

KOMPLEXNÁ LIEČBA EPILEPSIE

doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.

Klinika detskej neurológie LF UK a DFNSP Bratislava

Epilepsia je najčastejším chronickým ochorením mozgu v detskom veku, ktoré sa prejavuje opakovanými epileptickými záchvatmi. Epilepsia 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 detí sa dosiahne bezzáchvatový stav alebo výrazná redukcia záchvatov. U 20 – 30% detí je farmakologická liečba neúspešná a ochorenie je farmakorezistentné. 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. vagi.

COMPREHENSIVE TREATMENT OF EPILEPSY

Epilepsy is the most common chronic disorder in childhood manifested by repeated epileptic attacks. Epilepsies are a group of disorders with different etiology, clinical picture, course and treatment. Anti-epileptic therapy is aimed to achieve seizure free condition, without effects on psychic a physic performance. The choice of anti-epileptic drug depends on the form of convulsions, however, mainly on the form of epilepsy or epileptic syndrome. The seizure free condition or significant reduction of seizures is achieved in greater part of children. The pharmaceutical therapy is not successful in 20 – 30% of children and the disorder is pharmacoresistent. It may be treated by epileptosurgery, vagus nerve stimulation and ketogenic diet. Despite of remarkable achievements in diagnostic and treatment epilepsy remains important medical and social issue.

Key words: epilepsy treatment, pharmacotherapy, antiepileptic drugs, pharmacoresistency, epileptosurgery, ketogenic diet, vagus nerve stimulation.

Pediatr. prax, 2008; 6: 335–337

Epilepsia je ochorenie mozgu, charakterizované trvalou predispozíciou k vzniku epileptických záchvatov (1). Opakované záchvaty sú jediným alebo dominujúcim príznakom ochorenia. Epileptický záchvat je náhla, prechodná, stereotypná porucha funkcií mozgu (vedomia, chovania, emócií, motorických, senzitivných a senzoričných), 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 klasifikujú podobne ako záchvaty na epilepsie parciálne alebo generalizované. Posledným diagnostickým krokom je etiologická diagnóza epilepsie.

Epilepsie sú *idiopatické*, *symptomatické* a *kryptogénne*. **Idiopatické epilepsie** sú geneticky podmienené ochorenia mozgu, ktoré sa klinicky

prejavujú opakovanými epileptickými záchvatmi. Vo väčšine prípadov ide o kanálopatie 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, ischemia, dyzplázia atď). Ako **kryptogénne epilepsie** sa označujú ochorenia neznámej etiológie. Sú to v podstate symptomatické epilepsie, u ktorých nevieme dostupnými vyšetreniami dokázať prítomnosť a príčinu poškodenia mozgovej kôry. Charakter záchvatov závisí od veku dieťaťa, a záchvaty sa menia podľa stupňa zrelosti mozgu. V detskom veku je popísaných najmenej 30 druhov epilepsií a epileptických syndrómov (1, 3–8).

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), liekov, ktoré zabraňujú opakovanému záchvatom. Ideálnym antiepileptikom je liek s účinnosťou na všetky typy záchvatov, bez nežiaducich účinkov, bez chronickej toxicity a teratogenicity, a na ktorý nevzniká tolerancia. 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 renálnu exkréciu. Na Slovensku je registrovaných viac ako 20 liekov s antikonvulzívnym účinkom, ktoré sa v rôznej miere približujú ideálnemu antiepileptiku. Podľa obdobia zavedenia do liečby sa **AE rozdeľujú do troch generácií**. **Antiepileptiká I. generácie** sú klasické antiepileptiká (AE): fenobarbital, fenytoín, primidon, ethosukcinimid, sulthiam, klonazepam a klobazam 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 antiepileptiká sú **AE III. generácie**. Do liečby epilepsie sa zaviedli postupne od 90. rokov a sú výsledkom

Tabuľka 1. Výber antiepileptika podľa epilepsie (syndrómu)

Typ epilepsie	AE
Westov syndróm	vigabatín, ACTH
Lennoxov-Gastautov syndróm	valproát, rufinamid
Epilepsia s myoklonicko-astatickými záchvatmi	valproát
Detské absencie	valproát
Benígna parciálna epilepsia	sulthiam
Juvenilná myokl.epilepsia	valproát, lamotrigín
Landau-Kleffnerov syndróm	sulthiam, kortikoidy

cieleného výskumu. Do tejto skupiny patrí vigabatrín (VGB), lamotrigin (LTG), gabapentín (GBP), felbamát (FLB), tiagabín (TGB), topiramát (TPM), levetiracetam (LEV), oxkarbazepín (OXC), rufinamid (RUF), pregabalín (PRG) a zonisamid (ZNA).

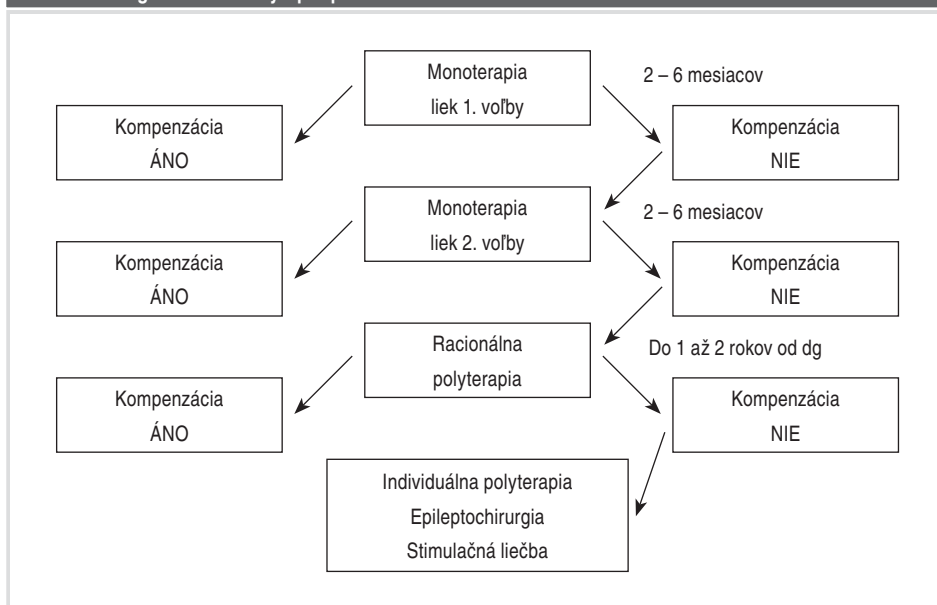
Základným predpokladom úspešnej liečby je správna diagnóza a presná klasifikácia epilepsie alebo epileptického syndrómu. Výber antiepileptika sa robí cielene podľa typu epilepsie (tabuľka 1). V praxi často nie je možná syndromologická a etiologická diagnóza epilepsie už na začiatku ochorenia, preto sa výber antiepileptika riadi podľa typu epileptického záchvatu. Medzi lieky so širokým spektrom účinku patrí valproát, lamotrigin, topiramát a levetiracetam. Liekom prvej voľby pri liečbe parciálnych záchvatov je karbamazepín alebo valproát, pri liečbe generalizovaných záchvatov tonicko-klonických, myoklonických a absencií valproát, lamotrigin a levetiracetam. Liečba by vždy mala začínať jedným liekom s postupným zvyšovaním dávky do nástupu účinku alebo do výskytu nežiadúcich 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 (tabuľka 2). U detí s Westovým syndrómom sa odporúča vigabatrín alebo ACTH, u detí s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom lamotrigin, valproát a topiramát, u detí s myoklonicko-astatickými záchvatmi, absenciami a juvenilnou myoklonickou epilepsiou valproát, lamotrigin a levetiracetam. Pri benígnej parciálnej epilepsii je vhodný sulthiam, u detí s Landau-Kleffnerovým syndrómom sulthiam a kortikoidy.

Farmakoterapiu sa dosiahne úplné vymiznutie záchvatov alebo ich výrazná redukcia u väčšiny pacientov. 20–30% detí má ďalej záchvaty aj po opakovaných úpravách antiepileptickej liečby. Za farmakorezistentnú epilepsiu sa považuje stav, pri ktorom sa AE liečbou v priebehu dvoch rokov nedosiahne bezzáchvatový stav alebo výrazná redukcia záchvatov. Možnosti liečby farmakorezistentnej epilepsie sú obmedzené a do úvahy prichádza epileptochirurgický zákrok, chronická stimulácia n. vagu 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. U symptomatických a kryptogénnych epilepsií

Obrázok 1. Algoritmus liečby epilepsie



sa odporúča vysadzovanie liečby po 3–5 rokoch bezzáchvatového obdobia. Idiopatické generalizované epilepsie (juvenilná myoklonická epilepsia) a epileptické encefalopatie (Lennox-Gastautov, Dravetovej syndróm) majú vysoké percento relapsov, a preto sa liečbu u nich neodporúča vysadzovať.

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 vhodné deti s farmakorezistentnými záchvatmi a presne definovaným miestom vzniku záchvatov vo funkčne nevýznamnom kortexe. Asi 5% detí s farmakorezistentnou epilepsiou je vhodným kandidátom chirurgickej liečby. Identifikácia epileptického ohniska je vždy výsledkom multimodálnej analýzy. Základným vyšetrením je analýza video-EEG záznamu záchvatu a korelácia sémiologie záchvatu s epileptickým ohniskom v EEG. Ďalšími vyšetreniami je magnetická rezonancia mozgu, magnetická spektroskopcia, funkčná MR, MR volumetria, vychytávanie rádiofarmaka počas a medzi záchvatmi (SPECT, PET), elektrokortikografia. Výsledky týchto vyšetrení sa ako mozaika skladajú s cieľom presne lokalizovať epileptické ohnisko. Vhodnými pacientami k epileptochirurgickému zákroku sú deti so symptomatickou alebo kryptogénnou parciálnou epilepsiou, nevhodnými sú deti s progresívnymi ochoreniami mozgu (mitochondriálne, peroxizómové ochorenia), s neprogresívnymi ochoreniami s difúznymi alebo

viacložiskovými léziami, benígne parciálne a idiopatické generalizované epilepsie (4–7).

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

Od konca 90. rokov minulého storočia sa ako prídavná liečba u detí s farmakorezistentnými záchvatmi používa stimulácia bludivého nervu (n. vagus). Generátor elektrických impulzov je implantovaný pod kožu prednej steny hrudníka a napojený na bludivý nerv na krku. Aj keď je mechanizmus účinku nie celkom jasný, dlhodobá stimulácia u polovice detí 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

Tabuľka 1. Výber antiepileptika podľa typu záchvatu

Typ záchvatu	AE
Parciálny bez alebo so sek.generalizáciou	karbamazepín, valproát
Primárne generalizovaný tonicko-klonický	valproát, lamotrigin
Myoklonický alebo atonický	valproát
Absencie	valproát

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 dieťaťa. Uvádza sa, že až u 3/4 detí dochádza k výraznej redukcii záchvatov – viac 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 (9).

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-ergných buniek priamo do epileptického ohniska. GABA (gamaaminoslová

kyselina) je najväčším inhibičným transmitterom a je prítomná v 60–70 % všetkých synáps v mozgu, ale v epileptickom ohnisku je nedostatok GABA syntetizujúcich buniek.

Súčasnou liečby epilepsie je aj liečba pridružených porúch chovania, porúch koncentrácie pozornosti, zníženého intelektu, špecifických porúch učenia atď. Napriek výrazným pokrokom v liečbe

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

doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.

Klinika detskej neurológie LF UK a DFNSP

Limbová I, 833 40 Bratislava

e-mail: sykora@nextra.sk

Literatúra

1. Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. London 2007; Springer-Verlag: 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. Donáth V, Kuchar M, Sýkora P. *Epilepsia – praktická príručka diagnostiky a liečby*. Bratislava 2000; SPN: 340 s.
5. Komárek V. *Epileptické záchvaty a syndrómy*. Praha 1997; Galén: 177 s.
6. Roger J, Bureau M, Dravet, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* 2nd ed. John Libbey 1992, 572 s.
7. 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 s.
8. Sýkora P, Payerová J, Brozmanová M, Mego R, Hricáková J. *Epileptické záchvaty, epilepsie a epileptické syndrómy v detskom a adolescentnom veku*. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2000; 63(93): 102–9.
9. Kolníková M, Sýkora P: *Ketogénna diéta – alternatívna liečba farmakorezistentnej epilepsie*. *Neurol pre prax* 2005; 3:154–156.

SPOLOČNOSŤ PHILIPS SLOVAKIA DAROVALA DETSKEJ FAKULTNEJ NEMOCNICI S POLIKLINIKOU V BRATISLAVE ULTRAZVUK HD7 V HODNOTE 1,6 MILIÓNA SK

tlačová správa

(Bratislava 16. december 2008) – Spoločnosť Philips Slovakia a DFNSP Bratislava sa spoločne rozhodli podporiť kvalitu zdravotníckej starostlivosti poskytovanej deťom prostredníctvom unikátneho ultrazvukového prístroja HD7. Prístroj v celkovej hodnote 53 864 EUR bez DPH (1 622 707 Sk), ktorý bude súčasťou vybavenia nového rádiodiagnostického pracoviska v DFNSP Bratislava, venovala spoločnosť Philips Slovakia.

Spoločnosť Philips Slovakia pridala k tohtoročnej vianočnej nádielke v DFNSP Bratislava významný dar. Venovala špeciálne zdravotnícke vybavenie,

Obrázok 1. Darovaný ultrazvukový prístroj HD7



ktoré zlepši kvalitu zdravotníckej starostlivosti poskytovanej deťom. Ultrazvuk HD7 s príslušenstvom v priestoroch DFNSP slávnostne odovzdal výkonný riaditeľ spoločnosti Philips Slovakia Ing. Karol Sloboda riaditeľovi DFNSP MUDr. Danielovi Žitňanovi, MPH. Pri tejto príležitosti DFNSP slávnostne otvorila nové rádiodiagnostické pracovisko vybavené naj-

Celotelový ultrazvukový prístroj HD7 umožní lekárom vykonať vyšetrenia vo vysokej kvalite *priamo na lôžku*, bez potreby presúvania detí na špecializované pracovisko. Ultrazvuk výrazne pomôže v komplexnej diagnostike porúch mnohých orgánových systémov u detských pacientov vďaka širokému spektru použitia sonografie. Je vhodný pre vykonanie náročných vyšetrení v kardiológii, onkológii, ortopédii a urológii.

Ing. Karol Sloboda, výkonný riaditeľ spoločnosti Philips Slovakia povedal, že pre spoločnosť Philips Slovakia je zdravotnícka starostlivosť oveľa viac ako iba oblasť obchodu. „Je to veľmi dôležitá oblasť, ktorá doslova rieši otázky života a smrti. Koniec koncov ide o poskytovanie prístupu k výhodnej a dostupnej opatere prostredníctvom kvalitnej služby zdravotníckej starostlivosti pre pacientov, a teraz je našim veľkým potešením, že môžeme k tejto službe prispieť aj my.“

Doc. MUDr. Milan Kokavec, PhD., prednosta Detskej ortopedickej kliniky DFNSP a LFUK v Bratislave uviedol: „Darovaný prístroj nám umožňuje vykonávať sonografické vyšetrenie detského bedrového kĺbu u novorodencov. Toto vyšetrenie musí vykonať ortopéd podľa odborného usmernenia MZ SR do 4. týždňa veku dieťaťa. Prístroj HD7 disponuje dostatočnou rozlíšovacou schopnosťou na zobrazenie sonografickej patológie, má excelentnú lineárnu sondu, termoprinter a archíváciu aj na USB kľúči. Prináša nám možnosť porovnávania dvoch obrazov uložením vedľa seba na obrazovke. Sme veľmi vďační za prístroj, ktorý nám pomáha udržať špičkovú úroveň našej Detskej ortopedickej kliniky, ktorá je jedinou svojho druhu na Slovensku.“

Obrázok 2. (zľava) Minister zdravotníctva SR – MUDr. Richard Raši, riaditeľ DFNSP MUDr. Daniel Žitňan, Ing. Karol Sloboda, výkonný riaditeľ Philips Slovakia



Nové rádiodiagnostické pracovisko DFNSP

Ultrazvuk HD 7 je súčasťou vybavenia nového pracoviska digitálnej rádiológie Essenta RC na rádiologickom oddelení DFNSP. Novootvorené pracovisko je vybavené aj ďalšími modernými prístrojmi, ako napr. mobilný prístroj s C-ramenom pre fluoroskopiu a rádiografiu na operačnej sále či mobilný röntgenový prístroj pre rádiografiu pri lôžku pacienta. Oba prístroje výrazne prispievajú k vysokej kvalite ošetrovania a starostlivosti o detského pacienta.