

Epilepsia käsitusjuhend

Sulev Haldre¹, Valentin Sander², Tiina Talvik³, Anneli Beilmann^{1,4}, Andres Nurmiste⁵, Anu Sööt³, Andre Õun¹, Matt Mägi¹ – ¹TÜ närvikliinik, ²Tallinna Lastehaigla, ³TÜ lastekliinik, ⁴TÜK lastekliinik, ⁵Tallinna Diagnostikakeskus

epilepsia, diagnostika, ravi, käsitusjuhend

Käsitusjuhend toetub nõuete esitamisel teaduskirjanduses esitatud üldistele ravisoovitustele ja uurimismeetoditele ning vastavatele standarditele. Käsitusjuhend on koostatud selleks, et tagada tõendus põhisele meditsiinile ja heale kliinilisele tavale vastav epilepsiahaigete uurimine ja ravi Eestis. Käsitusjuhend ei ole kõikehõlmav epilepsia käsiraamat ja selle eesmärk ei ole detailselt käsitleda epilepsia erinevaid valdkondi.

Epilepsiahaigete diagnoosimine – sümptomite hindamine, mitteepileptiliste hoogude diferentseerimine, tervikliku uuringuplaani koostamine (neuroloogiline, somaatiline ning psüühiline staatus, EEG, MRT ja KT), epileptiliste hoogude tüübi ja epileptilise sündroomi diagnoos ning samuti raviplaani koostamine ja vajadusel muutmine – on neuroloogi või lasteneuroloogi pädevusalas. Uuringuid korraldab ja ravi määrab neuroloog või lasteneuroloog arvestab konkreetse epilepsiahaige epileptilist sündroomi, kaasnevaid haigusi jne ning lähtub tõendus põhisele meditsiini pakutavatest ravivõimalustest. Soovitatakse on probleemsemad juhud koondada suuremat kogemust omavatesse keskustesse.

Epilepsia ravi eesmärk on epilepsiaga isiku prima võimaliku elukvaliteedi tagamine. Selleks tuleb epileptilisi hoogusid ravida tõhusalt, seejuures peab vältima talumatuid ravist tingitud kõrvalnähtusid. Hoogude püsimisel tuleb otsida nende võimalikku põhjust. Vajadusel tuleb kasutada raviks sobivamat preparaati või preparaatide kombinatsiooni. Optimaalne ravi tuleb saavutada võimalikult lühikese perioodi jooksul.

Mõisted ja klassifikatsioon

- **Epileptiline hoog** on paroksüsmaalne, stereotüüpne 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.

- **Epileptiline sündroom** on eest sõltuva algusega, kindla hootüübi, EEG leiu, põhjuse ja lisapuuetega (või ilma) epilepsia.

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

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

- **Epileptiline staatus** on olukord, mida iseloomustavad korduvad või kestvad epileptilised hood. Hoogude vahel ei toimu täielikku neuroloogiliste funktsioonide taastumist, epileptiline aktiivsus kestab vähemalt 30 minutit.

Epidemioloogia

Epilepsia on üks sagedamini esinevaid neuroloogilisi haigusi, mille esmashaigestumus on suurem lapse- ja vanurieas.

Haigestumine. Eestis tehtud uuringute põhjal esineb 0...18aastaste laste seas aastas 45 uut juhtu ning alla 4 aasta vanuste seas 75 uut juhtu 100 000 lapse kohta (1). Levimusmäär on lapseas (8...18aastastel) 3,6 juhtu 1000 lapse kohta (2). Täiskasvanute hulgas on epilepsia esmashaigestumus 38,5 juhtu 100 000 inimese kohta aastas ja aktiivse epilepsia levimus 5,2

juhtu 1000 inimese kohta (3). Epilepsia esmas- haigestumus suureneb vanemas eas (>60 aasta vanustel), ulatudes kuni 134 juhuni 100 000 inimese kohta aastas.

Seega on Eestis hinnanguliselt umbes 7000...9000 aktiivse epilepsiaiga isikut. Sarnased epidemio- loogilised näitajad on leitud ka arenenud riikides. Eluaegne levimus on umbes 5%, s.t keskmiselt ühel inimesel 20st esineb mingil eluperioodil epilepsia.

Suremus. Epilepsiahaigete suremus on 2–3 korda suurem kui üldiselt rahvastikus. Ühel kolmandikul epilepsiahaigetest on surma põhjus otseselt seotud epilepsiaga. Võib tekkida äkksurm, seda eriti kontrollimatute generaliseerunud toonilis-klooniliste hoogudega haigetel. Sellise epilepsia komplikatsiooni tõenäosus on 1,3...9,3 juhtu 1000 patsiendi kohta.

Etioloogia

Epilepsiad ja epileptilised hood jagunevad vastavalt tekkefaktoritele kolme suurde rühma (4):

1. Idiopaatilised epilepsiad – epilepsiad, mille tekke aluseks võivad olla pärilikud ionkanali või virgatsainete ja retseptorite talitluse häired. Põhjuseks ei ole elu jooksul läbi tehtud ajukahjustus.

2. Sümptomaatilised epilepsiad – epilepsiad, mis on seostatavad mis tahes tüüpi peaaajukahjustuse või kesknärvisüsteemihaigusega. Siin peab silmas pidama, et epilepsia tekib sageli geneetiliste tegurite ja aju kortikaalse kahjustuse omavahelises kombinatsioonis. Erinevas eas on epilepsia põhjused erinevad.

- Vastsündinuiga: aju hüpoksia, hemorraagia, peaaaju arenguanomaaliad, infektsioonid, aine- vahetuse häired.

- Väikelapseiga: kortikaalsed düsplaasiad, tserebraalparalüüs, neuroinfektsioonid, neuro- degeneratiivsed haigused.

- Vanemad lapsed ja noorukid: temporaalne mesiaalne skleroos, kortikaalsed düsplaasiad, neurodegeneratiivsed haigused, traumad, ajukasvajad.

- Täiskasvanud: traumad, ajutuumorid, peaaaju vaskulaarsed haigused, alkohol ja narkootikumid.

- Vanem iga: peaaaju vaskulaarsed haigused, tuumorid, traumad, degeneratiivsed haigused.

3. Krüptogeensed epilepsiad – epilepsiad, mille etioloogia ei ole selge, kuid mis tõenäoliselt on seotud peaaaju orgaanilise kahjustusega. Vaatamata tänapäevaste uurimismetodite kasutamisele jääb epilepsia põhjus selgusetuks kuni 50%-l haigetest. Eestis tehtud lapseea levimusuuringu alusel on 50–60%-l haigetest tegu krüptogeense epilepsiaga, 40–50%-l haigetest võib epilepsia põhjuseks olla eelnev orgaaniline ajukahjustus: lapseeas sagedamini perinataalne ajukahjustus, kortikaalsed düsplaasiad, neuroinfektsioonid, ajutraumad, progresseeruvad entsefalopaatiaid. 15–25%-l leitakse pärilik eelsoodumus (2).

Diagnoos

Hoo tüüpide ja sündroomide diagnoosimisel tuleb lähtuda ILAE (International League Against Epilepsy, Rahvusvaheline Epilepsiaavastane Liiga) aktsepteeritud ja publitseeritud kriteeriumitest (5).

Hoogude tüübid. Hoogude klassifitseerimisel tuleb arvestada hoopuhuseid objektiivseid või subjektiivseid sümptomeid. Erinevate hoogude korrektseks eristamiseks on vajalik täpne anamnees, hoo kirjeldus, põhjalik neuroloogiline läbivaatus, EEG (elektroentsefalograafia) ja vastavalt vajadusele pildidiagnostika. Epileptiliste hoogude klassifitseerimise aluseks on ILAE perioodiliselt uuendatav klassifikatsioon, mille lihtsustatud variant on esitatud alljärgnevalt.

Epileptiliste hoogude rahvusvaheline klassifikatsioon (lühendatud)

1. Partsiaalsed (fokaalsed) hood

1.1. Lihtsad partsiaalsed hood (teadvus ei ole häiritud)

1.2. Kompleksed partsiaalsed hood (teadvus on häiritud)

1.3. Partsiaalsed hood, mis arenevad sekundaarselt generaliseerunud hoogudeks

2. Generaliseerunud hood

2.1. Absaansid (pr *absence*)

2.1.1. Tüüpilised

2.1.2. Ebatüüpilised

2.2. Müokloonilised hood

- 2.3. Kloonilised hood
- 2.4. Toonilised hood
- 2.5. Toonilis-kloonilised hood
- 2.6. Atoonilised hood
- 3. Mitteklassifitseeritavad hood

Epileptilised hood, mis ei vasta ühelegi eeltoodud vormi kirjeldusele.

Epileptiliste sündroomide klassifikatsioon.

Sündroomi määramisel arvestatakse vanust, anamneesi, kliinilist leidu ning neurofüsioloogilise ja neuroradioloogilise uuringu tulemusi (4).

Epilepsiate ja epileptiliste sündroomide rahvusvaheline klassifikatsioon (lühendatud)

1. Lokalisatsiooniga seotud epilepsiad ja epileptilised sündroomid
 - 1.1. Idiopaatilised (avaldumisega teatud vanuses), nt healoomuline lapseea epilepsia tsentrotemporaalsete *spike*'idega
 - 1.2. Sümptomaatilised (nt temporaalsagara epilepsia)
 - 1.3. Krüptogeensed
2. Generaliseerunud epilepsiad ja epileptilised sündroomid
 - 2.1. Idiopaatilised (avaldumisega teatud vanuses), nt lapseea epilepsia tüüpiliste absaansidega
 - 2.2. Krüptogeensed või sümptomaatilised, nt Lennox-Gastaut' sündroom
 - 2.3. Sümptomaatilised, nt varane müoklooniline entsefalopaatia
3. Epilepsiad ja epileptilised sündroomid, mis on määramata kui fokaalsed või generaliseerunud
 - 3.1. Nii generaliseerunud kui fokaalsed hood, nt neonataalsed krambid
 - 3.2. Teadmata, kas generaliseerunud või fokaalne hoog, nt paljud uneaegsete hoogudega juhud
4. Spetsiaalsed sündroomid, nt febrilised krambid

Elektroneurofüsioloogia

Aju bioelektrilise aktiivsuse uuringud on epileptiliste sündroomide diagnoosimiseks asendamatud.

EEG. Normaalse EEG ja erinevate patoloogiliste EEG elementide iseloomustamiseks on vajalik

põhifooni samaaegne registreerimine vähemalt 12 kanaliga mitte vähem kui 20 minuti jooksul. Lisaks sellele kasutatakse epileptiliste avalduste esiletoomiseks fotostimulatsiooni, hüperventilatsiooni, une deprivatsiooni, registreerimist une ajal jne.

Pikaajaline monitoorimine tähendab kestva EEG ja kliiniliste avalduste jälgimist paroksüsmaalsete ajutegevuse häirete hindamiseks. See on vajalik diferentsiaaldiagnostiliste probleemide lahendamiseks ja kirurgilise ravi hindamiseks. Võimalik on kasutada pikaajalist EEG registreerimist, EEG telemeetriat ja videojälgimist.

Pildiagnostika

Pildiagnostiliste meetodite kasutamine on vajalik epilepsia põhjuste selgitamiseks (6–8).

Magnetresonantstomograafia (MRT) on epilepsiahaige uurimisel valikmeetodiks. MRT abil on võimalik avastada muutusi ajukoos, hinnata hipokampuse skleroosi, kortikaalset düsgeneesi jne. Vajadusel tuleb kasutada uuringul õhukesi lõike, obligatoorsed on nii koronaarsed kui aksiaalsed lõiked. Rutiinselt tuleb uuring teha nii T1 kui T2 režiimis, üksikutel juhtumitel on võimalik kasutada täiendavaid meetodeid (FLAIR), uuringut kontrastaine kasutamisega jne.

Kompuutertomograafia (KT). KT sobib kasutamiseks eelkõige esmaabi korral, näiteks intrakraniaalse ekspansiooni kahtlusel. Teatud olukordades on KT näidustatud ka tavapärase konsultatsiooni korral.

Pildiagnostika tegemine on näidustatud kõigil sümptomaatilise ja krüptogeense epilepsia juhtude esmasel diagnoosimisel, refraktaarse epilepsia väljakujunemisel või muude sümptomite ilmnemisel, mis võivad viidata progresseeruvale koljusisesele patoloogiale.

Laboratoorsed meetodid

Mis tahes kliinilised ja biokeemilised analüüsid võivad olla vajalikud ja määratakse situatsioonist lähtuvalt. Analüüsid on näidustatud patsiendi ravi korraldamisel ja esinevate kõrvalnähtude hindamisel. Antikonvulsantide monitoorimine on

Tabel 1. Vana põlvkonna antikonvulsantide efektiivsus erinevate hootüüpide korral

Preparaat	Partsiaalsed hood	Sekundaarselt generaliseerunud hood	Toonilis-kloonilised hood	Absaansid	Müokloonilised hood
Karbamasepiin	+	+	+	-	-
Etosuksimiid	0	0	0	+	0
Fenobarbitaal	+	+	+	0	?+
Fenütoiin	+	+	+	-	-
Primidoon	+	+	+	0	?
Na-valproaat	+	+	+	+	+

+ tõestatud efektiivsus, ?+ võimalik efektiivsus, 0 ei ole efektiivne, - ägestab hoogusid, ? ei ole teada

vajalik ja võimalik mitmes Tallinna ning Tartu laboris. Antikonvulsantide plasmakontsentratsiooni määramine on vajalik peamiselt halvasti kontrollitud epilepsiahoogude korral; polüteraapia korral, kui on eeldatavad ravimite omavahelised koostoimed; kahtluse korral, et ravirežiimist ei peeta kinni ja nn erisituatsioonides nagu rasedus, neeru või maksapuudulikkus jms (9).

Ravi

Epileptiline hoog on enamasti isemööduv. Puuduliku anamneesi korral tuleb haige vajadusel hospitaliseerida. Kohest ravi vajavad epilepsiahood, mis kestavad üle viie minuti, seeriana kulgevad krambihood ja epileptiline staatus. **Epileptiline staatus on hospitaliseerimise absoluutseks näidustuseks.**

Tegevus prolungeeritud krampide ja epileptilise staatus korral. Haige tuleb viia eemale võimaliku ohu piirkonnast, vältida aspiratsiooni teket, püüda tagada kudede normaalne oksügenisatsioon ja vajadusel ravida hüpertermiat. Valikravimiks krambihoo kupeerimiseks on diasepaam, mida süstitakse aeglaselt veeni või manustatakse lahusena rektaalselt 0,4 mg/kg. Kui hoog jääb püsima, on vajalik III astme intensiivravi.

Epilepsia medikamentoosne ravi

Otsuse tegemisel ravi alustamise kohta konkreetsel patsiendil arvestatakse esinenud hoogude arvu, hoogude esinemise asjaolusid, provotseerivate tegurite puudumist või esinemist, hoogude tüüpi ning raskust. Hinnatakse seda, kas seoses hoogudega esines neuroloogilisi, psühhiaatrilisi või sotsiaalseid probleeme.

Esimese generaliseerunud toonilis-kloonilise hoo järel on soovitatav, aga mitte kohustuslik alustada antikonvulsantravi, kui esinevad anamnestilised või kliinilised hoogude kordumise suurenenud tõenäosust kinnitavad asjaolud (epilepsia õel-vennal, sümptomaatiline põhjus, epileptilised avaldused EEGs, neuroloogiline koldeleid).

ILAE kinnitatud diagnostiliste kriteeriumite alusel kinnitab teine provotseerimata epileptiline hoog epilepsia diagnoosi. Korduvate generaliseerunud toonilis-klooniliste hoogude korral on soovitatav määrata antikonvulsantravi, teiste hootüüpide puhul võib raviküsimus olla arutelu objektiks.

Antikonvulsandid valitakse vastavalt hoo tüübile, tuginedes kliiniliste uuringutega tõestatud efektiivsusele (vt tabel 1).

Kliiniliste uuringutega pole tõestatud karbamasepiini, fenobarbitaali, primidooni, fenütoiini ja valproaadi efektiivsuse olulist erinevust partsiaalsete ning toonilis-klooniliste hoogude ravis. Oluline on arvestada preparaate valides kroonilisel kasutamisel tekkivaid võimalikke ägedaid kõrvalnähte. Seetõttu on otstarbekas esmase valikuna partsiaalsete hoogude raviks kasutada karbamasepiini või valproaati ning generaliseerunud hoogude raviks valproaati. Fenobarbitaal on esmase valiku ravimiks neonataalsete krampide korral. Fenobarbitaali ja primidooni kasutamine esimese valiku preparaadina muudes olukordades ei ole üldiselt soovitatav.

Kui patsiendil tekib preparaadi manustamisega seoses raske allergiline reaktsioon, tuleb preparaati kiiresti vahetada.

Antikonvulsandi annust titreeritakse järk-järgult, alustades väikesest algannusest ja suurendades seda

Tabel 2. Ravimite annused ja plasmakontsentratsioonid (11, 12)

Preparaat	Keskmine päevane säilitusannus		Tavaliselt efektiivne plasmakontsentratsioon mg/l
	mg	Täiskasvanud mg/kg	
Karbamasepiin	600–1200	5–15	4–12
Valproaat	750–1000 (monoteraapia) 1,5–3,0 g (polüteraapia)	15–25 (monoteraapia) 30–60 (polüteraapia)	15–30 15–20 (monoteraapia) 30–100 (polüteraapia)
Fenütoiin	300–400	4–6	6–8
Primidoon	750 mg–1,5 g	8–16	10–25
Klonasepaam	2–6	0,1–0,2	0,1–0,2
Etosuksimiid	500 mg–2,0g	15–40	0,02–0,08
Fenobarbitaal	120–250	2–3	15–40
Lamotrigiin*	200–400		4–20
	100–200 koos valproaadiga		
Topiramaat*	200–400		20–50

*Lamotrigiini ja topiramaadi keskmised säilitusannused on esitatud Pharmaca Estica järgi.

kuni soovitud raviefekti saavutamiseni. Annusest sõltuvate kõrvaltoimete ilmnemisel ja ebaefektiivse ravi korral tuleb preparaat järk-järgult vahetada välja teise preparaadi vastu. Kui hood püsivad ka pärast teise preparaadi kasutamist monoteraapiana, tuleb lisada teine ravim, mitteüllaldase efekti korral minna üle polüteraapiale või vajadusel uurida kirurgilise ravi võimalust/vajadust.

Diagnoositud epilepsiaga patsientidest saab 60% hoovabaks esimese valiku (47%), teise valiku (13%) või kolmanda valiku (1%) monoteraapia preparaadiga. Seejuures 80% hoovabatest patsientidest võtavad ravimit suhteliselt väikeses annuses (10).

Antikonvulsantide keskmised säilitusannused ning soovituslikud plasmakontsentratsioonid on esitatud tabelis 2.

Kombinatsioonravi ehk polüteraapia kasutamine eeldab preparaatide farmakoloogia, eriti toimemehhanismide ja eliminatsiooni head tundmist. Teoreetiliselt võib hoogude ärahoidmisel olla kasulik kombineerida erineva toime-mehhanismiga preparaate või analoogselt toimivaid ravimeid. Erinevat tüüpi hoogude korral tuleks valida erinevate omadustega preparaadid, ühte tüüpi hoogude raviks võib olla soodne mõjutada sama ioonkanalit või virgats-ainesüsteemi lähedaste preparaatidega.

Uue põlvkonna antikonvulsandid

Ravi efektiivsuse parandamiseks ning kõrvalnähtude vähendamiseks on välja töötatud ja kliinilise kasutusse võetud nn uue põlvkonna preparaadid. Preparaatide efektiivsus erinevate hootüüpide korral on esitatud tabelis 3. Kliinilised uuringud näitavad, et refraktaarse epilepsiaga patsientidest saavutab kuni 10% täiendavate preparaatide kasutamisel täieliku vabanemise hoogudest. Erinevates uuringutes on näidatud hoogude sageduse 50%-line vähenemine 10...54%-l patsientidest. Kindlasti on uuringute tagasihoidlikud tulemused mõjutatud raskete haigete valikust uuringutesse, kuid ilmselt ei paku uued preparaadid lahendust kõigile patsientidele. Samas on preparaatide valik laienenud ning on võimalus konkreetse patsiendi hootüübi jaoks leida tõhusaim kombinatsioonravi. Üldjuhul ei tohiks uue põlvkonna ravimeid kasutada esmavaliku preparaadina.

Kõrvalnähud

Antikonvulsantide kasutamisel tekkivad kõrvalnähud on allergilised, annusest sõltuvad või kroonilisel manustamisel ilmnevad. Ravimi valikul tuleb eelistada potentsiaalselt kõige vähem kõrvaltoimeid esilekutsuvat preparaati.

Peamine allergilist laadi kõrvaltoime on nahasügelus ja -lööve. Võib tekkida maksafunktsiooni häire või vereloome kahjustus.

Tabel 3. Uue põlvkonna antikonvulsantide efektiivsus erinevate hootüüpide korral

Preparaat	Partsiaalsed hoods	Sekundaarselt generaliseerunud hoods	Toonilis-kloonilised hoods	Absaansid	Müokloonilised hoods
Felbamaat	+	+	?+	?+	?
Gabapentiin	+	+	?+	0	?–
Lamotrigiin	+	+	+	+	+
Okskarbasepiin	+	+	+	–	–
Tiagabiin	+	+	?	?	?
Topiramaat	+	+	+	?	+
Vigabatriin	+	?	–	–	–

+ tõestatud efektiivsus, ?+ võimalik efektiivsus, 0 ei ole efektiivne, – ägestab hoogusid, ? ei ole teada

Ravimite üledoseerimisest, annusest sõltuvad kliinilised avaldused on peamiselt somnolentsus, pearinglus, tasakaaluhäired, düsartria, diploopia ja käitumishäired. Üledoseerimisnähte võib põhjustada ravimi vale annus, ravimiannuse kiire suurendamine, seerumikontsentratsiooni muutumine ravimite koostoimest või ravimi kontsentratsiooni kasv interkurrentsete maksa ja neeruhaiguste korral. Üledoseerimise kahtluse korral tuleb määrata ravimi(te) seerumikontsentratsioon.

Kroonilisel manustamisel ilmnevad samuti kõrvaltoimed, näiteks kroonilisel kasutamisel võib ilmnedu kognitiivsete funktsioonide halvenemine, seda eriti barbituraatide kasutamisel. Fenütoiini manustamisel võib tekkida igemete hüperplaasia, hirsutism, karbamasepiini kasutamisel hüponatreemia, barbituraatide kasutamisel sidekoe muutused, valproaadi kasutamisel naistel polütsüstilised ovaariumid, menstruaaltsükli häired. Tuleb teada, et antikonvulsantide kestva kasutamise mõju võib ilmnedu aastate jooksul. Ravimi määramisel fertiilses eas naistele tuleb arvestada selle võimaliku teratogeense toimega. Teratogeensuse risk ning võimalike väärearengute tüüp võib erinevatel ravimitel olla erinev.

Antiepileptilise ravi kestus ja ravi lõpetamine

Antiepileptilise ravi kestus otsustatakse individuaalselt igal konkreetsel juhul. Ravi lõpetamist võib tavaliselt alustada pärast kaheaastast ravi arvestatuna viimasest epileptilisest hoost, eriti lapseea sündroomide korral. Täiskasvanueas on remissiooni saavutamine pikaajalisem ja pole üldiselt nii edukas. Soovitatavalt peab täiskasvanud isik olema hoovaba üle kahe aasta.

Epileptiliste hoogude taasesinemise tõenäosus on antiepileptilise ravi lõpetamisel väiksem nendel epilepsiaga isikutel, kes vastavad järgmistele kriteeriumitele: 2...5 aastat hoovaba, esines ainult üks hootüüp, neuroloogilise koldekahjustuseta / intellektuaalselt normis, EEG olulise patoloogilise leiuta.

Antiepileptilise ravi lõpetamist võib alustada ka neil, kes ei vasta ülalloodud kriteeriumitele, samas on see seotud hoo kordumise suurema riskiga.

Epilepsiaavastase ravi lõpetamist tuleb põhjalikult arutada koos patsiendi ja/või tema hooldajaga ning hindama peab haigepoolset sättumust ravi lõpetamiseks. Haiget ja/või hooldajat peab teavitama hoogude kordumise tõenäosusest.

Ravi lõpetatakse järk-järgult sõltuvalt ravitaktikast mitme kuu (soovitatavalt 3...12 kuu) jooksul. Ravi äräjätmise ajal ja remissiooni edukuse hindamiseks hiljem tuleb (soovitatavalt) teha korduvalt EEG-uringuid.

Epilepsia lastel

Lapsel diagnoosib epilepsiat lasteneuroloog. Lõplik diagnoos pannakse eelistatavalt pärast statsionaarseid uringuid kas Tallinna Lastehaiglas või TÜ Kliinikumi lastekliinikus.

Hoolikas anamneesi kogumine ja lapse kliiniline uurimine annab lisaks epilepsia ja selle kliinilise sündroomi diagnoosile sageli olulist lisainformatsiooni mootorika- ja kognitiivsete häirete olemasolust ning aitab kaasa epilepsia etioloogia väljaselgitamisele. Põhjuse selgitamine on oluline nii ravi aspektist kui ka epilepsia kulu prognoosimiseks.

Uuringud

Epilepsiaga lapse täiendav uurimine on vajalik kahel eesmärgil:

1) kinnitada haigushoogude epileptilist iseloomu ja määrata epileptilise kolde lokalisatsioon (elektroentsefalograafia) ning

2) teha kindlaks epilepsia põhjus (piltidiagnostika, biokeemilised ja geneetilised uuringud).

Epilepsia diagnoosimine eeldab nii kindla diagnostilise aparatuuri, nagu EEG, KT, MRT, kui ka uuringute näitude adekvaatset tõlgendamist võimaldava väljaõppega meeskonna olemasolu. Lisaks instrumentaalsetele uuringutele on vajalikud ka kognitiivsete funktsioonide uuringud enne ravi alustamist, edaspidi kord aastas. Ravile halvasti alluva epilepsia puhul võivad olla vajalikud korduvad stacionaarsed uuringud.

Diferentsiaaldiagnoos

Epilepsia võib lapseas põhjustada rohkem diagnostilisi probleeme kui täiskasvanueas. Probleemid on erinevates eärühmades erinevad. Sagedamini esinevad diferentsiaaldiagnostilised probleemid on esitatud alltoodud loendites.

Epilepsia eristamist vajavad seisundid imiku- ja väikelapseas

- Hüpokaltseemia (rahhiit, hüoparatreooos)
- Hüpoglükeemihood
- Orgaanilised atsiduurid ja aminoatsidopaatid
- Afektrespiratoorsed hood
- Onanism
- Jaktatsioon
- Healoomuline imikute müokloonus
- Episoodiline kõverkaelsus
- *Spasmus nutans*
- Stereotüüpsed liigutused
- Imikute uneapnoe
- Unepaanika

Epilepsia eristamist vajavad seisundid kooliealistel

- Süngoobid
- Teadvuskaod südame rütmihäiretest (anoksilised hood)

- Psühhoogeensed, nt pseudoepileptilised hood
- Auraga migreen, hemipleegiline migreen

- Gilles de la Tourette'i sündroom
- Narkolepsia
- Hüpnagoogsed lihastõmbused
- Ravimite indutseeritud düstooniad (neuroleptikumid, eriti haloperidool)
- Healoomuline paroksüsmaalne vertiigo
- Unepaanika, somnambulism

Febrilised krambid

Febriliseid krampe defineeritakse kui palavikust (>38,5 °C) provotseeritud krampe kuue kuu kuni viie aastastel lastel, mis avalduvad esimese 24 haigustunni jooksul, kui nad ei ole tingitud meningiidist või entsefaliidist. Febrilsete krampide pikaajaline ravi epilepsiaravimitega krampide võimaliku kordumise ärahoidmiseks ei ole enamikul juhtudel tõhus, samuti ei ole leidnud tõestamist nende efekt epilepsia edaspidise arengu vältimisel. Seetõttu on soovitatav profülaktilisi ja ravimeetmeid rakendada vaid uue palavikuhaiguse tekkel (vt krampide kupeerimine). Febrilised krambid eelneva neuroloogilise haigestumisega (laste tserebraalparalüüs, neurotrauma-järgne seisund jne) vajavad hoolikat uurimist, sest neil võivad olla febrilised krambid epilepsia esimeseks avalduseks. Korduvate febrilsete krampide korral on vajalik lasteneuroloogi konsultatsioon, kuna mõningatel juhtudel võib olla tegemist nn febrilsete krampide pluss-sündroomidega, mis vajavad kliinilisi lisauuringuid.

Epilepsia ravi lastel

Epilepsia ravi lapsel juhib lasteneuroloog.

1. Medikamentoosse ravi alustamine.

Epilepsia ravi alustamine lastel eeldab vähemalt kahe kindlalt diagnoositud provotseerimata epileptilise hoo olemasolu. Paljudel juhtudel on õigustatud ravi alustamine pärast esimest haigushoogu, eriti kui epilepsia esimeseks avaldumisvormiks oli *status epilepticus*.

2. Antiepileptilise ravi kestus. Antiepileptilise ravi kestus lastel otsustatakse individuaalselt igal konkreetsel juhul. Tavaliselt ei tohiks ravi kesta alla kahe aasta.

3. Medikamentoosse ravi lõpetamine. Ravi lõpetatakse järk-järgult EEG kontrolli all 3–12 kuu

jooksul sõltvalt kasutatud ravimitest. Tuleb silmas pidada, et fenobarbitaali, fenütoiini ja bensodiasepiinide annuseid tuleb eriti ettevaatlikult vähendada võõrutuskramptide tekkemise ohu tõttu.

Epilepsia fertiilses eas naisel

Epilepsia naisel ja eriti rasedal põhjustab mitmeid lisaprobleeme: epilepsiaga naistel esineb enam nii viljatust ja menstruaaltsükli häireid (nt anovulatoorsed tsüklid) kui ka seksuaalset düsfunktsiooni, arvestada tuleb ravimite mõjuga steroidhormoonide metabolismile, rasedusega seotud haiguse ja ravi iseärasustega, väärarengute suurenenud riskiga lootel (13–16).

Planeerimata raseduste suure arvu ning rasedusega arstlikule konsultatsioonile hilise pöördumise tõttu on vajalik kõigile fertiilses eas epilepsiaga naistele määrata samal ajal antikonvulsandiga foolhapet vähemalt 0,4 mg/die (foolhappe defitsiit võib põhjustada neuuraalsete anomaaliad, väärarengute tekke risk on suurim 1.–28. raseduspäeval).

Hormonaalse kontratseptsiooni kasutamisel tuleb arvestada, et kõik ensüüme indutseerivad antikonvulsandid, tõenäoliselt ka etosuksimiid ja topiramaat, pärsivad nende toimet. Seetõttu peaks kasutama preparaati, mis sisaldab vähemalt 50 mg etinüülöstradioli või mestranooli.

Epilepsiaga fertiilses eas naisele tuleb selgitada järgmisi asjaolusid:

- 1) raseduseelne ja -aegne foolhappe tarvitamine;
- 2) antikonvulsantide teratogeensus (suurte ja väikeste sünnidefektide risk), nende kasutamise lõpetamise võimalikkus enne planeeritavat rasedust;
- 3) hoogude sageduse muutumise võimalikkus raseduse ajal;
- 4) ravimi(te) plasmakontsentratsiooni jälgimise vajalikkus;
- 5) krambihogude pärilikkuse risk;
- 6) K-vitamiini lisamise vajalikkus viimasel raseduskuul;
- 7) rinnaga toitmise probleemid.

Ideaalsel juhul tuleb antikonvulsantide kasutamise optimeerida 6 kuud enne planeeritavat rasedust:

- 1) ravi planeeritud lõpetamine vastavate näidus-

tuste olemasolul,

- 2) üleminek polüteraapialt monoterapiale,

- 3) minimaalne kliiniliselt toimiv annus,

- 4) stabiilsema plasmakontsentratsiooni saavutamiseks üleminek toimeaine-ravimite retardvormidele.

Kõik antikonvulsandid on potentsiaalselt teratogeensed, seetõttu ei ole üleminek kliiniliselt toimivalt antikonvulsandilt alternatiivsele epilepsiaravimile teratogeensusu riski vähendamiseks piisavalt põhjendatud. Arenguhäiretele on enam dispooneeritud polüteraapial olevate naiste lapsed.

Antikonvulsandi plasmakontsentratsiooni määramine on vajalik enne planeeritavat rasedust, iga trimestri alguses ja viimasel raseduskuul. Kliinilistel näidustustel tuleb teha lisamääramisi ning korrigeerida ravi. Kõikidele epilepsiaga rasedatele on näidustatud α -fetoproteiini plasmakontsentratsiooni määramine 14.–16. rasedusnädalal ning ultraheliuuring 17.–20. rasedusnädalal vastava kvalifikatsiooniga spetsialisti teostatuna (III etapi ravisutus). Kliiniliste näidustuste olemasolul arstigeneetiku konsultatsioon ja lisauuringud.

Vastsündinu hüübimishäirete profülaktikaks tuleb K-vitamiini ordineerida viimasel raseduskuul ensüüme indutseerivat antikonvulsanti tarvitavatele epilepsiaga rasedatele 10 mg päevas. Kui seda ei ole tehtud, siis tuleb parenteraalselt manustada K-vitamiini sünnitegevuse alguses või vastsündinule vahetult pärast sündi 1 mg/kg subkutaanselt.

Rinnaga toimine ei ole vastunäidustatud antikonvulsanti tarvitavatele naistele, sedatiivse toimega ravimi puhul tuleb vastsündinut jälgida sedatsiooni suhtes.

Antikonvulsandi plasmakontsentratsioon tuleb määrata ka 8. sünnitusjärgsel nädalal ning vajadusel ravi korrigeerida.

Epilepsia vanuritel

Epidemioloogia

Haigestumine epilepsiasse hakkab pärast 60. eluaastat järsult ja tõusvas joones suurenema, saavutades 80. eluaastaks aastase haigestumiskordaja 140 juhtu 100 000 inimese kohta. Selle põhjused pole lõplikult selged, aga tõenäoliselt on

oluline epilepsia riskitegurite suurem sagedus selles vanuserühmas ja ealine degeneratsioon. Vanemas eas idiopaatilisi epilepsiaid praktiliselt ei esine. Samuti on peaaegu kõik hood partsiaalsed ning sagedamini esineb kompleksseid ja lihtsaid partsiaalseid hoogusid, suhteliselt harvem sekundaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilisi hoogusid.

Diagnoosimine

Nooremate ja vanemaealiste diagnoosimisprotsess ei erine põhimõtteliselt. Vanemas eas võib rohkem tekkida diferentsiaaldiagnostilisi probleeme. Arvestades teistest somaatilistest seisunditest tulenevaid ägedaid hoogusid, partsiaalsete hoogude ebaspetsiifilisi ja lühiaegseid sümptomeid, vanema ea teisi paroksüsmaalselt avalduvaid haigusi ja uuringutel sagedamaid vale-positiivseid leide, peab eriti tähelepanelik olema epilepsia diagnoosimisel vanemaealisel isikul. Kõike seda arvestades võib vanemaealiste haigete seas sagedamini vaja minna pikaajalist EEG-uuringut.

Ravi

Seni pole vanemaealiste hulgas korraldatud epilepsia raviprobleeme käsitlevaid ulatuslikke uuringuid. Praegu tugineb vanemaealiste antiepileptiline ravi samadele põhimõtetele kui nooremate oma.

Epilepsia ravimiseks tuleb vanemas eas hoolikamalt kaaluda ravi ja hoogudega seotud riskide vahetust. Vanemaealistel on pärast esimest hoogu teise hoo kordumise risk kaks korda suurem kui noorematel ning hood põhjustavad rohkem vigastusi. Seetõttu tuleb sageli alustada epilepsia ravimiseks ravi pärast esimest hoogu.

Antiepileptilise preparaadi valiku põhimõtted vanemas eas ei erine oluliselt noorematel rakendatavatest, sõltudes hoo tüübist ja ravimi võimalikest kaastoidetest. Vanema põlvkonna antiepileptikumid on enamasti tõhusad ja ülalnimetatud esmavaliku preparaadid on sobivad ka vanemas eas. Kuigi teoreetiliselt peetakse vanemas eas uue põlvkonna antiepileptikumide taluvuse ja farmakokineetiliste näitajate poolest soodsamaks, puuduvad veel vastavad põhjalikud uuringud.

Epileptilise hoo ajal		
Probleem	Kes teeb	Ülesanded
Äge krampiseisund	Kiirabi, perearst, perekond	Kas vajab sekumist või möödub ise? Febriilsete krampide käsitus Vigastuste vältimine hoo ajal Epileptilise hoogu seotud traumaatilise tüsistuse võimaluse hindamine Kestva hoo puhul ravimite manustamine Epileptilise staatuse korral erakorraline hospitaliseerimine
Käsitus plaanilises korras		
Probleem	Kes teeb	Ülesanded
Esimese epileptilise hoog	Kiirabi, perearst ↓	Uldise fooni hindamine Patsiendi üldsomaatilise tervisliku seisundi kontroll Hoo esmane diferentsiaaldiagnoos: Epileptiline või mitteepileptiline hoog
	Neuroloog Lasteneuroloog →	Epileptilise hoo tüübi määramine EEG MRT KT Ravi määramine või mitte Patsiendi nõustamine Tagasiside perearstile ja neuroloogile
Teine epileptilise hoog	Perearst ↓ Neuroloog Lasteneuroloog →	Epilepsia (sündroomi) diagnoos Ravi korraldamine monoteraapia esimese valiku preparaatidega Perearsti ja patsiendi nõustamine
Püsivad epileptilised hood →	Perearst ↓ Neuroloog Lasteneuroloog	Päeviku hindamine Kõrvaltoimete esinemise hindamine Vajadusel diagnoosi kontrollimine (EEG, MRT, KT) Ravi korrigeerimine Patsiendi ravipäeviku analüüsimine Ratsionaalse polüteraapia korraldamine Uue põlvkonna ravimite (lamotriigin, topiramaat, okskarbasepiin, gabapentiin) kombinatsioonravis kasutamise näidustuse hindamine <i>Uue põlvkonna preparaate kasutamine on näidustatud, kui ei ole saavutatud hoogude kontrolli kuue kuu jooksul või on teinud mittevastavate kõrvaltoimete ning on kindel, et patsient võtab ravimeid määratud viisil.</i> <i>Uue põlvkonna ravimeid määrab esimest korda ja jälgib patsienti annuse tiitrimise ajal neuroloog või lasteneuroloog.</i> <i>Uute ravimite kasutamise efektiivsus peab olema näidatud patsiendi ravipäevikus. Efektiveks raviks peetakse olukorda, kus saavutatakse hoogude vähenemine vähemalt 50% võrra. Uue põlvkonna ravimist tuleb loobuda, kui ravi osutub kuue kuu vältel ebaefektiveks.</i> <i>Uue ravimi ärajätmise otsuse teeb neuroloog või lasteneuroloog.</i> Võimaliku operatiivse ravi hindamine
Kestva antikonvulsantravi juhtimine →	Perearst ↓ Neuroloog Lasteneuroloog	Patsiendi jälgimine, hoogude päeviku analüüs ja selle kaudu ravi efektiivsuse hindamine Vajadusel ravirežiimi muutmine, preparaate vahetamine

Epileptilise hoogu või epilepsiaga isiku uurimise ja ravi korraldamise põhimõtteline skeem

Vanemas eas tuleb hoolikalt jälgida ravimite kõrval- ja koostoimeid (kõigi määratud ravimitega) ning vanusest tingitud farmakokineetilisi iseärasusi. Vanemas eas on toksilisuse oht suurem, vajalik on aeglasem annuse tiitrimine ja ravirežiimi järgimine võib olla tõsiseks probleemiks. Sagedamini võib olla vaja kontrollida ravimite seerumikontsentratsiooni. Verealbumiini võimaliku madalama taseme ja sellest põhjustatud ravimi suurema vaba fraktsiooni tõttu peab vanemaealistel olema ettevaatlikum saadud ravimikontsentratsiooni tõlgendamisel.

Käsitusjuhend on heaks kiidetud Eesti Epilepsia- vastase Liiga koosolekul 19. aprillil 2002.

Tänuavaldus

Tööd on toetanud Eesti Teadusfond (grant nr 4342). Avaldamist on toetanud Desitin, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag.

Kirjandus

1. Beilmann A, Napa A, Hämarik M, Sööt A, Talvik I, Talvik T. Incidence of childhood epilepsy in Estonia. *Brain Devel* 1999; 21:166–74.
2. Beilmann A, Napa A, Sööt A, Talvik I, Talvik T. Prevalence of childhood epilepsy in Estonia. *Epilepsia* 1999;40:1011–9.
3. Öun A, Haldre S, Mägi M. *Epilepsia Tartu täiskasvanutel*. Toim. Kaasik A-E, Asser T, Haldre S. 18. Eesti Neuroloogia ja Neurokirurgia Kongressi teesid; Haapsalu, 1999 28–29 mai; Tallinn; 1999. lk 26–8.
4. Commission on Classification and Terminology of the ILAE: Proposal for the classification of the epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 39: 389–99.
5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22: 498–501.
6. Greenberg MK, Barsan WG, Starkman S. Neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure. *Neurology* 1996;47:26–32.
7. <http://www.dk.ee/piltdiag/epileps1.html>
8. ILAE Neuroimaging Commission recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38 Suppl. 10:1–2.
9. Guidelines for therapeutic monitoring on antiepileptic drugs. Commission on Antiepileptic Drugs, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34:585–587.
10. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–9.
11. Leppik IE. Contemporary diagnosis and management of the patient with epilepsy. USA, Pennsylvania, Newtown: Handbooks in Health Care; 2000.
12. *Pharmaca Estica* 2002. Toim. Toivo Hinrikus. Tartu: OÜ Pharmaca Estica; 2002.
13. Morrell MJ. Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology* 1998, 51:S021–027.
14. Mägi M. *Epilepsia ja rasedus*. Nõukogude Eesti Tervishoid 1983;(6): 441–4.
15. Mägi M. *Epilepsia viljakas eas naisel ja rasedal*. Eesti Arst 1999;(6):552–4.
16. Practice parameter. Management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1998;51:944–948.

Summary

Guidelines for management of epilepsy

Epilepsy is a frequent disease. The heavy burden of epilepsy is caused by a large number of diagnostic tests, high treatment costs and related social problems. The Estonian League Against Epilepsy proposes guidelines for the diagnostic scheme, treatment options

and organizational system in order to optimize care and support for patients with epilepsy.

Sulev.Haldre@kliinikum.ee