

Az epilepsziák gyógyszeres kezelésének korszerű szemlélete

Szupera Zoltán

Az elmúlt évtizedekben jelentősen változott az epilepsziás betegek gyógyszeres kezelése, és ennek kapcsán új elvárások fogalmazódtak meg. Az epilepsziák terápiájában elsődleges a gyógyszeres kezelés, s ez a betegek 60-70%-ánál hatékony. A viszonylag kedvező eredmények ellenére napjaink antiepileptikus terápiája sem nevezhető még optimálisnak.

1990 előtt csupán hat jelentős antiepileptikum állt a klinikusok rendelkezésére, míg ezt követően több mint tíz új szer került forgalomba. A régi antiepileptikumok előnye, hogy hosszú távú klinikai tapasztalatokkal rendelkezünk róluk, jól ismert a hatékonyságuk, és olcsók. Az első generációs szereknek – annak ellenére, hogy viszonylag hatékonynak tekinthetők – több hátrányos tulajdonságuk is van. Nem biztosítottak kellő hatékonyságot minden beteg részére, viszont a hosszú távú alkalmazás során számolni kellett krónikus mellékhatásokkal.

A szerző összefoglalja a legújabb ismereteket a régi és az új antiepileptikumok hatásosságáról, biztonságosságáról, valamint klinikai alkalmazásáról. A kezelés során a gyógyszerválasztás fő szempontjai: a tünetek szindromatológiai besorolása, a szer hatásossága és tolerálhatósága, illetve az egyéni betegszempontok. Az első generációs szerek közül a carbamazepin, az ethosuximid, a valproát és részben a clobazam, a clonazepam ma is széles körben használatosak (a benzodiazepinkészítmények csak az adjuváns kezelésben). A fenobarbiturát, a primidon, a phenytoin és a sulthiam alkalmazása – a mellékhatások, illetve a relatív hatástalanság miatt – jelentősen háttérbe szorult. Az új antiepileptikumok elsősorban West-szindróma, Lennox-Gastaut-szindróma és az idiopathiás generalizált epilepsziák kezelése során mutatnak nagyobb hatékonyságot. A gabapentin, a lamotrigin, a levetiracetam és az oxcarbazepin farmakokinetikája kedvező, alkalmazásuk biztonságos. A felbamate, a vigabatrin és a topiramate használata fokozott figyelmet igényel a mellékhatások miatt.

RECENT TRENDS IN THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF EPILEPSY

Over the last decades, drug therapy for epilepsy has changed substantially, which generated new expectations. The first-line therapy of epilepsies is pharmacological treatment, which is effective in 60 to 70% of patients. Despite this favourable result, even today's drug therapy cannot yet be considered optimal.

Prior to 1990, only six major antiepileptics were available for the clinicians, while since then more than ten new drugs have been introduced into the market. The older drugs have the advantage of long-term experience, known efficacy, and lower cost. These first generation drugs, while effective in patients with newly diagnosed epilepsy, share some unfavourable properties. They do not control many patients adequately, while with their long-term use chronic side effects develop.

The purpose of this paper is to summarize recent data on the efficacy, safety, and administration of the older and new antiepileptic drugs. The main factors to consider when choosing a drug for treatment include syndromatological classification of the disease, efficacy and tolerability of the drug, and individual patient considerations. Of the first generation antiepileptics, carbamazepine, valproate, ethosuximide, and to some extent the clobazam and clonazepam are still widely used (benzodiazepines only as adjunctive therapy). The use of phenobarbitals, primidone, phenytoin, and sulthiam has diminished because of their side effects and inadequate efficacy. New antiepileptics are more efficient primarily in the therapy of West syndrome, Lennox-Gastaut syndrome, and in idiopathic generalized epilepsies. The pharmacokinetic properties of gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, and oxcarbazepine are favourable, and their clinical use is safe. The use of felbamate, vigabatrin, and topiramate requires close attention because of their side effects.

**epilepszia, kezelés,
antiepileptikumok, irányelvek**

**epilepsy, treatment,
antiepileptic drugs, guidelines**

dr. Szupera Zoltán (levelezési cím/correspondence): Vas Megyei Markusovszky Lajos Általános, Rehabilitációs és Gyógyfürdő Kórház, Egyetemi Oktató Kórház;
Neurológiai Osztály/Department of Neurology, Markusovszky Hospital;
H-9700 Szombathely, Markusovszky u. 3. E-mail: szupera.zoltan@markusovszky.hu

Érkezett: 2007. március 26. Elfogadva: 2007. május 29.

Az epilepszia heterogén betegségek gyűjtőfogalma. A második leggyakoribb ideggyógyászati betegségcsoport, incidenciája 0,4–1,0‰ (1). Krónikus betegség, gyakran élethosszig tart, ezért a kumulatív incidenciája az életkor végére eléri a 3–5%-ot. A lakosság 0,5–0,6%-a érintett; Magyarországon 50–60 000 epilepsziás beteg él. A betegek 60–70%-a hatékonyan kezelhető gyógyszerrel. A farmakorezisztens esetek 10–15%-a műtéttel sikeresen gyógyítható (2). További kiegészítő lehetőségek a stimulációs eljárások (vagusideg-ingerlés, a mély agyi területek elektromos ingerlése), a ketogén diéta, valamint speciális kondicionáló eljárások alkalmazása.

Az epilepsziák kezelése sokat változott az elmúlt években. Az alap kutatások eredményei, a diagnosztikai módszerek fejlődése, új klasszifikációs rendszer kialakítása, a gyógyszerpiacon bekövetkező innovatív változások és a bizonyítékokon alapuló orvoslás elvei jelentősen átformálták napjaink terápiás gyakorlatát (3, 4). Ennek egyik legfontosabb eleme az, hogy ma már a hatékonyság és a biztonság egyenrangú szempontok a kezelésben. A közlemény az új irányelveket és szemléleti változásokat foglalja össze.

Antiepileptikumok

Az epilepsziák alapja az ingerületi, illetve a gátló folyamatok eltolódása az excitáció irányába. Emiatt kialakul egy kórosan fokozott szinkronizáció, amit az élettani

gátlómechanizmusok csak részben képesek ellensúlyozni (5). A kórfolyamat kialakulásáról – az epileptogenezisről – keveset tudunk. Az antiepileptikumok az epileptogenezis során kifejlődött kóros izgalmi állapotot csökkentik, ennek következtében gátolják a roham kialakulását (antikonvulzív hatás). A betegséget nem gyógyítják meg, illetve a kialakulását nem előzik meg, tehát nincs hatásuk az epileptogenezisre. Eb-

ből következik, hogy preventív céllal nem alkalmazhatók. Az antikonvulzív hatás valamely ioncsatorna (vagy csatornák) forgalmának közvetlen vagy közvetett befolyásolásával érvényesül (6). Az antiepileptikumok hatásmechanizmusa általában többféle (7), ennek alapján négy fő csoportba sorolhatók (1. táblázat):

1. a feszültségfüggő ioncsatornák befolyásolása;
2. a ligandfüggő ioncsatornák befolyásolása;
3. a neurotranszmitterek szintézisének, felszabadulásának és/vagy visszavételének a módosítása;
4. egyéb mechanizmusok.

Érdekes, hogy az epilepsziák többségében nincs kimutatható kapcsolat a hatékonyság és az antiepileptikumok hatásmechanizmusa között. Emiatt a kezelésben nem érvényesíthető a „racionális gyógyszerválasztás” elve (a gyógyszerválasztás nem a hatásmechanizmus alapján történik). Ez alól az absence rohamokkal járó szindrómák kivételek. Ismert, hogy az absence rohamok kialakulásában kulcsszerepet játszanak a tha-

lamus relay-sejtjeinek T-típusú Ca^{2+} -csatornái (8). Ezért a T-típusú Ca^{2+} -csatorna-gátlók szelektív absence elleni szerek. Az alapmechanizmusok ismeretének elsősorban a gyógyszerfejlesztésben van jelentősége.

Fontos annak az ismerete, hogy az antiepileptikumok egy része bizonyos epilepsziászindrómákban rohamokat vált ki. Klinikai szempontból az idiopathiás generalizált epilepsziák esetén előforduló inverz hatások a legfontosabbak. A GABAerg tulajdonságú szerek provokálják az absence, a myoclonosus és a generalizált tónusos-clonusos rohamokat ebben a formakörben, sőt, status epilepticushoz is vezethetnek. Ennek az az oka, hogy ezek az antiepileptikumok a reticularis gátlósejtek közvetítésével fokozzák a relay-sejtek szinkronizációját és ingerlékenységét (könnyebben aktiválódnak a T-típusú Ca^{2+} -csatornák) a thalamusban. Ez a thalamocorticalis kapcsolatokon keresztül felerősíti a már meglévő epilepsziás működészavart, és rohamot vált ki. Ez az inverz hatás a hatásmechanizmus ismeretével és az antiepileptikumok szindrómaspecifikus alkalmazásával kerülhető el. Az antiepileptikumok rohamprovokáló hatásait részletesen a 2. táblázat ismerteti.

A gyógyszerválasztás szempontjai

A gyógyszerválasztást az etiológia, a rohamforma, a betegség- és szindrómabesorolás, valamint a bizonyítékokon alapuló orvoslás alapelvei határozzák meg. Ezek a tényezők sok szállal kapcsolódnak egymáshoz, de eltérő súlyt képviselnek a terápiás stratégia kialakításában.

Etiológia

Az epilepsziák kóroka sokrétű. Idiopathiás (20–25%), illetve tüneti és kriptogén (75–80%) csoportokra oszthatók (9). Az idiopathiás formakör genetikai eredetű (mono- vagy poligénes). Az idegsejtek ingerlékenységét szabályozó ioncsatornák vagy receptorok hibás működése, illetve a jelátvivő anyagok vagy a sejt anyagcseréjében bekövetkező kóros változások idézik elő. Életkorfüggő a kezdetük, jellegzetes szindrómákat alkotnak, és általában kedvező a prognózisuk (10). A kezelés szempontjából ki kell emelni, hogy csak bizonyos antiepileptikumok hatékonyak. A nem megfelelő szer hatástalan lehet vagy rohamokat provokálhat. A tüneti és kriptogén formakörök lényegében azonos kategóriát képviselnek. Mindkét esetben veleszületett vagy szerzett strukturális károsodás felelős a kórkép kialakulásáért (a genetikai hajlam valószínűleg itt is szerepet játszik). Amennyiben a vizsgálatokkal meghatározható a kórok, akkor tüneti epilepsziáról beszélünk. Ha nem tárható fel, akkor kriptogén epilepsziáról (epilepszia rejtett kórokkal). A gyakoribb epileptogén laesiók: fejlődési rendellenességek, tumorok, stroke, traumák, infekciók (9). A tüneti/kriptogén epilepsziák prognózisa széles határok között változik. Az antiepilep-

Ma már
a hatékonyság
és a biztonság
egyenrangú
szempontok
a kezelésben.

1. TÁBLÁZAT

Az antiepileptikumok hatásmechanizmusai

Feszültségfüggő ioncsatorna	Ligandfüggő ioncsatorna	Neurotranszmitter-szintézis/-felszabadulás	Egyéb mechanizmusok
Na ⁺ -áram-gátlás: carbamazepin, felbamat, lamotrigin, oxcarbazepin, phenytoin, primidon, topiramát, valproát, zonisamid	GABA _A -Bz-Cl ⁻ -áram-serkentés: benzodiazepinek, fenobarbiturát	GABA-transzamináz enzim gátlása: vigabatrín	GABAerg hatás ismeretlen mechanizmussal: gabapentin, lamotrigin, topiramát, valproát
L-Ca ²⁺ -áram-gátlás: topiramát	GABA/Gly-receptor-modulátor: levetiracetam	GABA-transzporter enzim gátlása: tiagabín	GABAerg hatás szteroidreceptoron: adrenocorticotrop hormon
N-Ca ²⁺ -áram-gátlás: levetiracetam	GABA _B -Ca ²⁺ -áram-serkentés: carbamazepin, oxcarbazepin	szinaptikus vesiculumfehérje 2A: levetiracetam	karboanhidráz enzim gátlása: sulthiam, topiramát, zonisamid
P/Q-Ca ²⁺ -áram-gátlás: gabapentin, pregabalin	Glu-NMDA-Ca ²⁺ -áram-gátlás: felbamat		ismeretlen mechanizmus: immunglobulin, ketogén diéta, többszörösen telítetlen zsírsav
T-Ca ²⁺ -áram-gátlás: ethosuximid, zonisamid	Glu-AMPA/kainat-Na ⁺ -áram-gátlás: topiramát		
K ⁺ -áram-serkentés: retigabín			

AMPA: aminohidroxi-methylisozol proprionic sav, Bz: benzodiazepin, Gly: glicin, Glu: glutamát, GABA: gamma-aminovajsav, NMDA: N-methyl-d-aszpartat

tikum-választás nem az etiológiától függ. A kórok az egyéb kezelési stratégiák megválasztásánál fontos szempont (például epilepsziáműtét).

Rohamforma

Az epilepsziás roham az úgynevezett ictalis állapot klinikai megjelenése. A rohamformát az anatómiai lokalizáció és a patofiziológiai mechanizmus határozzák meg. A roham az epilepszia legmarkánsabb, de nem egyetlen tüneti megjelenése. A betegség súlyosságát a rohamgyakoriság határozza meg, de fontos tényező a roham jellege és erőssége is. Az egyszerűsített rohambesorolást a 3. táblázat tartalmazza (11). Az antiepileptikumok egy része szelektíven hat a különböző rohamtípusokra (12). Elsősorban az infantilis spasmusok, az absence rohamok, a myoclonusok, a drop attackok és a primer generalizált tónusos-clonusos rohamok esetén meghatározó a rohamforma a gyógyszerválasztásban (2. táblázat). Ki kell emelni, hogy az antiepileptikumoknak inverz (rohamprovokáló) hatásuk is lehet (13).

Epilepsziabetegség

Olyan önálló kór állapot, amit egyetlen biológiai tényező határoz meg. Az epilepsziák etiológiája heterogén, ezért sokféle epilepsziabetegség létezik (9). A betegségbesorolás akkor különösen fontos, ha az egyéb idegrendszeri (és más szervi) tüneteket is okoz (például fejlődési rendellenességek, neurometaboliás kórképek, stroke, tumorok stb.). Ezek a betegségek komplex kezelést igényelnek. Az etiológia önmagában nem meghatározó a gyógyszerválasztásban. Ez alól kivétel a sclerosis tuberosa: ennél a betegségnél a vigabatrín gátolja a leghatásosabban a rohamokat (14). A szelektív hatékonyság oka nem ismert.

Epilepsziaszindrómák

Az epilepsziaszindrómák a tünetek olyan jellegzetes együttállásai, amelyek egyedi (sajátos) epilepsziás kondíciót határoznak meg. A rohamforma, az EEG-eltérések, a társuló neurológiai és pszichopatológiai tünetek, illetve részben az etiológia alapján önálló szindrómákat

2. TÁBLÁZAT

Az antiepileptikumok rohamspecifikus hatása. Az antiepileptikumok szelektív rohamgátló és rohamprovokáló hatásai

Rohamtípus	Szelektív gátlószer	Rohamprovokáló szer
Infantilisspasmus	adrenocorticotrop hormon, benzodiazepinek, immunglobulin, vigabatrin	carbamazepin, oxcarbazepin
Absence rohamok	ethosuximid, lamotrigin, valproát, zonisamid	carbamazepin, gabapentin, oxcarbazepin, tiagabin, vigabatrin
Myoclonusos rohamok	clonazepam, levetiracetam, primidon, valproát	carbamazepin, lamotrigin (Dravet-szindrómában), oxcarbazepin, tiagabin, vigabatrin
Drop attack	felbamat	carbamazepin, oxcarbazepin, tiagabin, vigabatrin
Primer generalizált tónusos-clonusos roham	carbamazepin, levetiracetam, lamotrigin, topiramát, valproát, zonisamid	ethosuximid, tiagabin, vigabatrin

3. TÁBLÁZAT

Az epilepsziás rohamok típusai. A fő rohamformák egyszerűsített csoportosítása

Fokális rohamok:

- szimplex parciális,
- komplex parciális,
- parciális rohamok másodlagos generalizációval.

Generalizált rohamok:

- absence rohamok,
- myoclonusos rohamok,
- clonusos rohamok,
- tónusos rohamok,
- tónusvesztéses rohamok,
- tónusos-clonusos rohamok.

alkotnak. A gyógyszerválasztás alapja a szindrómátológiai besorolás, és iránymutató a várható prognózisról is (15). A klasszifikáció alapja a lokalizáció és az etiológia. Az osztályozási rendszert a Nemzetközi Epilepszia Liga 1985-ben dolgozta ki; bár több alkalommal módosította, ma már nehézkesen alkalmazható, és a közeljövőben várhatóan új osztályozási rendszer váltja fel (16). A 4. táblázat az epilepsziászindrómák fő csoportjait és a fontosabb formaköröket mutatja.

Bizonyítékokon alapuló orvoslás

Az ismert legjobb, megbízható tudományos eredményeken és a klinikai tapasztalaton alapuló gyógyítótevékenység képezi napjaink betegellátásának az alapját. A bizonyítékok ismerete három területen meghatározó az epilepsziás betegek gyógyszeres kezelésében (17):

– Az újonnan diagnosztizált betegeknél az első terápiás lépés (induló szer) megválasztása. Parciális epilepsziáknál a carbamazepin honosodott meg bázisszer-

ként hosszú évtizedek alatt. A közvetlen összehasonlító vizsgálatok azt igazolják, hogy ebben a formakörben nincs lényeges (statisztikailag szignifikáns) különbség sem a régi, sem az új antiepileptikumok hatékonysága között (18). Az idiopathiás generalizált epilepsziák eredményesen kezelhetők a megfelelően választott szerrel (részletesen később).

– Farmakorezisztencia esetén a kiegészítő szer („add on” alkalmazás) hatásossága. Idiopathiás generalizált epilepsziák esetén közvetlen összehasonlító vizsgálatok igazolják a lamotrigin, a levetiracetam, a topiramát és a zonisamid hatásosságát (19). Parciális epilepsziáknál a metaanalízisek azt mutatják, hogy a levetiracetam és a topiramát tendenciájelleggel (de nem szignifikánsan) hatásosabb, mint a gabapentin, a lamotrigin, az oxcarbazepin, a tiagabin és a zonisamid (20, 21).

– Az antiepileptikum tolerálhatósága és biztonságossága. A farmakorezisztens parciális epilepsziáknál végzett vizsgálatok metaanalízisei szerint a gabapentin, a lamotrigin és a levetiracetam esetén szignifikánsan kevesebb a mellékhatások miatti gyógyszerelhagyás, mint az oxcarbazepin, a tiagabin, a topiramát és a zonisamid alkalmazásánál (20, 21). A metaanalíziseknek természetesen léteznek korlátai. Nem közvetlen összehasonlításra alapulnak, és a statisztikailag szignifikáns eredmények nem tekinthetők minden esetben klinikailag is relevánsnak. Ezek figyelembevételével levonhatjuk azt a – klinikai tapasztalatok által is részben megerősített – következtetést, hogy a farmakorezisztens parciális epilepsziák kiegészítő kezelésében a legnagyobb hatékonyságot a levetiracetam és a topiramát biztosítják, míg legbiztonságosabban a gabapentin, a lamotrigin és a levetiracetam alkalmazhatók.

Antiepileptikum-generációk

Az epilepsziák kezelésének első hatásos szere az 1860-as években alkalmazott bróm volt. Ezt később számos új antiepileptikum követte. Az 1980-as évek végéig for-

galomba került szereket első generációs antiepileptikumoknak nevezik („régii antiepileptikumok”). Ezt követik a második generációs szerek („új antiepileptikumok”) Az 5. táblázat időrend alapján mutatja a forgalomba került fontosabb antiepileptikumokat.

Az első generációs szereket kezdetben szabadon és széles körben alkalmazták a betegek kezelésében. Több évtizedes tapasztalattal rendelkezünk velük, világosan meghatározhatók az indikációs területük, hatásosak és olcsók. Sajnos nem biztosítanak minden esetben kellő hatékonyságot. Gyakran okoznak mellékhatásokat, ez kedvezőtlen farmakokinetikai tulajdonságuk következménye (erős szérumszint-emelkedés, aktív metabolitok képződése, enziminduktor, -gátló hatás, krónikus toxikus mellékhatások) (22). Az első generációs szerek közül a carbamazepin, az ethosuximid, a valproát és részben a clobazam, illetve a clonazepam ma is széles körben használatos, napjaink terápiás gyakorlatának alapjait jelentik (a benzodiazepinészítmények csak az adjuváns kezelésben). A fenobarbiturát, a primidon, a phenytoin és a sulthiam alkalmazása jelentősen háttérbe szorult a mellékhatások és a relatív hatástalanság miatt (lényegében már történelmi jelentőségű szerek).

A második generációs antiepileptikumok többsége célzott fejlesztés eredménye, újfajta hatásmechanizmusuk van. Bizonyos epilepsziászindrómákban hatásosabbak, mint a régi szerek. Egy részüknek kedvező a farmakokinetikai tulajdonsága, és biztonságosabban alkalmazhatók (23). Hátrányuk, hogy drágák, valamint nem áll még rendelkezésre hosszú távú klinikai tapasztalat az alkalmazásukról. Az új antiepileptikumok elsősorban a West-szindrómában, a Lennox–Gastaut-szindrómában és az idiopathiás generalizált epilepsziákban szenvedők kezelésében mutatnak nagyobb hatékonyságot. Meg kell említeni, hogy a „hatékonyabb és biztonságosabb” kívánalmaknak nem felel meg minden második generációs szer. A gabapentin, a lamotrigin, a levetiracetam és részben az oxcarbazepin farmakokinetikája kedvező, alkalmazásuk biztonságos (20, 21). A felbamat, a vigabatrin és részben a topiramát alkalmazása fokozott figyelmet igényel a mellékhatások miatt (20, 21).

A gyógyszeres kezelés irányelvei

A gyógyszerválasztás az epilepsziászindróma ismeretén alapul. A kezelési stratégia csak megfelelő kivizsgálás után, a helyes diagnózis ismeretében biztosítja az elvárható hatékonyságot. A 6. táblázat a gyakoribb és fontosabb epilepsziászindrómák kezelésének elveit tartalmazza (24–28).

West-szindróma: Ritka, csecsemőkorban jelentkezik, jellegzetes rohamokkal (infantiliss spaszusok) és EEG-eltéréssel (hypsarrhythmia) jár. Az idiopathiás esetek prognózisa kedvező. A tüneti formák gyakran farmakorezisztensek, a későbbi életkorban átmennek más szindrómába, és e betegeknél gyakori a mentális károsodás. A kezelés legfontosabb szempontja a hatékonyság biztosítása, mert a tartósan fennmaradó hypsarr-

4. TÁBLÁZAT

Az epilepsziászindrómák osztályozása. Az epilepsziászindrómák nemzetközi osztályozásának fő csoportjai és a fontosabb formakörök

- I. Generalizált epilepsziák
1. *Idiopathiás formák életkorfüggő kezdettel:*
 - Neonatalis idiopathiás konvulziók.
 - Csecsemőkori benignus myoclonus epilepszia.
 - Kisgyermekkori absence epilepszia.
 - Serdülőkori absence epilepszia.
 - Juvenilis benignus myoclonus epilepszia.
 - Ébredési grand mal epilepszia.
 - Egyéb, generalizált tónusos-clonusos rohamokkal járó epilepsziák.
 2. *Tüneti vagy kriptogén generalizált, illetve másodlagosan generalizált epilepsziák:*
 - West-szindróma.
 - Lennox–Gastaut-szindróma.
 - Epilepszia myoclonosus astaticus rohamokkal.
 - Epilepszia, myoclonosus absence-okkal.
 - Korai myoclonosus encephalopathia.
 - Korai csecsemőkori encephalopathia.
- II. Parciális epilepsziák
1. *Idiopathiás parciális epilepsziák:*
 - Benignus gyermekkori epilepszia centrotemporális tüskékkel.
 - Benignus gyermekkori occipitalis epilepszia.
 - Egyéb benignus gyermekkori fokális epilepsziák.
 2. *Tüneti vagy kriptogén parciális epilepsziák:*
 - Frontális, temporális, parietális, occipitalis lebenyepilepsziák.
- III. Fokális és generalizált vonásokat egyaránt tartalmazó epilepsziák
1. Súlyos csecsemőkori myoclonus epilepszia.
 2. Epilepszia folyamatos tüskehullámmintával alvás alatt.
 3. Szerzett epilepsziás afázia (Landau–Kleffner-szindróma).
 4. Tüneti epilepsziák generalizált rohamokkal.

hythmia szellemi leépülést okoz. A GABAerg szerek szelektív hatékonyságúak ebben a formakörben, ennek pontos oka nem ismert. A leghatásosabb antiepileptikum a vigabatrin; a toxikus retinopathia kialakulásának kockázata ellenére az első választandó szer. Hatástalanság esetén adrenocorticotrop hormon (ACTH), illetve immunglobulin adása szükséges. További kiegészítő szer a valproát, a benzodiazepinek és a fenobarbiturát. Kedvezőek a kezdeti tapasztalatok a topiramát és a levetiracetam alkalmazásáról.

Lennox–Gastaut-szindróma: Ritka, gyermekkorban jelentkezik (van felnőttkori formája is); az egyik leghatásosabb kezelhető epilepsziatípus. Multietiologájú, többféle rohammal, gyakori status epilepticussal, jellegzetes EEG-eltérésekkel és mentális károsodással jár. Igen korán vagy már kezdetől politerápiát igényel. A bázisszer a valproát, a társuló rohamtípusoknak megfelelő szerrel kiegészítve (elsősorban a

5. TÁBLÁZAT

A jelentősebb antiepileptikumok és klinikai bevezetésük ideje

Elő generációs antiepileptikumok	Második generációs antiepileptikumok
1857 brómsó	1989 vigabatrin
1912 fenobarbiturát	1990 oxcarbazepin
1937 phenytoin	1991 lamotrigin
1952 primidon	1992 zonisamid
1958 ethosuximid	1993 felbamat
1963 sulthiam	1996 topiramat
1963 carbamazepin	1997 gabapentin
1963 clonazepam	1997 tiagabin
1970 valproát	1999 levetiracetam
1978 clobazam	2002 pregabalin

felbamat, a lamotrigin és a topiramat jön szóba, akár kombinációban is). Úgynevezett „tüskehullám-status epilepticus” esetén ACTH-t vagy immunglobulint kell alkalmazni.

Benignus gyermekkori epilepszia centrotemporális tüskékel (rolandikus epilepszia, BCTE), epilepszia folyamatos tüskehullám-mintával alvás alatt (ESES) és szerzett epilepsziás afázia (Landau–Kleffnerszindróma):

A BCTE viszonylag gyakori és jó prognózisú, a másik két szindróma ritka és változó a prognózisuk. Gyermekkorban jelentkeznek, közös jellemzőjük, hogy az epilepsziás rohamok ritkák (látszólag jóindulatú forma), de a nagyon aktív interictalis epilepsziás működészavar (perisylvian network) súlyos kognitív tüneteket okozhat (beszédzavar, memóriazavar), és gyakran ezek állnak előtérben (kognitív epilepsziák). A kezelés kétirányú: 1. Rohamgátló kezelés: valproát, felbamat, levetiracetam, sulthiam, carbamazepin (csak BCTE). 2. A kognitív tüneteket okozó interictalis epilepsziás működészavar kezelése: ethosuximid, clobazam, ACTH. Landau–Kleffnerszindrómában az idegsejtek közti horizontális kapcsolatokat megszakító, úgynevezett többszörös subpialis átmetzésre is szükség lehet (Morrell-

műtét).

Gyermekkori absence epilepszia (CAE), juvenilis benignus myoclonus epilepszia (JME) és ébredési grand mal epilepszia (GMA): Az idiopathiás generalizált epilepszia szindrómákhoz tartoznak. Gyakoriak, kezdetük életkorfüggő. Annak ellenére, hogy önálló szindrómák, sok közös jellemzőjük van (hasonló EEG-minta, idővel egymásba átalakulhatnak, nagyban átfedő terápia). A kezelés szempontjából kiemelendő, hogy az „antiepileptikum-függő” csoportba tartoznak (megfelelő kezelésre kiválóan reagálnak, de az antiepileptikum

nem hagyható el). Ez alól kivétel a gyermekkori absence epilepszia, ami a pubertás körül remisszióba kerül. Ezeknél a formáknál különösen fontos a megfelelő gyógyszerválasztás. A kezelésben alkalmazható szerekről a következőket kell tudni. 1. ethosuximid: gyermekkori absence epilepszia esetén egyenrangú a valproáttal a hatásosságot illetően (mindkét szer választható első lépésként). Jól tolerálható, biztonságos. Csak az absence esetén alkalmazható, mert provokálja a grand mal rohamokat. 2. Valproát: Az idiopathiás generalizált epilepsziák univerzális szere, minden formakörben hatásos, és első választható szer. A valproát-kezelés hátránya a gyakori mellékhatások jelentkezése (hízás, hajhullás, kézremegés, policisztás ovárium szindróma, szexuális diszfunkciók, és a többi antiepileptikumnál magasabb teratogén kockázat). Ezek a mellékhatások elsősorban a nőbetegeknél jelentősek (29). Ezért több nemzetközi szakmai irányelv a lamotrigint javasolja a valproát helyett elsőként választandó szernek fogamzóképes epilepsziás nőbetegeknél (30). Ez az elv egyre szélesebb körben elterjedt a gyakorlatban is. 3. Lamotrigin: A myoclonusos rohamok kivételével minden formakörben hatásos. Valproáttal együtt adva különösen hatékony (speciális farmakodinamikai interakció), ezért valproátrezisztencia esetén a valproát+lamotrigin biterápia a második lépés. Biztonságos, jól tolerálható és nem jelent fokozott teratogén kockázatot. Egyre inkább előtérbe kerül mint az idiopathiás generalizált epilepsziák első szere. 4. Topiramat: Elsősorban a kiegészítő kezelésben való alkalmazásáról vannak tapasztalataink. Minden formakörben alkalmazható, de a grand mal rohamokban a leghatásosabb. 5. Levetiracetam: Különösen hatékony myoclonusok esetén, de kedvező kezdeti tapasztalatok vannak absence és grand mal rohamokban is. Ideális farmakokinetikai tulajdonsággal rendelkezik, ezért jobban előtérbe kerülhet az alkalmazása. 6. Clonazepam: Elsősorban kiegészítő szer. Szelektíven gátolja a myoclonusokat. Abban az esetben adható monoterápiában, ha a betegnek csak myoclonusos rohamai vannak (ez ritka). 7. Carbamazepin: Csak a primer generalizált grand mal rohamokat gátolja (csak ébredési grand mal epilepszia esetén alkalmazható), minden más generalizált rohamformát provokál. Emiatt inkább kerülni kell a carbamazepint idiopathiás generalizált epilepsziákban.

Parciális epilepsziák: Az epilepsziák legnagyobb részét alkotják; bármely életkorban jelentkezhetnek, etiológiájuk változatos, prognózisuk széles határok között változik. Az ethosuximid kivételével valamennyi antiepileptikum hatásos (a benzodiazepinek csak kiegészítő kezelésben). A parciális epilepsziák bázisszere a carbamazepin. Az első generációs szerek közül jobb tolerálhatósága emeli ki. Több második generációs antiepileptikumnak kedvezőbb a farmakokinetikai tulajdonsága, mint a carbamazepinnek, ennek ellenére olcsó ára, és a több évtizedes tapasztalat miatt a parciális epilepsziáknál a carbamazepin az első választandó szer. Farmakorezisztencia esetén bármelyik antiepileptikum lehet a második szer. A gyógy-

Az antiepileptikumok egy része bizonyos epilepsziaszindrómákban rohamokat vált ki. Klinikai szempontból az idiopathiás generalizált epilepsziák esetén előforduló inverz hatások a legfontosabbak.

6. TÁBLÁZAT

A gyakoribb epilepsziászindrómák kezelésének irányelvei

Epilepsziászindróma	Első szer	Második szer	Egyéb szerek	Kerülendő szer
West-szindróma	vigabatrin ACTH	clobazam clonazepam topiramát valproát	IVIG levetiracetam nitrazepam	carbamazepin oxcarbazepin
Lennox–Gastaut-szindróma	valproát	<i>drop attack:</i> felbamat lamotrigin <i>tónusos roham:</i> topiramát <i>myoclonusok:</i> levetiracetam <i>atípusos absence:</i> ethosuximid felbamat <i>parciális roham:</i> carbamazepin oxcarbazepin	clobazam clonazepam <i>SW-status:</i> ACTH IVIG	tiagabin* vigabatrin benzodiazepinek (SW status epilepticus esetén)
Benignus gyermekkori epilepszia centrotemporális tüskékkel	carbamazepin	lamotrigin levetiracetam oxcarbazepin valproát topiramát	sulthiam	
Epilepszia folyamatos tüskehullám-mintával alvás alatt, szerzett epilepsziás afázia	lamotrigin valproát	levetiracetam topiramát	<i>kognitív tünetek:</i> clobazam clonazepam ethosuximid ACTH	carbamazepin oxcarbazepin tiagabin* vigabatrin
Kisgyermekkori absence epilepszia	ethosuximid valproát	lamotrigin levetiracetam topiramát	zonisamid*	carbamazepin oxcarbazepin phenytoin tiagabin* vigabatrin
Juvenilis benignus myoclonus epilepszia	valproát	lamotrigin levetiracetam topiramát	clonazepam clobazam primidon zonisamid*	carbamazepin oxcarbazepin phenytoin tiagabin* vigabatrin
Ébredési grand mal epilepszia	lamotrigin valproát	levetiracetam topiramát	carbamazepin primidon oxcarbazepin zonisamid*	ethosuximid tiagabin* vigabatrin
Parciális epilepsziák	carbamazepin	gabapentin lamotrigin levetiracetam oxcarbazepin topiramát valproát	clobazam (csak adjuváns) felbamat phenytoin pregabalin* tiagabin* vigabatrin zonisamid*	ethosuximid

ACTH: adrenocorticotrop hormon, IVIG: intravénás immunglobulin, SW: tüske-bullám.
*Epilepsziaindikációban jelenleg nem alkalmazható kiemelt támogatással Magyarországon.

szert a szindróma szubspecialitása és az egyéni betegszempontok alapján választjuk. Emellett előtérbe helyezhetők azok a relatív terápiás előnyök, amelye-

ket az egyes szerek farmakokinetikai, farmakodinamikai tulajdonságai biztosítanak (31). Ezeket foglalja össze a 7. táblázat.

7. TÁBLÁZAT

Az antiepileptikumok alkalmazásának speciális szempontjai

	Relatív terápiás előnyök	Jellegzetes mellékhatások
Benzodiazepinek	fóbiával és szorongással járó kórképek	fáradékonyosság, fokozott nyáltermelés, megvonási tünetek, tolerancia
Carbamazepin	bipoláris betegségek, diabetes insipidus, neuropathiák	enyhe hízás, hyponatraemia, leukocytopenia, rash, szédülés, szexuális diszfunkció, szívritmuszavar
Ethosuximid	nincs	fogyás, fejfájás, gyomorfájdalom
Felbamat	nincs	aplasticus anaemia és toxikus hepatopathia (elsősorban hematológiai betegeknel), fogyás
Fenobarbiturát	insomniák (ma már nem alkalmazható ebben az indikációban)	Dupuytren-kontraktúra, kumulálódik, megvonásos rohamok, szedatív hatás
Gabapentin	neuropathiák	enyhe hízás, fáradékonyosság, perifériás oedema
Lamotrigin	bipoláris kórképek, hangulatzavarok, migrén, neuropathiák	hiperaktivitás (mentálisan retardált gyerekeknel), rash, szédülés
Levetiracetam	myoclonusok minden formája	álmosság, magatartászavar (elsősorban fogyatékos gyermekeknel), thrombocytopenia
Oxcarbazepin	neuropathiák	hyponatraemia, rash, szédülés
Phenytoin	hypoglykaemiával járó kórképek (ritkán alkalmazzák)	cerebellaris atrophia, gingiva hyperplasia, hirsutismus, polyneuropathia, osteoporosis
Pregabalin*	hangulatzavarok, neuropathiák	fáradékonyosság
Topiramát	bipoláris betegségek, bulimia, essentialis tremor, migrén, neuropathiák	fogyás, beszéd- és memóriazavar, ocularis szindróma, pszichotikus tünetek, vesekő, végtagszibbadás
Valproát	hangulatzavarok, migrén	hajhullás, hepatopathia, hízás, hyperammonaemia, policisztás ovárium szindróma, szexuális diszfunkció, tremor
Vigabatrin	nincs	hízás, pszichotikus dekompenzáció, toxikus retinopathia (irreverzibilis látótérszűküllet)

A relatív terápiás előny azt jelenti, hogy az antiepileptikum az epilepszián túlmutató, egyéb kedvező hatással is rendelkezik. Az antiepileptikumok csak a gyógyszer-alkalmazási előiratban foglaltaknak megfelelően alkalmazhatók nem epilepsziaindikációban.

**Jelenleg csak diabetikus polineuropathia esetén alkalmazható kiemelt támogatással Magyarországon.*

A kezelés hatékonysága és az epilepsziák prognózisa

A gyógyszeres kezelés célja a teljes rohammentesség. A hatásosságot elsősorban (de nem kizárólag) a rohamszám változása mutatja. Ez jelenthet rohammentességet (remisszió) vagy a rohamok számának csökkenését. A gyógyszer-hatékonysági vizsgálatokban az 50% vagy azt meghaladó rohamszámcsökkenést tekintik statisztikailag szignifikánsnak (ekkor hatásos a szer). A betegek szempontjából ez nem jelent mindig klinikailag is elfogadható javulást. Ezért külön értékeli a 75%-os és 90%-os rohamredukciót, valamint a rohammentességet. A farmakorezisztencia azt jelenti, hogy a megfelelő antikonvulzív kezelés mellett nem érhető el megfelelő rohamkontroll (rohammentesség vagy közel rohammentesség). Számokkal nem határozható meg pontosan, elsősorban fokozati különbséget jelent. A kezelést monoterápiával kell kezdeni. Az első szer ha-

tástalansága esetén következő lépésként egy másik szer monoterápiás alkalmazása jöhet szóba, vagy az első szer kiegészítése egy második gyógyszerrel; a két alternatíva azonos értékű a hatásosság tekintetében. Bnignus formakör esetén gyakrabban alkalmaznak második lépésként is monoterápiát. Farmakorezisztens formakörökben korai biterápia (vagy politerápia) szükséges. Figyelemre méltó az a statisztikai adat, amely szerint azokban az esetekben, ahol teljes remisszió érhető el gyógyszeres kezeléssel, 75%-ban már hatásos az elsőként alkalmazott antiepileptikum, 20% igényel második szert vagy biterápiát, és csupán 5%-ban biztosítanak rohammentességet a további szerek (32). Ez azt jelenti, hogy ha két, megfelelően megválasztott szerrel nem érhető el remisszió, akkor már nagyon kicsi az esély arra, hogy újabb szerek eredményesek legyenek. (Felesleges „végigpróbálni” az összes antiepileptikumot a betegnél.) Ilyen esetben a további gyógyszeres próbálkozások helyett meg kell vizsgálni az epilepsziaműtét lehetőségét (2).

Prognosztikai szempontból az epilepsziák négy csoportba sorolhatók (33):

– Kiváló prognózis (25%): kevés roham, spontán remisszió, antiepileptikum adása nem szükséges minden esetben.

– Jó prognózis (35%): kezeléssel remisszióba kerül a betegség, és idővel elhagyható a gyógyszer.

– Antiepileptikum-függő prognózis (20%): az antikonvulzív kezelés tartós rohammentességet eredményez, de nem hagyható el a gyógyszer (élethosszig tartó kezelés szükséges).

– Rossz prognózis (20%): nem érhető el remisszió, és a gyógyszeres kezelés „csak” palliatív értékű. Ennél a csoportnál jön szóba megfelelő feltételek esetén a műtéti kezelés.

A szakmai irányelvek érvényesülése Magyarországon

A szakmai irányelvek az adott klinikai állapot ellátására vonatkozó, a kiadás időpontjában rendelkezésre álló tudományos és szakmai szempontok mérlegelésén ala-

puló ajánlások. Kialakításukban meghatározók a klinikai tapasztalat, az evidenciák és a költséghatékonysági tényezők. Az epilepsziák kezelésének irányelvei folyamatosan változnak. A Magyar Epilepszia Liga szakmai ajánlása a nemzetközi irányelveken alapul, de egyes rész-kérdésekben eltér tőle. Ennek két oka van:

– A Magyarországon forgalomban lévő második generációs antiepileptikumok egy része még nincsen a teljes indikációs területen törzskönyveztve.

– Jelenleg Magyarországon az antiepileptikumok rendelkezésére és támogatását meghatározó jogszabályok csak részben harmonizálnak a szakmai irányelvekkel. Kiemelt szempontnak tekintik a költségtényezőket. Az olcsó, de sok szempontból korszerűtlen első generációs szereket jobban preferálják, mint a drágább, de korszerűbb új antiepileptikumokat.

Fentiek miatt jelenleg csak kompromisszumokkal valósíthatók meg a korszerű terápiás elvek hazánkban.

Az olcsó, de sok szempontból korszerűtlen első generációs szereket jobban preferálják, mint a drágább, de korszerűbb új antiepileptikumokat.

IRODALOM

- Hauser WA. Recent development in the epidemiology of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1995;162:17-21.
- Halász P, Vajda J, Cziráj S. Az epilepszia műtéti kezelése. *Clin Neurosci/Idegy Szle* 2004;57:189-205.
- Halász P. Az epilepszia korszerű gyógyszeres kezelése. *LAM* 1995;5:104-16.
- Szupera Z. Az epilepszia gyógyszeres kezelése. *Clin Neurosci/Idegy Szle* 2004;57:147-58.
- Schwartzkroin PA. Origins of the epileptic state. *Epilepsia* 1997;38:853-8.
- Czapinski P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr Top Med Chem* 2005;5:3-14.
- Michael AR, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Neuroscience* 2004;5:553-64.
- Kostopoulos GK. Involvement of the thalamocortical system in epileptic loss of consciousness. *Epilepsia* 2001;42:13-9.
- Edwards JC. Seizure types, epilepsy syndromes, etiology, and diagnosis. *CNS Spectr* 2001;9:750-5.
- Duron RM, Medina MT, Martinez-Juarez IE, Bailey JN, Perez-Gosiengfiao KT, Ramos-Ramirez R, et al. Seizures of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46:34-7.
- Commission of Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
- Schmidt D, Elger C, Holmes GL. Pharmacological overtreatment in epilepsy: mechanisms and management. *Epilepsy Res* 2002;52:3-14.
- Greenwood RS. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2000;41:42-52.
- Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 2001;23:649-53.
- Panayiotopoulos CP. Importance of specifying the type of epilepsy. *Lancet* 1999;354:2002-3.
- Core Group of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006;47:1558.
- Privitera M. Evidence-based medicine and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1999;40:47-56.
- Vazquez B. Monotherapy in epilepsy. Role of the newer antiepileptic drugs. *Arch Neurol* 2004;61:1361-5.
- Bergey GK. Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005;46:161-8.
- Otoul C, Arrigo C, Rijckevorsel K, French JA. Meta-analysis and indirect comparison of levetiracetam with other second-generation antiepileptic drugs in partial epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:72-8.
- Zaccara G, Messoni A, Cincotta M, Burchini G. Comparison of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs: what can we learn from long-term studies? *Acta Neurol Scand* 2006;114:157-68.
- French JA, Gidal BE. Antiepileptic drug interactions. *Epilepsia* 2000;41:30-6.
- Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurology* 2004;3:618-21.
- Ben-Menachem E, Scheepers R, Stodieck S. Epilepsy: from consensus to daily practice. *Acta Neurol Scand* 2003;108:5-15.
- Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure. *Neurology* 2003;60:166-75.
- French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Brownw T, Harden CI, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy. *Neurology* 2004;62:1252-60.
- French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Brownw T, Harden CI, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy. *Neurology* 2004;62:1262-73.
- Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion 2005. *Epilepsy&Behavior* 2005;7:1-64.
- Jernei J, Juhos V, Szupera Z. Az epilepsziás nő. Budapest: Meddiszter Könyvtár; 2005.
- Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:117-24.
- Schachter SC. Antiepileptic drug therapy: general treatment principles and application for special patient populations. *Epilepsia* 1999;40:520-5.
- Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001;42:1255-60.
- Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Shorvon SD. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia* 1997;38:31-46.