PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT ÎN EPILEPSIILE COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI

*Sanda Măgureanu**

Epilepsia (E) este o boală cronică ce se caracterizează prin repetiția unor crize cu aspect heterogen clinic, cu o etiologie diferită și cu o patogenie în mare parte necunoscută.

Majoritatea crizelor epileptice debutează în copilărie sau în adolescență, putând produce un handicap social important. Deși opinia generală este aceea că remisiunea în E este excepțională, studiile recente arată că doar o proporție de 20 - 28 % de E nu pot fi echilibrate prin tratament. De aici reiese necesitatea instituirii unui tratament precoce și corect, capabil să controleze recurența crizelor.

Ultimele două decenii au adus contribuții majore în domeniul epileptologiei. Printre acestea se numără și progresele în tratamentul bolii, care a devenit mai rațional și mult simplificat. Majoritatea epilepsiilor sunt azi bine echilibrate sub o monoterapie cu medicamente antiepileptice (MAE), care au puține efecte secundare. Formele galenice recente au permis diminuarea numărului de crize zilnice. Alături de MAE clasice au apărut și altele de nouă generație, care oferă mari speranțe pentru cazurile rezistente. Cele 6 grupe de MAE "clasice" care au cel puțin 20 ani de existență rămân încă valabile:

- Barbituricele: Fenobarbitalul (PB)
- Difenilhidantoina (PHT)
- Primidona (PRM) puțin folosită astăzi
- Iminostilbene: Carbamazepina (CBZ) 1964
- Acidul valporic și sărurile sale (VPA)
- Benzodiazepinele (BZD)
- Succinimidele (ESM)

Noile produse antiepileptice aparțin MAE deja cunoscute dar cu forme galenice cu acțiune prelungită, aducând avantajul de a permite limitarea numărului de prize zilnice (ex.Depakine Crono, Tegral L.P.)

- variante ale MAE cunoscute dar îmbunătățite în privința toleranței și efectului inductor enzimatic ca de ex. oxcarbamazepina

- medicamente antiepileptice (MAE) de nouă generație cu grupuri farmacologice diferite: Vigabatrin (VGV), Gabrene (Progabid - PG), Lamotrigine (LTG), Zonisamid, Felbamat, Topiramat, Eterobarb, Stirizentol, Flunarizin. Alte substanțe promițătoare sunt în curs de investigare cum ar fi: denzimol, milacemid, ralitoline etc.

De asemenea chirurgia E este astăzi tot mai des folosită în speranța unei ameliorări sau vindecări.

Scopul tratamentului medicamentos vizează suprimarea manifestărilor critice și a recurențelor.

În situația unei crize tonico-clonice generalizate este inutil să încerci oprirea derulării ei. Singura măsură într-adevăr utilă este aceea de a pune bolnavul în poziție laterală pentru a menține permeabilitatea căilor aeriene superioare. Tradiționala injecție i.m. cu PB sau BZD nu se justifică decât pentru a preveni recurența sau intrarea într-un rău epileptic.

În cazul unui copil epileptic, pe plan terapeutic există trei posibilități:

1. A nu interveni cu nimic, atunci când crizele sunt rare, au prognostic bun, sunt reflexe la diferiți excitanți sau atunci când intervetia terapeutică face mai mult rău decât bine.

2. A trata cauza ori de câte ori este posibil, lucru greu realizabil, căci ea este adesea ascunsă (în E criptogenice) sau chiar dacă ea este cunoscută (în E simptomatice), nu e întotdeauna accesibilă unui tratament eficace.

3. A te limita la un tratament simptomatic pentru a împiedica recurența crizelor. Această alternativă implică instituirea tratamentului medicamentos, după ce ne-am asigurat de veridicitatea diagnosticului.

În acest sens reamintim că diagnosticul E rămâne în principal clinic, EEG venind să argumenteze în plus natura comițială a crizelor.

Dacă diagnosticul de epilepsie (E) nu este sigur este de preferat temporizarea introducerii tratamentului și reevaluarea la distanță a crizelor.

Tratamentul va debuta întotdeauna printr-o *monoterapie*.

Alegerea medicamentului va fi făcută în favoarea unui MAE cât mai puțin toxic, cu mai puține efecte secundare asupra funcțiilor cognitive și asupra comportamentului, dar cât mai eficace și *în funcție de tipul crizei.*

În mod foarte schematic se va prefera:

-pentru crizele generalizate idiopatice - VPA, care este activ în același timp asupra absențelor, miocloniilor și crizelor tonico-clonice generalizate.

În a doua intenție pot fi propuse în absențe monoterapie cu ESM sau biterapie cu VPA + ESM sau ESM + PB. În alte forme tot generalizate, o monoterapie cu PB, PHT, sau biterapie VPA + PB sau VPA + BZD (în special clobazam) pot fi eficace. Combinația CBZ + PHT poate fi utilă în unele cazuri rebele, dar poate agrava miocloniile;

-pentru crizele generalizate criptogenice sau simptomatice, adesea dificil de tratat, cele mai bune rezultate sunt obținute în biterapia cu VPA + BZD sau VPA + CBZ (în special în sindromul Lennox-Gastaut);

-în E parțiale idiopatice sau simptomatice tratamentul de primă intenție este CBZ, activă asupra crizelor parțiale

**Dr. Sanda Măgureanu, medic primar, Catedra de psihiatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București*

şi asupra crizelor secundar generalizate. VPA poate de asemenea să constituie o opţiune iniţială. În unele cazuri PB sau PHT pot fi preferate având în vedere preţul accesibil şi durata lor de acţiune prelungită.

Într-o a doua alegere:

-în *E parţiale simptomatice* se va încerca o monoterapie cu VPA, PHT sau PB. În caz de eşec o biterapie poate asocia CBZ la cele de mai sus. Asocierea CBZ cu VGV (vigabatrin) pare utilă în crizele parţiale complexe rebele.

BZD şi acetazolamida, medicamente de rangul doi (care în monoterapie nu controlează crizele) sunt doar medicamente adjuvante, celorlalte. Excepţie face tratamentul stărilor de rău epileptic unde BZD singure sunt salutare.

Regula generală pledează în favoarea monoterapiei. Un medicament nu trebuie declarat eficace decât dacă crizele persistă după ce doza a fost ridicată la maximum tolerabil, pe o perioadă de timp suficient de lungă. Trecerea la o monoterapie de a doua alegere se va face progresiv cu o suprapunere a celor două medicamente un timp, (de obicei 5 perioade de înjumătăţire a noului medicament introdus).

Rezistenţa la tratament, cu toate încercările unei monoterapii bine conduse, impune trecerea la bi sau politerapie şi în final antrenarea în tratament a unei echipe terapeutice (neuropsihiatru, psiholog, educator, asistent social) care să trateze copilul din mai multe puncte de vedere.

Doza administrată va ţine seama de vârstă şi de particularităţile metabolice ale MAE. Acesta este încetinit la nou născuţi şi sugari, se accelerează progresiv pentru a deveni mult mai rapid la copil decât la adult. Astfel, dozele raportate la greutate vor fi superioare la copil faţă de adult. Tratamentul trebuie instituit *lent, progresiv* în 2-3 etape de câte 2-7 zile pentru a evita efectele secundare, în special cele sedative legate de o doză iniţială prea mare. Numai PHT face excepţie, nivelul de echilibru nefiind oricum atins decât după mai multe zile.

Numărul de prize zilnice depinde de perioada de înjumătăţire a fiecărui MAE.

Interacţiunile medicamentoase trebuie luate în seamă. PHT, PB şi CBZ sunt inductori enzimatici care accelerează metabolismul altor medicamente. VPA, din contră este un inhibitor enzimatic, care în politerapie face să crească nivelul sangvin al altor MAE. BZD, practic, nu au interacţiuni cu alte medicamente. De asemenea, riscul unei toxicităţi hepatice a VPA este mai mare atunci când este prescris la copilul mic împreună cu alte MAE. Intoxicaţia cu CBZ se poate produce mai uşor în asociere cu antibiotice (mai frecvent eritromicina), antalgice sau alcool, din cauza competitivităţii diferite a drogurilor faţă de proteinele plasmatice transportoare. Toxicitatea trebuie cunoscută pentru fiecare MAE, căci se poate produce o intoxicaţie cronică în tratamentele prelungite în special cu PB şi PHT. Trebuie să subliniem că nici unul din MAE nu e lipsit de efecte secundare, excepţie făcând cele somatice sau psihice ale unor MAE din noua generaţie.

Supravegherea tratamentului medicamentos este înainte de toate *clinică*, criteriul de eficacitate fiind absenţa recurenţei crizelor.

Monitorizarea se efectuează în momentul realizării concentraţiei serice stabile, care se obţine diferit, la fiecare medicament. Ea este utilă pentru verificarea interacţiunilor medicamentoase, a capacităţii individuale de metabolizare în terapia cu polidrog şi pentru certificarea complianţei medicamentoase. Cel mai important de monitorizat este PHT, a cărui cinetică este dependentă de doză şi CBZ la care concentraţia este legată de controlul crizelor. Monitorizarea este mai puţin justificată pentru VPA şi PB.

Rolul EEG în monitorizarea tratamentului antiepileptic este secundar odată ce diagnosticul şi tipul de criză au fost stabilite. Totuşi controlul EEG devine necesar când există o modificare a epilepsiei (creşterea frecvenţei crizelor, schimbarea semiologiei lor) sau când se decide oprirea tratamentului. Încercarea de a suprima orice activitate paroxistică EEG nu este indicată deoarece tentează la creştera dozei ceea ce poate conduce la supradozări inutile.

Examenele biologice de rutină sunt în general puţin utile.

Totuşi MAE inductoare enzimatic pot antrena modificarea parametrilor hepatici ca şi tabloul sangvin.

Controlul biologic la cel mai mic indiciu de disfuncţie a vreunui organ.

Diminuarea şi oprirea tratamentului medicamentos. Un tratament antiepileptic cronic trebuie reevaluat periodic. Dacă E este echlibrată o perioadă lungă de timp se indică reducerea numărului de medicamente asociate într-o politerapie. Vom elimina, mai întâi medicamentul cu cel mai slab beneficiu terapeutic, mai ales când combinaţia medicamentoasă asociază mai mult de două antiepileptice majore. Orice modificare trebuie să fie progresivă şi prudentă pe durata mai multor săptămâni.

După un interval de 2-4 ani fără crize se recomandă o reducere, apoi o oprire a tratamentului. Decizia trebuie făcută cu consimţământul pacientului sau al familiei sale şi niciodată împotriva voinţei lor.

Descreşterea posologiei se va extinde tot în mod progresiv 6-18 luni. Supravegherea regulată EEG poate surprinde recidivele ce se produc de obicei în primul an. Reluarea tratamentului în acest caz poate aduce reechilibrarea cu o posologie inferioară celei iniţiale.

În timp ce unele sindroame epileptice evoluează spontan spre vindecare către adolescenţă (E parţiale benigne, absenţele infantile) altele, din contră, recad la oprirea tratamentului. În primul caz fie nu se administrează nici un tratament fie se menţine o perioadă de 2 ani de la ultima criză. În al doilea caz, însă, MAE se prelungeşte 5-10 ani sau chiar toată viaţa cu toată evoluţia clinică favorabilă, (sindroamele epileptice de adolescenţă în special în E cu mioclonie, în care riscul de recidivă la mărirea tratamentului este cunoscut). De asemenea, tratamentul nu poate fi oprit în E severe a căror echilibrare a fost dificilă mai ales atunci când ele sunt asociate cu leziuni structurale ale sistemului nervos.

Printre alte medicamente care au dovedit eficacitate în cazuri speciale amintim:

-corticoizii, utili în unele encefalopatii epileptogene, în sindromul West, Lennox-Gastaut şi Landau-Kleffner;

-gamaglobulinele umane - în unele encefalopatii epileptogene.

În caz de rezistenţă la toate combinaţiile terapeutice antiepileptice medicamentoase se va lua în discuţie *tratamentul chirurgical* care este indicat în cazuri de etiologie

cunoscută: tumori, malformații vasculare, displazie corticală în formele rebele de E parțială (în special forma temporală cu focar cortical bine localizat și fără deficit funcțional semnificativ). Intervenția se face numai în urma unui serios bilanț prechirurgical care cuprinde: diferite tehnici EEG video, pentru evaluarea precisă a semiologiei clinice a crizelor;

-evaluarea morfologică precisă a eventualelor leziuni cerebrale utilizând imagistica prin rezonanță magnetică.

-evaluarea activității metabolice cerebrale intercritice și critice prin tomografia cu emisie de fotoni (SPECT) și dacă e posibil și tomografia cu emisie de pozitroni (PET)

-evaluarea terenului psihologic eu aprecierea beneficiului psiho-social scontat.

În afara tratamentului medicamentos și chirurgical nu trebuie neglijat aportul psiho-social al echipei de îngrijire care are obligația de a dedramatiza, în măsura posibilului, o boală atât de rău acceptată de familie și anturaj. Familia și pacientul vor fi sfătuiți asupra restricțiilor ce trebuie impuse copilului epileptic, nejustificat abuzive până nu de mult. Astfel *igiena de viață a epilepticului* va ține cont de:

-acoperirea nevoilor de somn, factor de multe ori esențial;

-evitarea consumului de alcool; cafeaua și ceaiul sunt autorizate, iar alte restricții alimentare nu sunt necesare.

-televiziunea și jocurile electronice sunt bine suportate de majoritatea epilepticilor cu excepția E fotosensibile (în special cele de adolescență);

-sportul colectiv este chiar indicat; riscul de accidente nu diferă semnificativ de cel întâlnit la restul populației. Interdicțiile intervin numai în cazurile activităților care incumbă un pericol vital în caz de criză; trebuie, însă, evitat efortul acut cu hiperpnee;

-vaccinările sunt permise cu excepția celei antipertussis;

-școlarizarea este permisă în acord cu dezvoltarea capacității intelectuale;

-pentru serviciul militar nu sunt apți decât subiecții fără crize în ultimii trei ani, fără tratament și cu EEG normal; în rest epilepsia este un motiv de amânare sau de reformă definitivă;

-sfatul genetic - riscul genetic există pentru toate formele de epilepsie, dar, în această privință, datele actuale sunt incomplete; este, însă, cert că unirea a două persoane cu epilepsie generalizată idiopatică crește la 25% riscul pentru copii; riscul genetic pentru E lezionale dobândite nu diferă semnificativ de cel din populația generală.

În concluzie: deși E este o boală cronică adesea invalidantă, aplicarea unui tratament complex, corect condus după principiile moderne, rezultate din cercetări îndelungate, face ca procentul remisiunilor să crească și copilul epileptic să fie redat unei vieți cât mai normale și confortabile.

Rezumat:

În cursul ultimelor două decenii s-au făcut importante progrese în domeniul terapiei epilepsiei, stabilindu-se principii generale de administrare a medicamentelor. Tratamentul trebuie început în monoterapie și numai în caz de nereușită se trece la bi sau politerapie. El trebuie adaptat la tipul de criză. Posologia eficace va fi obținută în mod progresiv, menținută un timp variabil după tipul de criză și reevaluată periodic. Reducerea și apoi oprirea tratamentului se face după un număr variabil de ani, depinzând tot de aspectul crizelor.

Cuvinte cheie: epilepsie, tratament.

ABSTRACT

The last two decades, very important therapeutical progresses were done, and new general drug-administration principles were made in the management of epilepsy.

The treatment must begin with monotherapy and only in case of defeat we have to pass to the bi- or poly-therapy. The treatment must be adapted to the type of the epilepsy attack.

The effective posology will be acquired in the progressive mode and periodically estimated.

The decrease of the dose and the interrupt of the treatment must be done after a few years, in relation with the aspect of the attacks.

Key words: epilepsy, treatment

BIBLIOGRAFIE:

1. Aicardi J. - Epilepsy in Children-second ed. Reven Press, 1994
2. Dodson W.E. - Aspects of Antiepileptic Treatment in Children. Rev. Epilepsia 29 (suppl. 3 S10-S14, 1988.
3. Dulac O. - Traitement des crises partielles complexes chez l'enfant. Rev. Epilepsie, 1992, 4, 173-176.
4. Genton P., Guerrini R. - Le traitement des epilepsies de l'enfant. Rev. Impact Medicin, nr.70-14, IX, 1990.
5. Măgureanu Sanda - Actualități în tratamentul epilepsiilor. Viața Medicală nr.19, mai 1993.
6. Popescu V și col. - Convulsiile și epilepsia la copil. Editura Medicală, București, 1989.
7. Thomas P. , Genton P. - Epilepsies. Masson, 1993.
8. Treiman D.M. - Currenet Treatment Strategies in Selected Situations in Epilepsy. Rev. Epilepsia 84 (suppl.5), S17-S23, 1993.