



2° Documento Congiunto LICE – SIMG

LICE: Roberto Michelucci, Angela La Neve, Oriano Mecarelli, Ettore Beghi

SIMG: Claudio Cricelli, Francesco Mazzoleni, Saffi Ettore Giustini



Comorbilità, politerapia e interazioni farmacologiche nei pazienti affetti da epilessia Guida pratica per il MMG

SEZIONE I	
EPILESSIA e COMORBIDITA'	
1. INTRODUZIONE	pag. 2
2. LE DIMENSIONI DEL PROBLEMA	
3. EPILESSIA E COMORBIDITA' PSICHIATRICA	pag. 3
<i>DISTURBI DELL'UMORE ED EPILESSIA</i>	pag. 4
- Classificazione	pag. 5
- Caratteristiche cliniche e potenzialità diagnostiche	
- Eziopatogenesi	pag. 6
- Depressione iatrogena nel paziente con Epilessia e strategie preventive	pag. 7
- Strategie terapeutiche e scelta del farmaco	pag. 9
<i>PSICOSI ED EPILESSIA</i>	pag. 10
<i>Psicosi Inter critica</i>	
- Caratteristiche cliniche e potenzialità diagnostiche	pag. 11
- Strategie terapeutiche e scelta del farmaco	pag. 12
<i>Psicosi post-critica</i>	pag. 14
4. EPILESSIA E STROKE	pag. 15
- Crisi epilettiche precoci e/o tardive ed epilessia post-stroke	
- Predittori di crisi epilettiche ed epilessia post-stroke	
- Trattamento profilattico	
- Quando intraprendere la terapia AE cronica	pag.16
- Scelta del FAE ideale	
- Interazioni tra FAE e farmaci cardiovascolari	pag. 18
- Considerazioni conclusive	
- Annotazione	
5. EPILESSIA E DISTURBI DEL SONNO	pag. 19
- Ridotta efficienza del sonno, Eccessiva Sonnolenza Diurna (ESD) ed Insonnia	
- Epilessia ed Apnee Ostruttive in Sonno (OSAS)	
- Parasonie	
- Effetto degli AE sul sonno notturno	pag. 20
6. BIBLIOGRAFIA	pag. 21
SEZIONE II	
FARMACI ANTIEPILETTICI e INTERAZIONI FARMACOLOGICHE	

SEZIONE I

EPILESSIA e COMORBIDITA'

1. INTRODUZIONE

Le situazioni di comorbidità rappresentano una realtà nella quale gli operatori sanitari si trovano sempre più spesso coinvolti e questo anche per l'allungamento della vita media, con una popolazione anziana in costante aumento ed esposta a contrarre più patologie associate.

Il MMG è con tutta probabilità la figura professionale che più di altre si confronta con queste situazioni che richiedono un metodo di gestione che superi la settorialità con una visione d'insieme dei problemi.

La presenza contemporanea di più patologie, oltre ad aumentare la compromissione dello stato di salute complessivo, contribuisce a peggiorare il grado di disabilità e ad aumentare il rischio di trattamenti inadeguati e di eventi avversi da farmaci, spesso dovuti alla limitata conoscenza delle interazioni fra molteplici e simultanei trattamenti. [1, 2]

Inoltre, i pazienti possono incorrere in errori nell'uso dei farmaci o decidere in modo autonomo di ridurre la quantità e/o la posologia delle terapie associate. Ulteriori problemi sono rappresentati dal numero considerevole di controlli periodici che possono indurre i pazienti a rinunciare a esami clinici, a indagini di laboratorio o strumentali, con ulteriore aumento del rischio generale.

Queste situazioni mettono in condizioni potenzialmente critiche anche gli operatori, soprattutto in un modello di gestione come quello attuale nel quale manca una figura professionale di coordinamento che, tra i vari interventi utili da intraprendere, occorre che si impegni nel counselling ai pazienti e ai familiari.

Nel paziente affetto da epilessia le situazioni di comorbidità rappresentano un aspetto critico rilevante che comporta una serie di problemi aggiuntivi a una gestione già di per sé complessa e che deve essere affrontata in modo appropriato.

Peraltro, in questi pazienti anche alcuni eventi fisiologici quali gravidanza, allattamento, menopausa, uso di contraccettivi, età avanzata, possono rappresentare motivo di apprensione per pazienti e operatori e determinare l'insorgenza di complicanze.

2. LE DIMENSIONI DEL PROBLEMA

- I dati di Health Search

Dati di letteratura indicano che l'epilessia è caratterizzata da un aumentato rischio di sviluppare diverse patologie [3], soprattutto psichiatriche e questo anche per il sovrapporsi di fattori psicosociali, neuroanatomici e farmacologici. [4-5-6]

Per altro verso, è noto che alcune patologie possono determinare un aumento del rischio di sviluppare epilessia, come nel caso di stoke. [7-8]

Inoltre, in soggetti predisposti, alcuni fattori esterni possono facilitare la comparsa di una crisi epilettica, come nei disturbi cronici del sonno, o in seguito all'assunzione eccessiva di alcool o di sostanze, o per effetto di alcune classi di farmaci.

Tabella I - Comorbidità - Dati Health Search 2012: Demenza - Epilessia

	prevalenza % nella popolazione generale database HS	prevalenza % nei pz. con demenza database HS	prevalenza % nei pz. con epilessia database HS
IPA	25,5	57,6	31,8
DEPRESSIONE	11,6	41,6	19,5
DM2	7,9	18,7	9,5
CHD	4,0	14,4	6,7
BPCO	3,9	20,3	5,2
IPOTIROIDISO	3,7	4,9	5,7
ICTUS ISCHEMICO	3,3	24,0	11,3
FA	2,0	9,8	4,2
IRC	6-10*	6,5	2,7
SC	1,0	6,1	2,4

IPA: ipertensione arteriosa; DM2: Diabete Mellito tipo 2; CHD: malattie ischemiche del cuore
 FA: Fibrillazione atriale; SC: Scompenso cardiaco; IRC: Insuff. renale cronica (*dati non HS)
 Popolazione 950.000 soggetti; 750 MMG Ricercatori HS

Nell'ambito della Medicina Generale è da tempo in atto il progetto di quantificare con dati oggettivi la reale portata delle situazioni di comorbidità e questo con il supporto di Health Search, l'Istituto di Ricerca della Simg, che consente di rilevare dati di

qualità dell'attività clinica del MMG. Al riguardo, sono stati estratti i dati di comorbidità relativi alle demenze e all'epilessia, che confermano l'aumento di prevalenza di alcune patologie di frequente riscontro in MG in questi pazienti (tabella I). [9]

3. EPILESSIA E COMORBIDITA' PSICHIATRICA

L'epilessia (E) è un disturbo neurologico cronico caratterizzato dal ripetersi di crisi epilettiche non provocate e associato ad una serie di comorbidità che complicano il quadro clinico del paziente ed impattano negativamente sulla sua qualità di vita. [10]

La comorbidità psichiatrica è una delle più frequenti e il rischio di psicopatologia nei pazienti con E è maggiore rispetto alla popolazione generale e rispetto a gruppi di controllo affetti da patologia neurologica e non neurologica. [11, 12]

Sebbene la reale prevalenza della patologia psichiatrica nei pazienti con E non sia ancora ben definita, la maggior parte degli studi segnala che ricorrerebbe nel 20-40% dei casi, più frequentemente nei pazienti con E farmacoresistente. [34, 12, 13, 14]

La comorbidità psichiatrica rappresenta un grave problema per il paziente e i suoi familiari/cargivers peggiorando la qualità della vita, complicando il trattamento e la gestione della patologia E ed incrementando il rischio di morte.

Inoltre pone una serie di interrogativi sul trattamento che riguardano le caratteristiche del farmaco da scegliere, le potenziali interazioni farmacologiche e il profilo di efficacia/tollerabilità.

Per tali caratteristiche rappresenta un ambito di particolare interesse per il MMG e i sintomi di tipo psicopatologico devono essere attivamente ricercati nel paziente con E.

Il disordine psichiatrico in comorbidità con l'E può precedere la diagnosi di E, insorgere in concomitanza con questa o successivamente. [6]

I sintomi psichiatrici, in relazione al rapporto temporale con la ricorrenza delle crisi, possono essere classificati in:

- *peri-ictali*, correlati alla stessa crisi e distinguibili in *pre-critici* quando precedono la crisi, *critici* quando rappresentano un sintomo della stessa crisi o *post-critici* quando compaiono al cessare della crisi
- *intercritici*, quando compaiono indipendentemente dalla ricorrenza delle crisi.^[14]

I principali fattori eziopatogenetici ipotizzati sono:

- a. fattori clinici, quali eziologia e localizzazione della zona epilettogena
- b. fattori psicosociali, quali paura delle crisi, percezione di stigmatizzazione da parte del paziente
- c. fattori biologici, fra i quali i farmaci antiepilettici (numero e tipo)^[6, 14](Tab II)

Le categorie di disturbi psichici che più frequentemente si osservano nei pazienti con E sono:

1. disturbi dell'umore
2. disturbi psicotici
3. disturbi cognitivi ^[6]

Verranno trattati in questa sede i disturbi dell'umore e i disturbi psicotici

Tab II - Fattori correlati all'incrementato rischio di patologia psichiatrica nei pz con E

Fattori clinici <ul style="list-style-type: none">- età di esordio della E- durata E- tipo e frequenza delle crisi- anomalie strutturali cerebrali- anomalie EEGrafiche critiche ed intercritiche- familiarità per E o patologia psichiatrica	Sintesi 1 <ul style="list-style-type: none">- La comorbidità psichiatrica è frequente nei pazienti con E e ha importanti implicazioni cliniche e terapeutiche- i sintomi devono essere attivamente ricercati durante le visite ambulatoriali- Il disordine psichiatrico in comorbidità con l'E può precedere la diagnosi di E, insorgere in concomitanza con questa o successivamente- I sintomi psichiatrici in relazione al rapporto temporale con la ricorrenza delle crisi si distinguono in <i>peri-critici</i> ed <i>inter-critici</i>- Nell'ambito dei fattori eziopatogenetici ipotizzati sembrano giocare un ruolo importante i farmaci antiepilettici per tipo e per numero- I disturbi psichici frequentemente osservati nei pazienti con E sono i disturbi dell'umore, i disturbi psicotici e i disturbi cognitivi
Fattori psicosociali <ul style="list-style-type: none">- cronicità della E- basso livello socio-economico- basso livello educativo- paura delle crisi- stigma sociale- sovra-protezione della famiglia- limitazioni legali- bassa autostima	
Fattori biologici <ul style="list-style-type: none">- danno di aree cerebrali connesse con la funzione psichica (amigdala, sistema limbico, corteccia frontale, gangli basali)- effetti collaterali cognitivi e psichici dei FAE- normalizzazione forzata *	

* Fenomeno neurofisiologico che avviene in pazienti con epilessia e caratterizzato dal fatto che, all'occorrenza di stati psicotici, l'EEG diventa più normale o del tutto normale se paragonato ai tracciati EEG precedenti o seguenti (definizione originale di Landolt, 1950)

DISTURBI DELL'UMORE ED EPILESSIA

I disturbi dell'umore sono i più frequenti disturbi psichiatrici in comorbidità con l'E.

Nell'ambito dei questi i più rappresentati sono i *disturbi depressivi*, [15, 16] con dati di incidenza e prevalenza stimati fra il 20 e il 50% nei pz. con crisi ricorrenti e fra il 3 e il 9% nei pz. con crisi controllate. [17, 18]

L'elevata associazione dei due disturbi può essere secondaria a meccanismi comuni patogenetici alla base delle due patologie, con particolare riferimento a strutture neuro anatomiche e a sistemi neurotrasmettitori ali. [17, 19]

La depressione è associata a elevata morbilità, prognosi sfavorevole della malattia di base, peggiore qualità di vita e maggiore mortalità legata ad un aumento del comportamento suicidario [20]. Il rischio di suicidio correla infatti significativamente con la comorbidità psichiatrica e quindi è consigliata una particolare attenzione alla ricerca dei sintomi depressivi nei pz con E.

- Classificazione

I disturbi depressivi sono classificabili in rapporto alla relazione temporale fra la ricorrenza delle crisi epilettiche e l'insorgenza della sintomatologia psichiatrica in:

- *Depressione critica* in cui i sintomi depressivi sono una manifestazione clinica della crisi epilettica
- *Depressione pericritica* in cui i sintomi depressivi precedono e/o seguono la crisi
- *Depressione intercritica* in cui i sintomi depressivi occorrono indipendentemente dalle crisi epilettiche. [21]

La *depressione intercritica* è quella di più frequente riscontro.

- Caratteristiche cliniche e potenzialità diagnostiche

La sintomatologia dei disturbi dell'umore nei pz con E è piuttosto polimorfa. Il quadro clinico può essere sovrapponibile ai disturbi depressivi classicamente descritti e come tale essere classificato in episodio depressivo o disturbo depressivo, a sua volta distinto in Disturbo Depressivo Maggiore, Distimia e Disturbo Depressivo NAS, secondo la classificazione del DSM-IV. [16]

Nella maggior parte dei casi il disturbo depressivo tende a mimare un quadro distimico a decorso intercorrente; in una elevata percentuale di casi i pz vengono classificati affetti da disturbo depressivo non altrimenti specificato. [21]

Inoltre, il 50% dei pz con E con disturbo depressivo tende ad assumere un pattern polimorfo con manifestazioni cliniche atipiche e definito come *Interictal Dysphoric Disorder (IDD)*, caratterizzato da sintomi affettivi quali irritabilità frammista ad euforia, paura, ansia, anergia, dolore e insonnia. [16, 21]

- La precoce identificazione dei disturbi dell'umore è essenziale per minimizzare il rischio di suicidio, migliorare la qualità di vita e ridurre i costi sanitari
- Poiché i disturbi dell'umore sono di frequente associati alla patologia epilettica, dovrebbero essere ricercati in tutti i pz con E

- E' segnalata una sottostima del problema legata al fatto che raramente i disturbi dell'umore sono ricercati attivamente per una serie di ipotizzate ragioni:
 - . esiste l'equivoco, comune nei pz, parenti, amici e non infrequentemente fra i clinici, nel ritenere che la depressione sia una reazione normale di fronte ad una vita associata a crisi epilettiche e all'aspettativa di ostacoli in ambito sociale, scolastico, professionale ed economico
 - . il disturbo quindi non viene riferito e il medico non indaga
 - . i disturbi depressivi nei pz con E hanno spesso una espressione clinica atipica
 - . i pz sono abituati a vivere in uno stato cronico di depressione al punto da dimenticare com'è vivere in condizioni di umore eutimico
 - . il pz e i suoi familiari erroneamente credono che il disturbo depressivo faccia parte del quadro clinico dell'epilessia e che quindi non richieda un trattamento supplementare
 - . spesso il fenomeno del "don't ask don't tell" è una decisione deliberata del medico che non indaga sulla presenza dei sintomi depressivi perché ritiene di non saper trattare la depressione o perché non ha un referente psichiatra. [21]

E' consigliata pertanto una particolare attenzione a questo aspetto del paziente con E in riferimento all'identificazione di sintomi depressivi spesso misconosciuti e in questo il MMG è chiamato a svolgere un ruolo rilevante soprattutto nel riconoscimento delle forme cliniche che sono di più frequente riscontro nel setting della MG, quali la depressione mascherata e la depressione sottosoglia [22, 23]

Sintesi 2

- I disturbi dell'umore, in particolare quelli di tipo depressivo, sono i più frequenti disturbi psichiatrici in comorbidità con l'E
- Il rischio di Depressione è particolarmente elevato nei pazienti con crisi ricorrenti
- La depressione è associata a elevata morbilità, prognosi sfavorevole della malattia di base, peggiore qualità di vita e maggiore mortalità legata ad un aumento del comportamento suicidario
- I sintomi depressivi sono sottostimati nei pz con E. E' consigliata pertanto una loro attenta ricerca
- In rapporto alla relazione temporale con la ricorrenza delle crisi il disturbo depressivo è definito *pericritico*, *critico* ed *intercritico*. Quest'ultimo tipo è quello più frequente
- La sintomatologia dei disturbi dell'umore nei pz con E è piuttosto polimorfa e anche per questo difficile da identificare
- E' possibile identificare un disturbo depressivo con una colloquio approfondito e mirato sul problema

- Eziopatogenesi

I disturbi psicopatologici nei pz con E hanno una eziologia multifattoriale potendo essere correlati a:

- caratteristiche del pz (sesso, personalità premorbosa, profilo caratteriale)
- alla sindrome epilettica stessa per le implicazioni psico-sociali che la diagnosi comporta, le potenziali alterazioni neurofisiologiche (canalopatie) o anatomiche
- farmaci antiepilettici (FAE) (tipo e numero) [24]

- *Depressione iatrogena nel paziente con E e strategie preventive*

Tutti i FAE possono determinare effetti collaterali, acuti o cronici, dose o non dose-correlati. Molto frequenti sono quelli a carico del SNC e fra questi i disturbi di tipo psichiatrico, in particolare depressivi (Tab. III). Per contro, alcuni FAE sono efficaci nella terapia di disturbi psichiatrici. Ad esempio, l'utilizzo di lamotrigina e carbamazepina può essere associato a sintomi depressivi, mentre VPA è usato come regolatore del tono dell'umore. [24]

Tabella III - Principali effetti collaterali di tipo psichiatrico dei FAE

FAE	Effetti collaterali
<u>Fenobarbital</u>	Depressione , irritabilità, aggressività, deficit attenzione/memoria, iperattività
Carbamazepina-Oxcarbazepina	Irritabilità, deficit attenzione
Etosuccimide	Disturbi comportamentali, psicosi
<u>Felbamato</u>	Depressione , ansietà, irritabilità
Gabapentin	Disturbi comportamentali nei bambini
Lamotrigina	Insonnia, agitazione, labilità emotiva
Levetiracetam	Irritabilità, labilità emotiva
Fenitoina	Deficit di attenzione, depressione
<u>Pregabalin</u>	Depressione
Tiagabina	Depressione , irritabilità
<u>Topiramato</u>	Depressione , rallentamento psico-motorio, psicosi, deficit cognitivo
<u>Valproato</u>	Depressione
<u>Vigabatrin</u>	Depressione , aggressività, psicosi,
<u>Zonisamide</u>	Agitazione, depressione , psicosi

La ragione per cui i FAE possono essere efficaci in una serie di disturbi psichiatrici o possono causare effetti collaterali di tipo psichiatrico è legato al loro meccanismo di azione.

Sulla base del loro predominante profilo psicotropo i FAE possono essere distinti in due categorie: attivanti e sedativi [24]

I FAE sedativi: - potenziano la trasmissione GABA-ergica

- sono utilizzati in psichiatria per ansia, mania, agitazione, aggressività
- effetti collaterali: astenia, rallentamento cognitivo, incremento ponderale

I FAE attivanti: - inibiscono la trasmissione glutammatergica

- sono utilizzati in psichiatria per depressione, apatia, ipersonnia, astenia
- effetti collaterali: irritabilità, insonnia, iperattività

Gli effetti psicotropi dei FAE sono verosimilmente correlati a meccanismi diretti e indiretti [25]

I meccanismi diretti sono quelli legati alle proprietà intrinseche del farmaco e quindi al meccanismo di azione (gabergico/glutammatergico).

Pertanto l'inserimento o sospensione di un FAE, una sua condizione di sovradosaggio o il suo utilizzo in politerapia possono rappresentare il fattore scatenante l'insorgenza di una sintomatologia psichiatrica nel pz con E [25]

D'altra parte la psicopatologia associata ad un FAE può anche derivare dall'effetto del farmaco sulla stessa epilessia o in quel particolare paziente [25]

Alcune evidenze indicano che il sistema GABAergico è coinvolto nel disturbo depressivo [26] e quindi i FAE che esplicano la loro azione a questo livello possono avere effetti collaterali psichiatrici di tipo depressivo.

Quelli a più alto rischio sembrerebbero essere barbiturici, vigabatrin, topiramato, pregabalin, felbamato e tiagabina.

Questi farmaci pertanto andrebbero evitati in pz con storia personale positiva per disturbo dell'umore o in caso il loro utilizzo sia indifferibile, dopo il loro inserimento, il pz dovrebbe essere sempre monitorato in riferimento alla comparsa di disturbi di tipo depressivo.

Alto dosaggio, rapida titolazione, politerapia o brusca sospensione possono solo potenziare l'effetto sul sistema gabaergico.

Sulla scorta di quanto segnalato sono suggerite le seguenti strategie per prevenire o minimizzare il rischio di disturbi depressivi nel pz con E:

- In caso di sintomi depressivi, prendere sempre in considerazione la possibilità che questi siano dovuti a un effetto collaterale del FAE e rivedere il trattamento, evitando la politerapia
- Evitare, se possibile, l'introduzione di FAE con effetti psicotropi negativi nei pz con E a rischio di disturbo psichiatrico (familiarità e/o storia personale positiva per disturbo psichiatrico). Ciò richiede una anamnesi familiare e personale accurata prima di utilizzare FAE a rischio quali fenobarbital, benzodiazepine, tiagabina, vigabatrin e felbamato
- Altri FAE che possono potenzialmente causare un disturbo depressivo sono topiramato, zonisamide e levetiracetam
- Il disturbo depressivo può essere dose-correlato per alcuni FAE quali fenobarbital e benzodiazepine, ma non per altri come levetiracetam, mentre una rapida titolazione sembra facilitare il disturbo depressivo con topiramato
- E' consigliabile modificare la posologia del farmaco antidepressivo concomitante se associato a FAE enzimo-induttori che ne riducono le concentrazioni plasmatiche
- In pz con disturbo depressivo prendere in considerazione la prescrizione di un FAE potenzialmente positivo sulla stessa depressione come carbamazepina o lamotrigina

C'è una crescente evidenza che una buona gestione clinica dei FAE possa ridurre il rischio di effetti avversi psichiatrici ed è consigliato:

- conoscere quali FAE sono più a rischio di effetti collaterali di tipo depressivo
- iniziare con dosi basse e utilizzare una lenta titolazione
- identificare i pz che richiedono un attento monitoraggio a causa di fattori di rischio quali la storia personale o familiare di disturbi depressivi. [16]

La gestione appropriata di questi problemi implica la necessità di mettere in atto interventi sinergici tra MMG e Specialisti in un'ottica di reale multidisciplinarietà

Sintesi 3

- I disturbi psicopatologici nei pz con E hanno una eziologia multifattoriale potendo essere correlati alle caratteristiche del pz (sesso, personalità premorbosa, profilo caratteriale), alla sindrome epilettica stessa (implicazioni psico-sociali che la diagnosi comporta, potenziali alterazioni neurofisiologiche/anatomiche) e ai FAE
- Un disturbo depressivo iatrogeno non è raro nel pz con E. Nella pratica clinica pertanto se un paziente con E presenta depressione dovrebbe essere considerata l'eziologia iatrogena e in questa ottica rivisto il trattamento
- Uno screening sulle condizioni psichiche dovrebbe essere sempre effettuato prima di iniziare qualsiasi FAE
- Una storia personale di depressione suggerirebbe l'uso di LTG, CBZ, OXC
- I pz con fattori di rischio clinici quali familiarità/antecedenti personali di depressione andrebbero sottoposti a stretto monitoraggio per ridurre la ricorrenza di effetti collaterali di tipo psichiatrico
- In questi pz è sconsigliabile l'uso della politerapia
- E' sempre consigliabile utilizzare la dose efficace più bassa possibile e titolare il farmaco lentamente

- Strategie terapeutiche e scelta del farmaco

La finalità del trattamento del disordine depressivo nei pz con E è quella di ottenere la remissione completa oltre che dei sintomi depressivi anche degli eventuali sintomi ansiosi.

Il trattamento prevede terapie farmacologiche con farmaci psicotropi e/o psicoterapia. [16]

Sono disponibili 6 classi di farmaci antidepressivi:

1. inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI): fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram
2. inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina/noradrenalina (SNRI/NRI): venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnacipram, reboxetina
3. antidepressivi triciclici (TCA)
4. inibitori della ricaptazione della noradrenalina e della dopamina (NDRI): bupropione
5. antagonisti alfa-2 quali disinibitori di noradrenalina e serotonina (SNDI): mirtazapina
6. inibitori della ricaptazione/antagonisti della serotonina (SARI): trazodone, nefazodone

- Nella scelta del farmaco antidepressivo in un pz con E occorre tener conto del minor effetto convulsivante e del minore potenziale di interazione farmacocinetica

- In riferimento all'*effetto pro-convulsivante* evitare l'utilizzo di imipramina, clorimipramina, maprotilina e bupropione e utilizzare quali farmaci di prima scelta gli SSRI seguiti, in caso di inefficacia, dagli SNRI [16, 21, 27]

- In riferimento al *potenziale di interazione farmacocinetica*, gli SSRI con minore potenziale di interazione sono escitalopram e citalopram, che rappresentano quindi i farmaci di prima scelta, seguono sertralina con effetti lievi, paroxetina e fluoxetina con effetti moderati e fluvoxamina con effetti elevati, mentre venlafaxina e duloxetina non hanno interazioni significative con farmaci antiepilettici attualmente disponibili [16]

- I FAE di prima generazione come la fenitoina, carbamazepina e fenobarbital sono potenti induttori del sistema enzimatico del citocromo P450 [28] e quindi possono ridurre le concentrazioni di farmaci antidepressivi associati, in particolare di sertralina, paroxetina, citalopram, TCA e che per i quali è necessario un aumento dei dosaggi del 25-30% [16]

- Oxcarbazepina e topiramato a dosi elevate sono molto deboli induttori enzimatici, mentre gabapentin, pregabalin, lamotrigina, levetiracetam, tiagabina, zonisamide, clobazam e vigabatrin non interferiscono con l'attività enzimatica [21]

- Il valproato di sodio è un inibitore del sistema del citocromo P450 e di altre vie di metabolizzazione e può per questo determinare un incremento anche del 50-60% delle concentrazioni sieriche di antidepressivi come l'amitriptilina o nortriptilina [29]

- Qualunque sia il farmaco antidepressivo scelto è sempre consigliabile iniziare con una dose bassa e utilizzare una lenta titolazione per minimizzare il rischio di effetti collaterali

Sintesi 4

- La finalità del trattamento del disturbo depressivo nei pz con E è quella di ottenere la remissione completa dei sintomi
- Le modalità di trattamento includono la terapia farmacologica con farmaci psicotropi e /o la psicoterapia
- Nell'ambito del trattamento farmacologico non è consigliabile l'uso di imipramina, clorimipramina, maprotilina e bupropione per i loro effetti pro-convulsivanti
- I farmaci antidepressivi di prima scelta sono rappresentati dagli SSRI, in particolare citalopram ed escitalopram, seguiti in caso di inefficacia dagli SNRI

- PSICOSI ED EPILESSIA

I pazienti con E hanno un rischio di 2-3 volte superiore rispetto alla popolazione generale di sviluppare disturbi di tipo psicotico,^[30] dato che suggerirebbe un possibile ruolo della stessa E, anche se stabilire una associazione causale tra le due patologie rimane ancora una questione controversa.^[31]

Il termine Psicosi (P) comprende un ampio spettro di disturbi psichici. Clinicamente, in accordo con la International Classification of Disease, Tenth Revision (ICD-10) (World Health Organization, 1992)^[32] le P sono caratterizzate dalla presenza di allucinazioni, illusioni, anomalie comportamentali, iperattività, ritardo psico-motorio e turbe della ideazione più o meno marcate. In rapporto alla relazione temporale fra la ricorrenza delle crisi epilettiche e l'insorgenza della sintomatologia psichiatrica, le P si distinguono in:

- *P critica*, in cui i sintomi psichici sono una manifestazione clinica della stessa crisi epilettica
- *P post-critica*, in cui i sintomi psichici insorgono entro una settimana, più frequentemente 3 giorni, dall'ultima crisi o cluster di crisi^[33,34]
- *P inter-critica*, in cui i sintomi psichici sono indipendenti dalla ricorrenza delle crisi^[35]

In rapporto alla loro entità i disturbi psicotici sono distinguibili in:

- *Lievi*, in cui il pz, pur in presenza di sintomi psicotici, presenta complessivamente un buon funzionamento sociale
- *Moderati*, in cui il pz presenta chiari sintomi psicotici e il suo funzionamento sociale è parzialmente compromesso
- *Gravi*, in cui il pz presenta gravi sintomi psicotici e significativa compromissione del funzionamento sociale^[36]

Sintesi 5

- I pazienti con E hanno un rischio 2-3 volte superiore rispetto alla popolazione generale di sviluppare disturbi di tipo psicotico
- Il termine Psicosi (P) comprende un ampio spettro di sintomi quali allucinazioni, illusioni, anomalie comportamentali, iperattività, ritardo psico-motorio e turbe della ideazione più o meno marcate
- In rapporto alla loro relazione temporale con la ricorrenza delle crisi epilettiche le P si classificano in critiche, post-critiche e intercritiche
- In rapporto alla loro entità i disturbi psicotici si distinguono in lievi, moderati e gravi

- *Psicosi Intercritica*

La *Psicosi Intercritica* (PIC), la più frequente, è definita come una qualsiasi psicosi a coscienza conservata che insorge in un paziente cui è stata precedentemente posta diagnosi di E e che non ha alcun rapporto temporale con le crisi.^[37]

Lo stesso paziente può presentare differenti forme di PIC in tempi diversi quali:

- farmaco-correlata o non farmaco-correlata
- acuta o cronica

- Caratteristiche cliniche e potenzialità diagnostiche

Ricordando che i pazienti con E hanno un rischio 2-3 volte superiore alla popolazione generale di età compresa tra 15 e 60 aa di presentare il primo episodio psicotico, [38] il primo step per porre la diagnosi di PIC è quello di essere consapevoli che il paziente con E può sviluppare una PIC e sospettarla quando iniziano a presentarsi comportamenti inusuali.

L'identificazione del pz può essere facile se i sintomi psicotici sono conclamati, ma non è infrequente che i pz cerchino di nascondere i loro sintomi.

In questa ottica i messaggi extraverbali come atteggiamento scontroso o preoccupato, monotonia, comportamenti anomali, possono aiutare nella diagnosi [39] ed è importante raccogliere la storia clinica da familiari e caregivers [39]

Esistono fattori che possono predisporre il pz alla PIC ed essere pz-correlati o E-correlati.

- Fattori predisponenti pz-correlati:

- familiarità per patologia psichiatrica che va indagata nei familiari di I° e II° [40]
- disabilità cognitiva; in particolare i pz con disabilità cognitiva borderline hanno un rischio 2-5 volte maggiore di sviluppare stati psicotici [41, 42]

- Fattori E-correlati:

- tipo di E, con una maggiore predisposizione in caso di E focale [42]
- tipo di FAE [36]

Tutti i FAE possono potenzialmente determinare l'insorgenza di sintomi psicotici, tuttavia alcuni come etosuccimide [43], fenitoina [44], vigabatrin [24], zonisamide [44], topiramato [24] presenterebbero un rischio maggiore.

Nell'ambito della eziologia iatrogena, rapida titolazione, dosi elevate e politerapia possono esercitare un ruolo precipitante. [24] Approssimativamente 30-40% dei pz che realizzato una P farmaco-correlata sviluppa una PIC cronica o una successiva P non farmaco-correlata nel corso della storia clinica. [45, 46, 47] Questi dati suggeriscono una particolare cautela nell'utilizzo dei FAE maggiormente a rischio nei pz con una predisposizione individuale, quale la familiarità per patologia psichiatrica e il deficit cognitivo. [36] (Tab IV)

Tabella IV - FAE suggeriti nella comorbidità psichiatrica

Comorbidità	FAE sconsigliati	FAE suggeriti
Depressione	Barbiturici, vigabatrin, tiagabina, topiramato	Lamotrigina
Psicosi	Vigabatrin, topiramato, etosuccimide, zonisamide, fenitoina	valproato

Adattata da Mula 2009 [17]

Sintesi 6

- La PIC è definita come una qualsiasi P a coscienza conservata che insorge in un pz cui è stata precedentemente posta diagnosi di E e che non ha alcun rapporto temporale con le crisi epilettiche
- La PIC può essere farmaco-correlata o non farmaco-correlata e acuta o cronica
- La diagnosi di PIC spesso non è facile. E' utile valutare i messaggi extraverbali e raccogliere in questo senso raccogliere la storia clinica da familiari e caregivers
- Esistono fattori predisponenti pz-correlati (familiarità/antecedenti personali per patologia psichiatrica e disabilità cognitiva specie se lieve) e E-correlati (tipo di E e tipo/numero di FAE)
- I FAE più a rischio sono etosuccimide, fenitoina, vigabatrin, zonisamide, topiramato
- Rapida titolazione, dosi elevate e politerapia possono esercitare un ruolo precipitante
- E' suggerita una particolare cautela nell'utilizzo dei FAE maggiormente a rischio nei pz con una predisposizione individuale

- Strategie terapeutiche e scelta del farmaco

La gestione terapeutica della PIC può presentare delle difficoltà, quali la frequente intrattabilità dei sintomi psicotici, la diversa tollerabilità dei pz agli antipsicotici, il potenziale effetto negativo del trattamento antipsicotico sulla frequenza delle crisi e la scarsa compliance del pz al trattamento psichiatrico.

In caso di scarsa aderenza al trattamento la strategia terapeutica dovrebbe puntare ad un recupero funzionale globale ed a una migliore qualità di vita, piuttosto che ad una remissione completa dei sintomi ^[48, 36]

In generale è consigliabile iniziare il trattamento il più precocemente possibile ^[36]

La terapia della PIC prevede il ricorso ai farmaci antipsicotici (FAP) di prima o di seconda generazione ^[27] ed è consigliabile scegliere il FAP sulla base dei potenziali effetti collaterali ^[36]:

- sedazione
- incremento ponderale, che potrebbe essere aggravato dall'associazione con valproato o vigabatrin
- effetti cardio-vascolari, quali ipotensione ortostatica o prolungamento del QT. In caso di associazione con carbamazepina, fenitoina, lacosamide e in generale con l'uso di tutti i FAE sodio-bloccanti, è utile il monitoraggio ECGrafico in corso di titolazione
- iperprolattinemia
- sindrome extrapiramidale, che può essere peggiorata dall'associazione con valproato ^[36]

Inoltre, nella scelta del FAP in un pz con E, occorre tenere conto del minor effetto convulsivante e del minore potenziale di interazione farmacocinetica ^[36]

In riferimento all'*effetto pro-convulsivante* alcuni FAP, come clorpromazina, clozapina, olanzapina e quetiapina sembrerebbero essere a maggior rischio di altri ^[36]

Nel pz con E in trattamento con FAE, la maggior parte dei FAP, sia di prima sia di seconda generazione possono essere utilizzati senza problemi ^[49]

In riferimento al *potenziale di interazione farmacocinetica*, una serie di FAP sono metabolizzati a livello epatico dove esercitano la loro azione prevalentemente inibitoria sul sistema del citocromo P450, come molti FAE.

Questa comune sede di metabolizzazione rappresenta la base per le potenziali reciproche interazione farmacocinetiche tra le due categorie di farmaci.

Pertanto, alcuni FAP quali aloperidolo, clorpromazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone, tioridazina e ziprasidone, possono presentare una riduzione dei livelli plasmatici se associati a FAE induttori enzimatici quali carbamazepina, fenitoina, fenobarbital e primidone.

Fra i FAE, topiramato si comporta da un punto di vista farmacocinetico in maniera ambivalente incrementando i livelli di aloperidolo e riducendo quelli di risperidone.

Non sono segnalati altri significativi effetti dei FAE sui FAP ^[50]

I possibili effetti dei FAP sui FAE sono riportati nella tabella V

Tab V - Effetti dei FAP sui livelli plasmatici di alcuni FAE

FAE	FAP induttori ↓	FAP inibitori ↑
Carbamazepina		Aloperidolo Risperidone
Fenitoina		Risperidone Tioridazina
Acido Valproico	Clorpromazina	
Zonisamide	Risperidone	

Le interazioni farmacocinetiche tuttavia sono spesso difficili da prevedere essendo spesso il pz in politerapia sia antiepilettica sia antipsicotica.

E' consigliabile pertanto:

- semplificare il più possibile il regime terapeutico

- monitorare efficacia e tollerabilità

- valutare se possibile i livelli plasmatici dei

farmaci e aggiustarli ove richiesto dalla clinica ^[48]

E' sempre consigliabile utilizzare qualsiasi FAP iniziando con una dose bassa, con una lenta titolazione fino alla dose minima efficace e continuare il trattamento per almeno 6 mesi dalla totale remissione dei sintomi psicotici ^[36]

Essendo elevato il rischio di recidiva di PIC dopo sospensione dei FAP è consigliabile uno stretto monitoraggio clinico ^[36]

Sintesi 7

- E' consigliabile iniziare il trattamento della PIC il più precocemente possibile utilizzando FAP di prima o seconda generazione scegliendo se possibile quello con il miglior profilo di tollerabilità
- Clorpromazina, clozapina, olanzapina e quetiapina sembrerebbero avere un maggiore effetto pro-convulsivante
- In generale nel pz con E ed in trattamento con FAE la maggior parte dei FAP, sia di prima sia di seconda generazione, possono essere usati senza problemi
- FAP e FAE possono influenzare i livelli plasmatici reciprocamente
- Per prevedere più facilmente le interazioni è consigliabile semplificare il regime terapeutico il più possibile, monitorare efficacia e tollerabilità, valutare se possibile i livelli plasmatici dei farmaci e aggiustarli ove richiesto dalla clinica
- E' sempre consigliabile utilizzare una bassa dose iniziale, una lenta titolazione fino alla dose minima efficace e trattare il pz per almeno 6 mesi dalla totale remissione dei sintomi psicotici
- Essendo elevato il rischio di recidiva di PIC dopo sospensione dei FAP è consigliabile uno stretto monitoraggio clinico

- Psicosi post-critica

Si definisce P post-critica (PPC) un disturbo psicotico cronologicamente correlato alla ricorrenza delle crisi e che insorge entro una settimana dopo una crisi o un cluster di crisi. [34]

E' una emergenza psichiatrica abbastanza frequente nelle unità di monitoraggio prechirurgico delle Epilessie dove spesso le crisi vengono indotte dall'alleggerimento della terapia perché possano essere registrate EEGraficamente.

L'approccio terapeutico comprende misure acute di protezione del paziente, con sedazione farmacologica e se necessario contenzione fisica e di prevenzione della recidiva di PPC.

In rapporto alla gravità della sintomatologia il trattamento farmacologico può essere rappresentato da benzodiazepine nei casi più lievi o benzodiazepine associate a FAP per via orale (es. risperidone, olanzapina, quetiapina, clorpromazina) o per via intramuscolare (es. aloperidolo) nei casi gravi. [36]

L'episodio di PPC ha una prognosi in genere favorevole tendendo alla remissione entro un mese [51]. Nel 50% dei casi rimane un episodio isolato, nell'altro 50% tende a ripetersi dopo i cluster di crisi o si trasforma in PIC.

4. EPILESSIA E STROKE

L'Epilessia conseguente ad uno stroke costituisce circa il 10% delle epilessie dell'adulto ed un terzo di quelle che interessano la terza età. [52, 53] In realtà i dati epidemiologici non sono del tutto certi ed il fenomeno può essere sia sovra- che sottostimato. Spesso infatti nei soggetti anziani vengono inquadrati come crisi epilettiche situazioni di altra natura, così come può succedere che il paziente stesso non riconosca e segnali i suoi sintomi critici. E' frequente che la diagnosi sia fondata soltanto su racconti anamnestici incompleti ed è molto frequente la mancanza di una registrazione EEG. Alcuni studi con monitoraggio Video-EEG hanno dimostrato in gruppi di pazienti anziani che riguardo gli episodi critici registrati, nel 55-65 % dei casi si trattava di crisi non epilettiche, pur essendo la maggior parte di questi soggetti in terapia con farmaci antiepilettici (AE). [54, 55]

- Crisi epilettiche precoci e/o tardive ed epilessia post-stroke

- Per *Crisi Precoci (CP) sintomatiche acute* si intendono quelle che si verificano entro 7 giorni dallo stroke (per lo più nelle prime 24-48 h); le crisi precoci secondo gli studi prospettici si verificano nel 5-7% dei casi e spesso configurano lo stato epilettico, sia convulsivo che non convulsivo. [56, 57] Secondo un recente studio italiano prospettico le CP in pazienti con primo stroke si verificano nel 6.3% [7]

- Per *Crisi Tardive (CT) non provocate* si intendono le crisi epilettiche a comparsa dopo la 1° settimana dallo stroke

- Si pone diagnosi di *epilessia post-stroke (EpS)* solo quando le crisi tardive non provocate tendono a ripetersi; essa ha un'incidenza del 2-4% [58] che incrementa solo lievemente a distanza di alcuni anni dallo stroke [59]

- Predittori di crisi epilettiche ed epilessia post-stroke [7, 60, 61]

- Gli stroke emorragici, le trombosi venose e le emorragie subaracnoidee sono più a rischio degli stroke ischemici. Tra gli stroke ischemici quelli su base cardio-embolica sono considerati più a rischio

- La localizzazione corticale dello stroke rispetto a quella sottocorticale è considerata a più alto rischio per CP

- La severità dello stroke è più a rischio per CP ed EpS e le CP per CT ed EpS

- L'ipercolesterolemia protegge da CP mentre la demenza pre-stroke facilita le CT e l'EpS

- Trattamento profilattico

Non ci sono evidenze che supportano l'efficacia del trattamento con AE in fase acuta come protettivo nei confronti di un'epilessia poststroke e le reviews pubblicate sull'argomento concludono che essa non debba essere effettuata. [58] Alcune LG considerano però la possibilità di una profilassi con AE a breve termine dopo emorragie intracerebrali. [60]

Nonostante sia stata segnalata ^[55] una maggior incidenza di mortalità in pazienti con CP e SE poststroke in realtà questo fatto sembra essere più correlabile con la severità dello stroke e la sua localizzazione piuttosto che con le crisi *di per se*.

Molti studi inoltre segnalano che l'EpS peggiora le possibilità di recupero ma questo non è stato in realtà mai dimostrato in modo obiettivo, tenuto conto che sulle possibilità di recupero può influire negativamente più che l'epilessia il trattamento antiepilettico con farmaci sedativi del SNC (es. fenobarbital ^[60])

- Quando intraprendere la terapia AE cronica

Una terapia AE cronica può essere presa in considerazione già dopo una prima crisi tardiva poststroke in considerazione del caso clinico specifico, ma è anche possibile aspettare che la crisi si ripeta una seconda volta, tenuto conto che i farmaci AE, soprattutto quelli di prima generazione, possono avere importanti effetti negativi (effetti avversi, influenza negativa sui processi di recupero, etc). Dopo una prima crisi tardiva non provocata post-stroke la possibilità che si abbia una seconda crisi è di circa il 50-60%. ^[59, 60]

La decisione se iniziare il trattamento dopo la prima o la seconda crisi tardiva post-stroke deve essere individualizzata e deve tener conto di molti fattori: severità dello stroke, caratteristiche della crisi, ambiente di vita e possibilità assistenziali, preferenze del paziente, etc.

- Scelta del farmaco AE ideale

Non ci sono importanti studi controllati che dimostrino in realtà la migliore efficacia di un farmaco AE rispetto ad un altro. Un trial in aperto condotto su un piccolo gruppo di pazienti ha dimostrato che la Lamotrigina (LTG) è meglio tollerata ed altrettanto efficace rispetto alla Carbamazepina (CBZ). ^[61] Inoltre uno studio osservazionale condotto con Gabapentin (GBP) ^[13] ha documentato una percentuale di pazienti seizure-free dell'80% a 30 mesi di follow-up.

E' esperienza clinica comune che le crisi epilettiche post-stroke si controllano meglio delle altre crisi sintomatiche ma che i pazienti sono particolarmente soggetti a presentare effetti avversi da AE. Gli effetti avversi sono dovuti principalmente all'età avanzata ed alla riduzione della clearance epatica e renale. Inoltre i farmaci AE agiscono sul brainstem ed inducono atassia e disturbi di equilibrio.^[60, 61] Maggiori sono gli effetti negativi sulla sfera cognitiva e sull'organizzazione del movimento ed anche le reazioni idiosincrasiche non sono trascurabili. I farmaci AE induttori enzimatici possono avere effetti negativi sul metabolismo dei lipidi e di altri parametri metabolici che aumentano i fattori di rischio vascolare. E' dimostrato ad esempio che sia la CBZ che il Fenobarbital (PB) incrementano il colesterolo ed i trigliceridi. La CBZ, il PB ed il Valproato (VPA) incrementano i livelli di lipoproteine e la Fenitoina (PHT), il PB ed il Primidone (PRI) aumentano la concentrazione totale plasmatica di omocisteina decrementando il livello dei folati. Tutte queste alterazioni metaboliche incrementano in modo significativo il rischio di peggioramento del disturbo vascolare già esistente.

Quando si somministra CBZ, e soprattutto Oxcarbazepina (OXC), occorre monitorare la concentrazione plasmatica del Sodio: questi farmaci inducono frequentemente iposodiemia, più frequente negli anziani ed in coloro che assumono diuretici ed SSRI.

Infine attenzione particolare va posta anche agli effetti degli AE sul peso corporeo, tenuto conto che alcuni tendono ad incrementarlo (VPA, CBZ, etc) ed altri a diminuirlo, soprattutto il Topiramato (TPM) ma anche la Zonisamide (ZNS).

In conclusione, tra i farmaci AE di nuova generazione e maggiormente testati le evidenze di letteratura e l'esperienza clinica fanno propendere la scelta più su LTG e Levetiracetam (LEV) che su altri farmaci. La LTG ha anche il vantaggio di essere poco sedativa e dotata di azione antidepressiva, però va introdotta molto lentamente e può indurre effetti idiosincrasici. Il LEV è escreto quasi totalmente per via renale e non sono dimostrate interazioni farmacologiche ma frequentemente induce effetti avversi tipo astenia, irritabilità, depressione che non sono facilmente tollerabili da pazienti anziani con stroke.

L'epilessia poststroke risulta essere una delle forme di epilessia sintomatica più trattabile e meno farmacoresistente. La maggior parte degli studi a riguardo concordano però sul fatto che gli AE vadano somministrati a dosi medio-basse anche per limitare gli effetti avversi. Da tener conto che la popolazione anziana ha una ridotta clearance epatica e renale, più bassi livelli di albumina ed un alterato legame dei farmaci alle proteine e questi fattori inducono un incremento della concentrazione plasmatica della frazione attiva dei farmaci AE che più si legano alle proteine (PHT, VPA, etc). Infine va sempre ricordato che gli AE di prima generazione (PHT, PB, VPA e CBZ) favoriscono osteopenia ed osteoporosi ed aumentano il rischio di fratture ossee.

Da segnalare che i pochissimi trials controllati effettuati nell'anziano (in senso generale) hanno dimostrato che la LTG ed il GBP sono gli unici due farmaci raccomandati con livello A di evidenza per il trattamento dell'epilessia parziale,^[60] da preferire alla CBZ (che comunque andrebbe somministrata nella formulazione a rilascio prolungato ed a basse dosi, 400 mg/die). Da segnalare però che nonostante sia stato oggetto di trials controllati il GBP soprattutto nel nostro Paese è in generale uno dei farmaci AE meno utilizzati.

Tabella VI – Interazioni FAE e farmaci CV

Digossina	PHT: riduzione importante livelli plasmatici TPM: riduzione lieve
Anticoagulanti Antiaggreganti	AE induttori enzimatici (> PHT, PB,CBZ): riduzione livelli warfarin e riduzione tempo protrombina Alla sospensione farmaci AE induttori enzimatici rischio di aumento rebound del tempo di protrombina Ticlopidina: inibizione clearance PHT e CBZ Possibile interazione farmacodinamica tra VPA ed anticoagulanti ed antiaggreganti piastrinici
Betabloccanti	AE induttori-enzimatici: possibile incremento metabolismo propranololo
Bloccanti Canali Ca	PHT, PB e CBZ (< OXC): riduzione importante dei livelli plasmatici di nimodipina, nilvadipina e felodipina PB: aumento clearance Verapamil Diltiazem e Verapamil: inibizione metabolismo CBZ (tossicità da CBZ) Diltiazem: inibizione metabolismo PHT Verapamil: lieve decremento livelli plasmatici OXC
Statine	I Farmaci AE induttori-enzimatici (> PHT, PB e CBZ) incrementano il metabolismo di Lovostatina, Atorvastatina e Simvastatina Lovostatina, Atorvastatina e Simvastatina a loro volta sono inibitori di CYP3A4 e quindi interferiscono con gli AE enzimo-induttori Rosuvastatina e Pravastatina sono escrete quasi totalmente per via renale e non interferiscono con gli AE
Salicilati	Spiazzamento del VPA e delle BZ dai loro siti di binding sulle proteine plasmatiche
Bloccanti recettori angiotensina	La PHT riduce la concentrazione del metabolismo attivo del Losartan, capostipite dei farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina
Diuretici tiazidici	Non sono riportate interazioni con AE

- Interazioni tra farmaci AE e farmaci cardiovascolari

In generale i farmaci AE induttori-enzimatici di vecchia generazione (PHT, PB, CBZ) incrementano la clearance di molti farmaci cardio-vascolari con conseguente loro riduzione di efficacia (tabella VI - dati provenienti da Perucca-2005^[65] e Zaccara-2009⁽⁶¹⁾). Invece non è dimostrata interazione significativa tra i farmaci AE di nuova generazione(> LTG, TPM, ZNS e LEV) e farmaci anticoagulanti ed antiaggreganti.

- Considerazioni conclusive sulla diagnosi e terapia dell'epilessia post-stroke

- L'epilessia poststroke ha una bassa incidenza (2-4%) ed è molto importante la diagnosi differenziale tra crisi epilettiche vere e proprie e sintomi critici attribuibili alle comorbidità. Per limitare la percentuale di misdiagnosi l'anamnesi deve essere particolarmente accurata ed è raccomandabile comunque un controllo EEG o Video-EEG.

- Non è a tutt'oggi dimostrato l'effetto antiepilettogeno di una terapia profilattica in fase acuta e subacuta

- La terapia cronica occorre "tagliarla su misura", privilegiando farmaci con scarse interazioni ed effetti collaterali "accettabili"; inoltre soprattutto nell'anziano vale la regola: "start slow and go slow"

- Non sono consigliabili come farmaci di prima scelta gli AE di vecchia generazione (PHT, PB, VPA e CBZ), per tutti i motivi suddetti. La CBZ a rilascio prolungato è comunque una buona opzione, soprattutto in pazienti che non assumono terapia anticoagulante e hanno un buon metabolismo osseo

- Tra i farmaci di nuova generazione sono considerati di prima scelta per efficacia e tollerabilità LTG e GBP, da utilizzare a dosaggi bassi (100-150 mg/die per LTG e 900-1200 mg/die per GBP) e con titration lenta

- Anche se non documentato da trials controllati, in base alla pratica clinica sono considerati buoni farmaci per la gestione dell'epilessia poststroke anche l'OXC ed il LEV

- Annotazione

Crisi epilettiche ad insorgenza dopo i 60 anni come fattori predittivi di stroke

Uno studio molto importante condotto in UK effettuato sui registri dei GPs ^[66] ha dimostrato che soggetti > 60 anni che presentano una prima crisi epilettica non provocata hanno maggiori possibilità (2.89 di rischio relativo) rispetto ad un gruppo di controllo di presentare successivamente uno stroke. Quindi le crisi epilettiche a comparsa per la prima volta dopo i 60 anni, in assenza di altri fattori scatenanti, possono essere un elemento indicativo di disturbo cerebrovascolare ancora silente dal punto di vista clinico.

5. EPILESSIA E DISTURBI DEL SONNO

I rapporti tra Epilessia, Sonno e Disturbi del Sonno sono molto complessi [67, 68] :

- il sonno e la sua deprivazione accentuano le scariche critiche interictali ed alcune forme di epilessia si manifestano esclusivamente in sonno
- alcuni disturbi primari del sonno (come le apnee ostruttive) peggiorano l'epilessia
- l'epilessia di per sé e/o il suo trattamento interferiscono con la struttura/efficienza del sonno e sono responsabili di eccessiva sonnolenza diurna
- è necessario spesso porre diagnosi differenziale tra parasonnie e crisi epilettiche notturne.

- Ridotta efficienza del sonno, Eccessiva Sonnolenza Diurna (ESD) ed Insonnia

In generale nelle epilessie sia parziali che generalizzate è stata dimostrata una diminuzione dell'efficienza del sonno, dovuta principalmente ad aumento in durata e frequenza dei risvegli spontanei e ad una riduzione del sonno REM. [70] L'ESD è il disturbo più frequente in persone con epilessia (30-50%) [69, 70] ed è conseguente sia agli effetti sedativi dei farmaci AE che all'influenza delle scariche epilettiche sulla regolazione del ritmo sonno-veglia. Tra i farmaci AE il Fenobarbital (PB) è quello che maggiormente determina ESD. [70] L'Insonnia è molto frequente nei pazienti con epilessia ed è dovuta alla frammentazione del sonno indotta dalle crisi, all'effetto di alcuni farmaci AE (per es LTG, LEV, etc) ed ai disturbi ansioso-depressivi in comorbidità. [71, 72]

- Epilessia ed Apnee Ostruttive in Sonno (OSAS)

E' stata segnalata da vari AA una maggiore incidenza di OSAS in pazienti con epilessia (prevalentemente maschi e sovrappeso) anche se non esiste un accordo sulla reale incidenza del fenomeno. [67, 70, 72] Le OSAS sembrano essere peggiorate da alcuni farmaci (PB, PHT e BDZ) e dalla riduzione dell'attività fisica, segnalata nelle persone con epilessia, tanto che nei pazienti con OSAS vanno evitati i farmaci AE che inducono aumento del peso corporeo. Le OSAS sono più frequenti anche nelle donne in trattamento con VPA e sindrome dell'ovaio policistico. Infine, è stato dimostrato che il trattamento delle OSAS con la CPAP migliora in modo significativo il controllo delle crisi. [73]

- Parasonnie

Le parasonnie sono disturbi clinici parossistici che si verificano durante il sonno e che pur essendo benigni hanno un effetto peggiorativo della qualità e quantità del sonno. Spesso le parasonnie sono diagnosticate come crisi epilettiche che avvengono in sonno (tipo l'epilessia frontale notturna) e trattate in modo scorretto e senza successo con farmaci AE. La diagnosi differenziale tra Parasonnie e Epilessie con crisi durante il sonno è quindi fondamentale. [72, 74]

La moderna classificazione delle parasonnie è la seguente:

- Parasonnie in corso di Sonno NREM – disturbi del risveglio (confusione al risveglio, pavor nocturnus, sonnambulismo)
- Parasonnie in Sonno REM (Disturbi Comportamentali in sonno REM, Risvegli con incubi, Paralisi in Sonno)
- Altre Parasonnie (enuresi, disordini dissociativi correlati al sonno, allucinazioni notturne, etc)

Per effettuare una corretta diagnosi differenziale tra parasonnie e crisi epilettiche occorre raccogliere le notizie anamnestiche nel migliore dei modi ed è di grande aiuto spesso anche una home video. Nei casi più complessi è necessario effettuare una Video-Polisonnografia o a domicilio o in ricovero. Inoltre occorre sempre ricordare che è frequente la coesistenza nello stesso paziente e/o nella sua famiglia di parasonnie e crisi epilettiche notturne, e questo rende più complessa l'interpretazione neurofisiologica dei fenomeni.

Le sostanze ed i farmaci che possono indurre le parasonnie sono: alcool, antipsicotici, antidepressivi, antiistaminici, sedativi ipnotici e benzodiazepine.

La terapia delle Parasonnie in corso di Sonno NREM (disturbi dell'arousal*) consiste in Clonazepam e Imipramina, mentre i Disturbi del Comportamento in sonno REM possono essere trattati sia con Clonazepam a basse dosi al momento di andare a letto che con Melatonina, Pramipexolo o Levodopa.

(*arousal: stato di aumentato livello di vigilanza e di attenzione con maggiore reattività alle stimolazioni)

- Effetto degli AE sul Sonno notturno [67, 68, 70]

Non sono stati studiati in modo esaustivo gli effetti sul sonno di tutti i singoli farmaci AE ed inoltre è difficile spesso distinguere tra effetto del farmaco ed effetto della patologia *per se*.

Tra gli AE di prima generazione la CBZ incrementa il tempo totale trascorso in sonno profondo e riduce i risvegli, senza diminuire a lungo termine in modo significativo il sonno REM; la PHT incrementa il sonno leggero e riduce l'efficienza del sonno stesso; il PB riduce il tempo di addormentamento e decrementa gli arousal; il VPA incrementa il sonno lento e riduce il sonno REM.

Tra gli AE di nuova generazione sono stati studiati soltanto ed in maniera non sempre sistematica e controllata, gli effetti di LTG, GBP, TPM e LEV.

La LTG incrementa il sonno leggero ed il REM e riduce il sonno lento ma anche gli arousal; inoltre l'insonnia è segnalata nel 6% dei pazienti ed è dose-dipendente.

Il GBP incrementa il sonno profondo e REM e riduce gli arousal.

Il TPM non produrrebbe significative alterazioni della macrostruttura del sonno mentre il LEV sembra determinare riduzione del sonno profondo ed aumento di quello leggero.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Perria C.
Multimorbidity. La grande sfida per le patologie croniche
(tratto da Saluteinternazionale.info)
Rivista Simg 2013; 3: 26-30
2. Giustini SE, Thiry S.
Medicina Generale, multimorbilità e politerapia nei pazienti anziani
Rivista Simg 2013; 6: 11-14
3. Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW
The somatic comorbidity of epilepsy: A weighty but often unrecognized burden
Epilepsia, 2012; 53(8):1282–1293
4. Rai D, Kerr MP, McManus S, Jordanova V, Lewis G, Brugha TS.
Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study.
Epilepsia. 2012 Jun;53(6):1095-1034.
5. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S
Psychiatric comorbidity in epilepsy: A population-based analysis
Epilepsia, 2007; 48(12):2336–2344
6. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW.
The psychiatric comorbidity of epilepsy.
Acta Neurol Scand. 2004; 110: 207–220.
7. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, Consoli D, Crespi V et al.
Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke.
Neurology 2011; 77: 1785-93.
8. Lossius MI, Rønning OM, Slapø GD, Mowinckel P, Gjerstad L.
Poststroke epilepsy: occurrence and predictors - A long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study). Epilepsia 2005;
46(8):1246-51.
9. Cricelli I, Lapi F, Pasqua A, Pecchioli S, Simonetti M, Bianchini E.
Health Search - www.healthsearch.it
10. Brooks-Kayal AM, Bath KG, Berg AT, Galanopoulou AS, Holmes GL, Jensen FE, Kanner AM, O'Brien T, Whittemore VH, Winawer R, Patel M and Scharfman HE
Issues related to symptomatic and disease-modifying treatments affecting cognitive and neuropsychiatric comorbidities of epilepsy
Epilepsia 2013, 54 (Suppl. 4): 44-60
11. R Torta, R Keller
Behavioral, psychotic and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications
Epilepsia 1999; 40 (Suppl 10): S2-S20
12. Hermann BP, Seidenberg, Bell B
Psychiatric Comorbidity in Chronic Epilepsy: Identification, Consequences, and Treatment of Major Depression
Epilepsia 2000; 41 (Suppl. 2): S31-S41
13. Devinsky O
Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment
Epilepsy & Behavior 4 (2003): S2-S10
14. Swinkels WAM, Kuyk J, van Dyck R, Spinhovel Ph
Psychiatric comorbidity in epilepsy
Epilepsy & Behavior 2005; 7: 37-50
15. Kanner AM, Balanov A

Depression and epilepsy: how closely related are they?
Neurology 2002; 58 (Suppl 5): S27-39

16. Kanner AM

The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologists should know
Epilepsia 2013; 54 (Suppl 1): 3-13

17. Kanner AM

Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms and treatment
Bio Psychiatry 2003; 54: 388-398

18. Kanner AM

Epilepsy and mood disorders
Epilepsia 2007; 48 (9): 20-22

19. Kanner AM

Depression in Epilepsy: a neurobiologic perspective
Epilepsy Currents, 2005; 5: 21-27

20. Gilliam F, Hecimovic H, Sheline Y.

Psychiatric comorbidity, health and function in epilepsy
Epilepsy & Behav 2003

21. Barry JJ, Ettinger AB, Friel P, Gilliam FG, Harden CL, Hermann B, Kanner AM, Caplan R, Plioplys, S Salpekar J, D Dunn D, Austin J, Jones J

Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders
Epilepsy & Behavior 2008 (13): S1-S29

22. Carbonatto P

I disturbi dell'umore nei giovani adulti ed in età geriatrica nel setting della Medicina Generale:
epidemiologia e considerazioni generali sulle competenze dei MMG
Riv. Simg. 2003; 1:20

23. Pincus HA, Davis WW, Mc Queen LE

Subthreshold mental disorders. A review and synthesis of studies on minor depression and other "brad names"
British Journal of Psychiatry, 1999, 174, 288-296.

24. Ketter TA, Post RM, Theodore WH

Positive and negative psychiatric effect of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders
Neurology 1999; 53 (Suppl 2): S53-67

25. Mula M, Monaco M

Antiepileptic drugs and psychopathology of epilepsy: an update
Epileptic Disord 2009; 11 (1): 1-9.

26. Petty F

GABA and mood disorders: a brief review and Hypothesis
J Affect Disord 1995; 34: 275-81.

27. Kerr MP, Mensah S, Besag F, de Toffol B, Ettinger A, Kanemoto K, Kanner A, Kemp S, Krishnamoorthy E, LaFrance WC J, Mula M,

Schmitz B, van Elst LT, Trollor J, Wilson SJ; Int. League of Epilepsy (ILAE) Commission on Neuropsych. Aspect of Epilepsy (2011)
International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy
Epilepsia 2011; 52: 2133-2138

28. Patsalos P, Perucca E

Clinically important drug interactions between antiepileptic drugs and other drugs.
Lancet Neurol 2003; 2: 473-481

29. Spina E, Perucca E

Clinical significance of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs
Epilepsia 2002; 43 (Suppl. 2): 37-44

30. Qin P, Laursen TM, Vestergaard M, Moriensen PB
Risk for schizophrenia and schizophrenia-like psychosis among patients with epilepsy: a population based cohort study
Br Med J 2005; 331: 23-25
31. Adachi N
Epilepsy and psychosis. Issues on clinical research in epilepsy psychosis
Seishin Shinkeigaku Zasshi 2006; 108: 260-265
32. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines
World Health Organization, 1992
33. Longsdail SJ, Toone BK
Postictal psychoses. A clinical and phenomenological description
Br J Psychiatry 1988; 152: 246-252
34. Kanemoto K, Kawasaki J, Kawai I
Postictal psychosis: a comparison with acute interictal and chronic psychoses
Epilepsia 1996; 37: 551-556
35. Sachdev P
Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status association
Am J Psychiatry 1998; 155: 325-336
36. Adachi N, Kanemoto K, de Toffol B, Akanuma N, Oshima T, Mohan A, Sachdev P
Basic treatment principles for psychotic disorders in patients with epilepsy
Epilepsia 2013; 54 (Suppl 1): 19-33
37. Slater E, Roth M
Mayer-Gross, Slater and Roth clinical psychiatry
3rd ed, Bailliere Tindal, 1969 London
38. Takodoro Y, Oshima T, Kenemoto K
Interictal psychosis in comparison with schizophrenia. A prospective study
Epilepsia 2007; 48:2345-2351
39. Koutroumanidis M, Adachi N, Howard R
History, physical and mental examination, and assessment
In Panayotopoulos CP (Ed) Atlas for Epilepsies. Springer-Verlag London Ltd, London 2010: 671-680
40. Adachi N, Akamuna N, Ito M, Kato M, Oana Y, Matsuura M, Okubo Y, Onuma T
Epileptic, organic, and genetic vulnerabilities for timing of development of onset of interictal psychosis
Br J Psychiatry 2010; 196: 212-216
41. Adachi N, Nishiwaki S, Onuma T, Murauchi S, Akanuma N, Ishida S, Takei N
Interictal and postictal psychoses in frontal lobe epilepsy: a retrospective comparison with psychoses in temporal lobe epilepsy
Seizure 2000; 9: 328-335
42. Adachi N, Matsuura M, Hara T, Oana Y, Okubo Y, Kato M, Onuma T
Psychoses and epilepsy: are interictal and postictal psychoses distinct clinical entities?
Epilepsia 2002; 43: 1574-1582
43. Fischer MG, Pedersen KE
Psychotic episodes in Zaronadan treatment
Epilepsia 1965; 6: 325-334
44. Noguchi T, Fukatsu N, Kato H, Oshima T, Kanemoto K
Impact of antiepileptic drugs on genesis of psychosis
Epilepsy Behav 2012; 23: 462-465
45. Matsuura M
Epileptic psychoses and anticonvulsant drug treatment
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67: 231-233

46. Kanemoto K, Kim Y, Miyamoto T, Kawasaki J
Presurgical postictal and acute interictal psychoses classification associated with postoperative mood and psychotic disorders
J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2012a; 13: 243-247
47. Kanemoto K, Tsuji T, Kawasaki J
Reexamination of interictal psychoses based on DSM IV psychosis classification and international epilepsy classification
Epilepsia 2001b; 42: 98-103
48. Adachi N
Treatment of mental disorders in epilepsy patients
J Psychiatric Treat 2005; 20 (Suppl): 370-373
49. M, Azachi N, Hara K, Ito M, Kato M, Onuma T
Do antipsychotic drugs increase seizure frequency in epilepsy patients?
Presentation at The 10th European Congress of Epileptology, 2012 London
50. Patsalos PN
Ant-Epileptic Drugs Interactions : a clinical guide
Clarius Press Ltd, 2005 United Kingdom
51. Adachi N, Ito M, Kanemoto K, Akanuma N, Okazaki M, Ishida S, Sekimoto M, Kato M, Kawasaki J, Tadocoro Y, Oshima T, Onuma T
Duration of postictal psychotic episodes
Epilepsia 2007; 48: 1531-1537
52. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L.
Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population based study.
Epilepsia 1996; 37:224-29.
53. Forsgren L, Beghi E, Öun A, Sillanpää M
The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review
European Journal of Neurology 2005, 12: 245–253
54. Abubakr A, Wambacq I.
Seizures in the elderly: Video/EEG monitoring analysis.
Epil & Behav 2005; 7:447-50.
55. Kawai M, Hrachovy RA, Franklin PJ, Foreman PJ.
Video-EEG Monitoring in a geriatric veteran population.
J Clin Neurophysiol 2007; 24:429-32.
56. Hesdorffer DC, Benn EKT, Cascino GD, Hauser WA.
Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure.
Epilepsia 2009; 50: 1102-08.
57. Mecarelli O, Pro S, Randi F, Dispenza S, Correnti A, Pulitano P, Vanacore N, Vicenzini E, Toni D.
EEG patterns and epileptic seizures in acute phase stroke. C
erebrovasc Dis 2011; 31: 191-98. FINO A QUI OK
58. Camilo O, Goldstein LB.
Seizures and epilepsy after ischemic stroke.
Stroke 2004; 35: 1769-75.
59. Lossius MI, Ronning OM, Slapo GD, Mowinckel P, Gjerstad L.
Poststroke epilepsy: occurrence and predictors – A long-term prospective controlled study (Akersus Stroke Study).
Epilepsia 2005; 46: 1246-51.
60. Ryvlin P, Montavont A, Nighoghossian N.
Optimizing therapy of seizures in stroke patients.
Neurology 2006; 67 (suppl 4): S3-S9.
61. Zaccara G.
Neurological comorbidity and epilepsy: implications for treatment.
Acta Neurol Scand 2009; 120: 1-15.
62. Broderick JP, Adams Jr HP, Barsan W et al.

Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. American Heart Association. Stroke 1999; 30: 905-15.

63. Gilad R, Sadeh M, Rapaport A et al.
Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure.
Clin Neuropharmacol 2007; 30: 189-95.
64. Alvarez-Sabin J, Montaner J, Padro L, et al.
Gabapentin in late-onset poststroke seizures.
Neurology 2002; 59:1991-93.
65. Perucca E.
Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs.
Br J Clin Pharmacol 2005; 61: 246-55.
66. Cleary P, Shorvon S, Tallis R.
Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke.
Lancet 2004; 363: 1184-86.
67. Malow BA.
The interaction between sleep and epilepsy.
Epilepsia 2007; 48 (Suppl 9): 36-38.
68. Eriksson SH.
Epilepsy and Sleep.
Curr Opin Neurol 2012; 24: 171-176.
69. Weintraub DB, Resor SR, Bazil CW, Hirsch LJ.
Head to head comparison of the sedating effect of antiepileptic drugs in adults with epilepsy.
Neurology 2005;64:A22–A23.
70. Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M.
Sleep and epilepsy: what we know, don't know, and need to know.
J Clin Neurophysiol 2006; 23: 4 – 20.
71. Khatami R, Zutter D, Siegel A, Johannes M, Donati F, Bassetti C.
Sleep-wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients – a prospective study.
Seizure 2006; 15: 299-306.
72. Manni R, Terzaghi M.
Comorbidity between epilepsy and sleep disorders.
Epilepsia 2010; 90: 171-177.
73. Malow BA, Foldvary-Schaefer N, Vaughn BV, Selwa LM et al.
Treating obstructive sleep apnea in adults with epilepsy.
Neurology 2008; 71:572-577.
74. Tinuper P, Bisulli F, Provini F.
The parasomnias: mechanisms and treatment.
Epilepsia 2012; 53 (Suppl 7): 12-19.