

---

# Atspari gydymui epilepsija: naujas TLPE apibrėžimas ir jo taikymo ypatumai

---

**E. Navickienė**

*Vilniaus universiteto ligoninės  
Santariškių klinikų  
Neurologijos centras*

**Santrauka.** Siekdamą pagerinti epilepsija sergančių ligonių priežiūrą ir palengvinti kliniki-nius tyrimus epilepsijos srityje, Tarptautinė lyga prieš epilepsiją (TLPE) sudarė darbo grupę, kurios pagrindinis uždavinys buvo suformuluoti sutartinį atsparios gydymui epilepsijos apibrėžimą. Darbo grupės siūlymu, atspari gydymui epilepsija nustatoma, jei po reguliaraus gy-dymo dviem tinkamai parinktais, gerai toleruojamais vaistais nuo epilepsijos (VNE) adekva-čiomis dozėmis (skiriant monoterapiją arba derinį), nepavyksta pasiekti visiško priepuolių išnykimo. Apibrėžimas sukurtas, remiantis šiuo metu turimais duomenimis ir gali būti tobu-linamas, atsiradus naujiems moksliniams įrodymams. Straipsnyje pristatomi apibrėžimo for-mulavimo principai ir aptariamas jo teisingas taikymas praktiniame ir moksliniame darbe.

**Raktažodžiai:** atspari gydymui epilepsija, Tarptautinė lyga prieš epilepsiją, apibrėžimas.  
Neurologijos seminarai 2011; 15(49): 181–184

---

Epilepsija – lėtinė neurologinė liga, kurios paplitimas po-puliacijoje siekia nuo 0,5 iki 1 % [1]. Pasaulyje epilepsija serga apie 50 milijonų žmonių. Egzistuoja daug tiek senes-nės, tiek naujos kartos vaistų nuo epilepsijos (VNE), tačiau apie 30 % ligonių, sergančių epilepsija, nepaisant gydymo, priepuoliai išlieka [2].

Atspari gydymui epilepsija yra sudėtingos eigos epi-lepsija, ir vienas vaistas, pasižymintis tam tikru veikimo mechanizmu, greičiausiai neužtikrins priepuolių kontrolės visiems ligoniams. Taigi naujų vaistų veikimo taikinių nu-statymas padėtų sukurti vaistus, kurie dėl individualaus poveikio sumažintų atsparių gydymui ligonių skaičių. At-rodytų terminas „atspari gydymui epilepsija“ yra aiškus, tačiau ilgą laiką nebuvo bendro sutarimo dėl tikslaus klini-kinio tokios epilepsijos apibrėžimo. Vartotuose apibrėži-muose varijavo vartotų VNE kiekis, priepuolių skaičius, laiko be priepuolių trukmė. Gydytojai ir tyrėjai šiam termi-nui apibrėžti taikė skirtingus kriterijus, todėl buvo sunku palyginti įvairiuose tyrimuose gautus duomenis ir pateikti praktines rekomendacijas. Tarptautinė lyga prieš epilepsiją (TLPE) įsteigė darbo grupę, kuriai buvo pavesta sufor-muluoti visuotinai priimtą atsparios gydymui epilepsijos apibrėžimą. Grupę sudarė įvairūs specialistai: epidemiolo-gai, vaikų ir suaugusiųjų epileptologai, neurochirurgai, klinikiniai farmakologai, tyrėjai. Darbo ataskaita ir sufor-muluotas apibrėžimas buvo patvirtinti TLPE vykdomojo komiteto 2009 m. 28-ojo tarptautinio epilepsijos kongreso Budapešte (Vengrija) metu. Kaip teigiama sutarime,

„... siūlomas apibrėžimas neturėtų būti vertinamas kaip ga-lutinė išvada, o turėtų atspindėti bendru sutarimu priimtą nuomonę, kurią reikia patikrinti griežtais prospektyviais tyrimais ir koreguoti atsižvelgiant į naujai gautus duome-nis“ [3].

Apibrėžimas, parengtas siekiant pagerinti pacientų priežiūrą ir palengvinti kliniki-nius tyrimus, yra pragmatiškas ir tinkamas tiek šeimos gydytojui, tiek neurologui, tiek epileptologui kasdienėje praktikoje. Kadangi toks apibrėži-mas, darbo grupės narių nuomone, gali padėti greičiau at-pažinti ligonius su atsparia gydymui epilepsija, laiku nu-kreipti juos specialisto konsultacijai, tinkamai parinkti gy-dymo būdą, todėl yra naudingas visiems epilepsija sergan-tiems žmonėms, jų globėjams, sveikatos priežiūros admi-nistratoriams, įstatymų leidėjams ir kitoms suinteresuo-toms grupėms. Jis reikalingas ir kliniki-niams tyrėjams, nes bendras apibrėžimas padėtų palyginti ir apibendrinti tyri-mų duomenis.

Įvertinus turimus duomenis, buvo suformuluotas toks atsparios gydymui epilepsijos apibrėžimas: **Atspari gydy-mui epilepsija gali būti nustatoma, kai reguliariai gy-dant dviem tinkamai parinktais, gerai toleruojamais vaistais nuo epilepsijos adekvačiomis dozėmis (mono-terapija arba deriniu), nepavyksta pasiekti visiško priepuolių išnykimo.**

Atsakas į medikamentinį gydymą yra dinaminis pro-cesas, o ne fiksuota būklė. Epilepsijos eiga gali būti kin-tanti, banguota [4]. Gydymo efektyvumo pokyčiai gali būti susiję su pačios ligos patofiziologiniu kitimu, jos ei-ga. Todėl epilepsijos įvertinimas, kaip „atsparios gydy-mui“ konkrečiu laikotarpiu, galioja tik vertinimo momen-tu ir reiškia, jog priepuoliai gali išnykti, pakeitus gydymą VNE [5–8].

Siekiant klasifikuoti gydymo (farmakologinio ir (ar) nefarmakologinio) efektyvumo išetis taip, kad schemą

---

**Adresas:**

*Eglė Navickienė  
VUL Santariškių klinikos, Neurologijos centras  
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius  
Tel. 8 5 236 5109  
El. paštas egle.navickiene@santa.lt*

būtų lengva taikyti praktikoje, buvo pasirinkti du kriterijai: priepuolių kontrolė ir nepageidaujamo poveikio buvimas [3]. Gydomo efektyvumo kategorijų schema pateikiama 1 lentelėje.

Gydymo efektyvumas buvo vertinamas pagal tai, ar priepuoliai visiškai nesikartojo (1 kategorija), ar to pasiekti nepavyko (2 kategorija). Tam, kad rezultatas būtų priskiriamas vienai iš šių kategorijų, gydymas turėjo būti „tinkamas“ ir „adekvatus“ (*šios sąvokos paaiškintos vėliau*). Kitu atveju rezultatas buvo priskiriamas 3 kategorijai – „nenustatyta“. Kiekviena kategorija pagal nepageidaujamo poveikio pasireiškimą savo ruožtu buvo skirstoma į A, B ir C pogrupius. Nors tai tiesiogiai ir nesusiję su atsparumu gydymui, tačiau yra reikšmingas skirtumas tarp būklės, kai visiškai nėra priepuolių ir nepageidaujamo poveikio, bei būklės be priepuolių, pasiektos su ryškiais nepageidaujamais poveikiais.

Vartojant TLPE apibrėžimą praktikoje, labai svarbu teisingai vertinti tokius terminus kaip „tinkamai parinktas gydymas“, „adekvatus / reguliarus gydymo režimas“, „priepuolių nesikartojimas“, „gydymo nesėkmė“.

### Tinkamai parinktas gydymas

Kuriant apibrėžimą, tinkamai parinktu buvo laikomas toks gydymas, kurio efektyvumas konkrečiai epilepsija sergančių ligonių grupei ar konkrečiam epilepsijos priepuolių tipui gydyti buvo įrodytas klinikiniais tyrimais (pageidautina – randomizuotais kontroliuojamais tyrimais). Pavyzdžiui, etosukcimidas nėra tinkamas vaistas židininiais epilepsijos priepuoliams gydyti. Todėl išliekantys židininiai priepuoliai, skiriant netinkamo VNE, neturėtų būti laikomi atsparia gydymui epilepsija.

### „Adekvatus / reguliarus“ ir „neinformatyvus“ gydymo režimas

VNE turi būti ne tik tinkamai parinkti, bet ir vartojami reguliariai, adekvačiomis dozėmis, tik tada efektyvumą galima tinkamai įvertinti. Turi būti skiriama pakankama VNE dozė gana ilgą laiką. Tai gali ir nepasisiekti įvykdyti, jei vaisto skyrimas yra nutraukiamas dėl nepageidaujamo poveikio prieš pasiekiant kliniškai veiksmingą vaisto dozę. Nors vaisto skyrimas ir „baigėsi nesėkmė“, ji nebuvo dėl nepakankamo vaisto veiksmingumo, kontroliuojant priepuolius. Šis rezultatas negali būti laikomas atsparumo gydymui įrodymu, todėl priskiriamas kategorijai „nenustatyta“. Jeigu ligonio stebėjimas nutrūksta anksčiau, negu galima įvertinti gydymo efektyvumą, jo priepuolių kontrolės lygis ir nepageidaujamo poveikio pasireiškimas taip pat vertintini kaip „nenustatyta“. Kartais būna sunku nustatyti „kliniškai veiksmingą“, adekvačią VNE dozę, kuri priklauso nuo daugelio aplinkybių (monoterapija ar gydymas deriniu, ligonio amžius, inkstų ir (ar) kepenų funkcijos pažeidimas ir pan.). Galima remtis Pasaulinės sveikatos apsaugos organizacijos (PSO) nustatyta apibrėžta dienos doze (*defined daily dose*), kuri yra laikoma vidutine palaikomąja dienos doze vaisto pagrindinei indi-

1 lentelė. Gydomo efektyvumo kategorijų schema

Gydymo efektyvumo kriterijus		
Priepuolių kontrolė	Nepageidaujamo poveikio pasireiškimas	Rezultato kategorija
Priepuolių nesikartojimas	Ne	1A
	Taip	1B
	Neapibrėžta	1C
Gydymo nesėkmė	Ne	2A
	Taip	2B
	Neapibrėžta	2C
Nenustatyta	Ne	3A
	Taip	3B
	Neapibrėžta	3C

Terminų „priepuolių nesikartojimas“, „gydymo nesėkmė“ ir „nenustatyta“ paaiškinimus žr. tekste. Skaitmeninis ir alfabėtinis kategorijų žymėjimas nereiškia gradacijos ar hierarchijos.

2 lentelė. Minimalūs reikalavimai, į kuriuos būtina atsižvelgti vertinant, ar terapinis gydymas yra adekvatus / reguliarus

Gydymo pobūdis (pvz., vaisto tinkamumas)
Taikymo būdas (pvz., farmacinė forma, dozavimo intervalai, gydymo režimo laikymasis)
Gydymo trukmė
Priepuolių ir nepageidaujamo poveikio buvimas konkretaus gydymo režimo laikotarpiu
Ar buvo mėginimų optimizuoti vaistų dozę
Gydymo nutraukimo priežastys (jei žinomos):
nepakankama priepuolių kontrolė
nepageidaujamas poveikis
ilgalaikis priepuolių nebuvimas
psichosocialinės priežastys (pvz., nėštumo planavimas)
administracinės priežastys (pvz., nutrūko stebėjimas)
finansinės priežastys (pvz., negali įsigyti vaistų)
paciento ar globėjo sprendimas
kitos priežastys.

kacijai. Taip pat būtina atsižvelgti į tai, ar yra dokumentuotas tinkamas palaipsnis dozės didinimas (titravimas) iki kliniškai veiksmingos dozės, kadangi VNE toleravimas priklauso nuo taisyklingo palaipsnio dozės didinimo [9].

Minimalūs reikalavimai, į kuriuos būtina atsižvelgti vertinant, ar terapinis gydymas yra „adekvatus / reguliarus“, pateikiami 2 lentelėje.

### Priepuolių nesikartojimas ir gydymo nesėkmė

Priepuolių išnykimas be nepageidaujamo poveikio, trunkantis visą gyvenimą, yra labiausiai siekiamas epilepsijos gydymo rezultatas. Turi nebūti jokių priepuolių, įskaitant ir aurą (1 rezultatų kategorija). Todėl bet kokio priepuolio atsiradimas laikytinas „gydymo nesėkmė“. Išnykę priepuoliai gali vėl pasikartoti dėl provokuojančių faktorių (pvz., miego stygius, karščiavimas ir pan.). Tai ne visada

lengva įvertinti. TLPE darbo grupė tokius atvejus visgi siūlo vertinti kaip „gydymo nesėkmę“. Tačiau priepuoliai dėl blogo gydymo režimo laikymosi nepriskirtini „nesėkmės kategorijai“ ir vertinami kaip kategorija „nenustatyta“.

Kyla klausimas – kokia laiko trukmė yra pakankama, norint nustatyti „priepuolių nesikartojimą“. Siūloma atsižvelgti į du pagrindinius veiksnius. Pirmas – stebėjimo laikas, reikalingas gydymo rezultatui įvertinti. Jis priklauso nuo prieš gydymą buvusio priepuolių dažnio. Pavyzdžiui, ligoniui, kuriam iki gydymo būdavo vienas epilepsijos priepuolis per metus, po 6 gydymo mėnesių pernelyg anksti spręsti, jog pasiektas priepuolių nesikartojimas. Priepuolių nesikartojimas galėtų būti nustatomas tik tada, jei priepuolių nebuvo laiko tarpą, tris kartus ilgesnį, nei ilgiausias prieš gydymą buvęs laikotarpis tarp priepuolių. Antras veiksnyss – laiko be priepuolių trukmė, kurią tikslinga vertinti klinikinėje praktikoje. Tyrimai rodo, kad visišką priepuolių nebuvimą, paprastai vertinamas per paskutinius 12 mėnesių, yra reikšmingai susijęs su gyvenimo kokybės pagerėjimu [10, 11]. Ligoniai, patiriantys vieną ir daugiau priepuolių per 2 metus, dažniau patiria nerimą ir depresiją, ryškiau jaučia stigmą dėl epilepsijos, jiems sunkiau įsidarbinti nei tiems, kuriems priepuoliai nesikartoja [12]. Dėl vienintelio priepuolio per metus gali būti apribojama galimybė vairuoti. Todėl buvo nutarta, kad tinkamas vertinti laikotarpis be priepuolių turi trukti ne mažiau kaip 12 mėnesių.

Taigi, priepuolių nesikartojimas (1 rezultatų kategorija) turėtų būti nustatomas tik tada, kai priepuolių nebuvo laikotarpį, tris kartus ilgesnį, nei ilgiausias laikas be priepuolių prieš gydymą (vertinant paskutinius 12 mėnesių), bet ne trumpiau kaip 12 mėnesių. Jei ligonis patiria priepuolį nepasibaigus 12 mėnesių laikotarpiui be priepuolių, gydymas laikomas nesėkmingu, nors gydymo metu priepuolių dažnis sumažėjo. Jei ligoniui priepuolių nebuvo laiką, lygų trigubam laikotarpiui tarp priepuolių iki gydymo, bet trumpesnį nei 12 mėnesių, toks rezultatas vertintinas kaip „nenustatytas“.

### Nepageidaujamo poveikio pasireiškimas

Nepageidaujamo poveikio nustatymas yra sudėtingas ir kartais subjektyvus. Rezultatas priklauso nuo metodikos, pvz., nestrukturizuoto pokalbio bendros medicininės apžiūros metu nepageidaujamas poveikis gali būti įvertinamas nepakankamai, o naudojant specializuotus klausimynus – pervertinamas [13, 14]. Tam tikras nepageidaujamas poveikis (pvz., vigabatrino sukeltas regėjimo lauko defektas) gali būti įvertintas tik specialiais laboratoriniais testais [15]. Ne visada lengva nustatyti ir priežastinį vaisto ir nepageidaujamos reakcijos ryšį. Tačiau daugumoje klinikinų situacijų gydantis gydytojas gali deramai įvertinti nepageidaujamą poveikį, remdamasis medicininiais tyrimais ir pokalbio su ligoniu bei jo šeimos nariais duomenimis. TLPE darbo grupė siūlo šį būdą taikyti vertinant nepageidaujamo poveikio į skiriamą gydymą buvimą ar nebuvimą [3].

### APIBENDRINIMAS

Kaip rašoma TLPE darbo grupės ataskaitoje, didėjant epilepsijos gydymo galimybių pasirinkimui, sukurti apibrėžimą paskatino praktikuojančių gydytojų ir klinikinių tyrėjų poreikis rasti bendrą kalbą, siekiant identifikuoti atsparią gydymui epilepsiją [3]. Apibrėžimu siekiama apibūdinti atsaką į gydymą vaistais nuo epilepsijos, nevertinant atsparumą lėmusių faktorių. Vis dar trūksta duomenų, siekiant tinkamai įvertinti tokias būkles, kaip kintantis priepuolių pasikartojimo dažnis, laikas, reikalingas gydymo efektyvumui įvertinti ligoniams su naujai diagnozuota epilepsija. Todėl straipsnyje minimas apibrėžimas vertintinas kaip „darbinis“, kuris turėtų būti plėtojamas, atsižvelgiant naujais mokslinių tyrimų duomenimis. Gydytojai ir tyrėjai turėtų remtis savo patirtimi ir žiniomis, taikydami apibrėžimą įvairiose klinikinėse situacijose.

Parengta remiantis: *Special report. Kwan P, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2010; 51(6): 1069–77.*

Autorė dėkoja kompanijai „GlaxoSmithKline Lietuva“ už pagalbą rengiant šį straipsnį.

Gauta:  
2011 05 14

Priimta spaudai:  
2011 07 26

### Literatūra

1. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 1993; 34(3): 453–68.
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–9.
3. Kwan P, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1069–77.
4. Berg AT, et al. Remission of epilepsy after 2 drug failures in children: a prospective study. *Ann Neurol* 2009; 65: 510–9.
5. Berg AT, et al. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001; 56: 1445–52.
6. Callaghan BC, et al. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 62: 382–9.
7. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 62: 375–81.
8. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology* 2008; 70: 54–65.
9. Perruca E, et al. Harnessing the clinical potential of antiepileptic drug therapy: dosage optimization. *CNS Drugs* 2001; 15: 609–21.
10. Siilantpaa M, Shinnar S. Obtaining a driver's license and seizure relapse in patients with childhood onset epilepsy. *Neurology* 2005; 64: 680–6.

11. Jacoby A, et al. Quality of life outcomes of immediate or delayed treatment of early epilepsy and single seizures. *Neurology* 2007; 68: 1188–96.
12. Jacoby A, et al. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a UK Community study. *Epilepsia* 1996; 37: 148–61.
13. Baker GA, et al. Commission on Outcome Measurement in Epilepsy, 1994–1997: Final report. *Epilepsia* 1998; 39: 213–31.
14. Carreno M, et al. Strategies to detect adverse effects of antiepileptic drugs in clinical practice. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 178–83.
15. Wild JM, et al. Vigabatrin in epilepsy: lessons learned. *Epilepsia* 2007; 48: 1318–27.

## E. Navickienė

### DRUG RESISTANT EPILEPSY: NEW DEFINITION OF ILAE AND ITS APPLICATION IN PRACTICE

#### Summary

The International League Against Epilepsy (ILAE) appointed a Task Force to formulate a consensus definition of drug resistant epilepsy. The development of the consensus definition was driven by the growing need among medical practitioners and clinical researchers to adopt a common language in recognizing drug resistant epilepsy. According to the Task Force proposition, drug resistant epilepsy may be defined as the failure of adequate trials of two tolerated, appropriately chosen and used antiepileptic drug schedules (whether as monotherapies or combination) to achieve sustained seizure freedom. This definition is formulated on the basis of current scientific knowledge and can be further refined when new evidence emerges. The definition creation principles and important practical aspects of its proper use are discussed.

**Keywords:** drug resistant epilepsy, International League Against Epilepsy, definition.