

Epilepsia Eesti ravijuhend 2009

Sulev Haldre, Helle Karro,
Andres Nurmiste, Veronika Reinhard,
Valentin Sander, Tiina Talvik,
Tiiu Tomberg, Maire Treial, Andre Õun

Kooskõlastatud järgmiste erialaseltsidega: L. Puusepa nim Eesti Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts, Eesti Perearstide Selts, Eesti Kliinilise Neurofüsioloogia Selts, Eesti Radioloogia Ühing, Eesti Naistearstide Selts

Võtmesõnad: epilepsia, ravijuhend

MÕISTED

Epileptiline hoog on paroksüsmaalne, ste-reotüüpne teadvuse, käitumise, motoorsete funktsioonide, tundlikkuse ja/või tunnetuse häire, mis võib avalduda üksikult või mis tahes kombinatsioonis ja mille põhjuseks on peaaegu neuronite bioelektrilise talitluse häire.

Epilepsia on krooniline polüetioloogiline haigus, mida iseloomustavad korduvad ja tavaliselt mitteprovotseeritud epileptilised hood.

Epileptiline sündroom on east sõltuva algusega, kindla hootüübi, EEG-leiu, põhjuse ja lisapuetega (või ilma) epilepsia.

Ravile halvasti alluv (ehk **refraktaarne**) **epilepsia** on epilepsia, mille korral epileptilised hood püsivad vaatamata adekvaatse raviskeemi järgimisele.

Epileptiline staatus on olukord, mille all mõistetakse kestvaid või sagedasti korduvaid epileptilisi hoogusid. Hoogude vahel neuroloogilised funktsioonid täielikult ei taastu.

EPIDEMIOLOOGIA

Epilepsia on üks sagedamaid kesknärvisüsteemi kroonilisi haigusi, kujutades endast olulist meditsiinilist, sotsiaalset ja majanduslikku koormust. Eestis tehtud epidemioloogiliste uuringute põhjal on lastel haigestumus 45 juhtu 100 000 inimaasta kohta ja levimus 3,6 juhtu 1000 elaniku kohta, täiskasvanutel vastavalt 35/10⁵ ja 5,3/10³. Eestis on vanemaeliste (≥ 60 a) haigestumus 51 juhtu 100 000 inimaasta kohta. Haigestumuse kasvu vanemaeliste seas seletatakse epilepsia riskitegurite suurema sagedusega ja peaaeguhaigustega patsientide paranenud elulemusega. Seega on Eestis hinnanguliselt ligikaudu 6300 epilepsiaga inimest ja igal aastal lisandub ligikaudu 560 uut haigusjuhtu.

Epilepsiaga inimeste suremus on 2–3 korda suurem kui üldrahvastikus ehk rahvastiku-uuringutes kõigub standarditud suremuskordaja 1,6–9,3. Epilepsia enneaegse letaalsuse põhjused võib jagada kolme rühma: põhihaigusega seotud põhjused (ajukasvajad, aju vaskulaarsed haigused, entsefaaliidid, pärilikud haigused jms), epilepsiaga seotud põhjused (suitsiidid, epilepsiahaige äkksurm, ravimitega seotud surmad, epileptiline seisund, hooga seotud traumad, põletused, asfüksia, aspiratsioon jms) ning epilepsiaga mitteseotud põhjused (müokardi isheemia, ekstrakraniaalsed kasvavad jms). Epilepsiahaige äkksurma defineeritakse kui äkilist ja ootamatut õnnetusega mitteseotud surma epilepsiaga inimesel anatoomiliste või toksiliste surmapõhjuste puudumisel. Äkksurm on epilepsiahaigete surma põhju-

seks 7,5–17%-l surmajuhtudest ja esinemis-sageduseks on 1 juht 200 ravirefraktaarse epilepsiajuhu kohta.

DIAGNOOS

Diagnoosimise kriteeriumiks on tavaliselt kahe või enama mitteprovotseeritud epileptilise hoo toimumine. Mitut hoogu, mis toimuvad 24 tunni jooksul, peetakse enamasti üheks diagnostiliseks sündmuseks. Esimese mitteprovotseeritud epileptilise (tavaliselt generaliseerunud toonilis-kloonilise) hoo järel on võimalik diagnoosida epilepsiat, kui arsti hinnangul on hoo kordumise tõenäosus suurenenud. Suurenenud tõenäosusele viitavad sümptomaatilise etioloogia, neuroloogiline koldeleid, epileptilised avaldused EEGs, epilepsia õel-vennal, epileptiline staatus esimese hoona jms.

Epileptilised hood iseloomustuvad ajutiste sümptomite ja tunnustega. Hoovälisel (interiktaalsel) perioodil pole hoogudel kliinilisi tunnuseid ja ka EEG-leid on hoovälisel perioodil enamasti ebaspetsiifiline. Epilepsia diagnoos on põhiolemuselt kliinilisel pildil tuginev diagnoos. Diagnoosiv arst peab võtma toimunud episoodist detailse kirjelduse. Generaliseerunud toonilis-klooniliste hoogude puhul on oluline võtta kirjeldus võimalikust eelsümptomaatikast ja hoo stadiaalsest kulust ning nende umbkaudsetest ajaraamidest. Lisaks kontrollida ka nn väiksemate hoogude (müoklooniliste, absaanide, fokaalsete hoogude) isoleeritud võimalikku esinemist ning nende ligikaudseid ajaraame ja sagedust.

EPILEPSIA KLASSIFITSEERIMINE

Hoo tüüpide ja sündroomide diagnoosimisel tuleb lähtuda ILAE (*International League Against Epilepsy*, Rahvusvaheline Epilepsiaavastane Liiga) aktsepteeritud ja publitseeritud kriteeriumitest. Epilepsiat tuleb klassifitseerida vähemalt hoo tüübi järgi.

EPILEPTILISTE HOOGUDE KLASSIFIKATSIOON LÄHTUVALT HOO TÜÜBIST (1981)

I. Partsiaalsed (fokaalsed, lokaalsed) hood

A. Lihtsad partsiaalsed hood (teadvus pole häirunud)

1. Motoorse sümptomaatikaga
2. Somatosensorsete ja erisensorsete sümptomitega (nt paresteesiad, valguse sähvatused jms)
3. Vegetaatiliste sümptomitega (nt epigastraaltunne, kahvatus, higistamine, ihukarvade tõusmine jms)
4. Psüühiliste sümptomitega (kõrgemate ajufunktsioonide häire) (nt *déjà vu*, ajataju häire, hirm jms)

B. Komplekssed partsiaalsed hood (teadvushäirega)

1. Lihtsa partsiaalse alguse ja järgneva teadvuse-häirumisega
2. Algusest teadvuse häirumisega

C. Partsiaalsed hood, mis arenevad sekundaarselt generaliseerunud hoogudeks

1. Lihtsad partsiaalsed hood, mis arenevad sekundaarselt generaliseerunud hoogudeks
2. Komplekssed partsiaalsed hood, mis arenevad sekundaarselt generaliseerunud hoogudeks
3. Lihtsad partsiaalsed hood, mis arenevad kompleksseteks partsiaalseteks hoogudeks, mis seejärel arenevad sekundaarselt generaliseerunud hoogudeks

II. Generaliseerunud hood (krampidega ja krampideta)

A. Absaanid (*absence*)

1. Tüüpilised
2. Ebatüüpilised (väljendunud motoorsete sümptomite, aeglase alguse ja/või lõpuga)

B. Müokloonilised hood

C. Kloonilised hood

D. Toonilised hood

E. Toonilis-kloonilised hood

F. Atoonilised hood

III. Mitteklassifitseeritavad hood (hood, mida ei ole võimalik klassifitseerida ebaadekvaatse või mittepiisava teabe tõttu või mis ei vasta ühelegi eeltoodud vormi kirjeldusele)

Epileptiline sündroom diagnoositakse 1989. a klassifikatsiooni järgi. Klassifikatsiooni põhimõtteks on haiguse fokaalse või generaliseerunud iseloomu jaotamine vastavalt etioloogilistele rühmadele ehk sündroomid jaotatakse idiopaatilisteks, sümptomaatilisteks ja tõenäoliselt sümptomaatilisteks (ka krüptogeenseteks).

EEG OSA EPILEPSIA DIAGNOOSIMISEL

EEG on mitteinvasiivne ja kättesaadav uuring, mis võimaldab registreerida ning hinnata epileptilisi hoogusid põhjustavat bioelektrilist paroksüsmaalset aktiivsust. Valdaval osal juhtudest kliiniline epileptiline hoog korreleerub EEG iktaalsete leiaga. EEG on primaarse tähtsusega uuring epileptilise staatuse ja vastündinute hoogude diagnoosimisel ning ebaselgete paroksüsmaalsete sümptomite hindamisel. Epilepsia hoo tüüpide ja sündroomide klassifikatsioonid tuginevad patofüsioloogiliste mehhanismide tõlgendamisel EEG-leiule. EEG on väga oluline generaliseerunud ja fokaalsete hoogude eristamisel ning patoloogilise aktiivsuskolde lokaliseerimisel.

Esimene interiktaalne EEG-uuring on epileptiformse leiuta epilepsiahaigetel ligikaudu 1/2-l juhtudest ja ka uuringut korrates ei leita ligikaudu 15%-l haigetest epileptiformseid muutusi interiktaalses perioodis mitte kunagi. Sellesse rühma kuuluvad tihti fokaalsete, eriti frontaal-, aga ka temporaalsagara hoogudega juhud. Normaalne interiktaalne EEG-leid ei välista epilepsia diagnoosi. Epilepsia esmasel diagnoosimisel on iktaalsete sümptomite kirjeldus ja nende diagnostiline hinnang enamasti EEG-uuringust informatiivsem.

Samuti pole epileptiline EEG-leid automaatselt diagnostiline epilepsia diagnoosi suhtes. Iktaalsete sümptomite kirjeldus ja nende diagnostiline hinnang on enamasti EEG-uuringust olulisem.

Üldjuhul kasutatakse esmase diagnoosimise korral esimese uuringuna standardset EEG-uuringut võimaluse korral stimulatsioonikatsudega. Lapseas soovitatakse

mõnikord ka kohe esimese uuringuna uneaegset EEGd. On ülimalt soovitatav teha EEG-uuring vähemalt 4 nädala jooksul pärast uuringu tellimist.

Kui diagnoos või klassifikatsioon on ikka ebaselge, tuleb kasutada a) uneaegset või une deprivatsiooniga uuringut (eelstatult); b) sobivat pikaegset EEG-uuringut (ambulatorset uuringut või video-EEG jälgimist); c) korduvat standardset EEG-uuringut (mis esmase diagnoosimise korral pole uneaegse uuringuga võrreldes eelistatud).

RADIOLOOGILISED UURINGUD

Kuigi epilepsia diagnoos tugineb epileptiliste hoogude kliinilisele iseloomustusele ja EEG-uuringute, k.a videomonitoringu andmetele, on epilepsia etiopatogeneetiliste tegurite selgitamiseks vajalikud täiendavad radioloogilised uuringud. On teada, et samasuguste hoogude korral võivad esineda erinevad põhjused ja vastupidi.

Kompuutertomograafia (KT). Kasutatakse erakorraliseks sõeluuringuks epileptilise hooga patsientidel, kellel on suur intrakraniaalse patoloogia risk, näiteks üle 40 a vanad isikud; isikud, kel on anamneesis kasvaja; antikoagulantravi saavad patsiendid; isikud, kel epileptiline hoog tekkis seoses traumaga; fokaalse neuroloogilise defitsiidiga ja psüühikahäirega patsiendid.

Lastel on esmase mittefebriilse epileptilise hoo puhul vajalik teha erakorraline KT-uuring, kui hoo järel püsib neuroloogiline koldeleid või teadvus ei taastu täielikult mõne tunni jooksul pärast epileptilist hoogu.

Ülejäänud juhtudel kasutatakse KT-uuringut ILAE juhendi järgi ainult siis, kui magnetresonantstomograafia (MRT) pole kättesaadav või MRT-uuringuks on vastu näidustusi.

KT suureks puuduseks on ebapiisav eristusvõime frontobasaalse piirkonna, ajukoore ja oimusagarate kujutamisel, mistõttu pole võimalik diagnoosida mesiaalset temporaalskleroosi, üht sagedamat fokaalse epilepsia põhjust, samuti kortikaalseid düsplasiaid.

Ka ägeda insuldi korral on KT vähe tundlik. KT ei pruugi avastada ajupatoloogiat kuni 50%-l patsientidest, kellel esinevad struktuurimuutused, väikesed tuumorid, vaskulaarsed anomaaliad või kortikaalsed düsplaasiad. Seetõttu tuleks ILAE juhendi järgi need patsiendid, kellel KT-uuringul patoloogilisi muutusi ei leita, samuti suunata MRT-uuringule.

Magnetresonantstomograafia on epilepsia korral valikmeetod, mis on tundlik ja spetsiifiline ajukahjustuste diagnoosimisel, võimaldab mitmeplaanilist kujutamist ja mille eristusvõime aju anatoomia hindamiseks on hea. MRTd kasutatakse kõikidel mitteakuutsetel epilepsiajuhtudel, eeskätt patsientidel, kellel on fokaalsed hoods, klassifitseerimata hoods, neuroloogiline koldeleid, antiepileptiline ravi väheefektiivne, hoogude iseloomu muutus või ravi muutunud vähethõhusaks.

Lastel on MRT näidustuseks veel siis, kui esineb väljendunud kognitiivne või motoorne häire, lapsel on teadmata põhjusel neuroloogiline defitsiit, EEG-leid ei sobi primaarse generaliseerunud epilepsiaga või lapsea benigne fokaalse epilepsiaga, vanus alla 1 a. Viimasel ajal on soovitatud lastel teha MRT-uuring ka idiopaatilise generaliseerunud epilepsia korral.

Lisaks eeltoodule kasutatakse epilepsiaga isikute täpsemaks uurimiseks funktsionaal-

seid uurimismeetodeid: magnetresonants-spektroskoopiat (MRS), ühefootonilist emissioontomograafiat (SPET) ja positron-emissioontomograafiat (PET).

EPILEPSIA RAVI

Epilepsiaga isikutele tuleb koostada raviplaan, mis haaraks nii meditsiinilisi kui ka eluviisi soovitusi.

MEDIKAMENTOOSNE RAVI

Epilepsiaavastaste ravimite kasutamise eesmärk on saavutada epileptilistest hoogudest vabanemine, hoidudes ravimite tingitud kõrvaltoimetest. Patsienti tuleb informeerida epilepsia ravi eesmärkidest, epilepsia medikamentoosse ravi põhimõtetest ja võimalikest kõrvaltoimetest. Kasutuses olevate antiepileptiliste ravimite (AER) toimemehhanism põhineb neuronite erutuse ja pidurduse tasakaalu muutmisel. AERide antiepileptogeenset või neuroprotektiivset toimet ei ole kliiniliste uuringutega tõestatud.

Ravi alustatakse üldjuhul pärast teist epilepsiahoogu. Vajaduse korral võib AERi määrata pärast esimest hoogu, kui tõenäosus hoogude kordumiseks on suur (neuroloogiline häire, kahjustuskolle ajus, epileptiline leid EEGs).

Epilepsia ravis kasutatavate preparaate seas eristatakse nn vana ja uue põlvkonna preparaate. Peamised vanemad ja suurema

Tabel 1. AERi tõhusus erinevate hootüüpide ravis

Ravim	Partsiaalne	Toonilis-klooniline	Absaans	Müoklooniline	Atooniline/tooniline
Karbamasepiin	+	+	-	-	0
Valproaat	+	+	+	+	+
Fenütoin	+	+	-	-	0
Fenobarbitaal	+	+	0	?+	?
Bensodiasepiinid	+	+	?	+	+
Etosuksimiid	0	0	+	0	0
Lamotrigiin	+	+	+	±	+
Okskarbasepiin	+	+	0	0	0
Topiramaat	+	+	?	+	+
Levetiratsetaam	+	+	+	+	?
Gabapentiin	+	+	-	-	0
Zonisamiid	+	+	?+	+	?+
Vigabatriin	+	+	-	-	?

+ efektiivne; ?+ tõenäoliselt efektiivne; 0 ebaefektiivne; - ägestab hoogusid; ? ei ole teada

kasutuskogemusega preparaadid on karbamasepiin, valproaat, fenütoiin, primidoon, fenobarbitaal. Uuemad preparaadid on lamotrigiin, topiramaat, gabapentiin, vigabatriin, levetiratsetaam, pregabaliin, zonisamiid ja okskarbasepiin.

AER valitakse epileptilise hoo tüübi ja epileptilise sündroomi põhjal (vt tabel 1), arvestades patsiendi iseärasusi, teisi kasutatavaid ravimeid jm.

Eelistatud on monoterapia ehk ravi ühe preparaadiga (vt tabel 2). Määratud ravimi algannus on üldjuhul hilisemast säilitusannusest märksa väiksem. Algannust tuleb järk-järgult suurendada kuni talutava piirini või kuni epileptiliste hoogude remissioonini (hoovabaduseni). Hoogude püsimise või kõrvaltoimete tekkimise korral võib proovida monoterapiat teise preparaadiga. Selleks tuleb raviskeemi lisada uus preparaat, suurendada selle annust ning järk-järgult esimese preparaadi annust vähendada.

Võrdlevad juhuslikustatud topeltpimedad uuringud partsiaalsete ja generaliseerunud toonilis-klooniliste hoogudega patsientidel näitavad, et fenütoiin, karba-

masepiin, naatriumvalproaat, lamotrigiin ja okskarbasepiin on sarnase efektiivsusega. Võimalik, et uuemad AERid, lamotrigiin ning okskarbasepiin, on paremini talutavad ning kutsuvad pikaajalisel ravil esile vähem kõrval- ja koostoimeid. Naatriumvalproaat ja lamotrigiin on tõhusad ka absaans- ning müoklooniliste hoogude ravis (lamotrigiin võib mõnedel juhtudel suurendada müoklooniliste hoogude sagedust). Etosuksimiidi on kaua kasutatud absaanshoogude pikaajaliseks raviks lastel.

Soovitus. Karbamasepiin, naatriumvalproaat, lamotrigiin ja okskarbasepiin sobivad partsiaalsete ning sekundaarselt generaliseerunud hoogude esmaseks raviks. Lamotrigiini ja okskarbasepiini kasutamisel tuleb arvestada soodusravimite väljakirjutamisel kehtivaid piiranguid.

Naatriumvalproaat ja lamotrigiin on primaarselt generaliseerunud hoogude valikravimid ning sobivad kasutamiseks siis, kui ei ole päris kindel hoogude tüüp ja/või sündroomi klassifikatsioon.

Kõik monoterapia näidustusega AERid on esmaselt diagnoositud epilepsia ravis sarnase efektiivsusega.

Tabel 2. Antiepileptiliste ravimite annused ja plasmakontsentratsioonid

Preparaat	Keskmine päevane säilitusannus			Tavaliselt efektiivne plasmakontsentratsioon, mg/l
	mg	Täiskasvanud, mg/kg	Lapsed, mg/kg	
Karbamasepiin	600–1200	5–15	15–30	4–12
Valproaat	750–1000 (monoterapia) 1500–3000 (polüteraapia)	15–25 (monoterapia) 30–60 (polüteraapia)	15–30 (monoterapia) 30–100 (polüteraapia)	50–100
Fenütoiin	300–400	4–6	6–8	10–20
Primidoon	750–1500	8–16	10–25	
Klonasepaam	2–6	0,1–0,2	0,1–0,2	0,02–0,07
Etosuksimiid	500–2000	15–40	15–40	40–100
Fenobarbitaal	120–250	2–3	3–5	15–40
Lamotrigiin	200–400 100–200 koos valproaadiga		5–15	2,5–15
Topiramaat	200–400		3–6	5–20
Levetiratsetaam	1000–3000		20	12–46
Okskarbasepiin	600–2400		30	3–35 (monohüdroksüderivaat)
Gabapentiin	900–3600		ei kasutada	2–20
Zonisamiid	300–500		ei kasutada	10–40
Pregabaliin	150–600		ei kasutada	

REFRAKTAARSE EPILEPSIA RAVI

Refraktaarne epilepsia tähendab epileptiliste hoogude esinemist vaatamata adekvaatsele monoterapiale kahe järjestikuse preparaadiga või ühele monoterapiale ning ühele polüteraapia katsele.

Kui epilepsia ravi esimese, hästi talutava preparaadiga ei ole tõhus, ennustab see väga tõenäoliselt ravimiresistentse epilepsia diagnoosi. Ebaõnnestunud kahe monoterapiale järel on hoovabaduse võimalus järgneva monoterapiaga väga väike.

Hoogude kontrolli tõenäosus on parem kombinatsioonraviga. Kombinatsioonravi alustamisel peaks patsient kasutama optimaalses annuses üht parima efekti andnud ravimit. Raviskeemi lisatakse, nii nagu vaja, kordamööda, sündroomile vastavad teised ravimid, suurendades aeglaselt annust parima tulemuse saamiseni. Ravi eesmärk on hoovabadus. Kui saavutatakse lubav, kuid siiski mittetäielik tulemus teatud kombinatsioonraviga, võib proovida lisada väikeses annuses kolmanda ravimi.

Soovitus. Refraktaarse partsiaalse epilepsia lisaravimitena on tõhusad lamotrigiin, okskarbasepiin, topiramaat, gabapentiin, levetiratsetaam, zonisamiid, tiagabiin, vigabatriin (ohht taaspöörduvatute vaateväljadefektide tekkeks!).

Refraktaarse idiopaatilise generaliseerunud epilepsia lisaravimitena on efektiivsed lamotrigiin, topiramaat, levetiratsetaam ja valproaat. Refraktaarsete müoklooniliste hoogude ravis võib efekti anda klonasepaam.

Ravimite kombineerimisel tuleb arvestada kõrvaltoimete profiili ja ravimite koostoimeteid. AERide kombineerimisel saab tõenäoliselt parema efekti, kui kasutada koos erinevate toimemehhanismidega preparaate (Na-kanalite blokeerija koos mitmete toimemehhanismidega preparaadiga). Võimalik, et partsiaalsete ning generaliseerunud toonilis-klooniliste hoogude ravis on sünergia valproaadi ja lamotrigiini polüteraapias.

Kui ka kombinatsioonravi erinevad variandid ei anna soovitud tulemust (hoov-

abadust), tuleb leida parimat suhtelist efekti (hoogude kontrolli/kõrvaltoimed) andev kombinatsioon. Mõnikord võib patsiendile vastuvõetavaks ravieesmärgiks olla toonilis-klooniliste hoogude kadumine, kukkumiste ja automatismide vähenemine.

EPILEPSIA RAVI LÕPETAMINE

Umbes 70% epilepsia isikutest saavad raviga hoovabaks kaheks või enamaks aastaks. Tuleb arvestada, et ravi katkestamisel suureneb korduvhoogude tõenäosus umbes kaks korda. Hoogude taasteke on tõenäolisem, kui patsiendil on juveniilne müoklooniline epilepsia, vaimne alaareng ja neuroloogilise leiu esinemine. Samuti on hoogude taasteke tõenäolisem sümptomaatilise fokaalse epilepsia korral. Ravimi ärajätmine peab toimuma neuroloogi juhtimisel ja kontrollimisel.

EPILEPSIARAVIMITE KÕRVALTOIMED**ALLERGIILISED REAKTSIOONID**

Tekivad tavaliselt esimestel ravinädalatel ning võivad olla rasked. Kõige tavalisem allergiline kõrvaltoime on lööve, mis esineb kuni 10%-l karbamasepiini, fenütoiini või lamotrigiini kasutajatel. Enamasti on lööve mõõdukas ning kaob kiiresti pärast AERI ärajätmist. Rasked nahareaktsioonid esinevad sagedusega kuni 1 : 1000 ning tõenäoliselt algannuse kiirel suurendamisel.

Eluohulik allergiline reaktsioon – palavik, lööve, lümfadenopaatia ning hulgielundipuudulikkus – esineb kuni 4,5 juhul 10 000 patsiendi kohta, peamiselt karbamasepiini, lamotrigiini (eriti koos valproaadiga) või fenütoiini kasutajatel.

Kerge verepildimuutus võib tekkida paljude AERide kasutamise foonil: kerge leukopeenia karbamasepiini, trombotsütopeenia valproaadi kasutamisel. Raske verepildimuutus esineb 6/10 000, kuid ei ole tõendeid, et rutiinne laboratoorne monitoorimine vähendaks seda riski.

Hüponatreemia (Na < 135, kuid tavaliselt > 125) tekib umbes 20%-l patsientidest, kes kasutavad karbamasepiini või okskar-

basepiini. Tavaliselt talutakse hüponatree-
miat hästi ning see ei ole kliiniliselt oluline.
Maksaensüümide sisalduse suurenemist tä-
heldatakse nendel, kes kasutavad ensüüme
indutseerivaid preparaate, ning see suurene-
mine ei ole tavaliselt kliiniliselt oluline. Klii-
niliste sümptomite jälgimine on olulisem kui
rutiinne laboratoorne kontroll.

KROONILISED KÕRVALTOIMED

Paljude AERide kasutamisel võib tekkida
kaalutõus, kuid märkimisväärne, > 10%
kaalutõus on eriti seotud valproaadi kasuta-
misega. Topiramaat võib põhjustada kaalu-
languse.

AERi kasutamise alguses esineb sageli
sedatsiooni ja tasakaalutust, mis tavaliselt
kaovad ajaga. Sedatsioon võib olla väiksem
uemate AERide kasutamisel. Paljud pati-
siendid kirjeldavad kestva AERi kasutami-
se käigus kognitiivseid kõrvaltoimeid, kuid
seda vaatlevad uuringutulemused on vastu-
olulised ning mõjustatud kroonilise epilep-
siahaiguse toimest. Polüteraapia põhjustab
tõenäoliselt rohkem kognitiivseid kõrvaltoi-
meid kui monoterapia.

AERide kasutamist on seostatud osteo-
peenias, osteomalaatsias ning puusaluu frak-
tuuri suurenenud riskiga, kuid nende etio-
loogia on tõenäoliselt mitmene.

Soovitused. Antiepileptilise ravi alus-
tamisel ning annuste muutmisel tuleb jäl-
gida tootja soovitatud annuseid. Patsiente
tuleb teavitada võimalikest kõrvaltoimetest
ja vajadusest nähtude esinemisel (lööve, ui-
masus, oksendamine) kiiresti konsulteerida
arstiga, eriti ravi esimestel nädalatel. AERi
kasutavad patsiendid peaksid osteoporoosi-
riski vähendamiseks korrigeerima vajaduse
korral elustiili ja dieeti.

RAVIMIKONTSENTRATSIOONI MÄÄRAMINE VERES

Rutiinne AERi kontsentratsiooni määra-
mine ei ole kliiniliselt näidustatud. AERi
sisalduse määramine veres võib aidata pa-
randada epilepsia ravi kvaliteeti, kui kont-
sentratsiooni määramiseks on kindel kliini-

line näidustus, seda tõlgendatakse kriitiliselt
ja kliinilise probleemi konteksti arvestades.
Kõige tõenäolisemalt võib terapeutilise ravi-
kontsentratsiooni määramisest olla kasu,
kui

- patsient on saavutanud soovitud ravitule-
muse ravimi teatud kontsentratsiooniga,
mida teades saab tegevust suunata, kui
mingil põhjusel ravivastus halveneb;
- kliinilise toksilisuse diagnoosimisel;
- ravisoostumuse hindamisel, eriti kui pati-
siendil on kontrollimata hood või juhusli-
kud ootamatud (*breakthrough*) hoods;
- raviannuse määramisel, eriti olukorras,
kus on võimalik muutlik farmakokineeti-
ka (lapsed, eakad patsiendid, patsiendid
kaasuvate haigustega, ravivormi muutmi-
sel);
- tegu on olukorraga, mis võib oluliselt
muuta farmakokineetikat, näiteks kui ra-
seduse ajal lisatakse või jäetakse ära koos-
toimiv ravim;
- tarvitatakse annusest sõltuva farmakoki-
neetikaga ravimit, eriti fenütoiini.

Suurem kasu on ravimi kontsentratsiooni
määramisest, kui tulemusi tõlgendab neuro-
loog/epileptoloog.

EPILEPSIA KIRURGILINE RAVI

Epileptiliste hoogude medikamentoosne
ravi on ebaefektiivne umbes kolmandikul
patsientidest. Kõige sagedasem epileptiline
sündroom – temporaalsagara epilepsia hipo-
kampuse skleroosiga – osutub refraktaarseks
58–89%-l juhtudest.

Neurokirurgilised protseduurid on näi-
dustatud vaid väga väheste raviresistentse-
te patsientide ravis. Tähtis on, et kirurgi-
lise ravi näidustust hinnatakse niipea, kui
on selgunud epilepsia refraktaarsus. Kui
operatiivne ravi on näidustatud, siis kõige
tavalisem kirurgiline meetod on temporaal-
sagara reseksioon epileptogeense ajukoe
eemaldamiseks. Hoovabaduse võib saavuta-
da selliste operatsioonide järel kuni 70%-l
patsientidest. Teised meetodid on palliatiiv-
sed, nt *n. vagus*'e stimulatsioon, kallosotoo-
mia, hemisferektoomia.

Epilepsia kirurgilise ravi näidustusi ja teostatavust hinnatakse keskuses, mis on pädev epilepsia diagnoosimises ning ravis, kus on vastav tehniline varustus (video-EEG jälgimine) ja uurimiserühma kuulub neurokirurg.

EPILEPSIA LASTEL

Epilepsia on lastel kliiniliselt oluliselt mitmepalgelisem kui täiskasvanueas, haarates suurt hulka sündroome, mis erinevad üksteisest kliiniliste avalduste, kulu, prognoosi ja ravi võimaluste poolest. Epilepsia sündroomid muutuvad ajas, arenedes teisteks sündroomideks, mille tõttu lapseas alanud epilepsia võib kliiniliselt oluliselt erineda täiskasvanu haigusvormist. Epilepsia raviks kasutatavate ravimite farmakokineetika võib lapse- ja täiskasvanueas erineda. Küllaltki sageli tuleb ette ensüüme indutseerivate epilepsiaravimite ebasoodsat toimet epilepsia kulule.

Lapseas on epilepsia põhjusi väga palju, mis eeldab epilepsiat põhjustava haiguse väljaselgitamist, kuna mõningatel juhtudel võib põhihaiguse ravi muuta epilepsia kulu soodsamaks (B₆-vitamiini defitsiit, fenüülketonuuria, hüopoglükeemia jt).

Lapseas esinevad epileptilised entsefalopaatiad, mida lisaks epilepsiahoogudele iseloomustab raskete kognitiivsete häirete tekkimine, mis võib haige elukvaliteeti rohkem mõjutada kui epilepsiahood.

Interiktaalne rutiinne EEG on väikelapseas sageli väheinformatiivne, mis muudab raskeks epilepsia diagnoosimise ja adekvaatse ravi määramise.

Epilepsia diagnoosimist ja ravi lastel juhib lasteneuroloog.

EPILEPSIA NAISTEL

Epilepsia naisel ei erine hoogude aspektist epilepsiast mehel, kuid füüsilisi ja sotsiaalseid probleeme kogetakse sooliselt erinevalt. Naistel on küllaltki sageli esinevaks komorbiidsuseks seksuaalne ja reproduktiivne düsfunktsioon, mille väljenduseks on seksuaalse soovi (iha) vähenemine, menst-

ruaaltsükli häired, hirsutism ning viljatus. Teadlike otsuste ja valikute tegemiseks ning arusaamatuste vältimiseks tuleb epilepsia-ga naise ja vajaduse korral nende partnereid igati informeerida epilepsia haiguse ning ravi olemusest ja mõjust naise organismile. Neid tuleb nõustada sobiva rasedumisvastase meetodi, rasedumise planeerimise (vajadusel eelnev ravi korrigeerimine ja nõustamine), rasedusaegse jälgimise ja imetamise suhtes (sh ravimite mõjust lootele ning imikule), menstruaalfunktsiooni, viljatuse ja üleminekueaga seotud küsimustes.

Epilepsia käsitlus fertiilses eas naisel eeldab naistearsti ja neuroloogi head koostööd.

EPILEPSIA TEISMEEAS

See on oluline periood, kus tuleb kontrollida nii epilepsia kui ka epileptilise sündroomi diagnoosi koos sellest tulenevate raviotsustega. Tuleb anda nõu suhete loomiseks, seletada kontratseptsiooni erisusi, anda info epilepsia ravi võimalike tagajärgede kohta, nõustada elukutse valiku, autojuhtimise, psühhosotsiaalsete aspektide (nt alkoholi kasutamine) küsimustes.

MENSTRUAAELTSÜKKEL, EPILEPSIA, VILJATUS

Uuringud on näidanud, et epilepsia korral esineb menstruaaltsükli häireid sagedamini kui üldrahvastikus. On leitud, et polütsüstiliste munasarjade sündroomi (PTOS) esineb epilepsiapatsientidel 10–20%-l. Epilepsia ning AERide kasutamine võivad iseenesest põhjustada hormonaalseid häireid, sh hüperandrogeneemiat ja ülekaalulisust ning sellega seotud hüperinsulineemiat. PTOSi tõenäosus on suurem, kui naine kasutab valproaati, eriti alustades selle tarvitamist enne 20. eluaastat. Valproehappel võib olla mõju munasarja talitlusele kas otse, mõjutades ovariaalset androgeenide produktsiooni, või ensüümi inhibiitorina, tõstes seerumis androgeenide taset. Mitme uuringu tulemusel on leitud, et mõju menstruaaltsüklile kaob, kui lõpetada AERI võtmine. Valproehappe asendamine lamo-

trigiiniga võib osutada positiivset mõju endokriinsele talitlusele.

Epilepsiaiga naiste fertiilsus on sageli langenud. Osalt on see tingitud anovulatoorsest tsüklistest ja/või hüperandrogenismist, rohkem võib-olla veel psühho-sotsiaalsetest teguritest.

EPILEPSIA JA MENOPAUS

Epilepsiaiga patsientidel võib sagedamini esineda enneaegset menopausi. Samas võivad üleminekuetas toimuvad hormonaalsed muutused mõjutada epilepsia kulgu ja hooegade esinemissagedust, see omakorda tingib vajaduse kohandada epilepsia ravi.

KONTRATSEPTSIOON

Antiepileptiliste ravimite mõju hormonaalsele kontratseptsioonile. Farmakokineetiline interaktsioon esineb kombineeritud hormonaalse kontratseptsiooni (KHK) ja ensüüme indutseerivate antiepileptiliste ravimite (EI-AER) vahel ning see mõjutab nii kontratseptsiooni kui ka AERi efektiivsust.

Varasemad uuringud ei leidnud lamotrigiini mõju KHK efektiivsusele, kuid viimaste uuringutulemuste põhjal ei saa ovulatsiooni pärssimises ja seega hormonaalse kontratseptsiooni tõhususes kindel olla. Lamotrigiini monoterapia korral on patsiendil suhteline vastunäidustus KHK kasutamiseks ja eelistada tuleks mõnda teist meetodit.

Soovitused, kui on vaja kasutada kombineeritud hormonaalset kontratseptsiooni:

- Kasutada suuremat etinüülöstradioli (EE) annust, kui on tarvis tavapäraselt ovulatsiooni pärssimiseks – vajalik on minimaalselt 30–35 µg EEd. Efektiivsuse suurendamiseks (kui tekivad vaheveritused) võib kasutada EE-doosi 50–60 µg (s.t 2 tabletti päevas). Oluline on patsienti nõustada ja anda selgitusi tavapärasest erineva (*off-label use*) annuse kohta.
- Kasutada prolongeeritud kontratseptsiooni režiimi, nt võtta pille kolm (või neli) kuud järjest ilma vahepausita. Sel-

lisel juhul on hormoonide tase stabiilsem ning see parandab ka AERi toimet, muutes selle ühtlasemaks ja püsivamaks.

- Lühendada hormonaalse kontratseptsiooni vahepause seitsmelt päevalt neljale, nt võtta pille kolm kuud järjest, siis teha neljapäevane paus ja alustada uut kolme-kuulist tsüklit.

Enne kontratseptsioonimeetodi soovitamist on vajalik võtta patsiendilt põhjalik isiklik ja perekonna anamnees ning selgitada võimalikud riskitegurid.

Ainult progestageeni sisaldavad kontratseptiivid (POP) ja AER. EI-AER-id ja lamotrigiini vähendavad olulisel määral minipillide efektiivsust, seetõttu tuleks eelistada teisi kontratseptsioonimeetodeid. Depoopreparaatide (Depo-Provera) tõhusus ei vähene AERi, sh EI-AERi kasutamisel ja seetõttu võib neid soovitada, kui ei esine teisi vastunäidustusi meetodi kasutamiseks.

KHK mõju epilepsiaravimitele. Enam on uuritud AERide mõju hormonaalse kontratseptsiooni efektiivsusele ja vähem seda, kuidas KHK kasutamine mõjutab epilepsiaravimite toimet. On teada, et EEd sisaldavate kontratseptsioonivahendite (pillid, tuperõngas, transdermaalne süsteem ehk plaaster) mõjul väheneb kliiniliselt oluliselt lamotrigiini kontsentratsioon.

Emakasisene vahend (ESV ehk spiraal). Cu-ESV on hea alternatiivne meetod epilepsiaravimeid kasutavale patsiendile.

Emakasisene süsteem (levonorgestreeli sisaldav ESS, Lng-ESS). Kuna Lng-ESS-i toime on peamiselt lokaalne, ei ole EI-AERil efektiivsust vähendavat toimet. Samuti puudub tõenäoliselt mõju lamotrigiini toimele.

SOS-pillid (postkoitaalne kontratseptsioon) ja AER. Nn hädaabi-kontratseptsiooniks kasutatakse levonorgestreeli sisaldavat pille. Tavapärase manutamisviis on 1,5 mg levonorgestreeli suu kaudu ühekordse annusena 72 tunni jooksul pärast kaitsmata seksuaalvahekorda. Ei ole teada, kui efektiivsed on SOS-pillid ja milline on adekvaatne SOS-pillide annus epilepsia-

ravimeid kasutaval patsiendil. Vajalik on patsienti nõustada ja anda selgitusi, et eelistatud on järjepidev rasestumisvastaste vahendite kasutamine. Kui siiski SOS-pillide kasutamine on möödapääsmatu, tuleb kasutada tavapärasest suuremat annust (3 mg levonorgestreeli ühekordse annusena).

RASEDUSEELNE NÕUSTAMINE

Epilepsia on sageli esinev haigus, seda ka fertiilses eas naistel. Keskmiselt 250 raseduse kohta on üks rasedus epilepsiaravimite kasutamise foonil. Raseduse komplikatsioonid, lapse keskmine sünnikaal ja perinataalne suremus on epilepsiaga naistel sarnane üldrahvastikuga.

Kõiki fertiilses eas olevaid naisi peab informeerima epilepsia ning AERi kasutamisest tulenevast riskist rasedusele. Naisi tuleb teavitada prenataalse sõeluuringu meetoditest ja tagajärgedest, epilepsia pärilikkusest, AERide teratogeensusest, vajadusest kasutada foolhapet ning K-vitamiini, sünnitusest, imetamisest. Raseduseelse nõustamise eesmärk on, et rasestumine toimuks minimaalsete riskitegurite foonil, teadmisega ravimite kasust ja riskidest ning võimalusega teha informeeritud otsuseid raseduse kohta.

Epilepsiaga naisi tuleb nõustada ja tingimata toetada, kinnitades, et enamikul epilepsiaga naistest on normaalne rasedus ning sünnitus.

EMA EPILEPSIAST TINGITUD RISK LOOTELE

Toonilis-klooniliste hoogude käigus tekkiv hüpoksia ja atsidoos võivad negatiivselt mõjutada loodet, eriti kui hood on kestvad.

EPILEPTILISED HOOD NING

EPILEPSIARAVIMITE KASUTAMINE

Enne rasestumist tuleb hinnata AERi kasutamise vajadust. Naised peaksid rasestuma hoovabana või nii väheste hoogudega kui võimalik. Kui naine on olnud hoovaba vähemalt 2–3 aastat ning kui tegemist ei ole juveniilsel müokloonilise epilepsiaga, võib potentsiaalse teratogeense riski vähendamiseks kaaluda AERi kasutamise lõpetamist.

Ravi jätkamisel peaks kasutama kõige sobivama AERi väikseimat efektiivset annust monoterapijana ning võimaluse korral vältima valproaati.

Raseduse planeerimisel tuleb rõhutada üldise hea tervise tähtsust: kehaliste harjutuste olulisus, dieedi (kaasa arvatud foolhappe lisandid) vajadus, suitsetamise ning alkoholi kasutamise vältimine.

EPILEPSIARAVIMITE KASUTAMISEST

TINGITUD RISK LOOTELE

Rasedusega seotud suurte väärendite tekke üldine risk rahvastikus on umbes 2%. Sagedasemad suured malformatsioonid on neuuraaltorudefektid, orofatsiaalsed defektid, kongenitaalsed südameanomaaliad ning hüpospaadia.

Suurte ning väikeste väärendite tekke tõenäosus on suurem, kui naine kasutas raseduse ajal epilepsiaravimeid. Ühe AERi kasutamisel suureneb risk kaks kuni kolm korda. Väärendite tekke risk oli suurem vanema põlvkonna AERide (fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin ja valprohape) kasutamisel. Nende mõjul võib tekkida loote kasvupeetus, düsmorfism, suured väärendid ja peetunud kognitiivne areng (viimane eriti valproaadi kasutamise korral). Väärendite tekke risk võib olla seotud kasutatud AERi annustega. Näiteks ei erine suurte väärendite tekkerisk oluliselt tavariskist, kui lamotrigiini annus on < 200 mg/p ja valproaadi annus < 1000 mg/p. Polüteraapia korral on väärendite risk suurem kui monoterapia kasutamisel.

Uute epilepsiaravimite (topiramaat, levetiratsetaam) raseduseaegne kasutuskogemus on piiratud. Usaldusväärseid andmeid ohutuse kohta ei ole, kuid otstarbekas on ka uue põlvkonna AERE käsitleda kui potentsiaalselt teratogeenseid.

Soovitused. Epilepsia ravi tuleb optimeerida enne rasestumist. Kasutada tuleks võimalikult väikest efektiivselt toimivat annust monoterapijana. Võimaluse korral tuleb epilepsia ravi muudatused lõpetada kuus

kuud enne rasestumist. Raseduse ajal ei vahetata ravimit teratogeense riski pärast.

EPILEPSIA JA SÜNNIEELNE SÕELUURING/ DIAGNOSTIKA

Epilepsiaga naise raseduse juhtimine peab toimuma koostöös naistearsti ja geneetikutega. Eestis toimub kõigi rasedate rutiinne II trimestri vereseerumi sõeluuring, mille käigus määratakse AFP (alfafetoproteiin), hCG (inimese kooriongonadotropiin) ja uE3 (konjugeerumata östriool) tase ning arvutatakse raseda individuaalne tõenäosus trisoomia 21, trisoomia 18 ja neuraalorudefektiga lapse sünniks. Lisaks tehakse loote ultraheliuuring raseduse I ja II trimestril.

Epilepsiaga rasedal on kindlasti vaja teha ultraheliuuring raseduse 17.–19. nädalal neuraalorudefektide avastamiseks ka siis, kui AFP väärtus oli eelnevalt normis. Raseduse 18.–20. nädalal on soovitatav teha loote ehk kardioograafia kaasasündinud südamerikete avastamiseks.

FOOLHAPPE

Ravimid (karbamasepiin, fenütoiin, barbituraadid jt) häirivad foolhappe absorptsiooni. Valproehape ei põhjusta küll foolhappe defitsiiti, kuid võib häirida teisiti selle metabolismi. On leitud, et foolhappe kasutamine on üldrahvastiku naiste lastel vähendanud neuraalorudefektide riski.

Kui kõikidele naistele soovitatakse neuraalorudefektide vältimiseks kasutada foolhapet 0,4 mg päevas, siis epilepsiaga naistele rasestumise eel ning kogu raseduse aja jooksul soovitatakse kasutada 5 mg folaati päevas.

K-VITAMIIN

Ensüümi indutseerivaid ravimeid kasutavad naised peavad viimasel raseduskuul kasutama K-vitamiini, et vältida vastsündinu hemorraagilisi tüsistusi.

IMETAMINE

Epilepsiaravimid jõuavad ka rinnapiima, kuid selle kasulikkus kaalub üles võimalikud

ravimi kõrvaltoimed. Põhimõtteliselt ei ole ükski epilepsiaravim imetamisele vastunäidustuseks.

EPILEPSIA EAKATEL INIMESTEL

Epilepsia haigestumus on kõige suurem eakatel inimestel, uutest epilepsiajuhtudest on umbes 20% üle 60 aasta vanustel inimestel. Hoogude tagajärjed – füüsilised vigastused, iseseisvuse vähenemine – on eakatele eriti häirivad.

Eakatel tekib esimese epileptilise hoo järel suurema tõenäosusega (80%) teine ja kolmas hoog. Valdav osa uutest hoogudest eakatel patsientidel on partsiaalse algusega ilma või koos sekundaarse generaliseerumisega põhjustatuna aju koldelisest kahjustusest. Hoogude iseloom eakatel võib mõnevõrra erineda: tekivad järsud käitumismuutused, segasusseisund, vaimne aeglustumine, mäluhäired ning süngoobilaadsed seisundid.

Hoolikalt tuleb välja selgitada hoogude etioloogia, peajukahjustuse iseloom ning kaasuvad riskitegurid ja kasutatavad ravimid. Ravi määramisel peab eakal patsiendil arvestama aeglustunud farmakokineetikat, võimalikke kõrvaltoimeid ja koostoimeid teiste ravimitega. Tuleb eelistada monoteeraapiat ning valida lihtsaim manustamise skeem (üks või kaks korda päevas). Ravi alustamisel peab määrama väikseima võimaliku annuse, suurendades seda väga aeglaselt.

EPILEPSIAGA LAPS JA TÄISKASVANU PEREARSTI PRAKSISES

Epilepsiaga isiku parima ravitulemuse ja seega ka elukvaliteedi saavutamiseks on äärmiselt oluline perearsti ning neuroloogi/lasteneuroloogi koostöö. Hea koostöö olulisemad näitajad on kontroll epileptiliste hoogude üle või oluline hoogude harvenemine, parima võimaliku hariduse ja elukutse omandamine ning tööhõive tagamine patsiendile.

Perearsti ülesanded:

- Suunata patsient epilepsia kahtluse korral (esimese krampi esinemisel) võimalikult kiiresti neuroloogi konsultatsioonile, sest

- epilepsia diagnoosimine on neuroloogi pädevuses.
- Jälgida epilepsidiagnoosiga patsiendi haiguse kulgu, soovitudes haigel pidada epilepsiahoogude päevikut. Perearst kirjutab patsiendile neuroloogi määratud epilepsiaravimeid, järgides ravimitele kehtivat soodusmäära. Kui neuroloog on määranud esmase ravi, võib perearst pikendada kõigi epilepsiaravimite retsepte, lähtudes kehtivast soodusmäärast. Soovitav on vältida ravimite geneerilist asendamist. Toimeainepõhiste retseptide väljastamine ei ole põhjendatud.
 - Jälgida haiguse kulgu ja ravimite kõrvaltoimete esinemist.
 - Stimuleerida epilepsiaga patsienti võimalikult paremat haridust saama, suunates lapsed tavalasteaeda ja vältides õppetöövormi muutust või koduõpet ilma vajaduseta. Perearst nõustab patsienti oma kompetentsuse piires sobiva eriala valikul ja valitud töökohta sobivuses, arvestades esmajärjekorras öötöö sobimatust epilepsiaga patsiendile, ning vajaduse korral konsulteerib teiste spetsialistidega (psühholoog, logopeed jt).
- Epilepsia ravijuhendi täisteksti elektrooniline versioon asub aadressil www.eestiarst.ee.

Eesti Arstide Liidu eetikakonverents

Rahvusvahelisel arstieetika päeval, 18. septembril 2009, toimub Eesti Arstide Liidu eetikakonverents „Informeeritud nõusolek”.

Eesti Arstide Liit tähistab rahvusvahelist arstieetika päeva konverentsiga „Informeeritud nõusolek“. Konverents toimub Tallinnas SA PER Mustamäe haigla saalis (Sütiste 19).

Avasõnad Eesti Arstide Liidu presidendilt dr Andrus Mäesalult ja konverentsi juhatajalt, arstide liidu eetikakomitee esimehelt dr Andres Lehtmetsalt. Külalisesinejaks on kutsutud Helsingi Ülikooli arstiteaduskonna meditsiinifilosoofia õppejõud pediaater dr Pekka Louhiala.

13.00 Avasõnad

13.10 On the grey zone - autonomy and paternalism revisited

Dr Pekka Louhiala, Helsingi Ülikool

13.55 Informeeritud nõusolek psühhiaatrias

Prof Veiko Vasar, Tartu Ülikool

14.25 Informeeritud nõusolek pediaatrias

Dr Ülle Einberg, Tallinna Lastehaigla

14.55 Patsiendi ootused informeeritud nõusolekule

Marika Kabal, Eesti Patsientide Esindusühing

15.15 Kohvipaus

15.45 Diskussioon

Osavõtt on tasuta, osalejatel palume registreeruda hiljemalt 14. septembriks eal@arstideliit.ee