka miokloniczna (Shinnar 1994)
 - 30% pacjentów po 25 latach trwania choroby osiąga remisję
 - 48% odstawiło LPP (2/11 sporadyczne napady, 3/11 sporadyczne mioklonie, 6/11 bez napadów) (Camfield 2009)

CZYNNIKI RYZYKA- ZNACZENIE EEG

- Większość badaczy podkreśla wzrost ryzyka nawrotu u pacjentów z nieprawidłowym zapisem EEG tuż przed odstawieniem LPP w porównaniu z grupą z prawidłowym zapisem EEG
- Większe ryzyko nawrotu wiąże się z obecnością **zespołów iglica fala** u dzieci z napadami pierwotnie uogólnionymi (MRC 1991). Inne zmiany np.: nieprawidłowa czynność podstawowa czy lokalne zwolnienie nie mają znaczenia prognostycznego.
- Znaczenie ma tylko EEG wykonane prawidłowo i prawidłowo zinterpretowane

NIEBEZPIECZEŃSTWA ZWIĄZANE Z NAWROTEM NAPADÓW

- ◉ Urazy: złamania kończyn, kręgosłupa, wybite zębów, oparzenia 3 stopnia. 5% dzieci, u których wystąpił nawrót (Berg 1997)
- ◉ U dorosłych częstość występowania niebezpiecznych zdarzeń jest podobna, ale poważniejsze są konsekwencje np. związane z kierowaniem pojazdem, pracą na wysokości itp. Wiąże się z możliwością utraty pracy, zdolności prawnych czy dyskryminacją.
- ◉ Problemy psychosocjalne związane zarówno z porażką odstawienia LPP jak i wystąpieniem napadu w miejscu publicznym.
- ◉ Występowanie stanu padaczkowego- rzadko 0,8% u dzieci (Shinnar 1994)
- ◉ Nie opisano żadnego przypadku zgonu w przebiegu stanu padaczkowego czy napadów gromadnych u pacjentów z nawrotem padaczki

KONTROLA NAPADÓW W PRZYPADKU NAWROTU

- ◉ 80% z nawrotem padaczki odpowiada dobrze na powtórne włączenie LPP, 50% w ciągu 1 roku
- ◉ Długofalowe badania pokazują, że u 19 % pacjentów nie udaje się uzyskać dobrej kontroli napadów (Schmidt 2005, Sillapaa 2006) Niektórzy pacjenci wymagają 5-12 lat do uzyskania remisji.
- ◉ Rola naturalnego przebiegu padaczki
- ◉ 8,5% pacjentów z lekooporną padaczką, przygotowywanych do leczenia operacyjnego w wywiadzie podaje 5 letnie okresy bez napadów (Schmidt 2005)

W czasie redukcji dawki leku mogą pojawić się pojedyncze napady. Po całkowitym odstawieniu leku częstość napadów stopniowo maleje.



CO ZROBIĆ W PRZYPADKU NAWROTU NAPADÓW?

- ⦿ Generalnie należy rozważyć włączenie LPP z wyjątkiem:
 - wystąpienia pojedynczego napadu w trakcie redukcji lub tuż po odstawieniu LPP
 - wystąpienia napadu prowokowanego
- ⦿ **Należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z włączeniem LPP**
 - u młodych mężczyzn przeważają korzyści z włączenia LPP
 - u dzieci z łagodnymi zespołami padaczkowymi dopuszczalne jest wystąpienie kilku napadów bez leczenia (naturalny przebieg padaczki)

JAKIE LPP STOSOWAĆ W PRZYPADKU NAWROTU?

- ◉ Najczęściej lek , który był skuteczny wcześniej jest nadal skuteczny
- ◉ Dzieci leczone wcześniej fenobarbitalem w wieku szkolnym powinny mieć ten zastąpiony innym (wpływ na funkcje poznawcze!)
- ◉ U pacjentów wcześniej leczonych kilkoma LPP należy podjąć próbę monoterapii

JAK DŁUGO LECZYĆ POWTÓRNIE?

- ◉ Ocena korzyści i strat (risk-benefit analysis)
- ◉ Dorośli zwykle kontynuują leczenie przez wiele lat do momentu wyjątkowych sytuacji np. planowanie ciąży
- ◉ U dzieci i młodzieży remisja w dużym stopniu zależy od naturalnego przebiegu padaczki (zespołu padaczkowego) , jest związana z wiekiem. Należy podjąć próbę odstawienia LPP po kilku latach bez napadów (Berg 1997)

INDYWIDUALNE PODEJMOWANIE DECYZJI

- ◉ Decyzja lekarza i pacjenta (rodziny pacjenta)
- ◉ Motywy i nadzieje pacjenta
- ◉ Indywidualna ocena czynników ryzyka (sumowanie). Model MRC ocenia ryzyko nawrotu w ciągu 2 lat od 5-90%
- ◉ Konsekwencje nawrotu dla pacjenta (związane np. z wykonywaną pracą)
- ◉ Przestrzeganie zasad
 - Unikanie czynników prowokujących
 - Ograniczenie prawa jazdy do 6 m-cy po odstawieniu LPP

BADANIA PRZYDATNE PRZED ODSTAWIANIEM LPP

⊙ EEG

- Weryfikacja czy pacjent rzeczywiście nie ma napadów (napady nieświadomości!)
- Czynniki prognostyczne (obecność zespołów iglica-fala)
- Stanowi nową podstawę w przypadku wystąpienia nawrotu

⊙ EEG należy wykonać przed odstawieniem, przy każdej redukcji dawki i po 3, 12, 24, 36 miesiącach po odstawieniu LPP (Tinupret 1996)

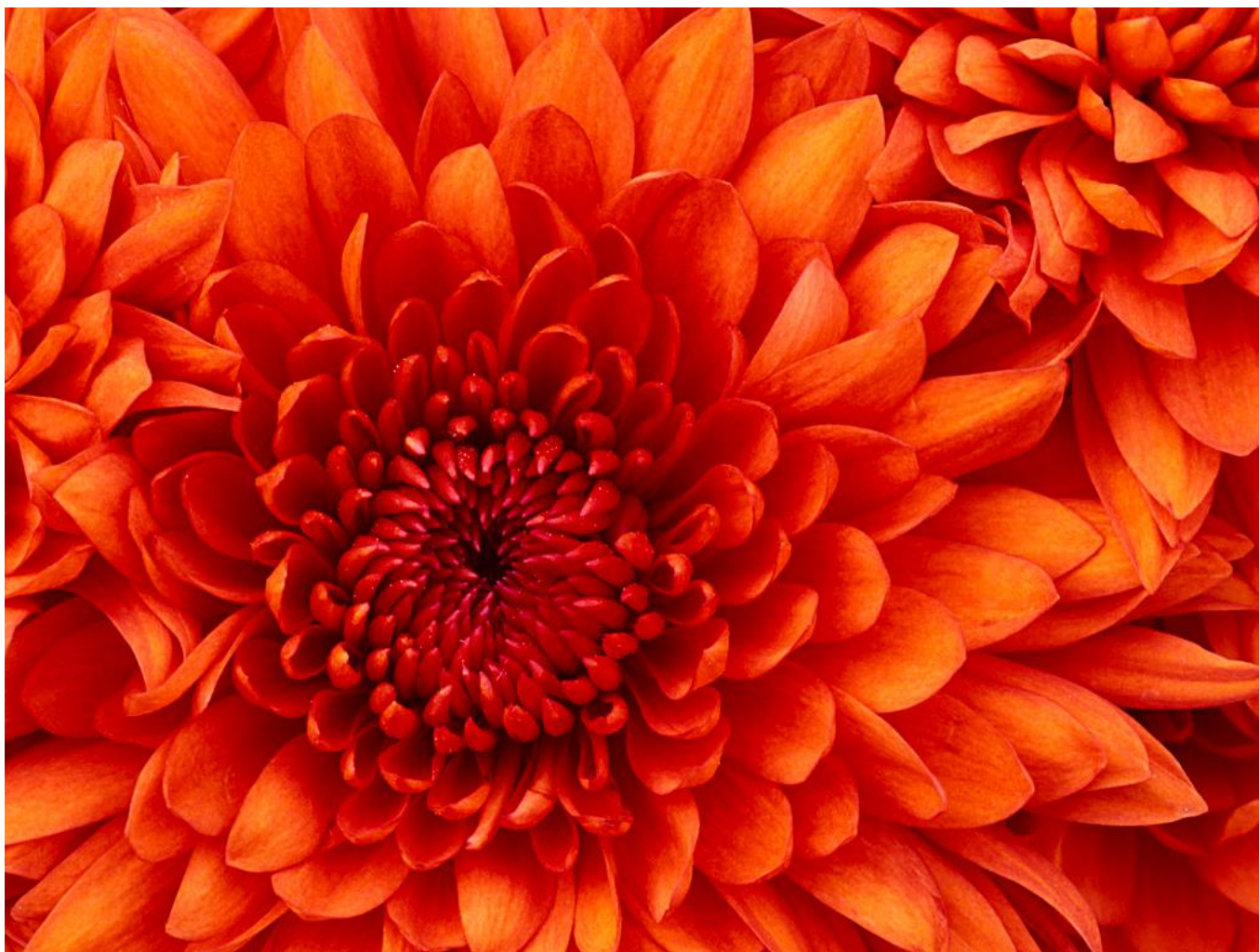
BADANIA PRZYDATNE PRZED ODSTAWIENIEM LPP

- ⊙ Poziom leku w surowicy
 - Nie ma wpływu na decyzję o odstawianiu
 - Może mieć wpływ na szybkość redukcji
 - W przypadku nawrotu daje informacje jaki poziom leku był skuteczny
- ⊙ Kontrola innych parametrów w zależności od indywidualnych potrzeb

CZY Z PADACZKI MOŻNA SIĘ WYLECZYĆ?

- Tradycyjna definicja padaczki nie zezwala na jej „zniknięcie”
- Wyleczenie oznacza ryzyko na poziomie zdrowej populacji (rocznie ryzyko 0,5-1% *Sillanpaa i wsp. 2006*)
- Remisja oznacza stan zawieszenia
- The Task Force proponuje termin „resolved”- zaleczona (Fisher i wsp. 2014)
 - Padaczki zależne od wieku po osiągnięciu odpowiedniego wieku
 - Pacjenci wolni od napadów 10 lat, bez leków od 5 lat

IDEALNE LECZENIE
PRZECIWPADACZKOWE:
3X ZERO



DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ