

Ravimiresistentne epilepsia. Nüüdisaegsed käsitusvõimalused

Andre Õun, Sulev Haldre – TÜ Kliinikumi närvikliinik

epilepsia, ravimiresistentne epilepsia, epilepsia ravimid

Umbes 36% epilepsiahaigetest ei allu ravile ka mitme ravimi üheaegsel kasutamisel. Hinnanguliselt on Eestis ligikaudu 3000 ravimiresistentse epilepsiaga haiget. Viimastel aastatel on lisandunud mitmeid uusi epilepsiaravimeid, mis võivad paljudel juhtudel olla efektiivsed kasutatuna kombinatsioonis seni tuntud ravimitega. Ravimiresistentse epilepsia korral on vajalik kaaluda kirurgilise ravi võimalusi.

Epilepsia on rühma peaaeguhaiguste koondnimetus. Epilepsiat iseloomustavad spontaansed ja korduvad epileptilised hood ning tema puhul on näidustatud pikaajaline antiepileptiline ravi AER (1). Uuringute andmeil on adekvaatse ravi korral 64% haigetest vähemalt 1 aasta vältel hoovabad, ülejäänud 36% haigete hood korduvad vaatamata ka ravile mitme preparaadiga ja seda peetaksegi ravimiresistentseks epilepsiaks (2).

Eestis on aktiivse epilepsia (hoog/hood viimase 5 a jooksul) haigeid 0,5% rahvastikust, igal aastal lisandub 30–40 uut epilepsiajuhtu 100 000 inimese kohta (3).

Uue põlvkonna antikonvulsandid

Viimaste aastate jooksul on üle maailma AER-skeemides laialdaselt hakatud kasutama nn uue põlvkonna antiepileptilisi ravimeid: okskarbasepiini (OXC), lamotrigiini (LTG), topiramaati (TPM), gabapentiini (GBP), vigabatriini (VGB), tiagabiini (TGB), levetiratsetaami (LEV), zonisamiidi (ZNS). Neist neli esimest on registreeritud ja kättesaadavad ka Eestis.

Ravivalikute plahvatusliku suurenemise foonil on muutunud väga aktuaalseks ravimite ratsionaalne ja tõendus põhine kasutamine. Vaatamata rohketele publikatsioonidele on uute ravimite uuringuid pahatihti kritiseeritud uuritute väikese arvu, valikupõhimõtete ja kallutatud tõlgenduste pärast (4, 5).

Toetudes autoriteetsetele kokkuvõtetele, võib üldistada, et võrreldes nn tavaravimitega pole uued

ravimid tõhusamad hoogude kontrollimisel, küll aga paremini talutavad (4, 5).

Ameerika Neuroloogia Akadeemia (ANA) spetsiaalne komisjon võttis kokku AER-uuringute andmed, selekteeris need uuringute kvaliteedi alusel ja sõnastas järeldused uute antikonvulsantide kohta (4). Samasugused kokkuvõtted on koostatud ka Ühendkuningriigi epilepsia ravijuhendi jaoks (vt tabel 1) (6).

A-taseme andmete põhjal (tõestatud järeldus) oli võimalik üldistada, et täiskasvanute refraktaarse fokaalse epilepsia korral on uue põlvkonna antiepileptilistest ravimite kombinatsioonravis efektiivsed OXC, LTG, TPM, GBP, VGB, TGB, LEV, ZNS. Nendest OXC, LTG, TPM, GBP efektiivsus on tõestatud ka lastel. B-taseme andmed (tõenäoline järeldus) viitavad, et LTG ja TPM on kombinatsioonravis tõhusad samuti idiopaatiliste ja sümptomaatiliste generaliseerunud epilepsiate korral lastel ja täiskasvanutel, TPM vaid generaliseerunud toonilis-klooniliste hoogude korral.

Täiskasvanutel refraktaarse fokaalse epilepsia korral on monoterapiana uue põlvkonna antiepileptilistest ravimite efektiivsed OXC ja TPM (A-tase). LTG kohta on sama järeldus B-tasemel. Teiste uute ravimite kasutamise kohta monoterapiana refraktaarse epilepsia korral pole piisavalt andmeid, ravitoimet lastele pole eraldi uuritud.

Äsja diagnoositud epilepsia korral on uute ravimite tarvitamist monoterapiana suhteliselt vähe uuritud.

Tabel 1. Kokkuvõte uute antiepileptiliste ravimite kasutussoovitustest

Ravim*	Refraktaarsed fokaalsed epilepsiad				Äsja diagnoositud epilepsia monoterapia			
	Kombinatsioonravi		Monoterapia		Partsiaalsed		Absaansid	
	USA	ÜK	USA	ÜK	USA	ÜK	USA	ÜK
OXC	+**	+	+	+	+	+	-	-
LTG	+	+	+	+	+	+	+	+
TPM	+	+	+	+	+	+	-	-
GBP	+	+	-	-	+	-	-	-
VGB	0	+	0	-	0	-	0	-
TGB	+	+	-	-	-	-	-	-
LEV	+	+	-	-	-	-	-	-
ZNS	+	-	-	0	-	0	-	0

* OXC – okskarbasepiin, LTG – lamotrigiin, TPM – topiramaat, GBP – gabapentiin, VGB – vigabatriin, TGB – tiagabiin, LEV – levetiratsetaam, ZNS – zonisamiid

** + on lubatud, - pole lubatud, 0 pole andmeid

A-taseme andmete põhjal on võimalik üldistada, et uutel fokaalse epilepsia juhtudel on täiskasvanu- ja teismeliseeas uue põlvkonna antikonvulsantidest monoterapijana efektiivsuse kohta piisavalt tõendeid OXC, LTG, GBP ja TPM kohta. LTG on monoterapijana efektiivne ka uute absaanside korral (B-taseme andmed). Samal ajal on märgitud, et 2004. a seisuga on USAs ametlikult lubanud uutel juhtudel kasutada monoterapiaks vaid OXCd. Teiste uute ravimite (VGB, TGB, LEV, ZNS) monoterapijana kasutamise kohta äsja diagnoositud juhtudel pole piisavalt andmeid. Kokkuvõtte uue põlvkonna antikonvulsantide efektiivsusest erinevate sündroomide korral on toodud tabelis 1.

Kõik kokkuvõtted märgivad eraldi, et endiselt tuleb ravim valida, lähtudes hoo tüübist, ravimi efektiivsusest, individuaalsest taluvusest ning patsiendi vanusest ja eelistustest. Eesti epilepsia ravijuhendi sõnastatud soovitused (1) on ülaltoodu taustal endiselt kehtivad – s.t kuna pole andmeid uue põlvkonna antikonvulsantide suuremast efektiivsusest võrreldes tavaravimitega, siis üldjuhul on ravi alustamine tavaravimitega tõhus ning ohutu ja vaid hilisemates etappides on põhjendatud tulenevalt eelneva ravi efektiivsusest ja taluvusest kasutada uue põlvkonna ravimeid. Samasugune üldistus on tehtud ka teistes kokkuvõtetes (5, 6).

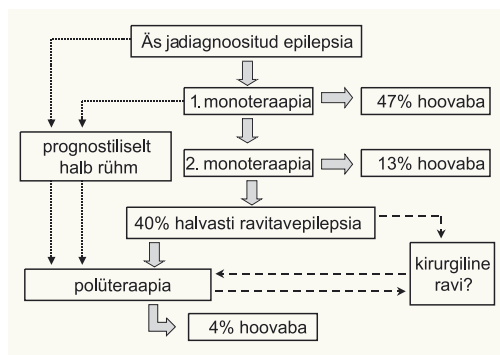
Ravitaktika

Üldises AER-taktikas põhimõttelisi muutusi pole. Endiselt on eelistatud monoterapia selle efek-

tiivsuse, talutavuse ja odavuse tõttu. Esmase monoterapia luhtumisel minnakse üldjuhul üle monoterapiale teise ravimiga, aga üha rohkem autoreid soovib eeldatavalt raviresistentsetel juhtudel varast agressiivset kombinatsioonravi (2, 7, 8, 10).

Varem peeti raviresistentsuse mehhanismiks nn süüteteooriat (ingl *kindling*). Süüteteooria kohaselt tekitavad algselt alalävised epileptilised impulsid järk-järgult muutusi peaaegu koes ning viivad lõpuks korduvate ja sageli ravimitele allumatute epileptiliste hoogude avaldumiseni. Tänapäeval on rohkesti andmeid, mis viitavad sellele, et erinevatel epilepsiahaigetel on juba algusest peale erinev prognoos ja ravile alluvus. Halva raviprognooosi olulisteks riskiteguriteks on teatud etioloogia (sümptomaatilise epilepsia juhud on üldiselt resistentsemad), halb allumine esimesena kasutatud ravimitele 6–12 kuu jooksul ja hoogude suur sagedus enne AER kasutamise algust. On leitud, et rakumembraani nn resistentsuse proteiini olemasolu korreleerub raviresistentsusega (2). Seega tundub mõningatel juhtudel loogiline aega kaotamata suhteliselt kiiresti üle minna agressiivsele AERile.

Hiljutistes uuringutes, kus võrreldi esmase ebaefektiivse monoterapia järel alternatiivset monoterapiat ja ravi kahe preparaadiga (duoterapia), leiti, et duoterapia on monoterapiast isegi efektiivsem ja ka kõrvaltoimeid on vähem (7). Seega on loogiline ja põhjendatud käsitluse algetapil, juba esimese luhtunud monoterapia järel üle minna võimalike halva raviprognooisiga juhtude



Joonis 1. Epilepsia käsitlemise etapid ja üldine prognoos (2).

korral agressiivsemale ravimite kombineerimisele (vt jn 1).

Ratsionaalne polüteraapia

Uute antikonvulsantide lisandumisel on ravimikombinatsioonide arv järsult suurenenud. Enamik raviülevaadetest soovib toimemehhanismidele tuginevat ravimite kombineerimist (2, 8, 9). Kuigi paljude antikonvulsantide toimemehhanismid pole lõplikult teada ja paljud on osaliselt kattuva toimega, võib antikonvulsante jagada peamise toimemehhanismi järgi rühmadesse (vt tabel 2).

Mitmed uuringud viitavad teatud kombinatsioonide eelistele. Nii soovib enamik autoreid kombineerida voltaaz-sõltuvate Na⁺-kanalite blokaatoreid paljutoimeliste või GABA-agonistlike ravimitega ning vältida kombinatsioone sarnase toimemehhanismiga ravimitega (2, 9, 10). Nii näiteks ei soovitata üldiselt CBZ ja LTG kombinatsiooni sagedamate kõrvaltoimete tõttu. Samas on mõnda kombinatsiooni enam soovitatud: tihti viidatakse LTG ja VPA kombinatsiooni võimalikule sünergistlikule toimele. Ka on sagedamini kasutatud osiaalsete hoogude korral CBZ kombinatsiooni

Tabel 2. Antiepileptiliste ravimite toimemehhanismid

Ravim*	Na-kanali blokaad	T-tüüpi Ca ²⁺ blokaad	Mitte T-tüüpi Ca ²⁺ blokaad	GABA agonism	Glutamaadi antagonism	Muud mehhanismid
Na⁺-kanali blokaatorid						
CBZ	+++ **	-	-	-	+	-
OXC	+++	-	+	-	+	+
PHT	+++	-	+	-	+	-
LTG	+++	-	+	+	+	+
Mitme mehhanismiga ravimid (paljutoimised)						
VPA	++	+	-	++	+	+
PB (PRM)	++	-	+	++	++	+
TPM	++	-	+	++	++	+
GBP	++	-	+	++	-	+
GABA agonistid						
BZ	++	-	+	+++	-	-
VGB	-	-	-	+++	-	+
TGB	-	-	-	+++	-	+
Muud						
ESM	-	+++	-	-	-	-
LEV	-	-	+	++	-	++
ZNS	++	++	-	-	-	+

* CBZ – karbamasepiin, OXC – okskarbasepiin, PHT – fenitoin, LTG – lamotriigin, VPA – valproaat, PB – fenobarbitaal, PRM – primidoon, TPM – topiramaat, GBP – gabapentiin, BZ – bensodiasepiinid, VGB – vigabatrin, TGB – tiagabiin, ESM – etosuksimid, LEV – levitiratsetaam, ZNS – zonisamid

** +++ peamine toime, ++ vähene toime, + oletatav lisatoime, - pole toimet



Foto 2. Videotelemeetria palat Tartu Ülikooli närvikliinikus.

VPA või TPMiga, paljude hootüüpide korral LTG ja TPM kombinatsiooni, absaanside korral VPA ja ESM kombinatsiooni.

Kirurgiline ravi ja EEG-videotelemeetria

Kirurgiline ravimeetod on raviresistentsete epilepsiate käsitlemise lahutamatu osa. Kõige enam eksitaksegi igapäevases epilepsia käsitluses eesmärkide järgimises. See tähendab, et kui patsiendi hoo tunnustatakse raviresistentseks, siis tuleb ta kindlasti edasi saata kõrgemasse ravietappi põhjuste selgitamiseks, s.t diagnoosi täpsuse ja kirurgilise ravi võimalikkuse hindamiseks. Teatud etioloogiliste põhjuste, näiteks hipokampuse skleroosi korral on epilepsia juba prognostiliselt väga raviresistentne, aga kirurgiline ravi on väga valitud patsientidel väga efektiivne – üle 80% opereeritustest saavutatakse hoogude lakkamine või vähemalt hoogude oluline vähenemine (11). Hipokampuse skleroosi levimuse uuringuid pole tehtud, aga erinevate hinnangute järgi moodustavad selle patoloogiaga patsiendid umbes 4,5–10% epilepsiahaigetest, seega võib nende üldarv Eestis olla umbes 315–700 inimest. Soomes lisandub hipokampuse skleroosiga patsiente arvestuslikult 0,6 juhtu

100 000 inimese kohta aastas, Eestis oleks see 8,4 uut juhtu aastas (11, 12). Kuna Tartu Ülikooli närvikliinikus tehakse sellel näidustusel vaid 1–2 operatsiooni aastas, siis on see patoloogia meil selgelt aladiagnoositud ja alaravitud.

Viimasel ajal on maailmas laialdasemalt kasutatud epilepsia ravis uitnärv stimuleerimist (tehniliselt väga sarnane kardistimuleerimisega). Praegu on see suhteliselt kallis, aga tehnilises mõttes üsna ohutu ja efektiivne ravimeetod. Võimaluste arenedes on vaid aja küsimus, millal seda meetodit saab rakendada ka Eestis. Siinsed neurokirurgid on selle meetodiga kursis ja vastav ekspertide meeskond on Tartu närvikliinikus põhimõtteliselt olemas.

Kirurgilise ravi näidustuste, aga ka teiste epilepsia diagnoosimisega seotud küsimuste hindamisel on mõeldavaima elektroentsefalograafia (EEG) videotelemeetiline uuring (VTM). See on uuring, mille eesmärgiks on haige statsionaarse jälgimise ajal registreerida hoogusid koos EEG ja videopildiga. Hoogude registreerimiseks provotseeritakse neid ravimiannuste vähendamise või täieliku ärajätmisega, seetõttu on tegemist peaaegu invasiivse, haigete pidevat jälgimist vajava uuringuga. Vör-

redes rutiinse EEG-uuringuga on VTM spetsiifilisu ja sensitiivsus hoogude iseloomu ning epileptilise aktiivsuse lähtekoha lokaliseerimise suhtes suurem.

Eestis saab VTM uuringut teha 2003. a-st Tartu Ülikooli lastekliinikus ja 2005. a detsembrist ka Tartu Ülikooli närvikliinikus (vt foto 1). VTM on tehnilises mõttes komplitseeritud ja kallis uuring, mis vajab piisavat hulka eriettevalmistusega ödesid ja spetsialistidest meeskonda (neuroloog, kliiniline neurofüsioloog, neurokirurg, neuropsühholoog, insener).

Epilepsia oletatava ravimiresistentsuse korral on äärmiselt vajalik järgida ravieesmärke. Ravi-

resistentseks saab pidada epilepsiat vaid juhul, kui on veendunud epilepsia õiges diagnoosis, kui mitmed AER ratsionaalsed kombinatsioonid on efektiivsetes annustes ära proovitud ning kindlasti on kaalutud ka kirurgilise ravi võimalust. Lisaks tuleb veenduda, et haige kasutab määratud ravimeid regulaarselt. Patsiente ja nende sugulasi on võimalik suunata täiendavaks teavitamiseks ja psühhosotsiaalseks toetamiseks patsientide tugiorganisatsiooni Eesti Epilepsialiitu (www.epilepsialiit.ee).

Kirjandus

1. Haldre S, Sander V, Talvik T. Epilepsia käsitusjuhend. Eesti Arst 2003;82:140–9.
2. Kwan P, Brodie M. Drug treatment of epilepsy: when does it fail and how to optimize its use? CNS Spectrums 2004;9:110–9.
3. Öun A, Haldre S. Aktiivne epilepsia Tartu täiskasvanutel: epidemioloogilised näitajad ja ravi. Eesti Arst 2004;83:652–8.
4. Subcommittee of the American Academy of Neurology. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. Neurol 2004;62:1252–73.
5. Ben-Menachem E, Scheepers B, Stodieck S. Epilepsy: from consensus to daily practice. Acta Neurol Scand 2003;108(Suppl 180):5–15.
6. <http://www.nice.org.uk>
7. Lammers MW, Hekster YA, Keyser A, et al. Monotherapy or polytherapy for epilepsy revisited: a quantitative assessment. Epilepsia 1995;36:440–6.
8. McCorry D, Chadwick D, Marson A. Current drug treatment of epilepsy in adults. Neurol 2004;3:729–35.
9. Deckers Ch, Knoester PD, de Haan GJ et al. Selection criteria for the clinical use of the newer antiepileptic drugs. CNS Drugs 2003;17:405–21.
10. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? Seizure 2000;9:464–8.
11. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. Brain 2001;124:1683–1700.
12. Kälviäinen R, Juutila L, Herrgard E, et al. Ohimolohko-epilepsian leikkaushoito kannattaa. Duodecim 2003; 119:1021–202.

Summary

Drug resistant epilepsy. Current options for management

Modern community based studies have shown that approximately 36% of persons with epilepsy remain refractory to antiepileptic drug (AED) treatment. In Estonia, up to 8400 patients with drug resistant epilepsy can be expected. In the last decade, several new AEDs were marketed – oxcarbazepine (OXC), lamotrigine (LTG), topiramate (TPM), gabapentin (GBP), vigabatrin (VGB), tiagabin (TGB), levetiracetam (LEV), and zonisamide (ZNS). The first four are registered and available in Estonia. Evidence-based reviews are hence needed to provide practicing physicians with adequate knowledge for making a rational choice from among the available drugs for individual patients.

Numerous comparative trials have revealed that new drugs are often as efficacious as conventional

drugs, while their tolerability is even better. However, the methodology of these trials is frequently criticised. A sub commission of the American Academy of Neurology has evaluated the available data of new AEDs, and concluded that most new compounds are characterised by proven efficacy as add-on therapy in patients with refractory partial epilepsy, and only LTG and TPM have been shown to be effective against generalised seizures. Until now, relatively few studies have been conducted to evaluate these drugs as monotherapy for newly diagnosed epilepsy. Only OXC, LTG, TPM and GBP have been provided with sufficient data to conclude that they are as efficient as conventional drugs but have less adverse effects in monotherapy. Thus, UK guidelines, as well as Estonian guidelines, recommend that a new AED

should be considered only if there is no benefit from a conventional AED, or in case it is contraindicated.

A recent suggestion is also to provide more aggressive polytherapy for resistant epilepsy as early as possible. The prognosis of epilepsy can be determined in most patients early in the course of the illness, i.e. in those with symptomatic/lesional epilepsy, ineffective first AED, high pre-treatment number/frequency of seizures etc. When combining this knowledge with result from recent studies, which have reported that rational duotherapy does not end up in higher toxicity compared with alternative monotherapy, it is reasonable to start duotherapy as early as poor response to medication is revealed.

One of the recommended strategies is a mechanistic approach based on the modes of action of AEDs. The mechanisms of AEDs fall into a number of general cate-

ries. Combination of drugs with similar modes of action is discouraged, and combination of drugs with different mechanisms is preferred.

Surgical methods for treatment of epilepsy should be considered if the refractoriness of the illness is established. It is especially effective against a potentially operable structural abnormality, such as mesial temporal sclerosis. Another rapidly developing surgical method is vagus nerve stimulation for the non-resective etiology of epilepsy. The work-up for epilepsy surgery includes EEG-videotelemetry (VTM) whose goal is to record ictal events. VTM is available in Estonia since 2002, and a team of epilepsy surgery programme is working at the Department of Neurology and Neurosurgery, the University of Tartu.

andre.oun@kliinikum.ee