

Súčasná možnosť liečby epilepsie

doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc., MUDr. Lucia Švecová

Klinika detskej neurológie LF UK a DFNSP, Bratislava

Epilepsia je najčastejším chronickým ochorením mozgu, ktoré sa prejavuje opakovanými epileptickými záchvatmi. Epilepsia nie je nozologická jednotka, je skupinou ochorení s rôznou etiológiou, klinickým obrazom, priebehom a liečbou. Cieľom antiepileptickej liečby je dosiahnuť stav bez záchvatov, bez ovplyvnenia psychickej aj fyzickej výkonnosti. Liečba je predovšetkým farmakologická, antiepileptikami. Výber antiepileptika závisí od formy záchvatov, ale predovšetkým od formy epilepsie alebo epileptického syndrómu. U väčšiny pacientov sa dosiahne bezzáchvatový stav alebo výrazná redukcia záchvatov. U 20 – 30 % pacientov je farmakologická liečba neúspešná a epilepsia je farmakorezistentná. Možnosťou liečby farmakorezistentnej epilepsie je epileptochirurgický zákrok, stimulácia blúdivého nervu alebo ketogénna diéta. Napriek výrazným pokrokom v diagnostike a liečbe zostáva epilepsia závažným medicínskym aj sociálnym problémom.

Kľúčové slová: liečba epilepsie, farmakoterapia, antiepileptiká, farmakorezistencia, epileptochirurgia, ketogénna diéta, stimulácia n. vagus.

The current treatment options for epilepsy

Epilepsy is the most prevalent chronic brain disease manifesting with epileptic seizures. Epilepsy itself is not one nosological entity, it rather includes several diseases with various etiology, clinics, course and therapy. Antiepileptic therapy aims seizure freedom without affecting psychical and physical functions. The therapy is in first line pharmacological. The choice of antiepileptic drug depends not only on the seizure phenomenology, but also on the respective type of epilepsy syndrome. Most patients achieve seizure freedom or at least significant seizure frequency reduction. In 20-30% of the patients is the pharmacotherapy ineffective. In these cases of refractory epilepsy therapeutical options include epilepsy surgery, vagal stimulation or ketogenic diet. Despite recent advances in the diagnostics and therapy, epilepsy remains a serious medical and social issue.

Key words: epilepsy therapy, pharmacotherapy, antiepileptic drugs, refractory, epileptic surgery, ketogenic diet, vagal stimulation.

Pediatr. prax, 2014, 15(3): 110–112

Zoznam skratiek

AE – antiepiletikum
 EEG – elektroencefalogram
 ESLI – eslikarbazepín
 FLB – felbamát
 GBP – gabapentín
 ILAE – Medzinárodná liga proti epilepsii
 CLB – klobazam
 CT – počítačová tomografia
 LCA – lakosamid
 LTG – lamotrigín
 LEV – levetiracetam
 MR – magnetická rezonancia
 OXC – oxkarbazepín
 PET – pozitronová emisná tomografia
 PRG – pregabalín
 RET – retigabín
 RUF – rufinamid
 SPECT – jednofotónová emisná počítačová tomografia
 STI – stiripentol
 SUL – sulthiam
 TGB – tiagabín
 TPM – topiramát
 VGB – vigabatrín
 ZNA – zonisamid

Úvod

Epilepsia je chronické ochorenie mozgu, charakterizované trvalou predispozíciou na vznik epileptických záchvatov (1). Opakované záchvaty sú jediným alebo dominujúcim príznakom ochorenia. Epileptický záchvat je náhla, prechodná, stereotypná porucha funkcií mozgu (vedomia, správania, emócií, motorických, senzitivných a sensorických), ktorá je spôsobená patologickým výbojom neurónov v mozgovej kôre. Na základe klinického obrazu a elektroencefalografického (EEG) nálezu sa rozdeľujú epileptické záchvaty na parciálne a generalizované (2, 3). Parciálne záchvaty sú záchvaty, pri ktorých prvé klinické a EEG príznaky svedčia, že výboj neurónov vzniká v určitej ohraničenej časti mozgovej kôry. Ako generalizovaný sa označuje záchvat, pri ktorom klinické a EEG príznaky svedčia o iniciálnom postihnutí celého mozgu, oboch hemisfér. Medzi generalizované záchvaty patria absencie, myoklonické, astatické (atonické), tonické, klonické a tonicko-klonické záchvaty. Zhodnotením anamnézy, neurologického a psychologického statusu, EEG nálezu, výsledkov neurozobrazovacích vyšetrení (CT, MR), veku vzniku a prípadne iných znakov spolu s typom epileptického záchvatu sa epilepsie kla-

sifikujú podobne ako záchvaty na epilepsie parciálne alebo generalizované. Posledným diagnostickým krokom je etiologická diagnóza epilepsie. Epilepsie sú idiopatické a symptomatické alebo sa príčina nezistí. Idiopatické epilepsie sú geneticky podmienené ochorenia mozgu. Vo väčšine prípadov ide o kanálopatie najčastejšie s poruchou funkcie sodíkových alebo chloridových kanálov v membráne neurónu. Symptomatické epilepsie sú ochorenia mozgu s opakovanými epileptickými záchvatmi, ktorých príčinou je poškodenie neurónov v mozgovej kôre rôznej etiológie (zápal, úraz, ischémia, dysplázia). V určitom percente sa príčina ochorenia nezistí. Charakter záchvatov závisí od veku a záchvaty sa menia podľa stupňa zrelosti mozgu. Klasifikácia epilepsii ILAE rozoznáva najmenej 30 druhov epilepsii a epileptických syndrómov (1, 3, 5 – 10).

Liečba epilepsie

Cieľom antiepileptickej liečby je dosiahnuť stav bez záchvatov, bez negatívneho ovplyvnenia psychickej a fyzickej výkonnosti a zabezpečiť integráciu v škole, v zamestnaní a spoločnosti.

Liečba epilepsie je liečbou farmakologickou, antiepileptikami (AE), liekmi, ktoré zabraňujú opa-

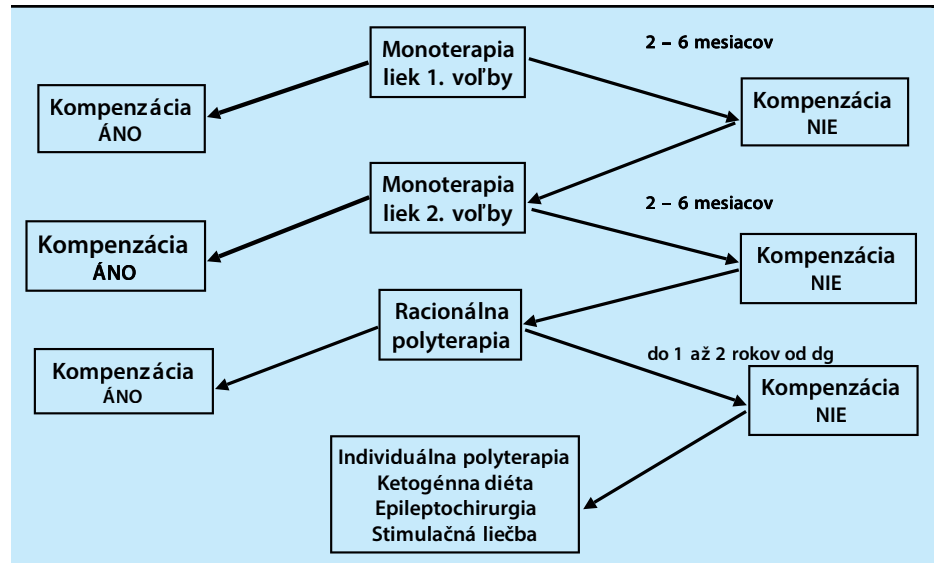
kovaniu záchvatov. Ideálnym antiepileptikom je liek s účinnosťou na všetky typy záchvatov, bez nežiaducich účinkov, bez chronickej toxicity, teratogenicity a bez vzniku tolerancie. Z farmakokinetických vlastností by mal mať lineárnu kinetiku, nemal by sa viazať na bielkoviny, bez tvorby aktívnych metabolitov, bez interakcií s inými liekmi a mal by mať reálnu exkréciu. V Slovenskej republike je registrovaných viac ako 25 liekov s antikonvulzívnym účinkom, ktoré sa v rôznej miere približujú ideálnemu antiepileptiku.

Podľa obdobia zavedenia do liečby sa AE rozdeľujú do troch skupín. **Antiepileptiká I. generácie** sú klasické antiepileptiká (AE): fenobarbital, fenytoín, primidon, ethosukcinimid, diazepam a klonazepam s empiricky zisteným antikonvulzívnym účinkom. Kyselina valproová, jej sodná soľ a karbamazepín sú **AE II. generácie** a používajú sa v liečbe epilepsie od 60. rokov minulého storočia. Najnovšie AE sú **AE III. generácie**. Do liečby epilepsie sa zaviedli postupne od 90. rokov a sú výsledkom cieľeného výskumu. Do tejto skupiny patrí vigabatrín (VGB), lamotrigín (LTG), gabapentín (GBP), felbamát (FLB), tiagabín (TGB), topiramát (TPM), levetiracetam (LEV), oxkarbazepín (OXC), rufinamid (RUF), pregabalín (PRG), zonisamid (ZNA), lakosamid (LCA), eslikarbazepín (ESLI), stiripentol (STI), sulthiam (SUL), klobazam (CLB) a retigabín (RET).

Mechanizmus účinku jednotlivých AE je rôzny. Prvou skupinou sú antiepileptiká, ktoré znižujú repetitívne výboje inhibíciou Na kanálov, ako napríklad fenytoín, karbamazepín, valproát a lamotrigín. V druhej skupine sú AE, ktoré zvyšujú inhibičnú GABA-ergickú transmisíu, ako napríklad vigabatrín, gabapentín, valproát, topiramát, benzodiazepíny a v tretej skupine sú lieky, ktoré blokujú T typ Ca kanálov, ako napríklad sukcinimid. Viaceré antiepileptiká majú viacej mechanizmov účinku, ako napríklad valproát a topiramát, účinkujú na Na kanály a súčasne zvyšujú GABA transmisíu, niektoré majú špecifický mechanizmus pôsobenia, ako napríklad levetiracetam uvoľňuje SV2 proteín na synapsách.

Základným predpokladom úspešnej liečby je správna diagnóza a presná klasifikácia epilepsie alebo epileptického syndrómu. Výber antiepileptika sa robí cielene podľa typu epilepsie. V praxi často nie je možná syndromologická a etiologická diagnóza epilepsie už na začiatku ochorenia, preto sa výber antiepileptika riadi podľa typu epileptického záchvatu. Medzi lieky so širokým spektrom účinku na oba typy záchvatov patrí valproát, lamotrigín, topiramát a levetiracetam. Liekom prvej voľby pri liečbe parciálnych záchvatov je karbamazepín alebo valproát, pri liečbe

Obrázok 1. Algoritmus liečby epilepsie



generalizovaných záchvatov tonicko-klonických, myoklonických a absencií valproát, lamotrigín a levetiracetam. Liečba by vždy mala začínať jedným liekom s postupným zvyšovaním dávky do nástupu účinku alebo do výskytu nežiaducich účinkov. Ak sa nedostaví efekt liečby po dostatočne dlhom období, pridáva sa ďalší liek s postupne sa zvyšujúcimi dávkami a po dosiahnutí dávky nasleduje postupné vysadzovanie prvého antiepileptika. Cieľom je monoterapia liekom druhej voľby. V prípade neúspechu je potrebná racionálna polyterapia (obrázok 1).

V prípadoch, keď je možná etiologická alebo syndromologická diagnóza epilepsie, sa už na začiatku ochorenia odporúča výber antiepileptika podľa epileptického syndrómu. U detí s Westovým syndrómom sa odporúča vigabatrín alebo ACTH, u detí s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom lamotrigín, valproát a topiramát, u detí s myoklonicko-astatickými záchvatmi, absenciami a juvenilnou myoklonickou epilepsiou valproát, lamotrigín a levetiracetam. Pri benígnej parciálnej epilepsii (BPE) je vhodný sulthiam, u detí s Landau-Kleffnerovým syndrómom sulthiam a kortikoidy.

Farmakoterapiou sa dosiahne úplné vymiznutie záchvatov alebo ich výrazná redukcia u väčšiny pacientov. 20 – 30 % pacientov má však naďalej záchvaty aj po opakovaných úpravách antiepileptickej liečby. Za farmakorezistentnú epilepsiu sa považuje stav, ak zlyhá liečba dvomi primerane zvolenými AE (ako monoterapia alebo v kombinácii) a nedosiahne sa bezzáchvatový stav (4). Možnosti liečby farmakorezistentnej epilepsie sú obmedzené a do úvahy prichádza epileptochirurgický zákrok, chronická stimulácia n. vagus alebo pokus ovplyvniť frekvenciu záchvatov ketogénnou diétou.

Dĺžka trvania antiepileptickej liečby je rôzna a závisí od typu epilepsie a jej priebehu. Benígne formy epilepsie ako benígne parciálne epilepsie s centrotemporálnymi hrotmi, detské absencie, sa odporúča liečiť dva roky a liečbu postupne vysadzovať. Pri symptomatických a kryptogénnych epilepsiách sa odporúča vysadzovanie liečby po 2 – 5 rokoch bezzáchvatového obdobia. Vysadzovanie má byť pomalé, v priebehu 6 – 12 mesiacov a riziko relapsu sa udáva 30 %. Idiopatické generalizované epilepsie (juvenilná myoklonická epilepsia) a epileptické encefalopatie (Lennoxov-Gastautov, Dravetovej syndróm) majú vysoké percento relapsu, a preto sa liečba u nich neodporúča vysadzovať.

Chirurgická liečba epilepsie

Cieľom chirurgickej liečby epilepsie je odstránenie epileptického ohniska (fokálna kortikálna resekcia, kortiektómia) alebo zabránenie šírenia epileptického výboja (kalozotómia, vertikálna kortikálna transektia, hemisferektómia). Na epileptochirurgický zákrok sú vhodní pacienti s farmakorezistentnými záchvatmi a presne definovaným miestom vzniku záchvatov vo funkčne nevýznamnom kortexe. Asi 5 % pacientov s farmakorezistentnou epilepsiou sú vhodnými kandidátmi na chirurgickú liečbu. Identifikácia epileptického ohniska je vždy výsledkom multimodálnej analýzy. Základným vyšetrením je analýza videoEEG záznamu záchvatu a korelácia sémiologie záchvatu s epileptickým ohniskom v EEG. Ďalšími vyšetreniami je magnetická rezonancia (MR), magnetická spektroskopcia, funkčná MR, MR volumometria, vychytávanie rádiodiagnostiky počas a medzi záchvatmi (SPECT, PET), elektrokortikografia. Výsledky týchto vyšetrení sa ako mozaika skladajú s cieľom presne lokalizovať epileptické ohnisko (5 – 8).

Najčastejšou indikáciou na operáciu je mesiotemporálna epilepsia a fokálne kortikálne dysplázie. Odstránením mediálnych štruktúr spánkového laloka (amygdala, uncus gyri hippocampi, časť gyrus parahippocampalis) sa dosiahne bezzáchvatový stav u 90 % operovaných. Odstránenie epileptického ohniska v iných častiach mozgovej kôry je menej efektívne, ale aj v týchto prípadoch až 60 % operovaných môže zostať bez záchvatov.

Druhým typom epileptochirurgických operácií je kalozotómia alebo funkčná hemisferektómia s cieľom prerušiť hlavné mozgové spojenia podieľajúce sa na šírení epileptického výboja (corpus calosum). Indikáciou sú farmakorezistentné záchvaty, prítomnosť neurologického deficitu a ohnisko v postihnutej hemisfére (chronická encefalitída, Rasmussenov syndróm, Sturjerov-Weberov syndróm, hemimegacefália).

Ďalšie možnosti liečby epilepsie

Od konca 90. rokov minulého storočia sa ako prídavná liečba u pacientov s farmakorezistentnými záchvatmi používa stimulácia blúdivého nervu (n. vagus). Generátor elektrických impulzov je implantovaný pod kožou prednej steny hrudníka a napojený na blúdivý nerv na krku. Aj keď je mechanizmus účinku nie celkom jasný, dlhodobá stimulácia u polovice pacientov redukuje počet záchvatov o polovicu a v individuálnych prípadoch môžu záchvaty celkom vymiznúť.

Diéta pri epilepsii vychádza zo skúseností, že hladujúci pacienti s epilepsiou majú menej záchvatov. Diétou sa napodobňujú biochemické zmeny spojené s hladovaním. Nedostatok cukrov a bielkovín vedie k využívaniu tukov ako hlavného zdroja energie a vzniká ketóza, ktorá znižuje záchvatovú pohotovosť a redukuje záchvaty. Klasická ketogénna diéta pozostáva z vysokého obsahu tukov, s redukciami bielkovín a cukrov v pomere 4 : 1. Sú aj iné formy diéty s nižším obsahom tukov. Efekt diéty závisí od typu epilepsie a veku. Uvádza sa, že až u 3/4 detí dochádza k výraznej redukcii záchvatov viacej ako 50 %, asi v 1/3 záchvaty vymiznú. Diéta je náročná na prípravu, má aj nežiaduce účinky (nefrolitiáza, hepatopatia, osteopénia) a nemala by sa užívať dlhšie ako 2 roky (10).

Vo fáze klinického skúšania je liečba epilepsie priamou stimuláciou mozgu. Kým stimulácia mozočka a nc. dentatus sa ukázala neefektívnou, účinná je stimulácia predných a stredných jadier talamu frekvenciami > 60 Hz. Jednou z ďalších možností je transplantácia GABA-ergických buniek priamo do epileptického ohniska. GABA (gamaaminomaslová kyselina) je najväčším inhibičným transponderom a je prítomná v 60 – 70 % všetkých synáps v mozgu, ale v epileptickom ohnisku je nedostatok GABA syntetizujúcich buniek.

Záver

Napriek výrazným pokrokom v liečbe epilepsie po zavedení celej novej generácie AE, zlepšením efektivity chirurgickej liečby, zostáva epilepsia naďalej závažným medicínskym a sociálnym problémom.

Literatúra

1. Panayiotopoulos CP. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. London: Springer-Verlag; 2007: 578.
2. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22:489–501.
3. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30:389–399.
4. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WL, Mathern G, Moshe SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–1077.
5. Donáth V, Kuchar M, Sýkora P. *Epilepsia – praktická príručka diagnostiky a liečby*. Bratislava: SPN; 2000: 340.
6. Komárek V. *Epileptické záchvaty a syndrómy*. Praha: Galén; 1997: 177.
7. Roger J, Bureau M, Dravet, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. John Libbey; 1992: 572
8. Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd ed. John Libbey; 2002: 544.
9. Sýkora P, Payerová J, Brozmanová M, Mego R, Hricáková J. Epileptické záchvaty, epilepsie a epileptické syndrómy v detskom a adolescentnom veku. *Čes a slov Neurol. Neurochir.* 2000;63(93):102–9.
10. Kolníková M, Sýkora P. Ketogénna diéta – alternatívna liečba farmakorezistentnej epilepsie. *Neurol pre prax*. 2005;3:154–156.

doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.

Klinika detskej neurológie LF UK
Detská fakultná nemocnica s
poliklinikou
Limbová 1, 833 40 Bratislava
sykorap@nextra.sk

