

SÚČASNÝ STAV ANTIEPILEPTICKEJ LIEČBY U DETÍ V SLOVENSKEJ REPUBLIKE

doc. MUDr. Pavol Sýkora, Ph.D., MUDr. Zuzana Kudziová

Klinika detskej neurológie LF UK, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou, Bratislava

Doporučené terapeutické postupy v liečbe epilepsie sú založené na randomizovaných klinických štúdiách alebo na ich štatistických spracovaniach meta-analýzou. Ďalšou možnosťou je metóda konsenzu expertov, kedy sa štatistickým spracovaním konkrétnych klinických situácií stanoví jednotný postup liečby. Použili sme túto metódu na vyhodnotenie súčasnej liečby epilepsie v detskom veku v Slovenskej republike. Analýzou a spracovaním 32 dotazníkov od detských neurológov sme zistili, že všeobecnou stratégiou liečby generalizovaných epilepsií je iniciálna monoterapia valproátom. Liekom 2. monoterapie je lamotrigín. Iniciálna liečba parciálnej epilepsie je monoterapia karbamazepínom, v prípadoch BECT aj sultiam. Druhá monoterapia je lamotrigín alebo valproát. Výsledky práce potvrdzujú, že používané liečebné postupy zodpovedajú všeobecne akceptovaným štandardným terapeutickým postupom publikovaným v odbornej literatúre.

Kľúčové slová: liečba epilepsie, terapeutické štandardy, konsenzus expertov.

Epilepsia je chronické ochorenie mozgu, pri ktorom sa epileptické záchvaty opakujú bez zjavnej príčiny a sú jediným alebo dominujúcim príznakom ochorenia. Z tejto definície vyplýva, že epilepsia nie je nozologická jednotka, ale skupina ochorení s rôznou etiológiou, klinickým obrazom, priebehom, liečbou a prognózou. Keďže sa nejedná o jedno ochorenie aj doporučované terapeutické postupy sú rôzne. Za posledných desať rokov sa vyskúšalo veľa nových antiepileptík, nových liekových foriem starších liekov, rozšírili sa možnosti epileptochirurgie, zaviedla sa liečba stimuláciou blúdivého nervu a možnosťou zostáva aj liečba ketogénnou diétou (2). Výsledkom veľkého počtu možností je skutočnosť, že lekár musí teraz vyberať optimálnu liečbu z rastúceho počtu antiepileptík, ich kombinácii a zvažovať nefarmakogénnu liečbu alebo kombináciu oboch. Randomizované klinické štúdie tvoria dnes základ liečby založenej na dôkaze (evidence-based treatment), ale ani z nich vyplývajúce liečebné štandardy nie sú jednotné (3, 6, 7). Nevýhodou randomizovaných štúdií, v ktorých sa porovnáva vysoká dávka aktívnej liečby s aktívnou kontrolou alebo placebom, že sa uskutočňuje u pacientov s farmakorezistentými epilepsiami a málokedy sa priamo porovnávajú dve a viac aktívnych liečebných postupov. Meta-analýza, matematické spracovanie randomizovaných štúdií prináša mnohé informácie, ale aj táto metóda má svoje obmedzenia už len tým, že výber pacientov a dizajn štúdií nie sú jednotné (8). Jednou z ďalších možností ako stanoviť racionálnu liečbu epilepsie je metóda konsenzu expertov. Podľa zvoleného kľúča sa vybraným špecialistom rozpošlú konkrétne prípady pacientov s možnosťami liečby. Ich úlohou je stanoviť terapeutický program, výber antiepileptika alebo inú formu liečby. Odpovede sa posielajú poštou a tak nevzniká možnosť vzájomného ovplyvňovania. Odpovede sa vyhodnocujú štatisticky. Sumarizáciou výsledkov je možno vypracovať terapeutické štandardy pre jednotlivé formy epilepsie. Navrhnutý postup je potom výsledkom poznania randomizova-

ných štúdií, literatúry a osobnej skúsenosti. Táto metóda bola prvý raz použitá v psychiatrii pri liečbe bipolárnych porúch (4), neskôr aj pri iných psychiatrických ochoreniach a v neurológii pri epilepsii (5).

Použili sme túto metódu s cieľom vyhodnotiť súčasnú úroveň liečby epilepsie v detskom veku na Slovensku.

Metodika

Rozoslali sme 70 dotazníkov všetkým detským neurológom na Slovensku. Podmienkou bola vykonaná atestácia z detskej neurológie a súčasná prax v detskej neurológii v ambulancii alebo na jednom z dvoch lôžkových oddelení (Bratislava, Košice).

Dotazník obsahoval 6 modelových situácií pre rôzne typy epileptických záchvatov a epileptických syndrómov. Prvej časti v danom uvedenom konkrétnom prípade bola otázka na celkovú stratégiu liečby a v druhej výber konkrétneho antiepileptika. Otázky v súvislosti s liečbou mali 3 podotázky a 144 možností výberu liečby. Uvádzame príklad položených otázok a možných odpovedí.

Otázka 1. Juvenilná myoklonická epilepsia

Dievča, 13 rokov opakovane pozorovalo ráno po zobudení záškľby horných končatín, ktoré je jej robili ťažkosť pri česaní a čistení zubov. Myklónie sa objavovali vždy ráno po zobudení a v priebehu doobedia prestali. Vo veku 15 rokov mala počas vyučovania v škole záchvat s tonicko-klonickými kŕčami. Objektívny neurologický nález a intelekt sú v norme. V EEG pri fotostimulácii o frekvencii zábleskov 14 c/s sa objavili generalizované výboje viacpočetných hrotov a vlny.

Aký bude Váš terapeutický postup? Predpokladajte, že rodičia budú súhlasiť s akýmkoľvek návrhom liečby a každá liečba sa bude skúšať až do príznakov neznášanlivosti. Uvedte postupne jednotlivé kroky Vášho terapeutického postupu. Pri kroku 1. ordinovaný liek je liekom voľby. Krok 2. je ak

sa záchvaty opakujú. Ak zlyhá i táto liečba aký bude váš 3. krok? atď.

- a) monoterapia
- b) monoterapia (2. liek) *(krok 1)*
- c) monoterapia (ďalší pokus o monoterapiu)
- d) kombinácia dvoch antiepileptik *(krok 2)*
- e) kombinácia dvoch antiepileptik (2. kombinácia)
- f) kombinácia dvoch antiepileptik (ďalšia dvojkombinácia) *(krok 3)*
- g) kombinácia troch antiepileptik
- h) kombinácia troch antiepileptik (2. trojkombinácia) *(krok 4)*
- i) kombinácia troch antiepileptik (3. trojkombinácia)
- j) kombinácia 4 antiepileptik *(krok 5)*
- k) epileptochirurgia
- l) stimulácia n. vagu (pridavná liečba) *(krok 6)*

1. V prípade liečby prosím zreteľne zakrúžkujte hodnotenie pre každú možnosť liečby (pre každé antiepileptikum) v otázke. Rovnakou hodnotou môžete označiť aj viac ako jeden liek.

9 veľmi vhodný = toto je Váš liek voľby (môže byť viacej ako jeden)

7, 8 zvyčajne vhodný = liek prvého radu, ktorý často používate

4–6 vhodný = liek druhého radu, ktorý niekedy použijete, napr. ak liek I. radu zlyhá alebo je kontraindikovaný.

2, 3 zvyčajne nevhodný = liek III. radu, ktorý niekedy použijete alebo ho ordinuje len v špeciálnych prípadoch

1 veľmi nevhodný = liek, ktorý nikdy nepoužijete.

Doporučená liečba

a) karbamazepín	1	2	3	4	5	6	7	8	9
b) valproát	1	2	3	4	5	6	7	8	9
c) fenytoín	1	2	3	4	5	6	7	8	9
d) oxkarbazepín	1	2	3	4	5	6	7	8	9
e) fenobarbitál	1	2	3	4	5	6	7	8	9
f) primidon	1	2	3	4	5	6	7	8	9
g) klonazepam	1	2	3	4	5	6	7	8	9
h) klobazam	1	2	3	4	5	6	7	8	9
i) etosukcimíd	1	2	3	4	5	6	7	8	9
j) sulthiam	1	2	3	4	5	6	7	8	9
k) nitrazepam	1	2	3	4	5	6	7	8	9
l) ACTH	1	2	3	4	5	6	7	8	9
m) dexamethason	1	2	3	4	5	6	7	8	9
n) lamotrigín	1	2	3	4	5	6	7	8	9
o) topiramát	1	2	3	4	5	6	7	8	9
p) gabapentín	1	2	3	4	5	6	7	8	9

2. V prípade, že liek voľby bude neúčinný označte hodnotenie pre každú možnosť liečby (každé antiepileptikum) ako monoterapiu 2. liekom.

3. V prípade, že sa rozhodnete pre kombináciu 2 antiepileptik, označte možnosť liečby pre každé antiepileptikum, ktoré by ste pridali k lieku voľby.

Analýza údajov. Pre túto formu prezentácie výsledkov sme vyhodnotili 4 zo 6 foriem epilepsie. Vypočítali sme pre

každú možnosť liečby, pre každé antiepileptikum priemer, smerodajnú odchýlku a konfidenčný interval. Konfidenčný interval (KI) bol vypočítaný štatisticky a jeho hodnota svedčí o tom, že ak by sa anketa opakovala je 95% pravdepodobnosť, že odpoveď bude v tomto rozpätí. Ako liek prvej voľby sa hodnotili lieky s KI nad 6,5, s hodnotou 3,5–6,49 ako liek II. voľby a ako liek III. voľby ak bola hodnota KI menej ako 3,5.

Liek prvej voľby je liekom, ktorý lekári označili ako veľmi alebo zvyčajne vhodný pre danú situáciu (hodnoty 7, 8 a 9). Liekom druhej voľby je liek v prípadoch, ak je liek prvej voľby kontraindikovaný alebo neúčinný. (hodnoty 4, 5 a 6). Liekom III. voľby je liek zvyčajne nevhodný, ale môže byť ordinovaný ak sú ostatné lieky kontraindikované alebo neúčinné. Jednotlivé hranice hodnotenia sú označené zvislými čiarami na grafoch.

Výsledky

Zo 70 detských neurológov vyplnilo a vrátilo dotazníky 32 (45,7%). Dotazníky boli anonymné a preto sme nevyhodnocovali, pohlavie, dĺžku praxe ani miesto pôsobenia respondentov.

Idiopatická generalizované epilepsia

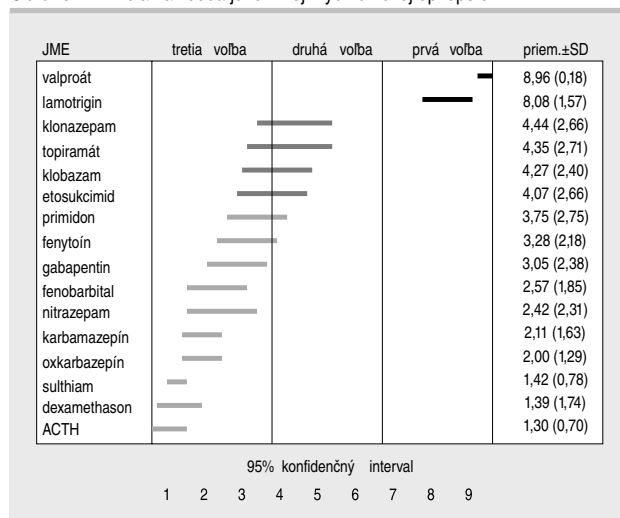
1. Juvenilná myoklonická epilepsia

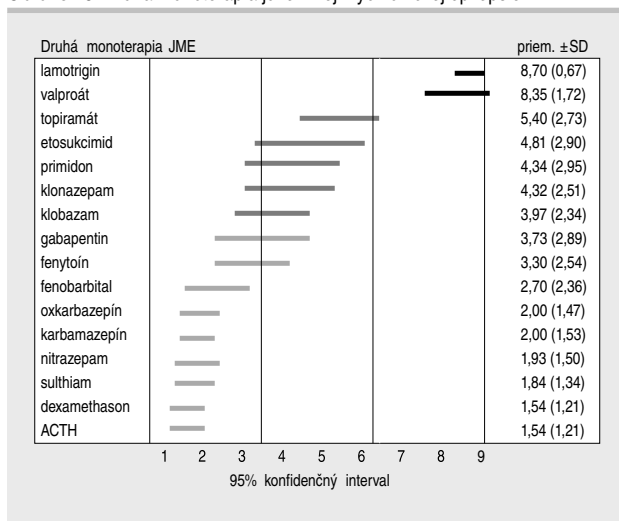
Dievča, 13 rokov opakovane pozorovalo ráno po zobudení záškľby horných končatín, ktoré je robili ťažkosť pri česaní a čistení zubov. Myklónie sa objavovali vždy ráno po zo-

Obrázok 1. Stratégia liečby juvenilnej myoklonickej epilepsie.



Obrázok 2. Iničiálna liečba juvenilnej myoklonickej epilepsie



Obrázok 3. Druhá monoterapia juvenilnej myoklonickej epilepsie.

budení a v priebehu doobedia prestali. Vo veku 15 rokov mala počas vyučovania v škole záchvat s tonicko-klonickými kŕčmi. Objektívny neurologický nález a intelekt sú v norme. V EEG pri fotostimulácii o frekvencii zábleskov 14 c/s sa objavili generalizované výboje viacpočetných hrotov a vlny (obrázky 1, 2, 3).

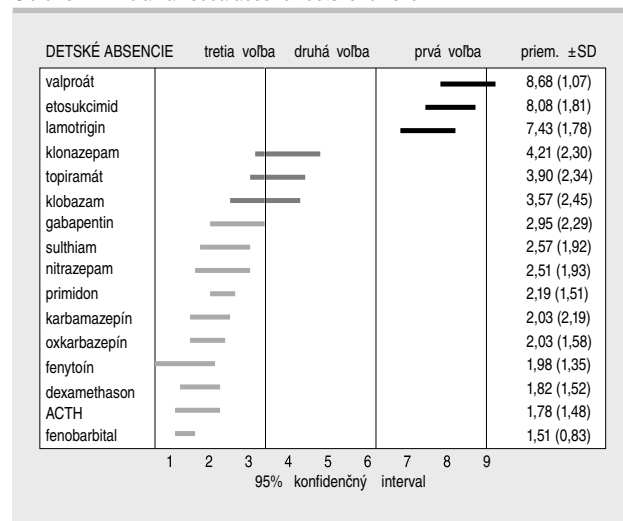
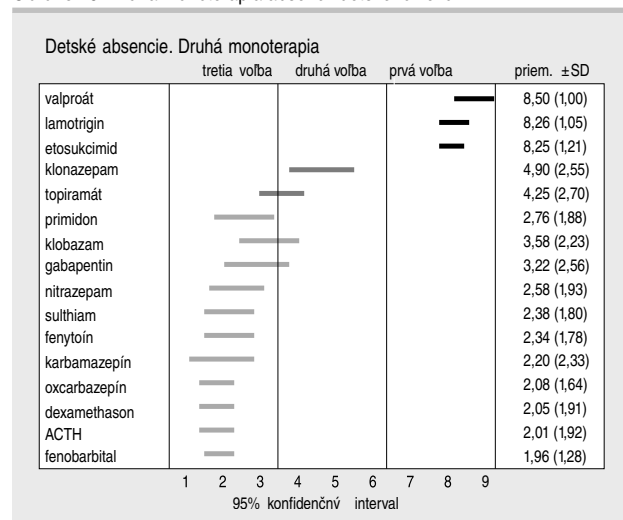
Liečbou juvenilnej myoklonickej epilepsie je monoterapia valproátom menej často lamotrigínom. V prípade neúspechu valproátu je druhá monoterapia lamotrigínom, pri neúspešnej liečbe lamotrigínom valproát. Liekom druhej voľby pri iniciálnej liečbe je klonazepam, topiramát, klobazam a etosukcimíd, pri druhej monoterapii topiramát, etosukcimíd, primidón a klonazepam. V kombinovanej liečbe sa doporučuje valproát, lamotrigín a topiramát.

2. Absencie detského veku

Matka prišla na vyšetrenie so 7 ročným dieťaťom, ktoré popisuje ako milé, trochu živé, inteligentné dieťa, ktoré občas „uletiť“, je nepozorné, pri písaní vynecháva písmená, niekedy sa zarazí pri rozprávaní. Pri vyšetrení u dieťaťa s normálnym neurologickým nálezom a intelektom počas hyperventilácie pozorovať rotáciu bulbov nahor, myoklonie viečok a vtedy na chvíľu prestane hlboko dýchať. V EEG je primeraná základná aktivita a generalizované výboje pravidelných komplexov hrotu a pomalej vlny o frekvencii 3 c/s s frontálnym maximom.

Celková stratégia liečby absencií detského veku je podobná ako pri juvenilnej myoklonickej epilepsii. Iniciálna je monoterapia, v prípade neúspechu druhá monoterapia, nasleduje 3. monoterapia alebo dvojkombinácia, štvrtým krokom je druhá dvojkombinácia (obrázok 4, 5).

Liekom prvej voľby pri liečbe absencií detského veku je najčastejšie valproát, menej často etosukcimíd alebo lamotrigín, liekom II. voľby klonazepam, topiramát a klobazam. Pri 2. monoterapii je liekom voľby lamotrigín a etosukcimíd pri neúspechu valproátu a valproát v prípade neúspešnej liečby etosukcimídom alebo lamotrigínom. Liekom II. voľby pri 2. monoterapii je klonazepam a čiastočne topiramát. V prídavnej liečbe sa používa valproát, lamotrigín a etosukcimíd.

Obrázok 4. Iniciálna liečba absencií detského veku**Obrázok 5.** Druhá monoterapia absencií detského veku.

Parciálna epilepsia

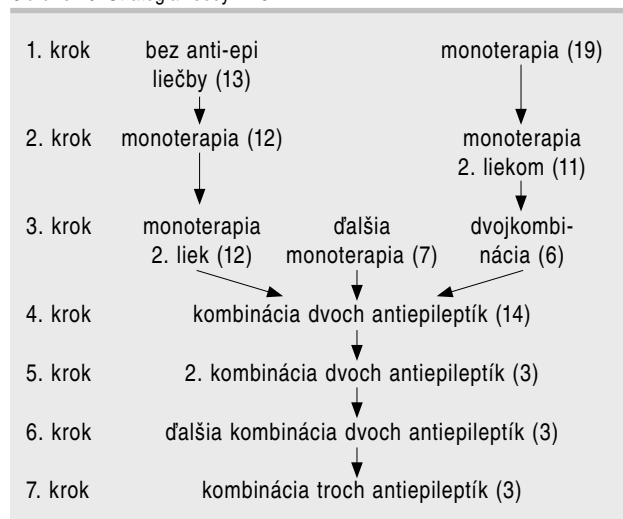
3. Benigna parciálna epilepsia s centrotemporálnymi hrotmi

Chlapec, 5 rokov, s negatívnou pre a perinatálnou anamnézou s normálnym psychomotorickým vývinom mal 2× v priebehu týždňa vždy nad ráno v spánku parciálny záchvat s elementárnou symptomatológiou. Otvoril oči, otočil hlavu doprava, mykalo mu pravým ústnym kútikom a pravou rukou, vytekali mu sliny z úst. Stav trval asi 30 sekúnd. Sám udáva, že všetko počul, ale nevedel rozprávať. Pri vyšetrení bol normálny neurologický a intelektový status, CT v norme, v EEG veku primeraná základná aktivita s centrotemporálnymi hrotmi vľavo.

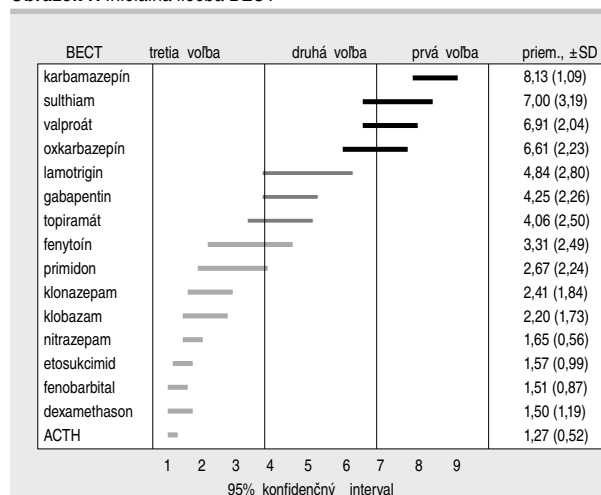
V stratégii liečby BECT (obrázok 6) časť lekárov nedoporučuje žiadnu liečbu v tomto konkrétnom prípade, časť liečbu doporučuje a iniciálna je monoterapia. Druhým a tretím krokom je 2. a 3. monoterapia, časť lekárov po druhej neúspešnej monoterapii doporučuje dvojkombináciu antiepileptík. Niektorí ako posledné riešenie doporučujú epileptochirurgický zákrok (traja), stimuláciu n. vagus alebo ketogénnu diétu (po dvoch) (obrázok 7, 8).

Liekom I. voľby pri liečbe BECT je karbamazepín, menej často sultiam, valproát a oxkarbazepín. Liekom II. voľby pri iniciálnej liečbe je lamotrigín, gabapentín a topiramát. Pri

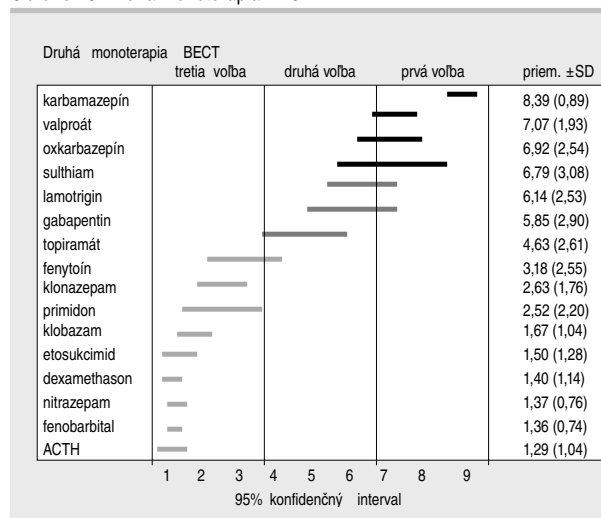
Obrázok 6. Stratégia liečby BECT



Obrázok 7. Iniciálna liečba BECT



Obrázok 8. Druhá monoterapia BECT



zlyhání prvej monoterapie karbamazepínom je liekom voľby pri 2. monoterapii sultiam, valproát a oxkarbazepín. Pri neúspechu ostatných je liekom I. voľby karbamazepín. V kombinovanej liečbe sa používa karbamazepín, valproát, lamotrigín a gabapentín.

4. Symptomatická parciálna epilepsia

Chlapec, 10 rokov, je z II. fyziologického tehotenstva, pôrod KP protahovaný so známami asfyxie po pôrode APGAR 5/7/9. Psychomotorický vývoj v norme. V piatom roku života mal v spánku nad ráno generalizovaný tonicko-klonický záchvat. EEG bolo v norme a nebola ordinovaná antiepileptická liečba. O dva roky neskôr sa objavili komplexné parciálne záchvaty – dieťa má auru, nedefinovaný pocit tlaku v žalúdku, neskôr adverzia hlavy a oči doprava, porucha vedomia, orálne automatizmy. V EEG sú zadne temporálne vlny ostré vlny a hroty, v CT asymetria bočných komôr, ľavá komora je širšia. Objektívny neurologický nález a intelekt v pásme priemeru sú v norme.

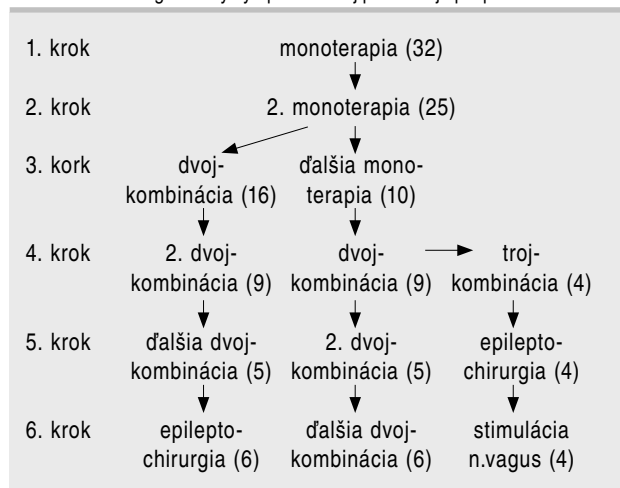
Všeobecná stratégia liečby symptomatickej parciálnej epilepsie (obrázok 9) je v prvých krokoch podobná ako pri iných formách epilepsie. Iniciálna monoterapia, po neúspechu 2. monoterapie. Tretím krokom je 1. a potom 2. dvojkombinácia event. trojkombinácia. Epileptochirurgický zárok doporučujú 3 respondenti ako 4. krok, ostatní (10) ako 5. a ďalší krok, štyria stimulácia n. vagu ako 6. krok (obrázok 9, 10 a 11).

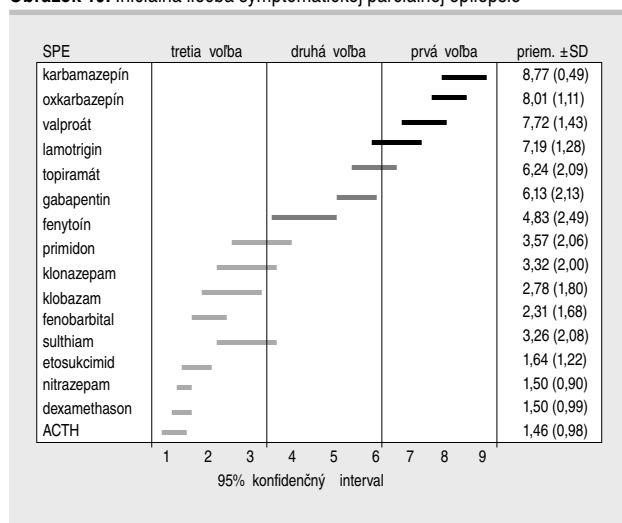
Liekom voľby pri iniciálnej liečbe je monoterapia karbamazepínom alebo oxkarbazepínom a valproátom, liekom II. voľby je lamotrigín, topiramát, gabapentín a hydantoinát. Pri neúspechu karbamazepínov v 2. monoterapii je najčastejší lamotrigín a valproát menej často gabapentín a topiramát. Liekom II. voľby pri 2. monoterapii je hydantoinát. V kombináciách je najčastejší karbamazepín, lamotrigín, valproát a topiramát.

Diskusia a záver

Táto metóda hodnotenia antiepileptickej liečby dopĺňa medicínsku literatúru. Doteraz bola používaná len v psychiatrii a recentne aj v epilepsii (4). Štatistickou analýzou výsledkov dáva aktuálny obraz liečby daného ochorenia. Porov-

Obrázok 9. Stratégia liečby symptomatickej parciálnej epilepsie



Obrázok 10. Iničiálna liečba symptomatickej parciálnej epilepsie

návaním terapeutických štandardov na základe randomizovaných klinických štúdií alebo meta-analýz umožňuje porovnávať tieto rôzne metodiky a na druhej strane sprostredkuje reálny obraz liečby v danej lekárskej societe. Táto metóda má určite mnohé výhody, ale aj svoje obmedzenia. Odpovedajúci lekár sa môže myliť, alebo môže zmeniť názor na základe nových poznatkov a tak poskytuje obraz len v danom čase. Počet otázok a situácií je limitovaný len na niektoré najtypickejšie príklady a z časových dôvodov nemôže obsahovať všetky situácie vyskytujúce sa v klinickej praxi.

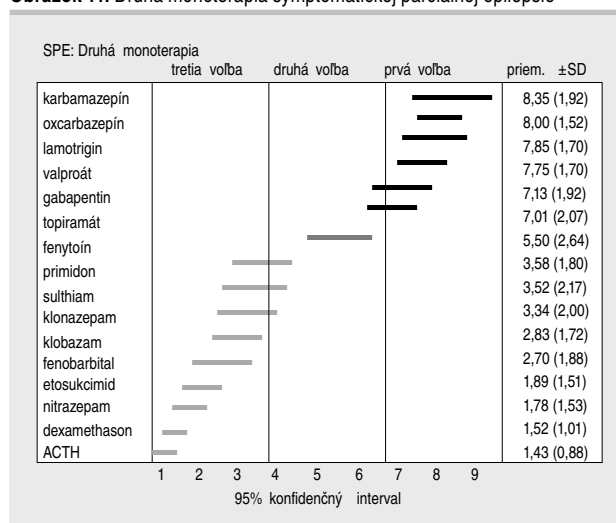
Vyhodnotením odpovedí 32 atestovaných detských neurológov v Slovenskej republike v dotazníkoch o liečbe niektorých epilepsií a epileptických syndrómov v detskom veku možno konštatovať, že zodpovedajú všeobecne akceptovaným štandardným terapeutickým postupom publikovaným v odbornej literatúre (1, 3, 4, 5, 7, 8, 9).

Všeobecnou stratégiou liečby generalizovaných idiopatických epilepsií v detskom veku (absencie detského veku a juvenilná myoklonická epilepsia) je iničiálna monoterapia valproátom. V menšej miere je liekom 1. voľby lamotrigín v prípadoch detských absencií sukcinimid. Liekom 2. monoterapie, ktorá je vždy druhým krokom pri neefektivnosti alebo neznášanlivosti valproátu je lamotrigín. Tretím krokom je 3. monoterapia alebo kombinácia dvoch antiepileptík.

Liečba parciálnej epilepsie a ak sa v prípadoch benignej parciálnej epilepsie s centrotemporálnymi hrotmi (BECT)

Literatúra

1. Donáth V. Patofyziológia epilepsie. Neurológia pre prax 2002; 3: 69–73.
2. Donáth V, Kuchar M, Sýkora P. Epilepsia. Bratislava: SPN 2000; 340 s.
3. Guerrini R, Arzimanoglou A, Brouwer O. Rationale for treating epilepsy in children. Epileptic Disord 2002; (Suppl 2): S9–S21.
4. Kahn DA, Carpenter D, Dochert J, Frances A. The expert consensus guideline series: treatment of bipolar disorders. J. Clin. Psychiatry 1996; 57 (Suppl 12a): 1–88.
5. Karciski S, Morrell M, Captenter D. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of epilepsy. Epilepsy Behav 2001; 2 (Suppl): A1–A50.

Obrázok 11. Druhá monoterapia symptomatickej parciálnej epilepsie

liečba doporučí je vždy monoterapia karbamazepínom, v prípadoch BECT je liekom voľby aj sultiam. Druhým krokom je 2. monoterapia lamotrigínom alebo valproátom ak je neúspešná liečba karbamazepínom alebo oxkarbazepínom. Tretím krokom je pokus o ďalšiu monoterapiu alebo kombinovaná liečba dvomi antiepileptikami. V liečebnej stratégii symptomatických parciálnych epilepsií je aj epileptochirurgický zákrok a stimulácia n. vagu. Tieto dve liečebné možnosti niektorí detskí neurológovia uvádzajú aj pri liečbe BECT. Všeobecne je ústup v ordinácii fenytoínu, primidónu a fenobarbitálu. Leviteracetam zonisamid a tiagabín nie sú v možnostiach liečby uvedené. V jednotlivých prípadoch je v odpovediach uvedený nevhodný výber (sukcinimidy, sultiam v liečbe JME, gabapentín v liečbe absencií).

Pri porovnaní s jedinou podobnou štúdiou (5) o konsenze expertov z USA je stratégia liečby epilepsie aj výber antiepileptík v praxi detského neurológa na Slovensku prakticky identická. Rozdiely sú podmienené inou registráciou liekov (v USA nie je registrovaný sultiam) a častejším používaním fenytoínu v USA.

Výsledky práce sú vhodným doplnením informácií potrebných pri rozhodovaní o liečebnom postupe a sú obrazom súčasnej liečby epilepsie v praxi detského neurológa na Slovensku.

Podakovanie. Autori ďakujú všetkým, ktorí si našli čas a vyplnili a odoslali dotazníky a tak umožnili realizáciu tejto práce.

6. Komárek V. Epileptické záchvaty a syndrómy. Praha: Galén 1997; 177 s.
7. Sýkora P, Bratský L, Karovičová M, Donáth V, Kuchar M, Piňhová B. Moderná liečba epilepsie v detskom veku. Bratislava: Mediforum 2000; 18 s.
8. Privitera MD. Evidence-based medicine and antiepileptic drugs. Epilepsia 1999; 40 (Suppl 5): S47–S56.
9. Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. London: John Libbey 2002; 544s.