

# RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

Oktoober 1996, nr. 10

Sõltumatu väljaanne



## Sisujuht

Epilepsiaravimitest	61
Ravi võimalused	61
Koostoimed	62
Epilepsiaravimid raseduse ajal	63
<i>Status epilepticus</i> 'e ravi	63
Lühiülevaade epilepsiaravimitest	64
Ravile allumatu epilepsia	67
Ravi lõpetamine	68

## EPILEPSIARAVIMITEST

Epilepsia on suhteliselt sageli esinev (populatsioonis 0,4...0,8%) närvirakkude ülemäärasesest elektrilisest aktiivsusest tingitud haigus, mis võib avalduda krampidena või kõrvalseisja silmale tabamatuks jäävate teadvuse- või tundehäiretena. Krambid ei pruugi olla tingitud epilepsiast, neid võivad esile kutsuda teised põhjused (palavik, alkohol, mürgid). Lastel esinevatest krampidest on 5% tingitud palavikust. Kogu elu jooksul võivad krambid tekkida 5...10%-l inimestest.

**Diagnoosimine.** Kui krambihood tekivad korduvalt ning nendega kaasneb teadvuskadu ja motoorsed sümptoomid, on diagnoosimine suhteliselt lihtne. Sageli jäävad aga epilepsiast tingitud sümptoomid haigele enesele ja kõrvalolijale märkamatuks ning siis on epileptilise hoo tuvastamiseks vaja kasutada elektroentsefalograafia (EEG) ja videomonitoringu abi, mis on olemas spetsialiseeritud keskustes. Kompuuter-tomograafiline ja magnetresonantsuuring võib olla abiks epilepsia põhjuseks olevate muutuste leidmisel.

**Enamik epilepsiahoogude all kannatajaid vajavad ravi.** Erandiks on vaid need, kel epilepsia on tingitud mingist kindlast stiimulist (nt vilkuv valgus) mida on võimalik vältida, ja need haiged, kel hoodsed esinevad väga harva (vahe võib olla aastaid). Teatud epilepsia vormid nt. ajukahjustusest tingitud epilepsia, teatud sündroomid (Lennox-Gastaut, West, juveniilne müoklooniline epilepsia) vajavad kindlasti ravi.

Sotsiaalse adaptatsiooni ja traumatismi ohu tõttu on krampide vältimise vajadus ilmselge. Ravi määramisel tuleb patsiendiga arutada, millised on ravi ja ravimata jätmise head ja halvad pooled ning otsustada ühiselt.

### RAVI VÕIMALUSED

Krambivastane ravi on reeglina efektiivne, kuid ligi 20%-l epilepsia all kannatavatest isikutest on kram-

bid kas osaliselt või täielikult kontrollimata. Ravimite kõrvaltoimed on sagedased, need esinevad monoterapiaga korral 50...70%-l patsientidel. Efektiivseks (kuigi sageli mitte kõige ohutumaks) ravimeetodiks on ka epileptogeense kolde kirurgiline eemaldamine. Paraku on see võimalik ainult 10%-l haigetest ja neist 80%-l on see efektiivne. Ülejäänutel tuleb kasutada ravimeid. Ideaalne krambivastane aine on suure terapeutilise laiusel, efektiivne kõigi krambitüüpide ja sündroomide suhtes. Samuti peaks see ravim olema ilma kõrvaltoimeteta ja teratogeense efektiita. Kahjuks ei vasta nendele nõuetele ka uued antikonvulsandid, kuid neil on mõningaid eeliseid varem kasutusel olnud krambivastaste ravimite ees.

Epilepsia raviks kasutatavaid preparaate on palju: karbamasepiin, valproehape, fenütoiin, fenobarbitaal, primidoon, etosuksimiid, klonasepaam. Lisaks neile nn. vanadele, praktikasse juurdunud preparaatidele, on lisandunud ka mitmed uued ravimid: lamotrigiin, gabapentiin, vigabatrin, felbamaat, okskarbasepiin, tiagabiin. Intensiivselt uuritakse sonisamiidi, topiramaadi ja mitmete teiste uute ravimite kliinilist efektiivsust.

**Ravi algus.** Epilepsia ravi peaks alustama ühe preparaadiga, ning ravimi annust tuleb järk-järgult suurendada kuni krambid kaovad või kuni tekivad kõrvaltoimed. Kui krambid korduvad ja edasine annuse suurendamine ei ole kõrvaltoimete tõttu võimalik, tuleb enne kahe antikõnulsandi samaaegset kasutamist proovida veel vähemalt ühte ja vahel ka teist krambivastast ainet. Kõik vanema põlvkonna antikõnulsandid võivad põhjustada farmakokineetilisi koostoimeid ja seepärast tuleks nende kombineerimist muude alternatiivide olemasolu korral vältida.

**Ravimi valik.** Partsiaalsete (lokalisatsiooniga seotud) krampide ravis on efektiivsed karbamasepiin, valproehape, fenütoiin, fenobarbitaal ja primidoon. Euroopas on valikravimiteks valproehape ja karbamasepiin. Fenütoiini farmakokineetiliste iseärasuste ja kõrvaltoimete profiili tõttu kasutatakse teda ka Eestis üsna vähe. Fenobarbitaal on tugeva sedatiivse toimega. Ta võib põhjustada depressiooni, lastel hüperaktiivsust ja agressiooni ning seepärast ei tohiks ta olla esmavaliku ravim.

Toonilis-kloonilised epileptilised hood alluvad enamasti ravile valproehape, karbamasepiini või fenütoiiniga. Generaliseerunud epilepsia teatud vormide korral (müokloonilised krambid, absansid) sobib valproehape paremini. Absansside korral võib kasutada ka etosüksimidi.

**Antikõnulsantide kontsentratsioon vereplasmas.** Kuigi vanemate antikõnulsantide puhul on soovitatav kontsentratsioon plasmas teada, ei tohiks seda ületähtsustada. Osal haigetest on krambid kontrollitavad juba väikeste kontsentratsioonide juures, mõned vajavad selleks suuremaid, soovitatavaid väärtusi ületavaid kontsentratsioone. Uute antikõnulsantide optimaalset kontsentratsiooni plasmas ei ole sageli leitudki. Ravimi kontsentratsiooni plasmas võivad mõjutada teised ravimid (vt. allpool). Ka Eestis on enamike krambivastaste ravimite kontsentratsiooni plasmas võimalik määrata ja see on otstarbekas ebaeduka ravi põhjuste leidmisel.

**Uute ravimite efektiivsuse hindamine** on epilepsia puhul raske. Täielikult krampidest vabaneda õnnestub väga vähestel (2...3%). Seepärast kasutatakse kliinilistes uuringutes täiendava efektiivsuse näitajana nende patsientide arvu, kel krampide sagedus vähenes 50% või enam. Eetilistel põhjustel kasutatakse uusi ravimeid algul nendel patsientidel, kellel traditsiooniliste raviskeemidega ei ole õnnestunud

krampe täielikult kontrollida ja alles hiljem on võimalik hinnata nende efektiivsust monoterapiana. Sageli osutuvad uued antikõnulsandid sama efektiivseks kui vanema põlvkonna preparaadid. Nii näiteks oli ühes uuringus lamotrigiin esmakordselt diagnoositud partsiaalse epilepsia ja generaliseerunud toonilis-klooniliste hoogude ravis sama efektiivne kui karbamasepiin, kuid lamotrigiinil oli vähem kõrvaltoimeid.

Uute preparaatide eeliseks on ka ebasoovitavate koostoimete vältimine nende kombineerimisel "vanade" antikõnulsantidega. Samas ei saa välistada, et antikõnulsantidel ei võiks olla mingeid muid, nt meeleolu parandavaid toimeid (lamotrigiini, valproehape ja karbamasepiini efektiivsust uuritakse praegu ka meelelühäiretega patsientidel). Uute krambivastaste ravimite kasutamist piiravaks faktoriks jääb meie tingimustes nende hind.

## KOOSTOIMED

Vanema põlvkonna antikõnulsandid on enamasti ensüümide indutseerijad (v.a valproehape, mis inhibeerib enamiku maksas metaboliseeruvate ravimite lammutamist), ja nende omavaheline kombineerimine võib põhjustada ootamatuid tulemusi: raviefekti kadumist ja/või kõrvaltoimete ilmnemist. Ka mitmed teised ravimid võivad mõjutada antikõnulsantide kontsentratsiooni plasmas ja põhjustada toksilisust, kuna antikõnulsantide terapeutiline laius on suhteliselt kitsas.

Näiteks karbamasepiini kontsentratsiooni vereplasmas suurendavad tsimetidiin, erütromütsiin, isoniaiidid, fenobarbitaal ja propoksüfeen. Nende ravimite kasutamisel on oht karbamasepiini toksiliste kõrvaltoimete tekkeks.

Fenütoiini kontsentratsiooni plasmas suurendab samaaegne aspiriini ja allopurinooli manustamine. Fenütoiini toksilisus on tekkinud selle preparaadi kombineerimisel kloorfeniramiini, kloorpromasiini, tsimetidiini, disulfiraami (antabus), ibuprofeeni, imipramiini ja isoniaiidiga. Hormonaalsete rasestumisvastaste ravimitega koosmanustamisel väheneb mõlemate ravimite toime efektiivsus ja taastuda võivad ka krambihood. Võimalik on ka vastupidine olukord, kus väljakirjutatud ravim kiirendab krambivastase aine lammutamist ja vähendab sellega raviefekti, nt trimetoprim kiirendab fenütoiini metabolismi.

Mõned uued antikonvulsandid (vigabatriin, gabapentiin) ei seonu plasmavalkudega ja erituvad peaaegu muutumatul kujul. Seetõttu saab koostoimeid kartmata neid kombineerida vanemate antikonvulsantidega.

## EPILEPSIARAVIMID RASEDUSE AJAL

Raseduse ajal halveneb ravimite imendumine, suureneb plasma maht, kiireneb ainevahetus ning krambivastaste ainete kontsentratsioon veres võib väheneda, olles krampide tekke põhjuseks. Krampide teke raseduse ajal kätkeb endas loote arenguhäirete tekke ohtu. Ka antikonvulsandid ise on teratogeensed. Kui kasutada antikonvulsante monoterapiana, ei erine ravimit kasutanud emade lastel tõsiste arenguhäirete (huule- ja suulaelõhed, südamerikked, mikrotsefaalia, kasvupeetus, arenguhäired, näokolju arenguhäired, sõrmede hüpoplaasia) tekke esinemissagedus (2%) üldpopulatsioonis esinevatest arenguhäirete tekke sagedusest. Arenguhäirete tekke oht on otseses sõltuvuses samaaegselt kasutatud krambivastaste ainete arvust. Kui ühe antikonvulsandi kasutamise korral ei erine arenguhäirete sagedus üldpopulatsioonis esinevast, siis kahe või enama antikonvulsandi kasutamisel suureneb nimetatud oht mitmekordselt. Kui raseduse ajal esinevaid krambihooge kontrolli alla ei saada, siis esineb neid arenguhäireid aga veelgi sagedamini.

Pikka aega arvati, et antikonvulsantide teratogeenne toime on tingitud foolhappedefitsiidist, kuid hilisemad uuringud on näidanud, et puudub seos seerumi foolaadisalduse ja antikonvulsantidest tingitud arenguhäirete vahel. Neuraalorüü defektid on sagedasemad karbamasepiini ja valproehappe kasutamisel. Seepärast soovitatakse varem arenguhäirega lapse sünnitanud emal tarvitada 5 mg ja teistel viljastuda soovivatel naistel 0,4 mg foolhapet ööpäevas.

Ka mõningaid antikonvulsantide metaboliite (epoksiidid) on süüdistatud arenguhäirete tekkes, kuid arvamused selles seisukohas ei ole kokkulangevad.

Raseduse ajal tuleks teratogeensuse tõttu vältida barbituraatide, fenütoiini ja valproehappe kasutamist.

## STATUS EPILEPTICUS'E RAVI

*Status epilepticus* vajab kohest ravi. Suremus võib olla ravimata jätmisel 3...35%. Raviga viivitamine raskendab hoo kupeerimist ja suurendab püsiva aju kahjustuse tekke ohtu. Olukorra lahendamiseks on

vajalik efektiivsete antikonvulsantide manustamine vajalikes annustes kindla raviplaani alusel. Tuleb olla valmis selleks, et suured ravimite annused võivad pärssida hingamist. Kõiki ravimeid manustatakse intravenoosselt. Alternatiiviks on diasepaam rektaalse lahusega. Aeglase ja kontrollimatu imendumise tõttu on intramuskulaarne ja rektaalne manustamine suposiitidena lubamatu. Diasepaami (0,2 mg/kg) asemel võib kasutada ka klonasepaami ja lorasepaami (0,1 mg/kg). *Status epilepticus*'e kupeerimiseks ja kordumise vältimiseks soovitatakse ka fenütoiini (15...20 mg/kg, kuni 50 mg/min). Efektiivne on ka fenobarbitaal (20 mg/kg).

## EPILEPSIARAVIMITE LÜHIKIRJELDUSED

Allpool ülevaade tuntud ja uuematest antikonvulsantide ravimite, nende efektiivsusest, annustamisest, kasutamise põhimõtetest ja põhilistest kõrvaltoimetest.

**Etosuksimiid** on tüsistumata absansshoogude valikravimiks ja on tavaliselt hästi talutav ning erinevalt valproehappest ei ole ta hepatotoksiline. Võib olla efektiivne ka müokloniliste ja akineetiliste krampide korral.

Ravi algul manustada täiskasvanutele ja üle 6-aastastele lastele 500 mg ööpäevas, suurendades vajadusel annust 250 mg kaupa 4...7 päeva järel kuni 1000...2000 mg ööpäevas. Kuni 6-aastastele lastele manustada ravi algul 250 mg ööpäevas, suurendades annust vajadusel annuseni 20 mg/kg ööpäevas.

Kõrvaltoimetena võivad tekkida iiveldus, oksendamine, letargia, luksumine, peavalu ja meeleloohäired. Esinenud on ka vere düskraasiad, nahalööbeid (multiformne erüteem) ja luupuse-sarnast sündroomi. Toksiliste kontsentratsioonide korral plasmas võib tekkida psühhoos.

**Fenobarbitaal** on kasutusel alternatiivpreparaadina generaliseerunud toonilis-klooniliste krampide ja fokaalsete krampide ravis. Poolväärtusaeg vereplasmas on ligi 100 tundi ja kontsentratsioon võib stabiliseeruda alles mitme nädala möödudes pärast ravi alustamist. Kiire imendumise tõttu on olnud valikpreparaadiks vastsündinute krampide ravis, kuid kasutusest vanematel lastel ja täiskasvanutel on loobutud negatiivsete kognitiivsete ja õppimisvõimet halvendavate omaduste tõttu.

Ravi algul manustatakse 60 mg ööpäevas, tavaliselt öhtuti. Vajadusel suurendatakse annust, manustades kuni 180 mg fenobarbitaali ööpäevas. Laste annus on 5...8 mg/kg ööpäevas. Pikaajalisel kasutamisel võib tekkida tolerantsus ja ravi katkestamisel tekivad krambid sageli uuesti.

Põhilised kõrvaltoimed on sedatsioon ja käitumishäired (hüperaktiivsus, depressioon kontsentratsioonivõime langus). Nii nagu fenütoiini ja primidooni puhul, võib esineda fenobarbitaaliga ravitud emade lastel vitamiin K defitsiidist põhjustatud verejooks. Sarnaselt teiste antikonvulsantidega võivad barbituraadid olla teratogeensed.

**Fenütoiin** on kasutatav nii enteraalselt kui parenteraalselt, ning ta on fokaalsete ja sekundaarselt generaliseeruvate krampide ravis sama efektiivne kui karbamasepiin.

Ravi algul manustatakse 150...300 mg ööpäevas (3...4 mg/kg) ühe annusena või jagatuna kaheks annuseks. Vajadusel annust suurendatakse kuni säilitusannuseni 100...600 mg (5...15 mg/kg) ööpäevas. Lastele manustatakse 5...8 mg/kg ööpäevas ühe või kahe annusena.

Fenütoiini eritumine on küllastatav. Kui ravimi annus ööpäevas on suurem kui 300 mg, võib seda suurendada vaid 25 või 30 mg võrra, sest suurema annuse kasutamise korral võib ilmneda neurotoksiline toime, kuna ravimi kontsentratsioon vereplasmas suureneb mitteproportsionaalselt annuse suurenemisega.

Kõrvaltoimetest tekib suurte (kuid vahel ka terapeutiliste) kontsentratsioonide korral plasmas sageli nüstagm. Kui kontsentratsioon plasmas on üle 20 µg/ml, võivad tekkida ka ataksia ja diploopia, igemete hüperplaasia, näojoonte jämenemine ja hirsutism. Esimese 10 päeva jooksul võib esineda ka morbilliformne või sarlakite-taoline lööve, mis progresseerub harva ekfoliatiivseks dermatiidiks või Stevens-Johnsoni sündroomiks. Fenütoiin võib mõjutada õppimisvõimet. Kauakestnud ravi tagajärjel võivad väheneda plasma foolhappe, türoksiini ja vitamiin K kontsentratsioonid ning fenütoiini tarvitanud emade vastsündinud lastel on täheldatud vere hüübimishäireid. Raseduse ajal tarvitatud fenütoiini on seostatud suulae ja südame arenguhäiretega.

**Gabapentiin** on kasutatav täiendava ravimina üle 12-aastastel noorukitel ja täiskasvanutel ravile ras-

kesti alluvate fokaalsete ja sekundaarselt generaliseerunud krampide korral. Tema efektiivsuse kohta teiste krampitüüpide korral andmeid ei ole. Gabapentiin ei metaboliseeru ja eritub muutumatult neerude kaudu. Erinevalt teistest antikonvulsantidest ei indutseeri ega inhibeeri gabapentiin maksa mikrosomaalseid ensüüme ja ei mõjuta teiste tarvitavate antikonvulsantide metabolismi.

Ravi algul manustatakse esimesel päeval 300 mg, teisel päeval 300 mg 2 korda ja kolmandal 300 mg 3 korda ööpäevas ning annust võib suurendada kuni 1200 mg ööpäevas, manustades 3 võrdse annusena. Vajadusel võib järk-järgult annust suurendada 300 mg kaupa kuni 2400 mg gabapentiini ööpäevas. Annuste vaheline aeg ei tohiks ületada 12 tundi. Lastele ei soovitata.

Gabapentiin on üldiselt, ka suurtes annustes (3000-5000 mg/ööpäevas) hästi talutav. Unisus, pearinglus, väsimus ja nüstagm on tavaliselt kerged ja mööduvad. Ohutus raseduse ajal on kindlaks tegemata.

**Karbamasepiin** on kasutatav ainult peroraalselt, sest süstitavad ravimvormid puuduvad. Karbamasepiin on efektiivne fokaalsete ja sekundaarselt generaliseeruvate toonilis-klooniliste krampide ravis, kuid võib halvendada absanssi või müokloonilisi krampe. Karbamasepiin kiirendab enda metabolismi ja kontsentratsioon plasmas väheneb juba paarinädalase ravi järel. Ainuüksi karbamasepiini seerumisisalduse jälgimine ei anna piisavalt infot, sest karbamasepiinil on ka aktiivne ja toksiline metaboliit - karbamasepiin-10,11-epoksiid, mida tavalisel meetodil ei määrata.

Karbamasepiin on paremini talutav, kui alustada annusega 100...200 mg 2 korda ööpäevas ning suurendada seda nädala möödudes 100...200 mg võrra kuni efekti saavutamiseni (maksimaalselt 2000 mg ööpäevas). Eakatel inimestel tuleb algannust vähendada. Lastele manustada mitme annusena ööpäevas. Kuni 1-aastastele 100...200 mg, 1...5-aastastele 200...400 mg, 5...10 aastastele 400.. 600 mg, 10..15-aastastele 600...1200 mg ööpäevas.

Paremini talutavad on ka tabletid, millest karbamasepiini vabaneb aeglaselt. Kui ravi alguses kasutada suuri annuseid, tekib tugev väsimus ja pearinglus. Seda on võimalik vältida annuse järk-järgulise suurendamisega. Sagedasteks kõrvaltoimeteks on ka lööve, halvenenud ja kahelinägemine,

peavalu, ataksia, iiveldus, oksendamine, õppimisvõime vähenemine. Sageli esineb leukopeeniat. Suurte annuste korral võib tekkida hüpofibrinogeneemia ja trombotsütopeenia. Harva tekivad agranulotsütoos, aplastiline aneemia, Stevens-Johnsoni sündroom, kardiotoksilisus, diureetilise efekti tingitud hüpoosmolaarsus, aseptiline meningiit, ravimatu diarröa ja hepatiit.

**Klonasepaam** on müoklooniliste, atooniliste kramptide ja teistele antikonvulsantidele allumatute absansside korral kasutatav bensodiasepiini derivaat. Klonasepaami efektiivsus absansside ravis on väiksem kui etosüksimiidil ja valproaadil ning sageli tekib toime suhtes tolerantsus.

Manustada ravi algul 1 mg ööpäevas. Säilitusannus tavaliselt 2...8 mg. Kuni 10-aastastele lastele manustada 0,01...0,03 mg/kg ööpäevas jagatuna kaheks või kolmeks annuseks, edaspidi vajadusel annust suurendades. Arvatakse, et lastel võivad klonasepaami pikaajalisel kasutamisel tekkida füüsilise ja vaimse arengu häired.

Kõrvaltoimeteks on nõrkustunne, süljevoolus, ataksia ja käitumishäired.

**Klobasaam** on esialgu anksiolüütikumina kasutatud bensodiasepiin, mis on efektiivne kombinatsioonis teiste antikonvulsantidega ravile allumatute fokaalsete, müoklooniliste, sekundaarselt generaliseerivate krampide ja absansside ning Lennox-Gastaut sündroomi ravis. Monoteraapiana on klobasaami hinnatud ainult ühes väikses uuringus, kus 24-st ravitud lapsest õnnestus krampe vältida 11-l.

Ravi algul manustada 10 mg enne magamaminekut või 10 mg 2 korda ööpäevas. Klobasaami ööpäevane raviannus on tavaliselt 20...30 mg, maksimaalselt 60 mg ööpäevas. Alla 2-aastastele lastele manustatakse 0,5...1 mg/kg ööpäevas, 2...16-aastastele lastele 5 mg ööpäevas, vajadusel annust suurendades kuni annuseni 40 mg ööpäevas.

Pikaajalisel kasutamisel toime nõrgeneb.

Klobasaami põhilisteks kõrvaltoimeteks on sedatsioon ja pearinglus.

**Lamotrigiin** on efektiivne nii monoteraapia kui täiendava ravimina fokaalsete ja generaliseerunud krampide ning Lennox-Gastaut sündroomi korral esinevate krampide ravis. Lamotrigiini efektiivsus on

võrdne, kuid talutavus on parem kui karbamasepiinil ja fenütoiinil. Ravim imendub hästi ja poolväärtusaeg on 25 tundi. Maksasaensüüme indutseerivad ravimid (fenobarbitaal, fenütoiin ja karbamasepiin) kiirendavad lamotrigiini metabolismi (annust peab suurendama), seevastu valproehape pikendab poolväärtusaega 60 tunnini.

Ravi algul manustada 25...50 mg ööpäevas esimese ravikuu jooksul kuni säilitusannuseni (monoteraapias kuni 500 mg, koos valproehappega 100...150 mg 1...2 annusena). Alla 12-aastastele lastele monoteraapiana ei soovitata.

Sagedasemad kõrvaltoimed on nahalööve, unisus, pearinglus, peavalu, kahelinägemine, ataksia, iiveldus ja oksendamine. Lööve esineb umbes 10%-l ravitud haigetel (sagedamini kui karbamasepiini kasutamise korral), tavaliselt esimese 2 nädala jooksul ning enamasti taandub ravi katkestamisel. Lööve esineb sagedamini lamotrigiini kombineerimisel valproehappega. Vähestel haigetel on tekkinud lööbe rasked vormid, nt Stevens-Johnsoni sündroom. Ohutus raseduse ajal on teadmata.

**Okskarbasepiin** on sama efektiivne kui karbamasepiin generaliseerunud ja fokaalsete krampide ravis, kuid kuna tema metabolismi käigus ei teki karbamasepiinepoksiidi (see metaboliit põhjustavat osa karbamasepiini toksilisi efekte) on tema talutavus parem, sest kõrvaltoimeid tekib vähem.

Ravi algul manustada 300 mg okskarbasepiini ööpäevas, vajadusel edaspidi annust suurendades kuni säilitusannuseni (600...1200 mg ööpäevas).

Põhilisteks kõrvaltoimeteks on väsimus, peavalu, pearinglus ja ataksia. 10%-l ravitud haigetest on esinenud nahalööve. Suurte annuste (>25...30 mg/kg ööpäevas) kasutamisel võib tekkida hüponatreemia, kuid tavaliselt on see pöörduv. Enamikes võrdlevates uuringutes on kõrvaltoimete sagedus okskarbasepiini kasutamisel olnud väiksem karbamasepiini kõrvaltoimete sagedusest, ning seetõttu eelistatakse karbamasepiinile okskarbasepiini. Okskarbasepiini teratogeensuse kohta ei ole piisavalt andmeid.

**Primidooni** kasutatakse sama tüüpi krampide korral nagu fenobarbitaaligi ja ta ei sobi absansside ravis. Krambivastane toime on tingitud ravimist endast ja tema metaboliitidest (üheks metaboliidiks on fenobarbitaal) ning ravimi kontsentratsiooni jälgimisel

vereplasmas tuleb mõõta nii ravimi enda kui fenobarbitaali kontsentratsiooni.

Ravi algul manustada 50...100 mg ööpäevas, tavaliselt enne magamaminekut; annust võib vajadusel suurendada kolme päeva tagant 250 mg võrra. Maksimaalselt manustada 1500 mg ööpäevas, kolmeks annuseks jagatuna. Lastele manustada 20...30 mg/kg ööpäevas kaheks annuseks jagatuna.

Sageli esinevad sedatsioon, peeringlus, iiveldus ja ataksia, v.a juhtudel kui ravi alustatakse väga väikese annusega. Neurotoksilised kõrvaltoimed on sõltuvad plasmakontsentratsioonist. Vahel esinevad ka allergilised nahalööbed. Ka primidoon võib põhjustada käitumishälbeid, kontsentreerumiskahjustusi ja liibido kaotust. Pikaajalisel kasutamisel esineb ka mälu halvenemist. Primidoonist tingitud megaloblastiline aneemia on ravitav foolhappega.

**Topiramaat** on kasutusel täiendava ravimina nende fokaalsete krampide korral, mida ei õnnestu kontrollida ainuüksi ühe tavapärase ravimiga. Topiramaadi efektiivsust ei ole võrreldud teiste täiendavalt kasutatavate ravimitega (lamotrigiin, gabapentiin). Toit aeglustab, kuid ei vähenda imendumist. Poolväärtusaeg vereplasmas on 19...23 tundi. Seos ravimi plasmakontsentratsiooni ja ravimi efektiivsuse vahel ei ole kindlaks tehtud.

Algannusena manustada nädala jooksul 100 mg 1 kord ööpäevas, teisel nädalal 200 mg ööpäevas ja jagatuna kaheks annuseks. Järgnevalt suurendada vajadusel annust nädalaste intervallidega. Tavaline ööpäevane annus on 100...400 mg, mis soovitatakse jagada 2 annustuskorra vahel. Maksimaalne annus on 800 mg ööpäevas. Lastele ei soovitata manustada.

Annuse suurendamine peab toimuma aeglaselt, sest 80...90% kõrvaltoimetest ilmnevad esimestel nädalatel. 20...30%-l ravimi tarvitajatest võib tekkida peeringlus, väsimus, nõrkus, mõtlemishäired (aeglus, segasus), kontsentratsioonivõime vähenemine, harvem segasusseisund, ataksia, paresteesiad. Ühes uuringus loobusid 14% patsientidest ravist kõrvaltoimete tõttu.

**Valproehape.** USA-s on valproehapet või naatriumvalproaati lubatud kasutada ainult absansside või absansstüüpi krampidega kombineeruvate generaliseerunud krampide korral. Efektiivsuse ja suhteliselt

hea talutavuse tõttu kasutatakse valproehapet ka generaliseerunud toonilis-klooniliste, müoklooniliste ja atooniliste krampide korral ning eriti just neil patsientidel, kel esineb mitu krampitüüpi korraga. Ühe kliinilise uuringu kohaselt oli valproehape teadvuskaoga seotud fokaalsete krampide korral vähem efektiivne kui karbamasepiin, kuid sama efektiivne sekundaarselt generaliseeruvate krampide ravis.

Ravi alustatakse annusega 500 mg, jagatuna kaheks manustamiskorraks. Vastavalt toimele suurendatakse annust 200 mg kaupa 3-päevaste intervallidega kuni maksimaalselt 2500 mg ööpäevas jagatuna annusteks. Kuni 20 kg kaaluvatele lastele manustatakse algul 20 mg/kg annusteks jagatuna. Üle 20 kg kaaluvatele lastele algul 400 mg ööpäevas, edaspidi vajadusel annust suurendades.

Kõrvaltoimena esinev väsimus on tavaliselt vähene ja mööduv ning kognitiivsed kõrvaltoimed on minimaalsed. Tõsised kõrvaltoimed on harvad, kuid on esinenud fataalselt lõppenud maksapuudulikkust ning seda just alla 2-aastastel lastel, kes tarvitasid valproehapet koos teiste antikongulsantidega. Maksapuudulikkus on esinenud ka vanematel lastel ja täiskasvanutel, kes tarvitasid ainult valproehapet. Valproehape võib takistada lämmastikuühendite metabolismi uureaks ning suurenenud lämmastikuühendite sisaldus põhjustada letargiat ka normaalse maksafunktsiooni korral. Sageli esinevateks valproaadi kõrvaltoimeteks on iiveldus ja oksendamine, mida on võimalik vältida seedetraktis aeglaselt vabaneva ravimvormiga või ravimi võtmisega söögi ajal. Küllalt sageli esineb ka kehakaalu suurenemist, juuste väljalangemist, treemorit ja ravimi annusest sõltuvat trombotsütopeeniat. Valproehapet tarvitavatel naistel esineb sagedamini menstruaalfunktsiooni häireid, polütsüstiliste ovaariumite sündroomi ja hüperandrogenismi. Esinenud on ka turseid, mida on olnud vaja ravida diureetikumidega. Loote arenguhäireid on seostatud raseduse ajal tarvitatud valproehappega ja ravimi suurte kontsentratsioonidega raseduse esimese trimestri ajal. Neuraalsete defekte aitab vältida foolhappe profülaktiline manustamine.

**Vigabatriin** on toimiv fokaalsete krampide suhtes (ka sekundaarselt generaliseeruvad). Mitmed kliinilised uuringud on näidanud, et vigabatriin täiendava ravimina lisaks kasutatavale antikongulsandile on platseebost efektiivsem ja 45...50%-l teadvuskaoga partsiaalsete krampidega haigetest vähenes krampi-

hoogude sagedus poole võrra. Vigabatriin on efektiivne ka laste raskesti ravitavate krampide korral. Umbes 50%-l ravile allumatu fokaalse epilepsia, generaliseerunud epilepsia ja Lennox-Gastaut sündroomi haigetel vähenes krambihoogude sagedus selle ravimi lisamisel rohkem kui poole võrra. Vigabatriin on olnud efektiivne monoterapiana, kuid patsientide arv nendes uuringutes on olnud väike.

Ravi algul manustatakse 500 mg 2 korda ööpäevas. Edaspidi vajadusel annust suurendada 500 mg kaupa kuni annuseni 3 g ööpäevas. Lastele manustada ravi algul 40 mg/kg ööpäevas, hiljem vajadusel annust suurendades. Kuigi poolväärtusaeg on 4...8 tundi, kestab toime üle 3 päeva.

Vigabatriin on hästi talutav. 254 patsienti hõlmanud uuringus ei esinenud 75%-l ravitutel üldse kõrvaltoimeid või olid need vähesed ja mööduvad. Ravi algul võivad tekkida väsimus, nõrkus, ataksia ja meeleoluhäired. Ravi jätkudes need tavaliselt kaovad. Lastel võib esineda ka hüperaktiivsust ja unetust. Sageli on täheldatud ka kehakaalu suurenemist.

## RAVILE ALLUMATU EPILEPSIA

Sageli ei õnnestu epilepsiat ravimitega kontrollida. Põhjuseid võib olla mitmeid: ravimite ebaregulaarne kasutamine või ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu. Ravimi annus ei pruugi olla piisav või kasutatakse mitte kõige sobivamat ravimit. Ka samaaegne alkoholi pruukimine võib põhjustada krampe. Krambihoogude teket soodustavad ka pikk ärkvelolek, hüpoglükeemia ja lastel vahel ka hüperventilatsioon ja vilkuv valgus. Ka diagnoosiga eksimine on võimalik, nt kui absanssi peetakse teadvushäirega fokaalse epilepsia hooks.

Kui eelnevad või neile sarnased põhjused on välis- tatud, jääb alles umbes 30% haigetest, kellel ei õnnestu epilepsiat kontrollida ainult ühe ravimiga. Enne teise ravimi lisamist tuleks ära proovida kõik monoterapiat võimalused. Ravimi vahetamine peab toimuma järk-järgult ja kui teine ravim on efektiivne, tuleb esimese manustamine lõpetada. Ainult siis, kui see on võimatu, tuleb ravi jätkata mõlema preparaadiga. Seni ei ole veenvalt tõestatud, et mõni antikonvulsant või nende kombinatsioon oleks täien- dava ravimina parem kui teine.

Vaatamata sellele, et nende teadaolevad toime- mehhanismid arvatavasti kattuvad, on fokaalsete või

toonilis-klooniliste krampide korral kasutatud enamasti kahte kolmest valikravimist – karbama- sepiini, valproehapet ja fenütoiini. Müoklooniliste krampidega haigetel, kel valproehape ei aita, proovi- takse lisaks veel klonasepaami. Absanssidega hai- getel lisatakse etosuksimiidile valproehape. Primi- dooni ja fenobarbitaali lisamist peetakse ebasoovi- tavaks, sest kui neist ei ole abi ja nende manus- tamist püütakse lõpetada, võivad nad ärajätunähtu- dena ise tekitada krampe. Sobilikumaks peetakse uute ravimite (lamotrigiin, gabapentiin, vigabatriin, klobasaam, okskarbasepiin või felbamaat) lisamist. Tuleb meeles pidada, et mida suurem on väljakirjuta- tavate antikonvulsantide arv, seda suurem on toksii- liste kõrvaltoimete tekkimise tõenäosus.

**Ravi teised võimalused.** Lennox-Gastaut ja West'i sündroomi on ravitud (kuid mitte alati edukalt) adenokortikotroopse hormooniga (ACTH).

Metaanalüüs, mis hõlmas 24 uuringut näitas, et tea- tud raskekujuliste epilepsia vormide puhul on abi olnud ka intravenoossest immunoglobuliinide manustamisest, kuid selle raviviisi koht epilepsia ravis on seni veel ebaselge.

Kasutatud on ka vasaku uitnärvil elektrilist stimuleerimist ja selle meetodiga on saadud krambi- hoogude sageduse vähenemine (keskmiselt 25%) ka neil, kel muud läbiproovitud ravimid ei olnud aidanud. Uitnärvil stimuleerimine näib sobivat neile epilepsiahai- getele, kellel edasist krampide sageduse vähenemist ei ole võimalik saavutada ja kellel epileptilise kolde eemaldamine kirurgilisel teel ei ole võimalik.

## RAVI LÕPETAMINE

Nendel patsientidel, kellel ravi on olnud nii efektiivne, et neil üldse krampe ei ole esinenud, õnnestub umbes 60%-l ravi hoopis katkestada. Otsus ravi lõpetamise kohta tehakse iga patsiendi korral indivi- duaalselt, arvestades tema haiguse iseärasusi. Tavaliselt oodatakse krambivabal patsiendil 2...5 aastat enne ravi lõpetamist. Ravimite annust tuleb vähendada järk-järgult 2 kuni 6 kuu jooksul, et vältida krampide taasteket.

Krampide kordumise tõenäosus on väikseim nendel ravi lõpetanud patsientidel, kel krampe ei ole esi- nenud pika aja jooksul, kel esines enne ravi alus- tamist üksikuid krambihooge ja neil, kelle aju ei ole kahjustatud.

## Eestis registreeritud epilepsiaravimite lühivõrdlus

Toimeaine	Näidustus	Ravimi firmanimi (tootja)	Ööpäevane raviannus (mg)	Hinna arvutamise aluseks olnud ööpäevane annus (mg)	Orienteeruv 30 ravipäeva maksumus (EEK)
Primidoon	Partsiaalsed või generaliseerunud toonilis-kloonilised krambid	LISKANTIN (Desitin) PRIMIDOON NS (Nycomed)	250...1500	500	75.- 74.-
Fenütoiin	Partsiaalsed ja generaliseerunud toonilis-kloonilised krambid või <i>status epilepticus</i>	PHENHYDAN (Desitin)	100...700	300	53.-
Etosuksimiid	Generaliseerunud absanssid	PETNIDAN (Desitin) SUXILEP (Jenapharm)	500...2000	1000	276.- 189.-
Klonasepaam	Müoklooniline epilepsia. Lennox-Gastaut sündroom, infantiilsed spasmid, <i>status epilepticus</i> .	RIVOTRIL (Roche)	2...8	4	101.-
Karbamasepiin	Partsiaalsed ja generaliseerunud toonilis-kloonilised krambid	TEGRETOL (Ciba) TIMONIL (Desitin) KARBAMASEPIIN NS (Nycomed) CARBAMAZEPINE (Rivopharm)	400...2000	600	186.- 120.- 120.- 114.-
Valproehape	Partsiaalsed krambid või generaliseerunud epilepsia	ORFIRIL (Desitin) CONVULEX (Leiras)	500...3000	900	162.- 213.-
Lamotrigiin	Partsiaalsed epilepsiahood (täiendava ravimina)	LAMICTAL (GlaxoWellcome)	100...500	200	875.-

### KOKKUVÕTE

1. Enamasti peab epilepsiat ravima. Täpne diagnoos lihtsustab ravimi valikut.

2. Monoteraapia on efektiivne enamusel patsientidel ja seda tuleb eelistada krambivastaste ravimite kombinatsioonidele.

3. Krambivastase aine kombineerimisel teise antikonvulsandi või mingi muu ravimiga võib ilmneda toksilisus või langeda ravimi efektiivsus. Koostoimeid on raske ette näha ja ravimite kombineerimist tuleks võimaluse korral vältida.

4. Uute antikonvulsantide kombineerimine senikasutatutega on ohutum ja erineva toimemehhanismi tõttu põhjendatum kui traditsiooniliselt kasutatud va-

nema põlvkonna ravimite omavahelised kombinatsioonid.

5. Uued krambivastased ravimid on esmakordselt diagnoositud epilepsia ravis osutunud sama efektiivseks kui senikasutatud ravimid.

6. Raseduse ajal tuleb krambivastast ravi jätkata, sest krambihood on lootele ohtlikumad kui ravimite potentsiaalne teratogeensus. Sellist antikonvulsanti, mille kasutamine raseduse ajal oleks ohutu, ei ole seni leitud. Üleminek efektiivsele monoteraapiale vähendab tunduvalt ohtu lootele.

7. Ravi on võimalik lõpetada, kui paari aasta jooksul ei ole krambihooge esinenud. Ravi järsk katkestamine võib provotseerida epileptilise hoo teket ja ravist loobumine peab seetõttu toimuma järk-järgult.

### Kasutatud kirjandus:

1. *Farmakoteraapia käsiraamat arstile*. Tartu, 1995
2. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic Drugs. *N Engl J Med*, 1996, **334**: 168-175
3. Brodie MJ, Dichter MA. New Antiepileptic Drugs. *N Engl J Med*, 1996, **334**: 1583-1590
4. Sabers AL. Progress in the Medical Treatment of Epilepsy: An Overview of New Antiepileptic Drugs. *Eur J Neurol*, 1995, **1**: 189-202
5. Topiramate - Add on Drug for Partial Seizures. *Drug and Therapeutics Bulletin*, **34**: 62-64.
6. Engelen BG, Renier WO, Weemaes CM, Gabreels FJ, Meinardi H. Immunoglobulin Treatment in Epilepsy. A Review of the Literature. *Epilepsy Res* 1994, **19**: 181-190
7. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A Randomized Controlled Trial of Chronic Vagus Nerve Stimulation for Treatment of Medically Intractable Seizures. *Neurology* 1995, **45**: 224-230
8. *British National Formulary*, British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1996: **31**: 201-212

Järgmises Ravimiinfo Bülletäänis: Humanitaarabina saabuvatest ravimitest  
Ravimiinfo Bülletääni indeks