

PRVI EPILEPTIČNI NAPAD - DA LI GA LEČITI?

*Aleksandar Gavrilović, Gordana Tončev
Odeljenje za neurofiziologiju, Klinika za neurologiju, KC Kragujevac*

FIRST EPILEPTIC SEIZURE: TO TREAT OR NOT TO TREAT?

*Aleksandar Gavrilovic, Gordana Toncevic
Department of Neurophysiology, Clinic of Neurology, Clinical Center Kragujevac*

SAŽETAK

Epileptični napadi se definišu (klasifikuju) kao kriptogeni i simptomatski a epilepsija kao dva ili više ponovljenih epileptičnih napada. Simptomatske epilepsije se javljaju u vreme akutne bolesti koja zahvata mozak i kod sistemskih bolesti s poremećenim funkcijama mozga. Cilj rada je utvrđivanje mogućih uzroka, karakteristika neurološkog nalaza i potrebe za sprovođenjem terapije kod pacijenata s izolovanim (provociranim i neprovociranim) epileptičnim napadima i epilepsijom, kao i njenom efikasnošću. Analizirana je grupa od 4560 bolesnika sukcesivno primanih i lečenih (hospitalno i ambulantno) na Klinici za neurologiju od decembra 2007. godine do januara 2009. godine, s podgrupom bolesnika praćenom i do oktobra 2009.godine. Kriterijum izbora je bio prisustvo jednog ili više epileptičnih napada. Kod svih pacijenata je urađen elektroencefalogram (EEG), kompjuterizovana tomografija mozga (CT), magnetna rezonanca (MRI) i ostala dijagnostika. U grupi od 4560 pacijenata, njih 92 (2,02%) prosečne starosti 47,8 godina imalo je jedan ili više napada, prvi put u životu, od toga 58 muškaraca i 34 žene. Ukupno 40 (43,5%) bolesnika ispunjavalo je kriterijume za izolovani (prvi) epileptični napad, dok su se kod 52 (56,6%) bolesnika napadi ponavljali tokom praćenja bolesti (novodijagnostikovana epilepsija). Kod 36 bolesnika sa novodijagnostikovanom epilepsijom u pitanju su bile simptomatske, na terenu cerebrovaskularne bolesti (29,6%), zatim tumori mozga (14,8%), parazitozi (3,7%), infekcije CNS (3,7%) i ostali uzroci (11,1%) s manifestnom slabošću ekstremiteta (40%) i glavoboljom (59%). Kod preostalih 16 bolesnika dijagnostikovana je idiopatska epilepsija i uredan neurološki nalaz, uvedena antiepileptična terapija prema tipu napada. U posebnoj podgrupi od 22 pacijenta, (0,5%) izolovani su pacijenti sa već dijagnostikovanom epilepsijom, lečeni zbog neadekvatne kontrole napada. Njima je korigovana antiepileptična terapija (AET) lekovima izbora u ekvivalentnim dozama (klasični i novi antiepileptični lekovi - AEL). Svi bolesnici s epilepsijom lečeni su antiepileptičnim lekovima (AEL) a lek izbora je bila valproična kiselina i prema tipu napada (lamotrigin, topirammat-novi). Osmam bolesnika sa simptomatskom epilepsijom lečeno je i operativno. Devet bolesnika s izolovanim prvim napadom i faktorima rizika takode su tretirani AEL. Naši rezultati pokazuju da najčešći uzroci simptomatskih napada odgovaraju onima u svetskoj populaciji s dominantno prisutnom glavoboljom i slabošću udova tokom neurološkog pregleda. Prvi epileptični

ABSTRACT

Epileptic seizures are classified as cryptogenic and symptomatic, while epilepsy is defined as two or more repeated epileptic seizures. Symptomatic epilepsy occurs at the same time with acute diseases which attack the brain, and with system diseases that disrupt the functioning of the brain. The purpose of this work is to determine possible causes, the characteristics of the neurological findings, the therapy applied for isolated epileptic seizures and epilepsy, and medical necessity of therapy. A group of 4560 patients, treated at the Center for Neurology in the period between December 2007 and January 2009, were the subject of the analysis, but there was also a subgroup of these patients who were monitored until October 2009. The criterion according to which the patients were chosen was whether they had experienced one or more epileptic seizures. EEG, CT scanning, MRI and other necessary diagnostic procedures were performed on the patients. Out of 4560 patients who were in the group, 92 (2.02%) patients (with average age of 47.8) had experienced one or more seizures, among whom there were 58 male, and 34 female patients. A total of 40 (43.5%) patients met the criteria for the isolated (first) epileptic seizure, while 52 (56.5%) patients experienced repeated seizures during the observation period. Thirty six patients had symptomatic epilepsy in the field of a cerebrovascular disease (29.6%), brain tumor (14.8%), parasitosis (3.7%), CNS infections (3.7%), and other causes (11.1%) and manifested weakness of extremities (40%) and headache (59%). Sixteen patients were diagnosed with idiopathic epilepsy and had favorable neurological findings. All the patients suffering from epilepsy were treated with anti-epileptic therapy (AET), with classical or new anti-epileptic drugs (AED). The chosen drugs being Valproat Acid, or according to the type of seizure (Lamotrigine Topirammat - new). Eight patients with symptomatic epilepsy were treated surgically. On the other side, nine patients with an isolated seizure and risk-factors were treated with AED. The most common causes of symptomatic seizures correspond to those identified in the world population, with the dominant presence of headache and weakness of the extremities during the neurological examination. Initially unprovoked epileptic seizures were not treated with AED, except in cases where the risk-factors were present, while all the patients suffering from epilepsy were treated with AED or surgically. Frequency of the initial unprovoked epileptic seizure exceeded expectations, while the frequency of (symptomatic and cryptogenic) epilepsy was

neprovocirani napad nije lečen sa AEL izuzev kod prisustva faktora rizika, dok su svi bolesnici s epilepsijom tretirani AEL ili hirurški. Učestalost prvog neprovociranog epileptičnog napada veća je od očekivane, dok je učestalost epilepsije (simptomatske i kriptogene) približna standardu. Novi AET, s izuzetkom VPA od konvencionalnih pokazali su efikasnost, a poređenjem s kontrolnom grupom čak i znatno veću nego što se opisuje. Potrebna je provera na većem uzorku.

Ključne reči: epileptični napad, neprovocirani napad, simptomatski napad, epilepsija, antiepileptični lekovi.

UVOD

Epileptični napad se definiše kao prolazna pojava simptoma i/ili znakova koji su posledica nenormalne, prekomerne ili hipersinhronne aktivnosti neurona u mozgu (1). Epileptični napad je prolazan poremećaj čije su osnovne karakteristike nagao i iznenađan početak, kratko trajanje (od nekoliko sekundi do nekoliko minuta), zatim povremeno javljanje, stereotipnost i postiktalni umor. Ovo su odlike tipičnog napada, i svaka od njih nije obavezna u slučaju atipičnog javljanja (predosećaj napada tj. postepeno javljanje kod aure, dugo trajanje napada kod epileptičnog statusa, očekivanost kod refleksnih epilepsija) (2).

Sem načina javljanja za dijagnozu su bitni i simptomi i znaci tokom napada, koji podrazumevaju promene u sferi motorike, senzibiliteta, senzorijuma, ponašanja, pamćenja, kognitivnih funkcija, emocija i, pre svega, promene u sferi svesti, a mogući su i poremećaji autonomnih funkcija (1). Za dijagnozu epilepsije bitan je, ali ne i neophodan elektrofiziološki korelat prekomerne, tj. hipersinhronne neuronske aktivnosti, dobijen elektroencefalografijom. Dijagnoza je i dalje klinička, naročito u slučaju spontanih, tj. neprovociranih napada. Takođe, treba razlikovati kriptogene napade (nepoznatog porekla), tj. spontane ili neprovocirane od simptomatskih (kod delovanja raznih toksina na mozak, kao što su toksini, metabolički poremećaji, febrilnost itd.) (3).

Sama epilepsija definiše se kao hronična bolest koju odlikuje predispozicija ka ponavljanim epileptičkim napadima, najmanje jednog, a u slučaju spontanih napada dva ili više. Simptomatske epilepsije se javljaju u vreme akutne bolesti koja zahvata mozak i kod sistemskih bolesti s poremećenim funkcijama mozga (4, 5).

Za izbor odgovarajuće terapije a, pre svega, za odluku da li tretirati napad ili ne, bitno je razdvajanje upravo simptomatskih od neprovociranih (spontanih) napada. Odluka i izbor su insividualni i zavise od slučaja do slučaja, i pored svih smernica koje postoje a i danas izgledaju nedovoljne. U svetu se danas

approximately standard. New AEDs, except for VPA from the conventional ones, were efficient. Moreover, if compared with the control group their efficiency was even greater than what is usually described. There is a need for larger-scale research.

Keywords: epileptic seizures, not provoked attack, symptomatic attack, epilepsy, antiepileptic drugs.

antiepileptici mogu podeliti na stare (konvencionalne) tipa fenobarbitona (Pb), karbamazepina (CBZ), difetoina (PTH), valproata (VPA) i nove, tipa lamotrigina, (LTG), topiramata, (TPM), pregabalina, levetiracetama (LTV) i slično. Novi antiepileptici ne pokazuju veću moć, tj. snagu, ali imaju manje neželjenih dejstava.

CILJ

Cilj rada je utvrđivanje mogućih uzroka, karakteristika neurološkog nalaza i, pre svega, sprovedene terapije izolovanih neprovociranih i simptomatskih epileptičnih napada, i epilepsije (koji su faktori bili presudni za izbor terapije, koji lekovi najdelotvorniji).

MATERIJAL I METODE

Analizirana je grupa od 4560 bolesnika, lečenih na Klinici za neurologiju od decembra 2007. do januara 2009. godine, s podgrupom bolesnika praćenom i do oktobra 2009. godine. Kriterijum izbora je bio prisustvo jednog ili više epileptičnih napada. Kod svih pacijenata je urađen EEG, serijski EEG ili deprivacija spavanja, CT i MRI endokranijuma, kao i ostala dijagnostika, podrazumevajući laboratorijske osnovne analize, imunoserološka, virusološka i druga ispitivanja.

Posle utvrđenog neurološkog statusa kod svih pacijenata su urađene standardne laboratorijske analize. Kod svih pacijenata je urađen i kardiološki pregled, ciljano i Holter EKG, tj. ultrazvuk srca u slučaju strukturnog oboljenja srca u svrhe diferencijalne dijagnoze.

Iako nije presudan, EEG je neophodan, kako standardno tako i serijsko snimanje, odnosno EEG posle deprivacije spavanja. Interiktalan nalaz epileptiformnog pražnjenja (između napada) se sreće kod polovine bolesnika s epilepsijom, kod 30% je povremeno prisutan a kod čak 15% obolelih je odsutan. Zato se ponavno snimanje u okviru serijskog (6, 7).

Za otkrivanje simptomatske epilepsije presudan je CT pregled, urađen kod svih pacijenta, odnosno MRI endokranijuma, kome se zbog svoje senzitivnosti daje prednost u dijagnostici epilepsije. Prisustvo patološkog

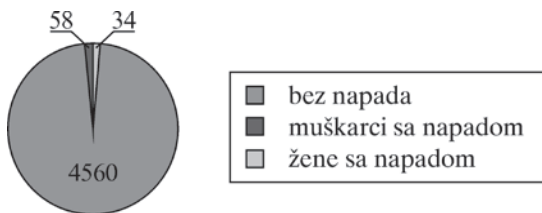
nalaza je faktor rizika za nove napade i stoga je visokokvalitetno MRI snimanje neophodno, i baca u zasenak CT pregled (8).

Prema potrebi, sprovedena su virusološka ili imunoserološka ispitivanja, kao i ostale dijagnostičke procedure.

Izdvojene su dve grupe bolesnika: oni sa *de novo* epileptičkim napadima, tj. epilepsijom (analizirani uzroci, karakteristike neurološkog nalaza, efikasnost terapije) i druga grupa s već dijagnostikovanom epilepsijom (podeljeni u dve podgrupe: *stari*, *novi* AEL). Ordinirana AET kod *de novo* bolesnika s epilepsijom podrazumevala je primenu VPA za generalizovane napade i LTG, tj. ostalih novih AEL za parcijalne (9). Praćena je efikasnost terapije u bolesnika sa *de novo* epilepsijom i poređena sa grupom već na AEL, konvertovanim u ekvivalentne doze *stari* vs. *novi*.

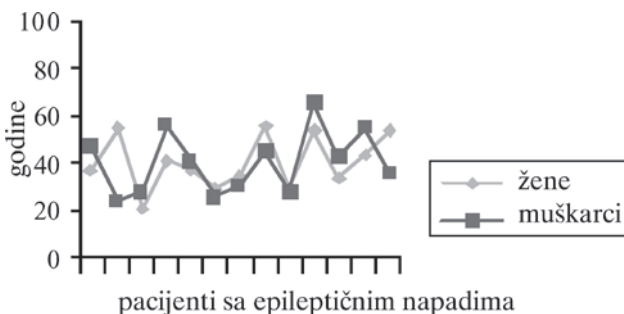
REZULTATI

U grupi od 4560 pacijenata, njih 92, tj. 2,02% je imalo jedan ili više epileptičnih napada *de novo*; od tog broja bilo je 58 muškaraca i 34 žene (Grafikon 1) prosečne starosti 47,8 godina (Grafikon 2). Ukupno 40



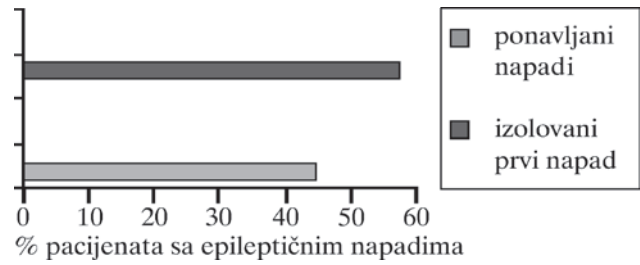
Grafikon 1. Distribucija pacijenata prema polu

(43,5%) bolesnika ispunjavalo je kriterijume za izolovani prvi neprovocirani epileptični napad, dok su se kod 52 (56,5%) bolesnika napadi ponavljali tokom perioda praćenja, tj. postavljena je dijagnoza epilepsije (*de novo*) (Grafikon 3).



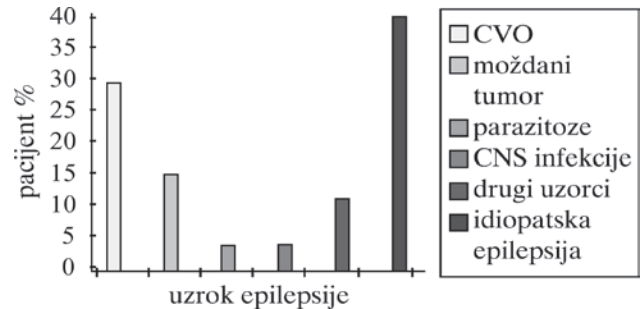
Grafikon 2. Distribucija pacijenata prema uzrastu

U grupi bolesnika s novodijagnostikovanom epilepsijom napadima, njih 36 je imalo simptomatsku epilepsiju na terenu cerebrovaskularne bolesti (29,6%), tumora mozga (14,8%), parazitoza (3,7%), infekcija CNS (3,7%) i ostalih uzroka (11,1%)



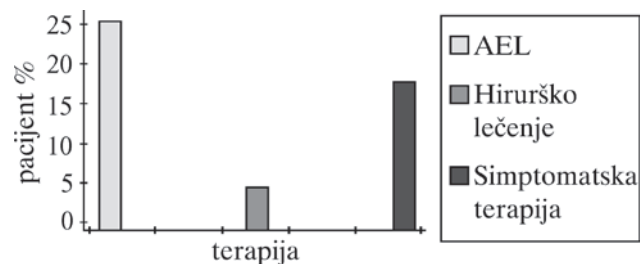
Grafikon 3. Distribucija pacijenata prema napadima

(Grafikon 4). U neurološkom nalazu se evidentira manifestna slabost ekstremiteta (40%) i glavobolja (59%), koji u kombinaciji sa anamnestičkim podacima doprinose utvrđivanju uzroka.



Grafikon 4. Distribucija pacijenata prema uzroku

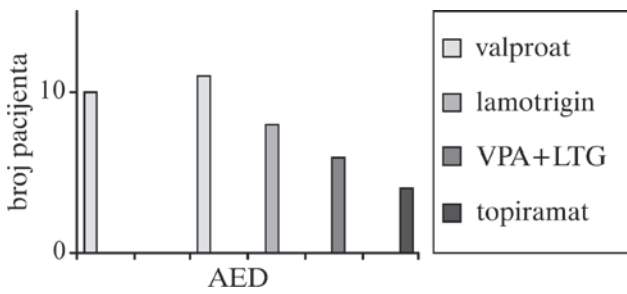
U grupi bolesnika sa simptomatskim napadima sprovedeno je lečenje osnovne bolesti prema uzroku (19 bolesnika), i nije uvođena AEL sem u 4 slučaja, gde se napadi nastavljaju i posle uklanjanja provokacionog faktora, dok su 8 bolesnika lečeni i operativno (Grafikon 5). Takođe su i 9 bolesnika s izolovanim napadom i faktorima rizika lečeni AEL.



Grafikon 5. Distribucija pacijenata prema terapiji

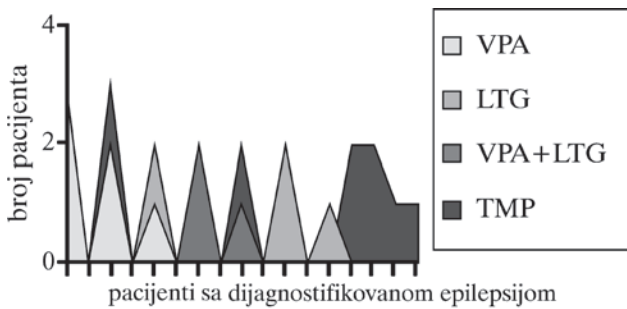
Kod 16 bolesnika utvrđena je idiopatska epilepsija, na terenu urednog neurološkog nalaza, pratećih ispitivanja a validnih i jasnih anamnestičkih podataka i kliničkog nalaza. Svi su imali uredan nalaz na KT ili MRI endokranijuma dok je neurofiziološki korelat na EEG-u nađen kod 7 bolesnika (43,8%). Svi bolesnici s epilepsijom lečeni su sa antiepileptičkim lekovima. Lek izbora je bila valproična kiselina, tj. prema tipu napada lamotrigin, topirammat (Grafikon 6) ili kombinacija.

Takođe, poredili smo potrebe i efikasnost terapije *de novo* dijagnostikovanih bolesnika ordinirane prema aktuelnim stavovima za lečenje odgovarajućeg tipa

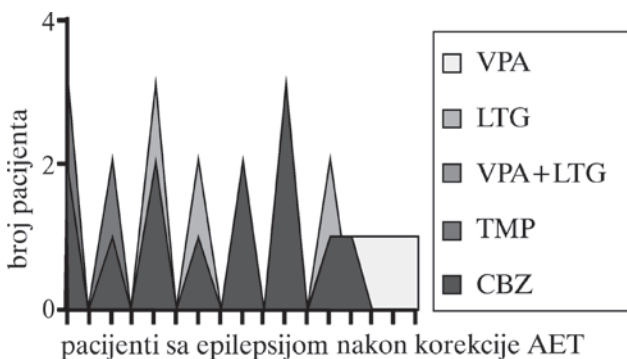


Grafikon 6. Distribucija pacijenata prema datim AEL

napada (VPA za generalizovane a LTG za parcijalne (9)) ili prema sindromskoj dijagnozi, koristeći i ostale nove antiepileptike, u zavisnosti od kontraindikacija (10). Efikasnost istih poređena je s efikasnošću AEL kod bolesnika sa već dijagnostikovanom epilepsijom i nekontrolisanim napadima (grupa dva), (Grafikon 7); učestalost napada varira od 1,2 za VPA do 2 za TPM po pacijentu u periodu praćenja za grupu 1, pa do 6 za PB i 3,1 za CBZ u grupi 2. Uzroci loše kontrole jesu: neadekvatan izbor AEL (36,6%), nedovoljna doza leka (subdoziranih 22,7%), loša komplijansa (18,2%) i ostalo (22,7%). Potom su u drugoj grupi korigovani lekovi prema istim stavovima, kao i za bolesnike sa novodijagnostikovanom bolešću, u ekvivalentnim dozama i oni su praćeni još devet meseci. Uočava se pad broj napada po pacijentu za AET u grupi dva posle korekcije doze, promene leka. Pacijenti sa VPA i LTG u grupi dva približavaju se po broju napada istoj grupi 1, dominantno LTG, pacijenti sa CBZ su beznačajne razlike a PB je isključen (Grafikon 8).



Grafikon 7. Distribucija napada po pacijentu



Grafikon 8. Distribucija napada po pacijentu

DISKUSIJA

Epileptički napadi prepoznaju se već hiljadama godina. Od Mesopotamije 3000 godina p.n.e, preko antičke kulture, starog Egipta, Kine i Indije, do modernog društva, kada krajem XIX i početkom XX veka epileptologija i EEG doživljavaju procvat.

Međutim, i pored mnogobrojnih opisa, bolest neretko ostaje neprepoznata ili se čak epilepsijom proglašavaju i stanja koja to nisu, a najčešće krize svesti druge etiologije. Poseban problem predstavlja uvođenje terapije odnosno njeno izbegavanje o čemu postoje mnogobrojna i kontradiktorna mišljenja (11, 12, 13). Cilj ovog rada je da se utvrdi u kojoj meri su u našim uslovima ispravno dijagnostikovani epileptični napadi, koji je broj simptomatskih a koji neprovociranih napada, kako su oni tretirani i da li to odgovara aktuelnim stavovima.

U grupi od skoro 5 000 pacijenata njih 2% je imalo jedan ili više ponavljanih napada. Razdvojili smo simptomatske napade od ponavljanih neprovociranih koje smo tretirali kao epilepsiju. Najčešći uzroci simptomatskih napada odgovaraju onima u svetskoj populaciji s dominantno prisutnom glavoboljom i slabošću udova tokom neurološkog pregleda. Učestalost prvog neprovociranog epileptičnog napada je veća od očekivane, dok je učestalost epilepsije (simptomatske i kriptogene) približna standardu (14).

Rezultati ukazuju na to da su simptomatski napadi tretirani odgovarajućom ali ne i antiepileptičnom terapijom osim u slučajevima kada su se napadi nastavljali i posle otklanjanja uzroka koji ih je izazvao. Sama epilepsija kao hronična bolest, koja sa odlikuje sa dva ili više neprovociranih napada, uvek je tretirana AEL, a u slučaju kada je bilo reči o jednom neprovociranom napadu s pratećim korelatom u EEG nalazu, njega smo proglašavali epilepsijom i takođe tretirali. Novi AET, s izuzetkom VPA, od konvencionalnih su pokazali efikasnost, a poređenjem s kontrolnom grupom čak i znatno veću nego što se opisuje. Objašnjenje bi moglo biti u tome što su i stari AEL bili obično subdozirani u grupi 2, što je rezultiralo pogoršanjem bolesti. Neželjena dejstva nismo pratili.

Može se reći da smo u periodu praćenja primenjivali aktuelna saznanja, nismo lečili simptomatske napade jer se oni u osnovi i ne leče. Epilepsiju smo lečili samo posle dva neprovocirana napada, i to primenom leka koji pokriva najveći broj epileptičkih sindroma (valproat), a ostale takođe prema efikasnosti leka i tipu napada (lamotrigin, karbamazepin, topiramet) manje se rukovodeći farmakoekonomskim odnosima (u svetu se najviše prepisuju gabapentin i difetoin, kao farmakoeonomski isplativiji) (15, 16). Problem su bili prvi

neprovocirani napad, gde je glavni kriterijum bio EEG nalaz i faktori rizika od recidiva.

Poštovane su savremene metode i primenjivani važeći stavovi o lečenju epilepsije, što ne znači da su smernice u potpunosti i jasno postavljene. Potrebna je potvrda na većem uzorku uz uvažavanje principa da je svaki pacijent slučaj sam za sebe.

LITERATURA

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-2.
2. Rho JM, Sankar R, Cavazos JE. *Epilepsy: Scientific Foundations of Clinical Practice*. New York, NY: Marcel Dekker, 2004.
3. Wolf P. Basic principles of the ILAE syndrome classification. *Epilepsy Res* 2006; 70 Suppl 1: S 20-6.
4. Gordon E, Devinsky O. Alcohol and Marijuana: Effects on Epilepsy and Use by Patients with Epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1266-72.
5. Klein P, van Passel-Clark LM, Pezzullo JC: Onset of epilepsy at the time of menarche. *Neurology* 2003; 60 (3): 495-7.
6. Donat JF: Long-term EEG monitoring for difficult seizure problems. *J Child Neurol* 1994; 9 Suppl 1: S57-63.
7. Devinsky O: Nonepileptic psychogenic seizures: quagmires of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Epilepsia* 1998; 39 (5): 458-62.
8. Urbach H: Imaging of the epilepsies. *Eur Radiol* 2005; 15 (3): 494-500.
9. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369 (9566): 1016-26.
10. Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334 (24): 1583-90.
11. Panayiotopoulos CP, Tahan R, Obeid T: Juvenile myoclonic epilepsy: factors of error involved in the diagnosis and treatment. *Epilepsia* 1991; 32 (5): 672-6.
12. Janz D: Juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsy with impulsive petit mal. *Cleve Clin J Med* 1989; 56 Suppl Pt 1: S23-33; discussion S40-2.
13. Loiseau P, Duche B, Pedespan JM: Absence epilepsies. *Epilepsia* 1995; 36 (12): 1182-6.
14. Goodkin HP. The founding of the American Epilepsy Society: 1936-1971. *Epilepsia* 2007; 48 (1): 15-22.
15. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334 (3): 168-75.
16. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurology* 2003; 2 (8): 473-81.