

Nowoczesne zasady leczenia padaczki

Current principles in the treatment of epilepsy

JOANNA JĘDRZEJCZAK

Z Kliniki Neurologii i Epileptologii CMKP w Warszawie

STRESZCZENIE: *W artykule omówiono obecnie ogólnie przyjęte zasady leczenia farmakologicznego chorych z napadami padaczkowymi. Szczególną uwagę zwrócono na wskazania do rozpoczęcia leczenia, na kryteria wyboru pierwszego leku i na korzyści płynące z monoterapii (red.)*

SUMMARY: *The paper overviews the current generally accepted principles of pharmacotherapy of patients suffering from epileptic seizures. Special emphasis was laid on the recommendations to undertaking the treatment, on the criteria of choice of the first drug, and on benefits of monotherapy. (Eds.)*

Słowa kluczowe: padaczka/leczenie

Key words: epilepsy/treatment

Padaczka jest jedną z najstarszych znanych chorób. Historia padaczki sięga z górą 4 tysięcy lat. Wskaźnik rozpowszechnienia padaczki osiąga 1000/100.000, czyli około 1%. Zaś wskaźnik zachorowalności waha się w zależności od wieku i określany jest średnio 60/100.000 ludności na rok. Natomiast biorąc pod uwagę wystąpienie przynajmniej jednego napadu padaczkowego, łącznie z drgawkami gorączkowymi, w ciągu całego życia od urodzenia do śmierci, należy ocenić ryzyko na 6 do 8% dla ogólnej populacji każdego społeczeństwa. Z tego na szczęście tylko u 10% napady będą się powtarzać, dając podstawę do rozpoznania padaczki. Te dane liczbowe wskazują, że padaczka jest jednym z najczęstszych schorzeń neurologicznych. Jest 10 razy częstsza niż stwardnienie rozsiane i 100 razy - niż choroby neuronu ruchowego. W Polsce określa się liczbę chorych na padaczkę na 300-400 tys.

Padaczka leczona była zapewne od początku swego istnienia, ale istotny postęp w jej leczeniu dokonał się w okresie ostatnich 50 lat. Najogólniej można powiedzieć, że postęp ten może być odniesiony do dwóch faktów:

1. zastosowanie modeli zwierzęcych

2. naukowego i krytycznego stosunku do wartości klinicznej obserwacji.

Wprowadzenie do rozwoju medycyny oprócz obserwacji - badań doświadczalnych pozwoliło na stworzenie pojęcia modelu chorób, w tym modelu padaczki. Rozpoczęto badania nad doświadczalną oceną metod przeciwpadaczkowych na zwierzęcych modelach padaczki. Dzięki nim zróżnicowano działanie leków na różne postaci padaczki. Zastosowanie dla oceny leków wielu modeli padaczki pozwala na określenie profilu farmakologicznego nowego leku i przewidywania działania na różne postaci napadów. Dzięki temu terapia przeciwpadaczkowa weszła na drogę bardziej swoistego leczenia poszczególnych rodzajów napadów.

Drugim czynnikiem jest zmiana stosunku do wartości klinicznej obserwacji. Obecnie mamy opracowane naukowe metody kontroli wyników leczenia, ustalono też zasady postępowania i zbierania danych. Stworzone więc zostały zasady leczenia podkreślające obiektywne wartości klinicznej obserwacji. Na ich podstawie przyjmujemy, że:

1. kliniczna obserwacja może być ilościowo oceniana
2. istnieje heterogenność chorych z rozpoznaniem tej samej choroby
3. konieczna jest świadomość i znajomość zmiennych farmakologicznych oraz zmieniających się skutków działania leków
4. empiryczna wartość klinicznej obserwacji jest dziś faktem uznanym.

Wnikliwa i kontrolowana obserwacja prowadzona przez lekarzy szpitali i lecznictwa otwartego może być źródłem szybkiej i właściwej oceny działania leku na ogromnej liczbie chorych o tym samym zaburzeniu. Stąd potrzeba wprowadzania wielośrodkowych, czy zespołowych badań.

Zasady te dają teoretyczne podstawy do nowoczesnego leczenia przeciwpadaczkowego, które opiera się na trzech założeniach:

1. znajomości diagnostyki różnicowej napadów o charakterze padaczkowym i niepadaczkowym
2. znajomości patomechanizmu napadów padaczkowych i ich form klinicznych
3. wiedzy o farmakokinetyce leków przeciwpadaczkowych.

Celem leczenia padaczki jest pomoc choremu w uzyskaniu zadowalającego przystosowania się do wymogów życia. W szczególności chodzi o redukcję częstości napadów, zapobieganie powtarzaniu się napadów i uzyskanie jak najmniejszych objawów toksycznych.

Wszystkie leki przeciwpadaczkowe działają w zasadzie w dwojaki sposób:

1. podnosząc próg drgawkowy
2. ograniczając szerzenie się odogniskowych wyładowań na inne struktury mózgu i w ten sposób zapobiegając wtórnemu, uogólnionemu wyładowaniu manifestującemu się uogólnionymi drgawkami toniczno-klonicznymi.

Dostępne leki przeciwpadaczkowe wydają się być bardziej skuteczne w hamowaniu odogniskowego szerzenia się wyładowań niż samego ogniska padaczkowego, zatem łatwiej jest uzyskać kontrolę nad wtórnymi uogólnionymi napadami padaczkowymi niż nad części-

wymi - zwłaszcza prostymi. Z chwilą ustalenia rozpoznania padaczkowego charakteru napadu i rodzaju padaczki musimy podjąć decyzję co do rodzaju leku przeciwpadaczkowego, wielkości dawki i częstości podawania. Zastosowanie leku przeciwpadaczkowego w sposób najbardziej skuteczny, wymaga pewnej znajomości jego cech farmakokinetycznych.

Farmakokinetyka leków przeciwpadaczkowych jest najlepiej poznana i w praktyce najbardziej stosowana spośród wszystkich innych grup leków - co znakomicie przyczynia się do uzyskiwania dobrych wyników leczenia. Z praktycznego punktu widzenia najistotniejsze są: okres półtrwania, czas niezbędny do osiągnięcia stałego poziomu stężenia leku we krwi i granice terapeutyczne stężenia leku w surowicy krwi.

Bardzo częstym błędem w leczeniu padaczki jest zbyt szybka zmiana leku, z powodu rzekomego braku jego skuteczności. Błąd ten bierze się z nieznamościami czasu niezbędnego do uzyskania stanu stałego stężenia leku w surowicy krwi. Nowoczesne techniki badania stężenia leku w surowicy krwi są dużym osiągnięciem w leczeniu padaczki. Badania poziomu leków przeciwpadaczkowych w surowicy wykazały zaskakujący fakt, że od 37 do 65% pacjentów otrzymujących leczenie nie przyjmowało leków zgodnie z zaleceniami lekarza (dawka, czas i częstość przyjmowania leków).

Należy podkreślić, że zakres stężeń terapeutycznych jest tylko prawdą statystyczną. U niektórych pacjentów kontrolę napadów możemy osiągnąć przy poziomie nieterapeutycznym, a z drugiej strony poziom leku powyżej maksymalnej wartości terapeutycznej może nie wywołać objawów niepożądanych. Zawsze trzeba pamiętać, że leczymy nie chorobę a pacjenta.

Wybór optymalnego leku opiera się na dokładnym rozpoznaniu klinicznej postaci napadów padaczkowych. Potwierdzenie rozpoznania wymaga badań dodatkowych, z których elektroencefalografia, a zwłaszcza nowoczesne techniki długotrwałego monitorowania, stanowią cenne uzupełnienie.

Częstymi pytaniami, przed którymi staje lekarz są: kiedy rozpocząć leczenie przeciwpadaczkowe, jaki wybrać lek i kiedy można leczenie przerwać. Według badań Annegersa i in. (1979) oraz Goodridgea i Shorvona (1983) wynika, że 65% pacjentów z padaczką osiąga remisję trwającą co najmniej 5 lat. Jest więc to optymistyczny aspekt leczenia padaczki. Oczywiście trzeba być świadomym tego, że skuteczność leczenia zależy od postaci klinicznej padaczki, częstości i ciężkości napadów, rozległości współlistniejących uszkodzeń mózgu, wieku chorego i czasu trwania padaczki. Ale też dla osiągnięcia sukcesu terapeutycznego trzeba przyjąć pewne reguły postępowania.

Czy pierwszy napad padaczkowy wymaga rozpoczęcia leczenia? Odpowiedź nie jest jednoznaczna. Często postępuje się według metody "wait and see", co oczywiście nie zwalnia lekarzy z diagnostyki przyczyn wystąpienia napadu. W USA panuje tendencja do wdrażania leczenia już po pierwszym napadzie. Wynika to jednak w pewnym sensie ze względów pozamedycznych (Chadwick). Wiadomo również, że o ile ryzyko powtórzenia się napadu po pierwszym incydencie wynosi 27%, to ryzyko to wzrasta aż do 60% po dwóch kolejnych napadach (Hauser i in., 1990). Obserwacje wskazują, że przerwy pomiędzy napadami nieleczonymi wyraźnie się skracają, więc potwierdza to tezę, że rozpoznane napady padaczkowe powinny być leczone tak szybko jak to jest możliwe. Leczenie nie tylko hamuje czy ogranicza występowanie napadów, ale też zapobiega ewolucji napadów w przewlekłą padaczkę (Goodridge i Shorvon oraz Shorvon).

Wtedy, kiedy decydujemy się na rozpoczęcie leczenia, generalną zasadą powinno być rozpoczęcie leczenia od jednego leku oraz od podawania go w małych dawkach, stopniowo je zwiększając. Celem jest osiągnięcie kontroli częstości napadów przy stosowanej jak najmniejszej dawce leku.

Jaki więc lek powinien być wybrany i podany pacjentowi jako pierwszy? Wybór leku przeciwpadaczkowego dla określonej postaci napadów padaczkowych nie jest łatwy. O ile

kwasy walproinowy i jego sole wydają się najbardziej skuteczne w padaczce idiopatycznej uogólnionej, a szczególnie w padaczce mioklonicznej okresu dojrzewania, to nie ma badań porównawczych w stosowaniu określonych leków w różnych postaciach klinicznych napadów. Tak więc często porównanie toksyczności leków będzie głównym czynnikiem wpływającym na wybór leku pierwszego rzutu. Powinno się więc unikać stosowania leków sedatywnych typu fenobarbital, primidon czy benzodwazepiny. Fenytoina powinna być stosowana bardzo ostrożnie ze względu na jej specyficzny metabolizm i częste objawy toksyczne. Stąd wymaga ona monitorowania jej stężenia we krwi pacjenta, co jest metodą kosztowną i, niestety, nie zawsze możliwą.

Jest więc zrozumiałe, że w większości przypadków lekarz wybiera pomiędzy karbamazepiną i kwasem walproinowym i jego solami.

Równie istotnym problemem jest *decyzja odstawienia leczenia*. Oczywiście znowu jest ona zależna od wielu czynników. Podstawowym jednak kryterium jest dwu-, trzyletni okres bez napadów. Czynniki, które dodatkowo mogą służyć potwierdzeniu są: okres dziecięcy, napady pierwotnie uogólnione, brak organicznego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, krótki czas trwania padaczki i prawidłowy zapis elektroencefalograficzny. Przyjmuje się, że u około 30 pacjentów z dwu-, trzyletnią remisją napady powtórzą się po wycofaniu leków przeciwpadaczkowych i w większości wystąpią one albo podczas okresu odstawiania, albo w ciągu 6 do 12 miesięcy po odstawieniu leków (Lennart). Warto zwrócić uwagę, że częstość wystąpienia ponownego napadu po odstawieniu leków u dzieci jest około 20%, podczas gdy u dorosłych - 40%.

Jednym z głównych kierunków w epileptologii ostatniego 10-lecia jest *krytyczny stosunek do politerapii*. Wykazano, że nie ma ona wyższości nad monoterapią u większości chorych. Ponadto politerapia może spowodować:

1. przewlekłe działanie toksyczne z możliwą encefalopatią, co jest szczególnie niebez-

- pieczne u chorych z upośledzeniem umysłowym i padaczką
2. interakcje lekowe powodujące wzrost lub spadek stężenia poziomu leku we krwi. Należy przy tym pamiętać, że interakcje lekowe dotyczą nie tylko leków przeciwpadaczkowych, ale i innych przyjmowanych leków
 3. wzrost częstości napadów
 4. uniemożliwienie oceny skuteczności pojedynczego leku w określonej postaci napadów padaczkowych.

Ogólnie przyjmujemy, że u osób dotychczas nieleczonych, monoterapia może być skuteczna w 70-80% osób z padaczką. U 10-15% pacjentów z powtarzającymi się napadami, leczonych jednym lekiem poprawę kontroli napadów można uzyskać podając dwa leki.

Przyjmuje się, że 70-80% pacjentów z jednym rodzajem napadów otrzymujących politerapię może przejść na monoterapię bez wzrostu częstości napadów. Redukcja politerapii u pacjentów z mieszanymi postaciami napadów powoduje zmniejszenie objawów toksycznych i u około 50% osób zmniejszenie częstości napa-

dów, natomiast wzrost napadów występuje u około 15%.

Rzeczywisty postęp w leczeniu padaczki, który zaczął się w połowie naszego wieku trwa nadal. Świadczy o tym wprowadzenie do lecznictwa nowych leków i nowych form leków o opóźnionym oraz o powolnym wchłanianiu (formy retard). Te ostatnie postaci leków pozwalają na utrzymanie stałego poziomu leków bez, charakterystycznych dla postaci konwencjonalnej leku, szczytowych stężeń w surowicy krwi i wahań dobowych stężenia, co jest głównym powodem występowania objawów toksycznych i mniejszej skuteczności przeciwpadaczkowej leku.

Należy jednak zawsze pamiętać, że na ostateczny wynik postępowania terapeutycznego wpływa nie tylko lek, ale i osobowość lekarza, jego stosunek do chorego, jak również stosunek chorego do swojej choroby i leczenia. Stąd wydaje się, że skuteczne leczenie przeciwpadaczkowe powinno odbywać się w specjalistycznych ośrodkach poradnictwa i leczenia otwartego i opierać się na zasadach pracy zespołowej, wielospecjalistycznej.

*Adres: Dr Joanna Jędrzejczak, Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP,
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa*