

## TRAJTIMI JOFARMAKOLOGJIK I EPILEPSISË REFRAKTORE



**Melihate Pushka**

Specialiste e Neurologjisë  
Qendra Klinike  
Universitare e Kosovës

Epilepsia është një ndër çrregullimet neurologjike më të shpeshta, e krahasueshme ndoshta vetëm me kokëdhimbjet dhe sëmundjet cerebrovaskulare. Sipas statistikave të SHBA-së, 1.2% e popullatës së saj vuan nga epilepsia aktive (1). Në Kosovë, fatkeqësisht kemi mungesë të databazës së mirëfilltë me të dhënat e pacientëve me epilepsi, ndaj vetëm mund të bëjmë një përlogaritje të përafërt krahasuar me numrat botërorë. Kështu, bazuar në numrin zyrtar të Agjencisë së Statistikave, të vitit 2020, numri i gjithmbarshëm i të sëmurëve me epilepsi në Kosovë do të duhej të ishte 21.600. Nga ky numër, 30% janë me epilepsi refraktore, pra ata që nuk mund të mjekohen me sukses përkundër trajtimit me farmakoterapinë aktuale antiepileptike, d.m.th i bie diku rreth 6.480 banorë. Numrat janë mjaft mbresëlënës, por jo edhe trajtimi i tyre në vendin tonë, sidomos krahasuar me vendet e zhvilluara ku ekzistojnë dhe janë duke u hulumtuar një sërë opsionesh të reja dhe mjaft shpresëdhënëse për këta pacientë. Natyrisht për disa prej tyre, ende duhen bërë përparime të konsiderueshme para se të futen në protokollet e trajtimit standard klinik.

Epilepsia definohet si çrregullim kronik neurologjik, i karakterizuar me predispozitën e vazhdueshme të trurit për kriza epileptike të paprovokuara. Mjekohet me medikamentet antiepileptike në dispozicion, me monoterapi ose në kombinim të dy apo më tepër medikamenteve. Rreth 1/3 e gjithë pacientëve me epilepsi kanë epilepsi të patrajtueshme, e ashtuquajtura epilepsi refraktore (2). Me fjalë tjera janë këta pacientë pa kurrfarë përgjigje terapeutike ndaj 2-3 llojeve të terapisë antiepileptike që e marrin rregullisht. Kjo si pasojë ka efekt fundamental dhe shkatërrues në jetën apo thënë më mirë në funksionalitetin e tyre të përditshëm.

Sot kemi modalitete jofarmakologjike të trajtimit, të cilat përfshijnë para së gjithash; mjekimin kirurgjik të epilepsive, modalitetet metabolike (dietën ketogjene etj.) dhe neurostimulimin.

Mjekimi kirurgjik çon në kontroll të krizave apo ndërprerje të tyre në 50-70% të pacientëve, por kërkon përzgjedhje strikte të pacientëve. Për shkak të frikës së efektit të dëmshëm të krizave epileptike rekurente në trurin e njeriut, tani është

aktuale qasja e intervenimit në fazat e hershme të sëmundjes, sidomos te fëmijët me epilepsi fokale dhe tek të rriturit me epilepsi të lobit temporal. Megjithatë duhet cekur se dëshmitë për intervenim kirurgjik të hershëm të epilepsitë, janë të pakta dhe jokomplete. Janë dy kategori të kirurgjisë epileptike; kurative apo intervenime resektive dhe intervenimet kirurgjike paliative ose të ashtuquajtura diskonektive.

### Kirurgjia respektive

Intervenimet kirurgjike resektive të epilepsive mund të jenë temporale ose ekstratemporale. Qëllimi është mënjanimi i suksesshëm i fokusit epileptogjen pa dëmtim të indit trunor të shëndoshë, pra korteksit. Kjo nuk është gjithmonë e mundshme të bëhet.

Është treguar posaçërisht i suksesshëm mjekimi kirurgjik tek epilepsia e lobit temporal, për të cilën ka shumë studime të bëra (3). Është parë se lobektomia temporale është e suksesshme tek 65% e pacientëve më këtë lloj të epilepsisë, duke arritur ndërprerjen e plotë të krizave epileptike te këta pacientë. Tek qasja ekstratemporale, definimi i kufijve të fokusit epileptogjen është më i vështirë, gjë që e bën edhe suksesin më të vogël te këto intervenime. Në një studim, 46% e pacientëve nuk kanë pasur më kriza epileptike pas reseksionit okcipital dhe parietal, ndërsa kjo është arritur tek 27% e pacientëve pas reseksionit frontal të trurit (4).

Llojet e tjera më pak të shpeshta të intervenimeve operative janë korpus kallosotomia dhe transeksionet multiple subpiale. Korpus kallosotomia nënkupton diseksionin e tufave të mëdha të fijeve nervore të cilat i lidhin dy hemisferat e trurit, d.m.th të korpus kallosum. Ndërsa, transeksionet multiple subpiale janë metodë e zgjedhjes te pacientët me zonë të përkufizuar epileptogjene, e cila nuk është e mundur të largohet në mënyrë të sigurt, pa shkakuar dëmtime të pjesëve tjera të trurit. Prandaj është zhvilluar kjo metodë operative ku bëhen transeksione me qëllim të shpëputjes dhe ndërprerjes së lidhjeve të zonës epileptogjene me regjionet fqinje të trurit, pa i afektuar funksionet për të cilat janë përgjegjëse këto zona.

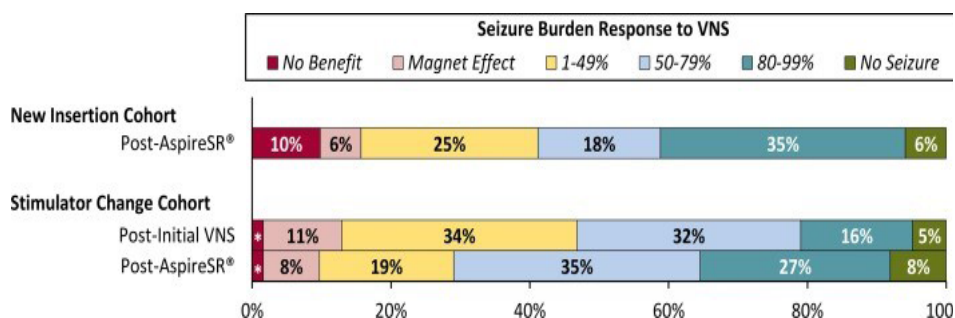


Figura 1. Frekuenca e krizave epileptike pas VNS-së në dy studime kohorte

Korrespondenca:  
melihatepushka@gmail.com

### Stimulimi i nervit vagus (VNS)

Stimulimi i nervit vagus është aprovuar si terapi shtesë e krizave epileptike refraktore me fillim fokal, te të rriturit dhe fëmijët mbi moshën 12 vjeçare. Përafërsisht 30-40% e këtyre pacientëve kanë reduktim më të madh se 50 përqind në frekuencën e krizave epileptike dhe ky përmirësim është afatgjatë (5-8). Efektet anësore serioze janë të rralla.

VNS-ja është një opsion relativisht i sigurt dhe valid për ata pacientë të cilët janë me epilepsi refraktore të vërtetuar, të cilët ose nuk janë kandidat për mjekim kirurgjik të epilepsisë ose refuzojnë operimin dhe në fund për ata që nuk ka pasur përmirësim të dukshëm me intervenimin operativ të mëhershëm.

### Stimulimi kortikal reagues (Responsive cortical stimulation)

Është ky opsion i përshtatshëm për pacientët me fokus të definuar mirë dhe epilepsi fokale, kur nuk mund të bëhet intervenimi kirurgjik resektiv. Kjo pajisje shfrytëzon njësinë me stimuluesin me qark të mbyllur, bashkëngjitur me njësinë e detektimit të krizave epileptike (9-11). Ngjashëm me VNS-në, edhe stimulimi kortikal reagues ka efekt të vazhdueshëm, duke e rritur me kalimin e kohës efektin kumulativ dhe në këtë mënyrë reduktuar krizat epileptike.

Shumë studime të kontrolluara të vogla, si dhe disa të mëdha, kanë gjetur se stimulimi i hipokampusit ndikon në reduktimin e krizave epileptike te pacientët me epilepsi meziale temporale. Kështu është gjetur në studimet e kontrolluara klinike ku 191 të rritur me epilepsi refraktore fokale janë randomizuar ose për stimulim aktiv në krizat epileptike të detektuar ose për placebo. Pas 12 javësh të terapisë, grupi me stimulim aktiv ka pasur reduktim më të madh krahasuar me grupin placebo (37.9% krahasuar me 17.3%, por numri i pacientëve që kanë pasur reduktim  $\geq 50\%$  në frekuencën e krizave epileptike ka qenë i ngjashëm (29 me 27; ose OR 1.1, 95%CI 0.6-2.1). Te të dy grupet është parë një përmirësim modest i kualitetit të jetës; (nuk kanë pasur impakt negativ në kognicion dhe disponim). Bazuar në këto rezultate, Autoriteti amerikan i Ushqimit dhe i Barnave (FDA) ka aprovuar këtë pajisje për mjekimin e pacientëve me epilepsi refraktore medikamentoze.

### Stimulimi i thellë i trurit (Deep brain stimulation)

Stimulimi i thellë subkortikal (DBS) ka pasur për cak pjesën e përparme dhe qendraro-mediane të nukleusit talamik, nukleusin subtalamik, nukleusin kaudatus, hipokampusin dhe cerebelumin. Studimet e ndryshme të hapura afatshkurtra dhe ato me placebo të kontrolluara kanë gjetur se stimulimi i pjesëve të sipërpërmendura ka si rezultat reduktimin e krizave epileptike për më shumë se 50% tek disa pacientë, edhe pse jo me domethënie të konsiderueshme

statistikore ose klinike në aspektin kohor afatshkurtër.

Në të ashtuquajturin studimin SANTE, i cili ka qenë studim klinik i randomizuar i DBS-së, në nukleusin e përparmë të talamusit, në 110 pacientë me epilepsi refraktore, stimulimi ka treguar 29% reduktim në frekuencën e krizave epileptike, krahasuar me stimulimin placebo në periudhën kohore tremuajshe. Prej tyre 54% e pacientëve kanë pasur reduktim të krizave epileptike për së paku 50% për dy vite me radhë, në fazën jo të verbër të studimit. Përmirësimi më i madh është parë pikërisht te krizat fokale komplekse dhe ato më të "rënda" në kuptimin klinik të fjalës. Në grupin e pacientëve të stimuluar efektet më të shprehura anësore kanë qenë depresioni (15% me 2%) dhe problemet me haresë (13% me 2%). Kanë qenë 5 hemorragji asimptomatike dhe 14 (13%), infeksione në vendin e vendosjes së implantit.

Në aspektin afatgjatë, te i njëjti studim, d.m.th pas 5 vite, përqindja e pacientëve me rezultat të mirë ka qenë 68% në 59 pacientë, të cilët kanë vazhduar me përcjellje të plotë të krizave epileptike (12). Parametrat e "rëndësisë" dhe kualitetit të jetës janë përmirësuar po ashtu me kalimin e kohës. Nuk janë shënuar efekte anësore të papritura gjatë përcjelljes afatgjatë dhe shkalla e depresionit, vetëvrasjes dhe SUDEP-it (vdekje e papritur) kanë qenë në kufij të parashikuar në popullatën e përgjithshme me epilepsi refraktore (12-13).

Median and 25th and 75th percentiles around the median

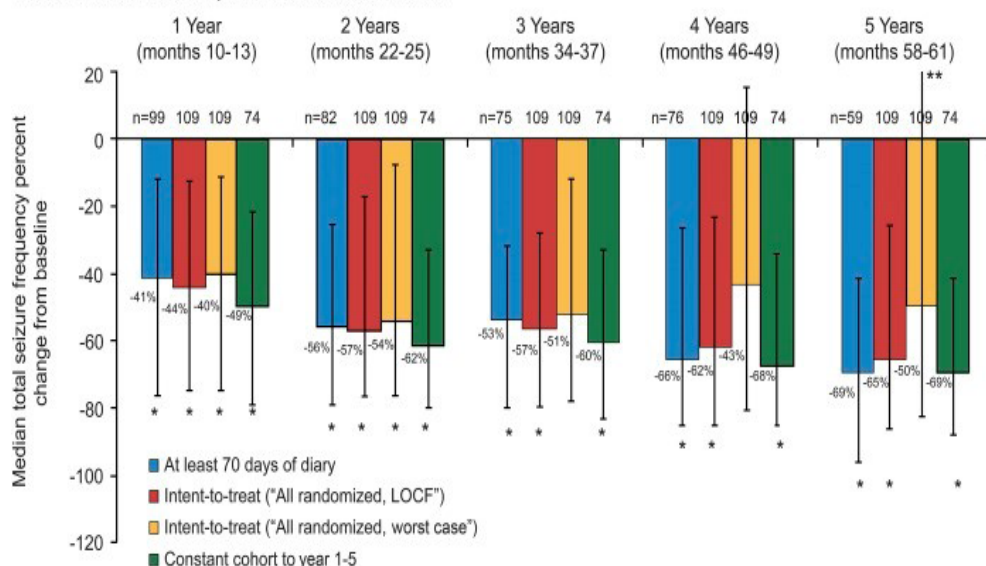


Figura 2.

Kjo pajisje është aprovuar nga FDA-ja në vitin 2018 si terapi adjuvante për pacientët me epilepsi refraktore ndaj tri ose më tepër terapevite antiepileptike. Më parë është aprovuar në Evropë, Kanada dhe Australi.

### Qasje tjera stimuluese

Mjetet tjera terapeutike nën hulumtim për epilepsi refraktore janë:

• Stimulimi transkranial magnetik - Stimulimi transkranial magnetik me frekuencë të ulët gjithashtu e redukon eksitabilitetin kortikal. Në studimet e kontrolluara dhe rastet e pacientëve, është parë se kjo mund të ndihmojë në reduktimin e frekuencës së krizave epileptike. Megjithatë në studimet mikse të vogla, janë gjetur rezultate të ndryshme (14-17).

• Stimulimi i nervit trigeminal - Një metodë tjetër është stimulimi me frekuencë të ulët i nervit trigeminal nga jashtë (120 Hz), ku është parë reduktim i frekuencës së krizave epileptike te pacientët me epilepsi fokale refraktore medikamentoze. Kjo qasje është aplikuar në studimin e randomizuar, dyfish të verbër, në 50 pacientë me dy ose më tepër kriza fokale në muaj. Brenda periudhës 18 muajshe, sa janë hulumtuar këta pacientë, është parë se stimulimi i jashtëm i nervit trigeminal ka dhënë rezultate më të mira terapeutike (>50 përqind më pak në frekuencën e krizave epileptike) krahasuar me stimulimin aktiv të grupit kontroll (30% krahasuar me 21%). Stimulimi i jashtëm i nervit trigeminal gjithashtu ka dhënë edhe përmirësim të disponimit sipas testit të Bekut mbi depresionin. Ky mjet është aprovuar për përdorim në BE dhe ende është duke u hulumtuar në SHBA.

• Dieta ketogjene - Terapija me dietë ketogjene (e pasur me yndyra - e ulët me karbohidrate) është trajtim efektiv për pacientët me epilepsi, pa marrë parasysh moshën ose llojin e atakëve epileptike. Është treguar posaçërisht efikase në epilepsitë dhe sindromat e rënda të epilepsive fëmijërore (16,17). Reduktim më të madh se 50% është parë në 38-60% të pacientëve. Problematike është sidomos komplanca afatgjatë e pacientëve.

•Kanabinoidët - Studimet e deritanishme te shtazët dhe raportimet e rasteve të veçanta kanë treguar se kanabinoidët kanë efekt antikonvulsiv, edhe pse edhe ai prokonvulsiv është raportuar.

Por përkundër të dhënave të pamjaftueshme për efikasitet dhe sigurisë së limituar, shfrytëzimi i marihuanës nuk është i pazakontë te pacientët me epilepsi kronike. Në një anketim telefonik të 136 pacientëve me epilepsi, i cili është kryer në një qendër terciare të epilepsisë në Kanada, 21% e pacientëve kanë raportuar përdorimin aktiv të marihuanës; nga këta dy të tretat besonin se marihuana kishte përmirësuar, në kuptim të lehtësimit, krizat e tyre epileptike. Në një studim me shumë variabla, parashikuesit të rëndësishëm të përdorimit të marihuanës ishin frekuenca e sulmeve ( $\geq 1$  krizë epileptike për muaj), zgjatja më e madhe e sëmundjes dhe përdorimi i narkotikëve të tjerë.

Disa studime të randomizuara kanë treguar efikasitet modest gjatë përdorimit të preparateve të standardizuara të vajit kanbinoid në grupe specifike të pacientëve me epilepsi. (p.sh. sindroma Dravet, sindroma Lennox-Gastaut).

Përveç përdorimit të sindroma Dravet dhe Lennox-Gastaut, të dhënat e besueshme nga studime të kualitetit të lartë janë të limituara. Në vitin 2018, një konsorcium i 25 qendrave epileptike në SHBA ka raportuar rezultatet e një programi me qasje më të gjerë të trajtimit, ku janë furnizuar me terapi adjuvante me vaj kanbinoid 607 fëmijë dhe të rritur me epilepsi rezistente farmakologjike. Reduktimi mesatar në frekuencën e krizave epileptike në javën e 12-të dhe 96-të ishte përafërsisht 50%. Përqindja e tërheqjes nga terapia ishte 24%, kryesisht për shkak të mosefikasitetit dhe për shkak të efekteve anësore, ku kryesoret ishin diarreja dhe somnolenca.

Të gjitha këto modalitete jofarmakologjike kanë rezultate premtuese dhe ju nevojiten hulumtime intensive për të arritur vendime të bazuara në mjekësinë e bazuar në evidencë

#### Literatura

1. Begley CE, Famulari M, Annegers JF, et al. The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia* 2000; 41:342.
2. Dlugos DJ, Sammel MD, Strom BL, Farrar JT. Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001; 57:2259.
3. Sperling MR, O'Connor MJ, Saykin AJ, Plummer C. Temporal lobectomy for refractory epilepsy. *JAMA* 1996; 276:470.
4. Sillanpää M. Remission of seizures and predictors of intractability in long-term follow-up. *Epilepsia* 1993; 34:930.
5. Jette N, Quan H, Tellez-Zenteno JF, et al. Development of an online tool to determine appropriateness for an epilepsy surgery evaluation. *Neurology* 2012; 79:1084.
6. 93. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology* 1995; 45:224.
7. 94. DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, et al. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000; 41:1195.
8. 95. Murphy JV. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *J Pediatr* 1999; 134:563.
9. Hosain S, Nikalov B, Harden C, et al. Vagus nerve stimulation treatment for Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 2000; 15:509.
10. Cohen-Gadol AA, Britton JW, Wetjen NM, et al. Neurostimulation therapy for epilepsy: current modalities and future directions. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:238.
11. Peters TE, Bhavaraju NC, Frei MG, Osorio I. Network system for automated seizure detection and contingent delivery of therapy. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18:545.
12. Osorio I, Frei MG, Sunderam S, et al. Automated seizure abatement in humans using electrical stimulation. *Ann Neurol* 2005; 57:258.
13. Salanova V, Sperling MR, Gross RE, et al. The SANTÉ study at 10 years of follow-up: Effectiveness, safety, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2021; 62:1306.
14. Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2006; 60:447.
15. Seynaeve L, Devroye A, Dupont P, Van Paesschen W. Randomized crossover sham-controlled clinical trial of targeted low-frequency transcranial magnetic stimulation comparing a figure-8 and a round coil to treat refractory neocortical epilepsy. *Epilepsia* 2016; 57:141.