

## Przyczyny niepowodzeń w leczeniu padaczki

*Causes of ineffectiveness of the treatment of epilepsy*

WŁODZIMIERZ KURAN

*Z Kliniki Diagnostyki i Terapii Chorób Układu Nerwowego IPiN w Warszawie*

**STRESZCZENIE:** W pierwszej części artykułu omówiono różne błędy w postępowaniu chorych obniżające skuteczność leczenia padaczki. Następnie przedstawiono przyczyny niepowodzeń terapeutycznych wynikające z nieprawidłowego postępowania lekarza: błędy diagnostyczne, terapeutyczne (również strategiczne) i psychologiczne. Wreszcie wymieniono biologiczne cechy i szczególne typy padaczki rzeczywiście odpornej na leczenie. W pracy przeprowadzono ocenę monitorowania eeg oraz monitorowania poziomu leków w surowicy jako metod wspomagających diagnostykę i terapię padaczki (red.).

**SUMMARY:** In the first part of the paper various types of patient's non-compliance, reducing efficacy of the treatment of epilepsy, are discussed. Then, medical errors leading to therapeutic failure are presented, including diagnostic, therapeutic (also strategical), and psychological mistakes. Finally biological characteristics and particular types of epilepsy really resistant to treatment are presented. Eeg monitoring and serum drug levels monitoring are evaluated as method supporting the diagnostics and therapy of epilepsy. (Eds.)

---

**Słowa kluczowe:** padaczka/leczenie/przyczyny niepowodzeń

**Key-words:** epilepsy/treatment/causes of ineffectiveness

---

Możliwości wyleczenia padaczki (a więc ustąpienia napadów padaczkowych) i rokowanie co do dalszego jej przebiegu, były zawsze sprawami, które w najwyższym stopniu interesowały zarówno chorych, ich rodziny, jak i wszystkich lekarzy i naukowców zajmujących się problematyką leczenia tej choroby. Jednak nadal nie znamy prostych i pewnych odpowiedzi na pytania: "Czy padaczka jest uleczalna?" i na osobiste pytanie chorego: "Czy JA się z tej choroby wyleczę?".

Wynika to z ogólnie znanego faktu, iż padaczka jest zespołem chorobowym o różnorodnych, nierzadko nieznanach czynnikach etiologicznych, różnych mechanizmach patofizjologicznych, różnorodnej lokalizacji i rozległości ogniska padaczkorodnego i wynikającym stąd nader zmiennym obrazie klinicznym i zmiennym przebiegu choroby.

Przez wiele lat istniała opinia (a w świadomości wielu nefachowców istnieje do dzisiaj), iż padaczka jest chorobą nieuleczalną. Jednak długotrwałe obserwacje dużych grup chorych wykazały, że u ok. 1/3 liczby pacjentów napady, po dłuższym czy krótszym czasie trwania choroby, ustępowały (tabl. 1). Co ciekawsze odsetek chorych z remisją (ok. 33%) był podobnie oceniany na początku XX wieku (Turner, 1907 r.), czyli przed wprowadzeniem nowoczesnego leczenia farmakologicznego - przypomnę, że fenobarbital (Luminal) wprowadzono do lecznictwa w 1912 r. - jak i w latach 60-tych, kiedy to stosowano już wiele leków przeciwpadaczkowych (LPP). Niektórzy badacze wysuwali z tych obserwacji wnioski, iż przebieg naturalny padaczki ma większe znaczenie co do przebiegu choroby i rokowania, niż stosowane leczenie.

Tablica 1. Odsetki chorych z dłuższą remisją w latach 1901-1968 (wg E.A.Rodin - 1972).

	Minimalny okres bez napadów (w latach)	Odsetek chorych z remisją	Ogólna liczba chorych
Habermaas 1901	2	10	937
Turner 1907	2	33	212
Grosz 1930	10	11	91
Kirstein 1942	3	22	174
Alstrom 1950 a/	5	ok. 22 a/	893
Kiorboe 1958 b/	4	32	130
Strobos 1959	1	38	228
Probst 1960	2	31	83
Trolle 1961	2	37	799
Juul-Jensen 1963	2	32	969
Lorge 1964	2	34	177
Rodin	2	32	90

a/ Grupa U – 29,2%, P – 22,7%, K – 14,2%

b/ Chorzy z początkiem padaczki po 17 r.ż., krótki czas trwania choroby

W latach 60-tych istniała ogólna reguła rokownicza "trzech części": u 1/3 chorych napady ustąpią, u 1/3 leczenie przyniesie poprawę (zmniejszenie się częstości napadów), u 1/3 choroba będzie miała niepomyślny, bez poprawy lub z pogarszaniem się stanu chorego (czyli padaczka nieuleczalna). Oczywiście, opinie takie były formułowane na bazie obserwacji chorych rejestrowanych w różnych źródłach medycznych, a więc były to grupy chorych w pewnym stopniu niekorzystnie wyselekcjonowane.

Prace epidemiologiczne wykonane w latach 70-tych i 80-tych, zwłaszcza prace terenowe, które pozwoliły dotrzeć do chorych nie uczęszczających do lekarzy, pozwoliły optymistycznie patrzeć na rokowanie w padaczce. Okazało się, że w 15-20 lat po rozpoznaniu padaczki, ok. 50% chorych nie bierze leków i nie ma napadów, dalsze 20-30% chorych bierze LPP i nie ma napadów, a napady padaczkowe występują tylko u ok. 20-30% chorych.

Obecnie, uważa się tę właśnie wielkość - 20-30% ogółu chorych - za przypadki z padaczką lekooporną, choć niektórzy badacze (np. Juul-Jensen z Danii), twierdzą, że tylko u

5-10% chorych można mówić o padaczce nieuleczalnej.

Jakie są przyczyny niepowodzeń leczniczych w tej grupie chorych i jakie działania można podejmować, aby ten niekorzystny stan zmienić?

## PADACZKA POZORNIE LEKOOPORNA

Wieloletnie doświadczenia specjalistycznych ośrodków epileptologicznych wskazują, że znaczna część niepowodzeń terapeutycznych wynika z niewłaściwie prowadzonego leczenia. Przypadki takie określamy mianem padaczki pozornie lekoopornej. Przyczyną jest tu niewłaściwe i błędne postępowanie chorego (tabl. 2) lub błędy w postępowaniu medycznym (tabl. 4). Niektóre z tych przyczyn są jasne i nie wymagają dodatkowego omawiania; inne zostaną poniżej omówione.

W terenowych badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych w Warszawie w latach 70-tych stwierdzono, że ok. 25% wychwyconych chorych w ogóle nie zgłaszała się do lekarzy. Niektórzy z tych chorych nie mieli ustalonego rozpoznania padaczki, gdyż albo w ogóle nie zgłaszali się do lekarza, nie uważając swoich

objawów za objaw chorobowy, albo też zgłosili się i lekarz nie rozpoznał w relacjonowanych objawach napadu padaczkowego. Niektórzy chorzy mieli rozpoznaną padaczkę, ale nie podjęli leczenia; lekceważyli sobie chorobę lub też

z góry zakładali, że leczenie będzie nieskuteczne. Inni chorzy przerwali leczenie po ustąpieniu napadów GM, mimo że napady częściowe lub napady nieświadomości występowały nadal.

Tablica 2. *Przyczyny niepowodzeń w leczeniu padaczki. Przyczyny ze strony chorego.*

---

### 1. CHORZY NIE ZGŁASZAJĄCY SIĘ DO LEKARZY

- A. Padaczka nie rozpoznana
- B. Padaczka rozpoznana, nie podjęli leczenia
- C. Padaczka rozpoznana, leczona - samowolne przerwanie leczenia
  - a/ napady ustąpiły
  - b/ napady GM ustąpiły - inne występują nadal
  - c/ uważają leczenie za nieskuteczne lub uciążliwe
  - d/ inne przyczyny (np. ekonomiczne)

### 2. CHORZY ZGŁASZAJĄCY SIĘ DO LEKARZA - NIEWYKONUJĄCY ZALECEŃ LEKARSKICH

- A. Niesystematyczne zażywanie leków
  - B. Samowolna zmiana zalecanego sposobu leczenia (rodzaj leku, dawki leku, czas stosowania, dołączanie innych leków powodujących interakcje)
  - C. Niewłaściwy tryb życia
    - a/ picie alkoholu
    - b/ środki odurzające (narkotyki)
    - c/ nieprzestrzeganie właściwego rytmu snu
    - d/ niewłaściwy sposób odżywiania się
    - e/ inne przyczyny
- 

Wśród innych przyczyn, przy obecnych zmianach funkcjonowania społecznej służby zdrowia (odpłatność za leki i różne świadczenia medyczne, ceny leków, prywatyzacja służby zdrowia, brak właściwego systemu ubezpieczeń), jak również przy postępującej pauperyzacji wielu grup społecznych, coraz częściej mogą występować

przyczyny ekonomiczne, zarówno niepodjęcie jak i zaprzestania leczenia przeciwpadaczkowego. Niewykonywanie zaleceń lekarskich może m. in. wynikać z braku właściwej współpracy chorego i/lub jego rodziny z lekarzem leczącym. Inne przyczyny tego niekorzystnego stanu rzeczy przedstawia tabl. 3.

Tablica 3. *Przyczyny niepowodzeń w leczeniu padaczki. Przyczyny w braku właściwej współpracy pacjenta z lekarzem.*

- 
- 1. Brak zaufania do lekarza i skuteczności jego zaleceń
  - 2. Brak właściwej informacji o istocie choroby i właściwym trybie leczenia
  - 3. Nieprawidłowy stan psychiczny chorego (niedorozwój umysłowy, zespół psychoorganiczny, polekowe zaburzenia pamięci lub uwagi)
  - 4. Niekorzystne sytuacja społeczna i ekonomiczna chorego (brak pomocy ze strony rodziny lub opieki społecznej)

W niektórych z wymienionych niekorzystnych sytuacji pogarszających wyniki leczenia, poprawę można uzyskać poprzez polepszenie wzajemnych relacji lekarz - pacjent, odbudowę wzajemnego zaufania, właściwą obustronną wymianę informacji. Czasem lekarz neurolog winien skierować pacjenta do PZP celem poprawienia stanu psychicznego chorego z padaczką. Leczenie psychoterapeutyczne, poprawiające i zwiększające motywację chorego do świadomej współpracy z lekarzem leczącym, wpływa pozytywnie na efekty leczenia przeciwpadaczkowego. Niekiedy jednak, gdy relacja lekarz - pacjent jest wyraźnie niekorzystna, wskazana jest zmiana lekarza leczącego.

Monitorowanie poziomów LPP we krwi (o czym szerzej będziemy mówić w trakcie wykla-

du) również w sytuacjach braku współpracy chorego z lekarzem może spełnić pozytywną rolę, pomagając wychwycić przypadki niezażywania leków lub zaniżania dawek.

Niekorzystne efekty lecznicze spotyka się najczęściej u chorych na padaczkę, uzależnionych jednocześnie od alkoholu. Jest oczywiste, że poprawa wyników leczenia przeciwpadaczkowego zależy od utrzymania abstynencji, a więc chorzy ci wymagają w pierwszym rzędzie leczenia przeciwalkoholowego.

Przyczyną niepowodzeń w leczeniu padaczki może być również nieprawidłowe postępowanie medyczne. Można wyróżnić cztery grupy błędów (tabl. 4): błędy diagnostyczne, terapeutyczne, strategiczne i psychologiczne.

Tablica 4. *Przyczyny niepowodzeń w leczeniu padaczki. Przyczyny ze strony lekarza.*

---



---

#### I. BŁĘDY DIAGNOSTYCZNE

1. Nierozpoznanie padaczki
2. Niewłaściwe postawienie rozpoznania padaczki
3. Nierozpoznanie przyczyny w padaczce objawowej
4. Błędne rozpoznanie rodzaju napadów padaczkowych

#### II. BŁĘDY TERAPEUTYCZNE

5. Stosowanie niewłaściwych leków
6. Nieuzyskanie terapeutycznych poziomów LPP
  - a/ brak monitorowania poziomu LPP
  - b/ stosowanie zbyt niskich dawek LPP
  - c/ nierozpoznane interakcje lekowe (np. przy politerapii)

#### III. BŁĘDY STRATEGICZNE

7. Zbyt późne rozpoczęcie leczenia
8. Zbyt wczesne zakończenie leczenia i nawrót choroby

#### IV. BŁĘDY PSYCHOLOGICZNE

9. Brak właściwej współpracy z chorym i/lub jego rodziną (brak zaufania chorego, niedoinformowanie chorego, brak cierpliwości lekarza podczas długotrwałego leczenia)
  10. Niewykorzystanie wszystkich dostępnych możliwości diagnostycznych i terapeutycznych.
- 
- 

Pierwsze cztery przyczyny, tj. nierozpoznanie padaczki, niewłaściwe rozpoznanie padaczki, gdy w rzeczywistości mamy do czynienia z innymi stanami napadowymi, nierozpoznanie przyczyny w padaczce objawowej i leczenie

tylko objawowe, bez leczenia przyczynowego oraz błędne rozpoznanie rodzajów napadów i stosowanie niewłaściwych LPP, wynika z błędów czy niedostatków diagnostycznych. Ocenia się, że ok. 20% chorych kierowanych

do specjalistycznych ośrodków epileptologicznych z powodu tzw. padaczki nieuleczalnej czy lekoopornej, w ogóle nie ma napadów padaczkowych, lecz zaburzenia napadowe innego rodzaju i o innej etiologii, stany określane

w terminologii angielskiej jako NEAD (*non-epileptic attack disorders*). Stany, które należy wziąć pod uwagę w trakcie diagnostyki różnicowej padaczki wymienione są w tabl. 5.

Tablica 5. *Przyczyny niepowodzeń w leczeniu padaczki. Zaburzenia napadowe pochodzenia nie-padaczkowego*

---



---

#### I. NEUROLOGICZNE

1. Narkolepsja
2. Katapleksja
3. Porażenie przysenne
4. Porażenie napadowe
5. Napadowe zawroty głowy
6. Przemijające niedokrwienie mózgu (T I A)
7. Napady padania (drop attacks)
8. Migrena
9. Ruchy mimowolne (mioklonie fizjologiczne)

#### II. POCHODZENIA SERCOWO-NACZYNIOWEGO

1. Omdlenia (różnego typu)
2. Zespół zatoki szyjnej
3. Zespół MAS
4. Inne zaburzenia rytmu serca
5. Inne choroby serca (np. zwężenie aorty, kardiomiopatie)

#### III. ZABURZENIA METABOLICZNE

1. Insulinoma lub inne hipoglikemie
2. Phaeochromocytoma
3. Tężyczka

#### IV. ZABURZENIA ODDECHOWE

1. Zespół kaszlowo-oddechowy
2. Zespół Pikwicka
3. Napady zanoszenia się u dzieci

#### V. ZABURZENIA PSYCHOGENNE

1. Napady psychogenne (histeryczne)
  2. Omdlenia hiperwentylacyjne
  3. Stany paniki z lękiem napadowym
- 
- 

Błędy diagnostyczne można wyeliminować poprzez poprawę kształcenia lekarzy ogólnych, psychiatrów i neurologów w problematyce padaczki, głównie w symptomatologii poszczególnych rodzajów napadów padaczkowych, w

diagnostyce różnicowej padaczki i znajomości nowych technik diagnostycznych. Techniki neuroobrazowania (CT, MRI) pozwalają lepiej, dokładniej i szybciej wykrywać przyczynę padaczki, lokalizację, charakter i rozległość

zmian patologicznych, dynamikę zmian (np. w krwiakach śródmózgowych, przymózgowych, w obrzęku pourazowym i w innych stanach). Należy tu podkreślić, zwłaszcza w przypadku padaczki lekoopornej, potrzebę tzw. ciągłego diagnozowania. Należy pamiętać zwłaszcza o wolno rosnących guzach ośrodkowego układu nerwowego (skąpodrzewiaki, gwiaźdzaki), których jednym z pierwszych objawów mogą być napady padaczkowe, a wykonane po pierwszym napadzie badanie CT czy MRI nie uwidoczniło jeszcze guza. Dopiero kolejne badanie, wykonane po latach, kiedy to pacjent traktowany był jako przypadek padaczki lekoopornej o nieustalonej etiologii, pozwala na postawienie właściwej diagnozy, operację neurochirurgiczną i niekiedy całkowite ustąpienie napadów.

Bardzo cenną metodą jest kasetowe wielogodzinne (całodobowe) monitorowanie zapisu eeg za pomocą aparatów typu MEDİLOG i podobnych. Metoda ta, wskazania do jej stosowania, jej zalety i wady będą omówione w osobnym wykładzie. Należy tu podkreślić, iż warunkiem "sine qua non" sukcesu diagnostycznego w tej metodzie, jest rejestracja epizodu napadowego. Możliwe jest to tylko przy dość dużej częstotliwości występowania badanych i ocenianych napadów, natomiast przy częstotliwości kilku czy nawet kilkunastu stanów rocznie, szansa wystąpienia podczas badania i rejestracji jest niewielka. Metoda ta doskonale pozwala odróżnić np. napady nieświadomości od krótkich napadów częściowych złożonych (tzw. "temporal lobe absence" czy "pseudoabsence"), które klinicznie są niemal nie do zróżnicowania, lub też pozwala zdiagnozować napady psychogenne. Należy tu jednak zawsze pamiętać o możliwości równoległego występowania u jednego chorego zarówno napadów padaczkowych, jak i psychogennych (histeroepilepsja), tak więc niekiedy nawet rejestracja eeg napadu psychogennego nie pozwala z całą pewnością odrzucić możliwości występowania w innym czasie napadów padaczkowych.

Jednoczesny zapis poligraficzny eeg i ekg pozwala zróżnicować i ustalić przyczynę niejasnych napadowych zaburzeń świadomości u

osób z chorobami serca. Wiemy obecnie o możliwym współistnieniu napadów padaczkowych różnego typu i zaburzeń rytmu serca. Różne mogą być przyczynowe zależności tych stanów, a ich różnorodna i urozmaicona kliniczna manifestacja stwarza dość często duże trudności rozpoznawcze, prowadzące do błędnej diagnozy i nieskutecznego leczenia. Pierwotne zaburzenia rytmu serca mogą spowodować zaburzenia świadomości imitujące napady padaczkowe typu "absence", czy napady skroniowe. Z kolei blok przedsionkowo-komorowy, jak i zespół przedłużonego QT, mogą wywołać napadowe objawy ruchowe przypominające napady GM. Zarówno bradykardia jak i tachykardia mogą spowodować, wskutek niedostateczności krążenia mózgowego, napadowe objawy mózgowo. Zespół MAS jest tu ogólnie znanym przykładem. Z drugiej strony napady padaczkowe mogą wywołać zaburzenia rytmu serca, co niekiedy, jak się przypuszcza, może być nawet przyczyną nagłej śmierci w trakcie napadu padaczkowego. Ponieważ symptomatologia kliniczna tych stanów jest zbliżona, zapis poligraficzny często jest jedyną skuteczną metodą diagnostyczną. Dołączenie zapisu emg pozwala na diagnostykę różnicową różnego rodzaju mioklonii. Jest oczywiste, że dopiero właściwa diagnoza pozwala w tych skomplikowanych przypadkach wdrożyć właściwe i skuteczne leczenie.

Kolejnych kilka błędów w postępowaniu leczniczym związanych jest z nieuzyskaniem terapeutycznych poziomów LPP we krwi. Jako przykład chcę podać wyniki naszych badań nad grupą chorych z Warszawy, z częstymi napadami w przebiegu wieloletniej padaczki. Otóż stwierdziliśmy kilka lat temu, iż u ok. 50% chorych poziomy LPP były poniżej poziomów terapeutycznych. Odgrywa tu rolę wiele przyczyn omówionych w trakcie wykładu, jak i wymienionych w tabelach, jak również dostępność i koszty tego badania.

Leczenie monitorowane oznacza leczenie z jednoczesną kontrolą poziomu stężeń LPP w płynach ustrojowych, najczęściej w surowicy krwi chorego. Doświadczenia kliniczne wyka-

zały, że leczenie monitorowane jest konieczne u chorych, u których leczenie nie jest skutecz-

ne. Szerokie wskazania do leczenia monitorowanego przedstawia tabl. 6.

Tablica 6. *Przyczyny niepowodzeń w leczeniu padaczki. Wskazania do oznaczania leków przeciwpadaczkowych we krwi.*

- 
- 
1. Nieskuteczność dotychczas prowadzonego leczenia
  2. Wystąpienie objawów niepożądanych, mogących być przyczynowo związanych z toksycznym działaniem LPP
  3. Pogorszenie stanu zdrowia - nieoczekiwane zwiększenie częstości napadów
  4. Podczas leczenia stanu padaczkowego
  5. Podczas braku współpracy chorego i podejrzenia o niestosowanie leków
  6. Po zmianie dawkowania leków (zwłaszcza fenytoiny) lub dołączeniu innego leku, który może interferować z dotychczasowymi LPP
  7. Podczas ciąży (spodziewana zmiana szybkości i metabolizmu LPP)
  8. Podczas rozpoczynania leczenia i osiągania stanu stacjonarnego
  9. Podczas badań klinicznych i naukowych
- 
- 

Tak więc oznaczanie stężeń LPP we krwi pomaga w określeniu niektórych przyczyn niepowodzeń terapeutycznych i w uzyskaniu optymalnych dawek LPP, zapobiega wystąpieniu lub pozwala szybciej zdiagnozować i usunąć objawy niepożądane. Umożliwia wykrycie braku współpracy chorego. Należy jednak tu podkreślić, iż tzw. poziom terapeutyczny jest czynnikiem względnym i osobniczo zmiennym. Jest to pojęcie statystyczne, obrazujące pewien przedział stężeń LPP w surowicy krwi, przy którym znaczna część chorych osiąga optymalne wyniki leczenia bez nasilonych objawów ubocznych. Są jednak chorzy, u których uzyskuje się długie okresy beznapadowe, mimo iż stężenie LPP nie osiąga u nich ogólnie przyjętych poziomów terapeutycznych. U innych chorych dopiero przekroczenie tych poziomów daje dobre wyniki leczenia, nie wywołując objawów niepożądanych. Niekiedy natomiast objawy niepożądane występują już w przedziałach terapeutycznych, co wymaga obniżenia dawki lub zmiany leku. Sytuacje takie najlepiej charakteryzują dwie użyteczne i praktyczne sentencje: "*nie należy leczyć stężenia leku, lecz chorego*" i "*istnieje tyle poziomów terapeutycznych, ilu jest chorych*".

W leczeniu padaczki należy również wystrzegać się błędów strategicznych, tj. zbyt późnego rozpoczynania leczenia LPP oraz zbyt pochopnego, wczesnego zakończenia leczenia farmakologicznego. Błędy te mogą spowodować, iż chorzy w zasadzie z pomyślnym rokowaniem i szansami na wyleczenie mogą się znaleźć w grupie osób z padaczką o długotrwałym i niepomyślnym przebiegu. Obecnie uważa się, że napady pojedyncze (zwane też izolowanymi czy przygodnymi), czyli zdarzające się tylko raz w życiu, występują rzadko. U większości chorych (ponad 80%) po pierwszym napadzie padaczkowym występują następne. Dlatego też coraz częściej, zwłaszcza w USA, spotyka się opinię i praktykę rozpoczynania leczenia LPP już po pierwszym napadzie, zwłaszcza, jeśli występuje jeden z poniższych czynników:

- 1/ istnieje znany, określony czynnik etiologiczny
- 2/ w najbliższej rodzinie chorego występowały przypadki padaczki (predyspozycja genetyczna)
- 3/ przebieg kliniczny napadu lub wykonane badania diagnostyczne wskazują na organiczne uszkodzenie oun
- 4/ w zapisie eeg występują wyładowania napadowe.

Im wcześniejsze rozpoczęcie leczenia odpowiednimi dawkami LPP, tym rokowanie może być pomyślniejsze. Wnioski takie są obecnie potwierdzone wieloletnimi badaniami epidemiologicznymi prowadzonymi m.in. w USA.

Nie rozstrzygnięty jest do tej pory problem potrzeby i skuteczności leczenia profilaktycznego u chorych z wysokim ryzykiem pojawienia się napadów padaczkowych (chorzy po przebytych ciężkim urazie czaszki lub ciężkiej infekcji oun). W wielu ośrodkach, głównie neurochirurgicznych takie leczenie profilaktyczne jest już stosowane.

Jak wynika z powyższych rozważań, aby można było uznać, iż w danym przypadku mamy do czynienia z padaczką prawdziwie lekooporną, należy, po ustaleniu prawidłowej diagnozy co do etiologii i rodzaju napadów padaczkowych, przeprowadzić pełny, prawidłowy cykl leczenia farmakologicznego. Obecnie zalecany jest następujący schemat:

1. *Monoterapia lekiem pierwszego rzutu*, odpowiednim dla danego rodzaju napadów. Zwiększanie dawki aż do uzyskania zadowalających efektów terapeutycznych (zahamowanie występowania napadów) lub do wystąpienia nie tolerowanych przez chorego lub niebezpiecznych objawów niepożądanych.

Jeśli to postępowanie jest nieskuteczne, to zmiana leku i:

2. *Monoterapia kolejnym lekiem pierwszego rzutu* odpowiednim dla danego rodzaju napadów i ponowne maksymalne zwiększanie dawki leku, aż do uzyskania efektu leczniczego lub wystąpienia objawów niepożądanych.

Jeśli to postępowanie jest nieskuteczne, to:

3. *Politerapia dwoma lekami pierwszego rzutu* lub lekami I i II rzutu.

Należy starać się dobierać leki o działaniu synergistycznym i o różnych mechanizmach działania. Dawki leków również maksymalnie zwiększane aż do uzyskania efektu leczniczego lub do wystąpienia objawów niepożądanych.

Ocenia się, że dodanie drugiego LPP jest skuteczne tylko u ok. 15-20% chorych, u których nie uzyskano dobrego wyniku leczenia prawidłowo prowadzoną monoterapią. Uważa

się obecnie, iż jeśli dołączenie drugiego leku nie przynosi poprawy, winien on być stopniowo i powoli wycofany, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia przewlekłych objawów intoksykacyjnych. Należy tu ponownie podkreślić konieczność kierowania się stanem psychicznym chorego, a nie arbitralnie ustalonymi poziomami terapeutycznymi LPP.

Jednak, nawet przy przestrzeganiu tych wszystkich zasad, wyeliminowaniu błędów w postępowaniu medycznym i prawidłowo prowadzonym leczeniu, pozostaje jednak grupa chorych z padaczką prawdziwie lekooporną.

## PADACZKA PRAWDZIWIE LEKOOPORNA

Znajdują się w tej grupie chorzy z zespołami padaczkowymi o niekorzystnym rokowaniu (zespół Westa, zespół Lennox-Gastaut, padaczka Unverrichta-Lundborga), chorzy z chorobami genetycznie uwarunkowanymi, w których padaczka, oprócz upośledzenia umysłowego, jest jednym z głównych objawów. Są to schorzenia rzadkie, na ogół o typie dziedziczenia autosomalno-recesywnym, a znanych jest już ponad 140 rodzajów tych schorzeń.

Również w tej grupie są chorzy z padaczką objawową, z ciężkim, nieodwracalnym, postępującym (zmiany podrgawkowe) uszkodzeniem oun, z deficytem neurologicznym i z zaburzeniami psychicznymi (tabl. 7).

Jakie czynniki sprzyjają powstawaniu padaczki lekoopornej? Jest to (oprócz grup wymienionych powyżej) ciężkie uszkodzenie mózgu z deficytem neurologicznym i zaburzeniami psychicznymi, występowanie u jednego chorego kilku rodzajów napadów padaczkowych, w tym napadów częściowych złożonych, zbyt późne rozpoczęcie leczenia, długi okres trwania choroby, duża liczba napadów drgawkowych, występowanie stanów padaczkowych, co w rezultacie prowadzi do zmian podrgawkowych. Również zbyt "ostrożne" leczenie niskimi dawkami LPP, daje niskie stężenia LPP w ognisku padaczkorodnym. Istnieje również u pewnej grupy chorych indywidualna skłonność



do rozwijania nawracających napadów i niepo-  
myślnego przebiegu choroby (tabl. 8).

Tablica 7. *Przyczyny niepowodzeń w leczeniu padaczki. Padaczka prawdziwie lekooporna.*

- 
- 
1. Zespoły padaczki o niekorzystnym rokowaniu (zespół Westa, zespół Lennox-Gastaut, padaczka Unverrichta-Lundborga)
  2. Padaczka objawowa w postępujących chorobach metabolicznych i zwyrodnieniowych, uwarunkowanych genetycznie (ponad 140 zespołów, gdzie napady padaczkowe są jednym z objawów)
  3. Padaczka objawowa z ciężkim, nieodwracalnym, postępującym (zmiany drgawkowe) uszkodzeniem oun, z deficytem neurologicznym i zaburzeniami psychicznymi
- 
- 

Jakie mamy możliwości pomocy tym chorym? Po pierwsze, u części chorych winno być zastosowane leczenie neurochirurgiczne. Zasady kwalifikowania chorych, sposoby leczenia i

efekty tego leczenia będą omówione w kolejnym wykładzie, tak że obecnie nie będziemy się tym zajmować.

Tablica 8. *Przyczyny niepowodzeń w leczeniu padaczki. Czynniki sprzyjające powstawaniu padaczki lekoopornej.*

- 
- 
1. Ciężkie uszkodzenie mózgu, deficyt neurologiczny, zaburzenia psychiczne
  2. Występowanie kilku rodzajów napadów, w tym napady skroniowe
  3. Zbyt późne rozpoczęcie leczenia - długi czas trwania choroby - duża liczba napadów drgawkowych - powstanie zmian podrgawkowych
  4. Niskie stężenie LPP w ognisku padaczkorodnym
  5. Indywidualna skłonność do rozwijania nawracających napadów
- 
- 

Inny sposób, który zawsze warto wypróbować, to identyfikacja czynników prowokujących wystąpienie napadu i oczywiście próba eliminacji tego czynnika, unikanie sytuacji, w których czynnik taki mógłby wystąpić, zadziałać i sprowokować wystąpienie napadu. Oczywiście, najłatwiej zidentyfikować bodziec padaczkorodny w padaczkach odruchowych

(padaczka fotogenna, audiogenna, somatogenna), najłatwiej też go w tych rodzajach padaczki wyeliminować, jednak unikanie wielu bodźców nieswoistych (brak snu, zbytne nawodnienie, podwyższona temperatura ciała, przegrzanie i in.) również, nawet w ciężkich padaczkach, może zmniejszyć liczbę napadów.

Tablica 9. *Pożądanee cechy nowych leków przeciwpadaczkowych.*

- 
- 
1. Wysoka skuteczność, zwłaszcza u chorych z padaczką lekooporną
  2. Mniejsza toksyczność niż dotychczas stosowanych leków
  3. Odpowiednie właściwości farmakologiczne
    - a/ wysoka, stała biodostępność leku
    - b/ minimalne wiązanie się z białkami osocza
    - c/ okres półtrwania 12-24 godziny

- d/ brak wpływu na układy enzymatyczne (noninducer, noninhibitor)
- e/ brak aktywnych metabolitów
- f/ brak interakcji z innymi lekami
- g/ łatwość oznaczania poziomu leku

Kolejnym czynnikiem, który może poprawić sytuację chorych z tzw. padaczką nieuleczalną i zmniejszyć liczbę tych przypadków, są nowe leki przeciwpadaczkowe. Na całym świecie prowadzone są intensywne prace nad zsyntetyzowaniem i wprowadzeniem do lecznictwa nowych, skuteczniejszych LPP. Pożądane cechy tych nowych LPP przedstawia tabl. 9. Niektóre z tych leków są już od kilku lat stosowane z dobrym efektem (np. Clobazam, Vigabatryna) głównie jako leki wspomagające II lub

III rzutu, szczególnie w padaczce skroniowej; inne, znane niemalże tylko z nazwy są dopiero w stadium badań klinicznych i niewiele jeszcze można powiedzieć o ich przydatności (tabl. 10). Tym niemniej dalszy rozwój wiedzy o padaczce, o jej patomechanizmach i patofizjologii, powstawanie i wprowadzanie do lecznictwa nowych generacji LPP stwarza również grupie chorych z ciężką, nieuleczalną (jak dotychczas) padaczką - nowe nadzieje na poprawę stanu zdrowia.

Tablica 10. Nowe leki przeciwpadaczkowe.

#### BENZODIAZEPINY

1. Clobazam (Urbanyl, Frisium)
2. Midazolam (Dormicum)
3. Oxcarbamazepina
4. Inne pochodne benzodiazepiny

#### LEKI GABAERGICZNE

1. Vigabatryna - inhibitor GABA-T
2. Gabapentin - analog GABA
3. Progabide

#### BLOKERY KANAŁU WAPNIOWEGO

1. Nimodipina
2. Nifedipina
3. Flunarizina

#### ANTAGONIŚCI AMINOKWASÓW POBUDZAJĄCYCH (RECEPTORA NMDA)

1. Lamotrigine

#### INNE

1. Zonisamide
2. Stiripentol
3. Loreclezole
4. Milacemide
5. Denzimol
6. Topiramate
7. Eterobarb
8. Felbamate

*Adres: Dr Włodzimierz Kuran, Klinika Diagnostyki i Terapii Chorób Układu Nerwowego IPN,  
Al. Sobieskiego 1/9, 02-957 Warszawa*