

Liečba epilepsie a epileptických syndrémov u detí

doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.

Klinika detskej neurológie LF UK a DFNSP, Bratislava

Epilepsia je chronické ochorenie mozgu charakterizované záchvatmi s trvalou predispozíciou na ich vznik a neurobiologické, kognitívne a psychosociálne dôsledky tohto stavu. Epilepsia nie je nosologická 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. V článku sú uvedené súčasné možnosti liečby epilepsii a epileptických syndrémov u detí. 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.

Treating epilepsy and epilepsy syndromes in children

Epilepsy is a chronic brain disease characterized by seizures and a persistent predisposition to developing them as well as by neurobiological, cognitive, and psychosocial consequences of this condition. Epilepsy is not a nosological entity; it is a group of conditions with varying aetiology, clinical presentation, course, and treatment. The goal of antiepileptic treatment is to achieve a seizure-free state, without affecting mental and physical performance. Treatment is predominantly pharmacological, using antiepileptics. The choice of an antiepileptic drug depends on the type of seizures, but in particular on the type of epilepsy or epilepsy syndrome. The majority of patients achieve a seizure-free state or a significant reduction in seizures. The article presents the current treatment options for epilepsy and epilepsy syndromes in children. In 20 to 30 percent of patients, pharmacological treatment fails and the epilepsy is pharmacoresistant. The treatment options for pharmacoresistant epilepsy include epilepsy surgery, vagus nerve stimulation, or ketogenic diet. Despite major progress in the diagnosis and treatment, epilepsy continues to be a serious medical and social issue.

Key words: epilepsy treatment, pharmacotherapy, antiepileptics, pharmacoresistance, epilepsy surgery, ketogenic diet, vagus nerve stimulation.

Neurol. praxi 2015; 16(2): 74–76

Epilepsia je chronické ochorenie mozgu charakterizované epileptickými záchvatmi s trvalou predispozíciou na ich vznik a neurobiologické, kognitívne a psychosociálne dôsledky tohto stavu (Panayiotopoulos, 2007; Kwan et al., 2010). Epileptický záchvat je náhla, prechodná, stereotypná porucha funkcií mozgu (vedomia, chovania, emócií, motorických, senzitivných a senzorických), ktorá je spôsobená patologickým vývojom neurónov v mozgovej kôre. Na základe klinického obrazu a elektroencefalografického (EEG) nálezu sa rozdeľujú epileptické záchvaty na parciálne, generalizované a neklasifikovateľné (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy). Parciálne záchvaty sú záchvaty, pri ktorých prvé klinické a EEG príznaky svedčia, že vývoj 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, tonicko-klonické záchvaty a infantilné spazmy. Zhodnotením anamnézy, neurologic-

kého 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.

Sú aj epilepsie, ktoré nespĺňajú kritériá parciálnej či generalizovanej epilepsie a sú neklasifikovateľné. Posledným diagnostickým krokom je etiologická diagnóza epilepsie. Epilepsie sú buď geneticky podmienené, alebo symptomatické, alebo sa príčina nezistí, sú kryptogénne. Pre detský vek sú špecifické geneticky podmienené epilepsie, ktoré môžu byť fokálne alebo generalizované. 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, dysplázia). V určitom percente sa príčina ochorenia nezistí. Klasifikácia epilepsii ILAE rozoznáva najmenej 30 druhov epilepsii a epileptických syndrémov (Panayiotopoulos, 2007;

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy; Komárek, 1997; Sýkora et al., 2000; Roger et al., 2002; Roger et al., 2000; Kolníková et al., 2005; Kwan et al., 2010).

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 opakovaniu záchvatov. Ideálnym antiepileptikom je liek s účinnosťou na všetky typy záchvatov, bez nežiaducich účinkov, 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 renálnu exkréciu. V Slovenskej republike je registrovaných viac ako 25 liekov s antikonvulzným 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, pri-

midon, etosukcinimid, diazepam a klonazepam s empiricky zisteným antikonvulzným 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 cieleného 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), retigabín (RET) a perampanel (PRP). Pri niektorých formách epilepsie má antikonvulzívny efekt adrenokortikotropný hormón (ACTH) (Westov syndróm) alebo glukokortikoidy (Landau-Kleffnerov syndróm).

Mechanizmus účinku jednotlivých AE je rôzny. Sú antiepileptiká, ktoré znižujú repetitívne výboje inhibíciou Na kanálov, ako napríklad fenytoín, karbamazepín, valproát a lamotrigín, sú AE, ktoré zvyšujú inhibičnú GABAergnú transmisíu, ako napríklad vigabatrín, gabapentín, valproát, topiramát, benzodiazepíny. V ďalšej skupine sú lieky, ktoré blokujú T typ Ca kanálov, ako napríklad sukcinimid. Viaceré antiepileptiká majú viacero mechanizmov účinku, ako napríklad valproát a topiramát účinkujú na Na kanály, a súčasne zvyšujú GABA transmisíu, niektoré majú špecifický mechanizmus pôsobenia, ako napríklad levetiracetam, ktorý 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 v tomto prípade 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, levetiracetam alebo valproát, pri liečbe generalizovaných záchvatov tonicko-klonických, myoklonických a absencií lamotrigín a levetiracetam a valproát. Liečba sa realizuje 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 rati-

onálna polyterapia. Ak sa dvomi vhodnými AE v dostatočnej dávke nedosiahne bezzáchvatový stav, epilepsia sa označuje za farmakorezistentnú (Kwan et al., 2010).

Výber AE a jeho účinnosť závisí od typu epilepsie alebo epileptického syndrómu, a preto základnou podmienkou liečby je ich správna diagnóza (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy; Roger et al., 1992). U detí s Westovým syndrómom sa odporúča adrenokortikotropný hormón (ACTH), u detí s tuberóznou sklerózou vigabatrín, u detí s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom lamotrigín, valproát a topiramát a rufinamid, u detí s myoklonicko-astatickými záchvatmi, absenciami a juvenilnou myoklonickou epilepsiou levetiracetam a lamotrigín. U dievčat pre dokázateľnú teratogenicitu a pokles kognitívnych funkcií a u detí po intrauterinnej expozícii sa kyselina valproová a jej sodná soľ neodporúčajú (Meador et al., 2012). U detí s Dravetovej syndrómom sa môže dosiahnuť redukcia záchvatov kombináciou valproátu, klobazamu a stiripentolu, u detí s Rasmussenovým syndrómom sa odporúčajú kortikoidy a i. v. imunoglobulíny, pri benígnej parciálnej epilepsii 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% detí má ďalej záchvaty aj po opakovaných úpravách antiepileptickej liečby. Za farmakorezistentnú epilepsiu sa považuje stav, ak sa po liečbe dvomi vhodnými AE v dostatočnej dávke nedosiahne bezzáchvatový stav alebo výrazná redukcia záchvatov (Kwan et al., 2010). 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 centroporálnymi hrotmi, detské absencie sa odporúča liečiť dva roky a liečbu postupne vysadzovať. Pri symptomatických a kryptogénnych epilepsiách sa odporúča vysadzovanie liečby po 3–5 rokoch bezzáchvatového obdobia. V prípadoch geneticky podmienených generalizovaných epilepsií (juvenilná myoklonická epilepsia) a pri epileptických encefalopatiách (Lennox-Gastautov, Dravetovej syndróm) sa pre vysoké percento relapsov liečba neodporúča vysadzovať.

Cieľom chirurgickej liečby epilepsie je odstránenie epileptického ohniska (fokálna kortikálna resekcia, kortiektómia) alebo zabránenie šírenia epileptického výboja (kalozotómia, ver-

tikálna 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 videoEEG záznamu záchvatu a korelácia semiológie záchvatu s epileptickým ohniskom v EEG. Ďalšími vyšetreniami je magnetická rezonancia mozgu, magnetická spektroskopia, 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 pacientmi na epileptochirurgický zákrok sú deti so symptomatickou alebo kryptogénnou parciálnou epilepsiou, nevhodnými sú deti s progresívnymi ochoreniami mozgu (mitochondriové, peroxizómové ochorenia), s neprogresívnymi ochoreniami s difúznymi alebo viacložiskovými léziami, benígne parciálne a genetické generalizované epilepsie (Donáth, Kuchár et al., 2000; Komárek, 1997; Roger et al., 1992). 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 60–70% 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, hemimegacefália). Od konca 90. rokov minulého storočia sa ako prídavná liečba u detí s farmakorezistentnými záchvatmi používa stimulácia blúdivého nervu (n. vagus). Generátor elektrických impulzov je implantovaný pod kožu prednej steny hrudníka a napojený na ľavý blúdivý 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. Dieťa 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 redukciou 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. Udáva 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 (Kolníková et Sýkora, 2005).

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 GABAergných buniek priamo do epileptického ohniska. GABA (gamma-aminomaslová kyselina) je najväčším inhibičným transponderom a je prítomná v 60–70 % všetkých synáps v mozgu, ale v epileptickom ohnisku

je nedostatok GABA syntetizujúcich buniek. Súčasťou liečby epilepsie je aj liečba pridružených porúch správania, porúch koncentrácie pozornosti, zníženého intelektu, špecifických porúch učenia.

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. 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.
2. 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.
3. Donáth V, Kuchar M, Sýkora P. *Epilepsia – praktická príručka diagnostiky a liečby*. Bratislava: SPN, 2000: 340.
4. Komárek V. *Epileptické záchvaty a syndrómy*. Praha: Galén, 1997: 177.
5. Kolníková M, Sýkora P. Ketogénna diéta – alternatívna liečba farmakorezistentnej epilepsie. *Neurol. prax*. 2005; 3: 154–156.
6. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen HW, Mathern G, Moshé 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.

7. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé 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.

8. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen, MJ, Bromley JL, Clayton-Smith L, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW. For the NEAD Study Group. Effects of fetal antiepileptic drug exposure. *Neurology*. 2012; 78: 1207–1214.

9. Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. London: Springer-Verlag, 2007: 578.

10. Roger J, Bureau M, Dravet CH, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. John Libbey, 1992: 572.

11. 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.

12. Sýkora P, Payerová J, Brozmanová M, Mego R, Hricáková J. Epileptické záchvaty, epilepsie a epileptické syndrómy v detstvom a adolescentnom veku. *Čes a slov Neurol. Neurochir*. 2000; 63(93): 102–109.

Článek doručen redakci: 22. 12. 2014

Článek přijat k publikaci: 31. 1. 2015

doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.

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

