

Současné možnosti terapie Lennox-Gastautova syndromu

MUDr. Michal Ryzí

Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno, Centrum pro epilepsie Brno

Lennox-Gastautův syndrom (LGS) je jednou z nejzávažnějších epileptických encefalopatií s počátkem v dětství. Je charakterizován výskytem různých typů epileptických záchvatů (tonických, atonických, atypických absencí), EEG nálezem, psychomotorickým opožděním a behaviorálními poruchami. Optimální léčba LGS zůstává neznámá. Tato práce shrnuje současné terapeutické možnosti farmakologické, dietní a chirurgické. Žádná studie neprokazuje výrazně vyšší účinnost některého léku; v přídatné terapii se jeví prospěšný rufinamid, lamotrigin, topiramát a felbamát. Dokud nedojde k zásadním objevům, je nezbytné pokračovat v terapii individuálním posouzením každého pacienta se zvážením možného léčebného efektu a nežádoucích účinků.

Klíčová slova: Lennox-Gastautův syndrom, farmakologická léčba, ketogenní dieta, VNS.

Contemporary treatment options for Lennox-Gastaut syndrome

The Lennox-Gastaut syndrome (LGS) is one of the most severe epileptic encephalopathies of childhood onset. LGS is characterised by occurrence of multiple type of epileptic seizures (tonic, atonic, atypical absences), an EEG finding, psychomotor delay and behaviour disorders. The optimum treatment for LGS remains uncertain. This paper summarizes the therapeutical options of LGS including pharmacological therapy, diet and surgery. No study has shown any one drug to be highly efficacious; rufinamide, lamotrigine, topiramate and felbamate may be helpful as add-on therapy. Until further research has been undertaken, clinicians will need to continue to consider each patient individually, taking into account the potential benefit of each therapy weighed against the risk of adverse effects.

Key words: Lennox-Gastaut syndrome, pharmacological treatment, ketogenic diet, VNS.

Neurol. pro praxi 2011; 12(1): 43–47

Seznam zkratk

ACTH – adrenokortikotropní hormon
ABPE – atypická benigní rolandická epilepsie
CSWS – syndrom s kontinuálními hroty ve spánku
EEG – elektroencefalografie
IQ – inteligenční kvocient
LGS – Lennox-Gastautův syndrom
NREM – non rapid eye movement sleep (fáze spánku bez REM)
SWC – spike wave complexes, komplexy hrot-vlna
VNS – vagový stimulátor

Úvod

Lennox-Gastautův syndrom (LGS) je epileptickou encefalopatií s počátkem v dětském věku. Zahrnuje 1–4 % dětí s epilepsií, avšak asi 10 % pacientů s počátkem epilepsie před 5. rokem věku (Beaumanoir, 2002). Mezi dětmi s mentálním postižením je LGS popisován u 7 %, u dětí s mentálním postižením a ústavní péčí až u 16,3 %. LGS je charakterizován výskytem mnohočetných typů záchvatů u jednoho pacienta (zejména tonických, atypických absencí a atonických), interiktálním EEG s difuzními SWC 1,5 až 2,5 Hz a mentální retardací. Diagnostická kritéria nejsou zcela jasně ohraničena obzvláště v období rozvoje syndromu může být diagnóza obtížná,

protože nemusí být přítomny typické EEG změny (SWC 1,5–2 Hz) ani tonické záchvaty. Na druhé straně je však nutné odlišit některé syndromy vyskytující se v tomto věku s odlišnou prognózou či léčebnou strategií např. atypickou benigní rolandickou epilepsií (ABPE), syndrom s kontinuálními hroty ve spánku (CSWS) či Dooseho syndrom. Pro správné diagnostické zařazení je nyní požadováno za nezbytné EEG ve spánku k zachycení přítomnosti rychlé rytmičké aktivity – hrotů 10 Hz během NREM spánku, jejichž výskyt odlišuje LGS od ostatních výše jmenovaných. Pokud je v počátku onemocnění spánkové EEG s normálním nálezem, pak je vhodné dle průběhu zvažovat jeho opětovné provedení.

Prevalence LGS je v Evropě udávána 0,1–0,28/1 000, roční incidence cca 2/100 000 dětí (Komárek, 2007; Heiskala, 1997). Dle závislosti na pohlaví je LGS častější u chlapců (prevalence 0,1/1 000 u chlapců proti 0,02/1 000 u dívek (Pellock, 2008)). K výskytu prvních epileptických záchvatů dochází u pacientů s LGS průměrně ve věku 26–28 měsíců (s rozmezím od 1 dne do 14 let) a průměrný věk stanovení diagnózy LGS je udáván 6 let (s rozmezím od 2 do 15 let). Mortalita je u pacientů s LGS udávána mezi 3–7 %. Na mortalitě se nezanedbatelnou měrou podílejí úrazy při atonických nebo tonických záchvatech.

Patofyziologie LGS není známa a zcela jistě není jednotná. Po etiologické stránce se jedná o zcela nehomogenní syndrom. LGS bez prokazatelné strukturální léze (idiopatický nebo kryptogenní) je udáván v 22–30 %, symptomatický v 70–78 %. Nejčastějšími příčinami symptomatického LGS jsou encefalitida či meningitida, tuberózní skleróza, vrozené vývojové vady, hypoxicko-ischemické léze, traumata. Horší prognóza je předpokládána u pacientů se symptomatickým LGS, předchází-li Westův syndrom, s časnějším počátkem záchvatů, s větší četností záchvatů. Průměrné IQ je výrazně nižší u pacientů se symptomatickým LGS ve srovnání s idiopatickým. 20–30 % pacientů s idiopatickým LGS je iniciálně bez psychologického deficitu, ale tento se u většiny v průběhu onemocnění objeví. U mladších dětí s LGS jsou pozorovány poruchy nálady, osobnosti, zpomalení nebo chybění psychomotorického vývoje, v pozdějším věku jsou častější akutní psychotické epizody nebo rozvoj chronické psychózy s agresivitou, iritabilitou a sociální izolací.

Nejčastějšími záchvatovými projevy LGS jsou tonické záchvaty a atypické absence s výskytem udávaným mezi 17–100 %. Tonické záchvaty mohou trvat několik sekund až minuty, mohou být asymetrické a bývají výrazně akcentovány NREM spánkem a jejich výskyt je popisován i v dospě-

losti. Výskyt tonických záchvatů v dospělosti v bdělém stavu byl popsán u 11 pacientů z 27 v bdělosti a u všech 27 v NREM spánku (Ferlazzo et al., 2010). Atypické absence přetrvávají do dospělosti méně četně (6/27). V průběhu onemocnění bývá u části pacientů popisován výskyt tonického i nonkonvulzivního status epilepticus. Oba bývají často protrahované a refrakterní na jakoukoliv léčbu. Atonické záchvaty jsou popisovány u 10–56 % pacientů a často mívají popisovanu myoklonickou komponentu nebo je nelze odlišit od myoklonických bez použití polygrafie. Generalizované tonicko-klonické paroxysmy jsou popisovány u 15 % a parciální komplexní záchvaty u 5 % pacientů.

Možnosti léčby LGS

Hlavní cíle léčby LGS jsou stejné jako u ostatních epileptických syndromů, tj. dosažení co nejmenšího počtu záchvatů až bezzáchvatovosti za současného co nejmenšího výskytu nežádoucích účinků a zlepšení kvality života pacienta. Léčba LGS je komplikována výskytem několika typů záchvatů s možností zhoršení jednoho typu záchvatů při ovlivnění jiného. Dále je možné zhoršení některého typu záchvatů anebo kognitivního deficitu použitou medikací. Možnosti léčby lze rozdělit do následujících kategorií: farmakologická léčba, dietní opatření a léčba chirurgická.

Farmakologická léčba

Farmakologická léčba je základní možností terapie LGS. Neexistuje žádný lék, který by byl uspokojivě účinný na všechny typy záchvatů u všech pacientů, a tak léčba farmakologická je většinou kombinací. Při výběru léčby je možné vycházet z mezinárodních doporučení nebo výsledků klinických studií. Příkladem doporučení může být například NICE (National Institute for Clinical Excellence) Clinical Guideline 20, October 2004, či u nás poslední aktualizace doporučení Epistop 2010 používající dělení na léky první volby – lamotrigin, topiramát, valproát a léky 2. volby – benzodiazepiny, felbamát, levetiracetam, rufinamid.

Další možností rozdělení použitých léků v terapii LGS je dělení na léky první linie založené na klinických zkušenostech (valproát, benzodiazepiny), léky s předpokládanou účinností na podkladě otevřených nekontrolovaných studií (zonisamid, vigabatrin) a léky s prokázanou účinností v dvojité zaslepených randomizovaných studiích (felbamát, lamotrigin, topiramát a rufinamid, viz tabulka 1).

Ve výběru léků první volby hraje hlavní roli několik faktorů. Zejména se jedná o charakter záchvatových projevů, jejich četnost a ovliv-

nění kvality života jejich výskytem. V první řadě při výskytu několika typů záchvatů bude zajisté snaha o odstranění nebo snížení počtu těch, které vedou k potenciální možnosti poranění, tedy záchvatů atonických a tonických. Nezanedbatelnou roli při výběru antiepileptika hraje i potenciální možnost zhoršení nebo provokace jiného typu záchvatů, výskyt nežádoucích účinků medikace a výskyt vzájemných farmakologických interakcí.

Léky s prokázanou účinností dvojité zaslepenými randomizovanými studiemi *Lamotrigin*

Lamotrigin je širokospektré antiepileptikum účinné u téměř všech typů epileptických záchvatů. Má minimální potenciál k tzv. paradoxní agravaci záchvatů. Zhoršení záchvatů bylo popsáno u některých myoklonických epilepsií a věkově vázaných parciálních epilepsií.

Z lékových interakcí je třeba dbát zvýšené pozornosti při současné terapii valproátem. Z nežádoucích účinků jsou jako nejzávažnější popisovány kožní reakce až ve formě Stevens-Johnsonova syndromu (erythema multiforme s mortalitou udávanou 5 %) nebo toxické epidermální nekrolýzy (s mortalitou 30 %). Výskyt závažných kožních reakcí je udáván 0,3 % u dospělých pacientů a 1 % u dětských pacientů do 16 let (Matsuo, 1999). Pravděpodobnost výskytu závažných nežádoucích účinků je závislá na rychlosti titrace a použité dávce a věku pacienta.

Doporučené dávkování a rychlost titrace u dětí

- bez valproátu: iniciační dávka 0,6 mg/kg/d se zvyšováním o 0,6–1,2 mg/kg/d v 1–2 týdenních intervalech do dávky 5–10 (15) mg/kg/d. Zvyšování by nemělo překročit 1,2 mg/kg/d za 1 týden a maximální dávku 400 mg/d. Za výrazně bezpečnější se považuje dodržování co nejpomalejší titrace (až 0,6 mg/kg/d za 2 týdny)
- s valproátem: iniciační dávka 0,15 mg/kg/d se zvyšováním o 0,15–0,3 mg/kg v 1–2 týdenních intervalech do dávky 1–5 mg/kg/d. Zvyšování by nemělo překročit 0,3 mg/kg/d za 1 týden. Za výrazně bezpečnější se považuje dodržování co nejpomalejší titrace (0,15 mg/kg/d za 2 týdny).

Topiramát

Topiramát je další širokospektré antiepileptikum s nízkým potenciálem k horšení nebo provokaci záchvatů. Z nežádoucích účinků jsou popisovány somnolence a pokles hmotnosti.

Výraznějším problémem mohou být kognitivní a behaviorální nežádoucí účinky, jejichž výskyt je častěji popisován u pacientů s již přítomným kognitivním postižením, u rychlejší titrace a vyšší iniciační dávky.

Doporučené dávkování a rychlost titrace u dětí

Iniciační dávka 0,5–1 mg/kg/d se zvyšováním o 0,5–1 mg/kg v 1–2 týdenních intervalech do dávky 3–6 (10) mg/kg/d.

Rufinamid

Antiepileptikum schválené od roku 2008 k přídatné léčbě Lennox-Gastautova syndromu u pacientů starších 4 let.

Patří mezi velmi dobře tolerovaná antiepileptika. Z nežádoucích účinků jsou popisovány bolesti hlavy, závratě, únava, somnolence, nauzea, zvracení.

Doporučené dávkování a rychlost titrace u dětí

Iniciační dávka 10 mg/kg/d se zvyšováním o 10 mg/kg v 1–2 denních intervalech do dávky nepřekračující 45 mg/kg/d nebo 3 200 mg/d. V případech současného podávání valproátu je ve skupině o hmotnosti do 30 kg doporučována maximální dávka 600 mg/d.

Felbamát

Antiepileptikum doporučené The American Academy of Neurology k terapii Lennox Gastautova syndromu u dětí starších 4 let s nedostatečným efektem primární anti-epileptické léčby a u refrakterních parciálních záchvatů u dospělých. V České republice není lék registrován a jeho použití je možné na „mimořádný dovoz“ (Kuba, 2010). Obavy při jeho použití pramení zejména z publikovaných údajů o výskytu aplastické anémie a hepatotoxicity. V roce 2006 byla publikována revize zkušeností s tímto lékem (Pellock, 2006). Ročně je nově nasazeno cca 3 200–4 200 pacientů a za posledních 10 let bylo nasazeno 35 000 nových pacientů. Incidence aplastické anémie u pacientů s felbamátem je odhadována na 1 : 5 000–1 : 20 000. V publikovaných případech aplastické anémie se jednalo o dospělé ženy bílé pleti s toxoalergickou reakcí nebo trombocytopenií při užití jiného antikonvulziva v anamnéze a s diagnózou nebo serologickým průkazem přidruženého imunitního onemocnění v anamnéze. Výskyt aplastické anémie byl udáván do 1 roku od zahájení terapie a byl nezávislý na dávce. Literárně není

Tabulka 1. Srovnání účinnosti AED z dvojitě zaslepených randomizovaných studií (Ritter, 1993; Motte, 1997; Sachdeo, 1999; Glauser 2005)

	Felbamát		Lamotrigin		Topiramát		Rufinamid	
	Responder rate	Placebo	Responder rate	Placebo	Responder rate	Placebo	Responder rate	Placebo
Drop ataky	50 %	11 %	37 %	22 %	28 %	14 %	42,5 %	16,5 %
Všechny záchvaty	57 %	9 %	33 %	16 %	33 %	8 %	31,1 %	10,9 %

popsán výskyt aplastické anémie u dítěte pod 13 let věku. Výskyt hepatopatie byl popsán jak u dětí, tak dospělých a předpokládané riziko je přibližně stejné jako u valproátu. V současnosti je považováno použití v indikovaných případech za bezpečné při dodržení pravidel sledování. Většinou je doporučována kontrola krevního obrazu a jaterního souboru v prvních 3 měsících aplikace v 2 týdenních intervalech, později po 6–12 měsících.

**Doporučené dávkování
a rychlost titrace u dětí**

Iniciálně 15 mg/kg/d se zvyšováním o 15 mg/kg/d za týden do dávky 45 mg/kg/d. V případě nedostatečného efektu lze pozvolna u dětí zvyšovat až do dávky 90 mg/kg/d.

**Léky používané v terapii LGS na podkladě
otevřených nekontrolovaných studií
a na základě klinické praxe**

Valproát

Širokospektré antiepileptikum s předpokládanou účinností na všechny typy záchvatů. Mezi častěji popisované nežádoucí účinky patří zvyšování hmotnosti, tremor, hepatotoxicita, trombocytopenie a trombocytopatie.

**Doporučené dávkování
a rychlost titrace u dětí**

Iniciální dávka 5 mg/kg/d se zvyšováním o 5 mg/kg/d v týdenních intervalech do dávky 20–30 mg/kg/d.

Clonazepam

Účinný zejména na generalizované záchvaty, zejména atonické. Popisovány jsou zejména na dávce závislé nežádoucí účinky, jako jsou sedace, ataxie, behaviorální změny.

**Doporučené dávkování
a rychlost titrace u dětí**

Iniciální dávka 0,01–0,03 mg/kg/d s pozvolným zvyšováním do dávky 0,1–0,2 mg/kg/d.

Clobazam

Jedná se o další benzodiazepinové AED s méně četnými nežádoucími účinky.

**Doporučené dávkování
a rychlost titrace u dětí**

Iniciální dávka 0,1–0,2 mg/kg/d se zvyšováním o 0,1 mg/kg/d v týdenních intervalech do dávky až 0,8 mg/kg/d, většinou však postačuje dávka 20 mg 1 x d na noc.

Zonisamid

Zonisamid je schválen v České republice k použití od 18 let věku. Existuje množství otevřených studií o použití v dětství včetně 3 studií s použitím u LGS se slibnými výsledky (You 2008). Z vážnějších nežádoucích účinků jsou popisovány kognitivní nežádoucí účinky, ztráta hmotnosti, nefrolitiáza a oligohidróza.

**Doporučené dávkování
a rychlost titrace u dětí**

Iniciální dávka 1–2 mg/kg/d s titrací o 1–2 mg/kg/d v 2 týdenních intervalech do dávky 4–8 mg/kg/d (max. 12 mg/kg/d).

Levetiracetam

Levetiracetam je účinný na většinu záchvatů kromě tonických. Je všeobecně dobře tolerován, u některých pacientů, zejména s mentálním postižením, byla pozorována větší agresivita. Nejsou u něj popsány výraznější interakce s ostatními antiepileptiky v polyterapii.

**Doporučené dávkování
a rychlost titrace u dětí**

Iniciální dávka 5–10 mg/kg/d s titrací o 5–10 mg/kg/d v týdenních intervalech do dávky 20–40 mg/kg/d (max 60 mg/kg/d).

Všeobecně neexistuje jednoznačné pravidlo výběru prvního antiepileptika ani doporučení, jak postupovat ve všech případech. V současné době neexistuje žádná kontrolovaná studie I. nebo II. třídy, která by hodnotila vliv léčby na počátku onemocnění. Klinické dvojitě zaslepené randomizované studie s lamotriginem, topiramátem, rufinamidem a felbamátem byly prováděny u stabilizovaných epileptických encefalopatií.

Farmakologická léčba závisí na převládajícím typu záchvatů, znalostech potenciálních mezilékových interakcí, možnosti provokace jiného typu záchvatů, předpokládaných nežádoucích

účincích apod. První volbou bývá v převážné většině případů terapie valproátem. V dalším postupu již shoda mezi odborníky není jednoznačná. Ve většině případů bývají použity ostatní léky 1. volby, tj. lamotrigin nebo topiramát. Nepanuje však shoda ani ohledně toho, zda-li pokračovat alternativní monoterapií nebo zahájit léčbu dvojkombinací. Alternativní monoterapii však v dotaznících doporučuje 60–80 % dotázaných pediatrických epileptologů (Wheless et al., 2005 a 2007). V počátku léčby by měla být tedy volena širokospektrá antiepileptika s dobrým efektem zejména na astatické záchvaty, které v počátku onemocnění převládají (valproát, benzodiazepiny, lamotrigin). V dalším průběhu léčby je potřeba si být vědom rizik agravace či provokace toho kterého typu záchvatů a při nasazení nového antiepileptika po těchto nových typech záchvatů cíleně pátrat. Kombinací více antiepileptik se výrazně zvyšuje možnost výskytu nežádoucích účinků a také výskyt nonkonvulzivního a tonického status epilepticus. Při léčbě více antiepileptiky je také nezbytná dobrá znalost vzájemných interakcí viz tabulka 2.

Valproát, lamotrigin, rufinamid, topiramát a felbamát jsou považovány za působící na všechny typy záchvatů. Benzodiazepiny mohou být účinné též na všechny typy záchvatů, ale jejich účinnost je velmi variabilní a je vhodné je používat spíše v kombinacích. Mezi jednotlivými benzodiazepiny jsou rozdíly jak v účinnosti, tak nežádoucích účincích. Clobazam má všeobecně dobrý efekt na záchvaty fokální, výrazně horší efekt je popisován na absence a myoklonické ve srovnání s clonazepamem. Výhodou clobazamu je výrazně menší sedativní efekt. Rozvoj tolerance je častý, ale u více než třetiny pacientů se tolerance nerozvíjí. Je udáváno, že při použití clobazamu je pozorováno signifikantní zlepšení u přibližně každého desátého pacienta, ale to může být na druhé straně velmi dramatické a vést k plné kompenzaci. Při použití benzodiazepinů v dlouhodobé terapii je nutné zdůraznit nezbytné velmi pozvolné vysazování v prevenci nežádoucích účinků z vysazení včetně provokace záchvatů a epileptického statu.

Zonisamid se jeví dle některých otevřených studií efektivní na všechny typy záchvatů a limi-

tujícím faktorem jeho použití je výskyt nežádoucích účinků a jejich neprozkoumanost dvojité zaslepenými studiemi v dětské populaci.

Levetiracetam je též použitelný na většinu typů záchvatů kromě tonických. Ve srovnání s ostatními antiepileptiky je výhodou minimum vzájemných interakcí v polyterapii.

Při eventuálním užití ostatních antiepileptik je nutné důsledně sledovat výskyt nových záchvatů nebo zhoršení některého typu stávajících (např. u karbamazepinu zhoršení absencí a záchvatů myoklonických, u vigabatrinu zhoršení absencí, u ethosuximidu agravace generalizovaných tonicko-klonických záchvatů). Zcela kontraindikován je u LGS gabapentin.

Z dalších farmakologických možností terapie LGS je nutné ještě zmínit kortikoidy a ACTH. Jejich použití je doporučováno zejména v období rozvoje onemocnění anebo v obdobích elektroklonického zhoršení. Neexistuje žádné doporučení v těchto indikacích k přednostnímu použití některého z kortikoidů (hydrocortison, betametason, dexametason) či ACTH. Dávkovací schémata se výrazně různí v délce používání i v dávce. Např. dávka ACTH bývá uváděna v rozmezí 20 IU/d do 150 IU/m²/d, prednison v dávce 1–3 mg/kg/d. Před použitím je vhodné pacienta důkladně vyšetřit vzhledem k možným nežádoucím účinkům, zejména při dlouhodobé terapii nebo vysokých dávkách. Z nežádoucích účinků je třeba mít na paměti zejména poruchy vnitřního prostředí, poruchy glukózové tolerance, hypertenzi, zvýšenou náklonnost k infekcím, osteoporózu, myopatii a kardiomyopatii.

Nefarmakologická léčba

Z nefarmakologické léčby budou podrobněji zmíněny chirurgické možnosti terapie a dietní opatření.

Chirurgická léčba

Resekční operace jsou popsány v ojedinělých případech s lokalizovanou epileptogenní lézí a recentně v souboru 27 dětí s převážně symptomatickými LGS řešených lobární či multilobární resekcí nebo hemisferektomií (Lee, 2010). Z paliativních výkonů připadají do úvahy u pacientů s LGS kalosotomie a implantace vagového stimulatoru.

Kalosotomie je indikována u pacientů s četnými astatickými záchvaty. Kompletní kalosotomie vede k výraznější redukci atonických a tonických záchvatů ve srovnání s kalosotomií parciální. Z technických důvodů však není kompletní kalosotomie vždy možná. Kromě efektu na tonické

Tabulka 2. Dávka, mechanismus účinku a vzájemné interakce

AED	Dávka mg/kg/d	Hlavní mechanismus působení	Zvyšuje	Snižuje
etosuximid ESM	20–30	↓Ca	PHT	VPA
felbamát FBM	45	mnohočetný	PHT, VPA, CBZ-E	CBZ
karbamazepin CBZ	10–20	↓Na	PB	VPA, PHT, PRM, LTG, ESM, FBM, TPM, LEV
klobazam CLB	0,8	↑ GABA	0	0
klonazepam CZP	0,1–0,2	↑ GABA	0	0
lamotrigin LTG	5–10 (s VPA 1–5)	↓Na	CBZ-E	0
levetiracetam LEV	20–40	vazba na SV2A	0	0
rufinamid RFA	40	modulace Na	PHT	0
topiramát TPM	3–6	mnohočetný	PHT	VPA
valproát VPA	20–30	mnohočetný	CBZ-E, PHT,PB, PRM, LTG, ESM, FBM	PHT, TPM
vigabatrin VGB	100–150	↑ GABA	0	0

a atonické záchvaty byl mírnější efekt popsán i na záchvaty generalizované tonicko-klonické. Vliv kalosotomie na kognitivní funkce není jednoznačně prokázán, ale v uveřejněných pracích docházelo ke kognitivnímu zlepšení v souhlasu s redukcí počtu záchvatů. (Lassonde, 1997).

Implantace vagového stimulatoru (VNS) je další metodou chirurgického řešení u pacientů s neovlivnitelnými astatickými záchvaty. Ve srovnání s kalosotomií je doprovázena výrazně méně komplikacemi. Efekt implantace VNS je doporučováno hodnotit nejdříve po roce od implantace, 50 % redukce záchvatů je dosaženo u 43–56 % pacientů, redukce záchvatů atonických je v některých pracích popisována až v 80 %. Kromě redukce počtu záchvatů bývají jako efekt VNS v některých případech popisovány pozitivní behaviorální změny.

Experimentálně byl popsán i efekt stimulační nucleus centromedialis thalami u skupiny pacientů s LGS (Velasco, 2006).

Dietní opatření

Mezi dietní opatření používaná u epileptických encefalopatií patří ketogenní dieta a její modifikace (tj. ketogenní dieta bez iniciálního hladovění, Atkinsova dieta). Mechanismus účinku ketogenní diety není znám. Dieta je založena na vysokém přívodu tuků ve stravě s výrazně sníženým obsahem sacharidů a proteinů. Poměr tuků k sacharidům a proteinům společně ve stravě je různý v jednotlivých modifikacích a pohybuje se od 2:1 do 5:1. Striktní ketogenní dieta bývá zahajována 1–2denním hladověním s postupným zvyšováním kalorického příjmu v následných 3 dnech po dosažení ketózy (Kolníková, 2005). V posledním desetiletí bylo publikováno několik prací prokazujících stejný efekt u diet s převede-

ním na výše uvedené poměry živin bez hladovění (Bergqvist, 2005). Modifikace ketogenní diety byly vytvářeny zejména ve snaze snížit výskyt nežádoucích účinků, mezi které patří redukce kostní hmoty, nefrolitiáza, gastritida, ulcerózní kolitida, hyperlipidémie, ztráta hmotnosti, acidóza, dehydratace a další.

Dieta je zahajována za hospitalizace s počátečním sledováním vnitřního prostředí a jeho korekcí, dále je nutná substituce vitamínů, dostatečná hydratace. Kontraindikováno je použití inhibitorů kanboanhydrázy. Z antiepileptik bývá doporučováno neužívat po dobu diety valproát. Dlouhodobá udržitelnost je obtížná, ale možná. Trvání diety déle než 1 rok je popisováno asi u poloviny pacientů. Více než padesátiprocentní redukce záchvatů je popisována u 40–50 % z dětí, které dietu zahájily.

Kromě redukce záchvatů bývá rodiči popisováno i zlepšení behaviorálních funkcí a redukce množství antiepileptik.

Cílem každé léčby epilepsie je především dosažení co nejlepší kvality života. Snahou lékaře u pacientů s LGS je dosáhnout redukce zejména vážnějších typů záchvatů vedoucích ke zranění při dosažení co nejméně výrazných nežádoucích účinků. Dlouhodobé plné kompenzace záchvatů je dosaženo v minimu případů, velmi rezistentními bývají zejména noční tonické záchvaty a atypické absence. Při intenzivní polyterapii nebo zvyšování dávek antiepileptik může při zvýšené sedaci paradoxně docházet ke zhoršení četnosti záchvatů (Ošlejšková, 2007). Samotný průběh onemocnění je často provázen spontánními zhoršeními a zlepšeními a je někdy velmi obtížné nalézt adekvátní reakci. Velmi podstatné je již v počátku onemocnění vysvětlit povahu a průběh onemocnění rodičům, včetně výskytu

nežádoucích účinků, potenciálního zhoršení záchvatů či výskytu nového typu záchvatů při změně léčby a obeznámit je se všemi dostupnými možnostmi léčby a také načasováním jejich použití v dlouhodobém průběhu. Je vhodné plán stanovit dlouhodobě a vysvětlit i možnosti kombinací jednotlivých postupů (např. možnost použití farmakoterapie s VNS nebo s ketogenní dietou, v případě farmakologicky neovlivnitelných astatických záchvatů poučení o možnosti kalosomie s následnou event. implantací VNS atd.). Nezanedbatelnou součástí péče o pacienty s LGS je individualizovaná psychologická péče a zařazení do specializovaných výukových programů. V léčbě je vždy nutné myslet na vliv možných nežádoucích účinků, včetně sedace, na kvalitu života pacienta.

Léčba pacientů s LGS patří určitě k jednomu nejsložitějším v epileptologii. Celosvětově je podporován výzkum možností ovlivnění epileptických encefalopatií včetně LGS. Jsou nezbytné jednak nové možnosti standardizace hodnocení kvality života, stanovení kritérií hodnocení závažnosti onemocnění i rozvoj a podpora nových léčebných možností včetně podpory a výzkumu léků ze skupiny „orphan drugs“, tj. léků, u kterých je předpokládáno využití jen malou skupinou pacientů. Příkladem takové léčby u LGS je např. v současnosti již užívaný rufinamid.

Jedním ze základních předpokladů adekvátní terapie LGS je jeho včasné rozpoznání a léčba vedená specialistou, v tomto případě dětským epileptologem s možností aplikace

všech výše uvedených způsobů léčby včetně nefarmakologických.

Literatura

1. Bergqvist Ch, Schall J, Gallagher P, Cnaan A, Stallings V. Fasting versus Gradual Initiation of the Ketogenic Diet: A Prospective, Randomized Clinical Trial of Efficacy. *Epilepsia*, 2005; 46(11): 1810–1819.
2. Beaumanoir A, Blume W. The Lennox-Gastaut syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, et al. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd ed. London: John Libbey Ltd, 2002: 113–135.
3. Ferlazzo E, Nikaronova M, Italiano D, Burelu M, Dravec CH, Calareso T, Viallat D, Kölmert M, Bramanti P, De Santi L, Genton P. Lennox–Gastaut syndrome in adulthood: Clinical and EEG features. *Epilepsy research*, 2010; 89(2): 271–277.
4. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Efficacy and safety of rufinamide adjunctive therapy in patients with Lennox–Gastaut syndrome (LGS): a multicenter, randomized, double blind trial. *Neurology* 370 2005; 64(Suppl. 1): 1826.
5. Heiskala H. Community-based study of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 1997; 38(5): 526–531.
6. Kolníková M, Sýkora P. Ketogénna diéta – alternatívna liečba farmakorezistentnej epilepsie. *Neurol pre prax* 2005; 3: 154–156.
7. Komárek V. Léčba epileptických syndromů u dětí. *Cesk. Slov. neurol.* 2007; 70/103(5): 473–487.
8. Kuba R. Antiepileptika a jejich klinické použití v epileptologii. *Prakt. lékař.* 2010; 6(2): 62–66.
9. Lassonde M, Sauerwein C. Neuropsychological outcome of corpus callosotomy in children and adolescents. *J Neurosurg Sci*. 1997; 41(1): 67–73.
10. Lee Y, Kang H, Lee J, Kim S. Resective pediatric epilepsy surgery in Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatrics*, 2010 – *Am Acad Pediatrics*.
11. Matsuo F. Lamotrigine. *Epilepsia Volume* 40, pages, 1999: 30–36.
12. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JFV, Barrera M, Mullens E, Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 1997; 337: 1807–1812.
13. Ošlejšková H. Zhoršování epileptických záchvatů a epilepsií antiepileptiky – *Cesk Slov Neurol N*. 2007; 70/103(2): 137–142.
14. Pellock J, Faught E, Leppik I, Shinnar S, Zupanc M. Felbamate: Consensus of current clinical experience. *Epilepsy Research* 2006; 71: 89–101.
15. Pellock J, Dodson W, Bourgeois B. Pediatric epilepsy: diagnosis and therapy – *Medical* 2008: 895.
16. Ritter FJ. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med* 1993; 328: 29–33.
17. Sachdeo R, Glauber T, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox–Gastaut syndrome. *Neurology* 1999; 1(52): 1882.
18. Sýkora P. Liečba epileptických syndrómov v detskom veku s nepriaznivou prognózou. *Neurol. pro praxi* 2007; 2: 91–93.
19. Velasco A, Velasco F, Jiménez F, Velasco M, Castro G, Carrillo-Ruiz JD, Fanghändler G. Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2006; 47: 1203–1212.
20. Wheless J, Clarke D, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord*. 2007; 9: 353–412.
21. Wheless J, Clarke D, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol* 2005; 20: S1–S6.
22. You S, Kang H, Kim H, Lee H, Ko T. Clinical efficacy of zonisamide in Lennox-Gastaut syndrome: Korean multicentric experience. *Brain Dev*. 2008; 30(4): 287–290.

Článek doručen redakci: 2. 11. 2010

Článek přijat k publikaci: 24. 1. 2011

MUDr. Michal Ryzí

Klinika dětské neurologie LF MU

a FN Brno

Centrum pro epilepsie Brno

Černopolní 9, 613 00 Brno

mryzi@fnbrno.cz

