

NEUROLOGIA

Padaczkę – także lekooporną – można leczyć

O padaczce, nowoczesnych terapiach i nadziejach dla chorych z padaczką lekooporną, a także o nowych rekomendacjach klinicznych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego opowiedziały prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik, kierownik Kliniki Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, konsultant krajowy w dziedzinie neurologii, oraz dr hab. n. med. Magdalena Bosak z Uniwersyteckiego Centrum Epileptologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

Padaczka to zaburzenie czynności mózgu charakteryzujące się predyspozycją do występowania nawracających, zazwyczaj nieprovokowanych napadów padaczkowych. Jakiego odsetka społeczeństwa dotyczy ta choroba i czy liczba pacjentów z padaczką w ostatnich latach wzrasta?

PROF. AGNIESZKA SŁOWIK: Szacuje się, że częstość występowania padaczki wynosi ok. 1 proc. ogólnej populacji. To oznacza, że w Polsce choruje blisko 400 tys. osób. Liczbę chorych na padaczkę na świecie *World Health Organization* ocenia na 50 mln. Pojedynczy napad padaczkowy w życiu zdarza się u 5–8 proc. populacji ogólnej. Częstość występowania i zachorowalność na padaczkę wzrasta ze względu na starzenie się społeczeństwa. Choroba ta dotyka 1,5 proc. osób po 65. roku życia.

Amerykańska Akademia Neurologii (American Academy of Neurology – AAN) i Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (International League Against Epilepsy – ILAE) podkreślają znaczenie ustalenia etiologii napadu u każdego pacjenta po pierwszym w życiu nieprovokowanym napadzie padaczkowym. Dlaczego jest to tak istotne?

DR HAB. MAGDALENA BOSAK: Padaczka nie jest odrębną jednostką chorobową, ale objawem różnych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego. Skuteczne leczenie zależy od właściwego rozpoznania jej etiologii. W pierwszej kolejności konieczne jest wykluczenie ostrego objawowego charakteru napadów padaczkowych. 30–40 proc. wszystkich napadów padaczkowych to ostre napady objawowe, występujące w czasie działania niekorzystnego czynnika układowego lub w bliskim związku czasowym z udokumentowanym działaniem niekorzystnego czynnika na mózg – ostrym uszkodzeniem mózgu: metabolicznym, toksycznym, strukturalnym, infekcyjnym lub zapalnym. Nie stanowią one podstawy do rozpoznania padaczki. Jeśli wykluczmy objawowy charakter napadów, rozpoznajemy napad padaczkowy nieprovokowany i wykonujemy szereg badań: neuroobrazowanie, badanie elektroencefalograficzne, badania genetyczne, autoimmunologiczne i wiele innych. W razie zdiagnozowania przyczyny strukturalnej, takiej jak guz czy malformacja naczyniowa, konieczne jest leczenie neurochirurgiczne. Może być ono konieczne również w przypadku najczęstszych przyczyn padaczki lekoopornej, czyli stwardnienia hipokampa i malformacji roz-

wojowych kory mózgowej. Autoimmunologiczne zapalenia mózgu wymagają terapii steroidami, immunoglobulinami, rytuksymabem. Dla większości pacjentów z padaczką podstawę leczenia stanowią właściwie dobrane i skuteczne leki przeciwpadaczkowe.

Padaczka została zaklasyfikowana jako choroba społeczna, pacjenci często doświadczają stygmatyzowania. Czy jeśli stosują odpowiednie leczenie, mogą normalnie funkcjonować – pracować, uprawiać sport – bez obawy, że pojawi się u nich kolejny niekontrolowany atak?

M.B.: Dla pacjenta z padaczką najważniejsza jest wolność od napadów. Podstawą skutecznego leczenia jest właściwie dobrane farmakoterapia. Głównym celem terapii padaczki jest pełna kontrola napadów przy jednoczesnej minimalizacji występowania działań niepożądanych. Wolność od napadów padaczkowych przekłada się pozytywnie na wszystkie aspekty życia chorego. Pacjenci, u których napady nie występują od co najmniej roku, mogą prowadzić samochód. Uprawianie różnego rodzaju sportów nie jest przeciwwskazane u chorych z dobrą kontrolą napadów. Dzieci w wieku szkolnym mogą uczestniczyć w zajęciach wychowania fizycznego, w różnego rodzaju wycieczkach i obozach. Pełna remisja umożliwiła znalezienie satysfakcjonującej pracy czy podjęcie wymarzonej kariery. Eliminacja lęku przed napadami ułatwia, tak oczywiste dla zdrowego człowieka, organizowanie wakacji, udział w życiu towarzyskim. Kobiety planujące ciążę, u których napady nie występują od 9–12 miesięcy, mają ogromną szansę na zachowanie kontroli napadów w ciąży, co jest korzystne nie tylko dla samopoczucia pacjentki, lecz także dla zdrowia płodu. Pacjent nie jest zagrożony upadkami, urazami i złamaniami, często występującymi podczas napadów toniczno-klonicznych. Dobra kontrola napadów padaczkowych wpływa pozytywnie na każdą dziedzinę funkcjonowania pacjenta i poprawia jakość życia.

Jak obecnie leczy się padaczkę i co decyduje o sukcesie terapeutycznym?

M.B.: Leczenie padaczki rozpoczynamy po postawieniu diagnozy. Zgodnie z definicją ILAE padaczkę rozpoznajemy: a) po wystąpieniu co najmniej dwóch nieprovokowanych napadów padaczkowych w odstępie powyżej 24 godzin, b) po wystąpieniu jednego nieprovokowanego napadu padaczkowego i przy prawdopodobień-



”
dr hab.
Magdalena
Bosak: Pierwszy
zastosowany lek
przeciwpadacz-
kowy kontroluje
napady u 45 proc.
pacjentów, druga
monoterapia
u 11 proc. Pomi-
mo zastosowania
kolejnych leków
w mono- i poli-
terapii u 36 proc.
pacjentów wy-
stępuje padaczka
lekooporna

stwie wystąpienia dalszych napadów padaczkowych w ciągu kolejnych 10 lat powyżej 60 proc., c) po rozpoznaniu zespołu padaczkowego. W znakomitej większości przypadków wprowadzamy wtedy farmakoterapię. Leczenie rozpoczyna się od monoterapii najniższą skuteczną dawką leku przeciwpadaczkowego dobranego do rodzaju napadów padaczkowych. Przy wyborze leczenia musimy wziąć pod uwagę m.in. wiek i płeć pacjenta, schorzenia współistniejące i ich leczenie, rodzaj wykonywanej pracy, planowanie ciąży u kobiet. Pierwszy zastosowany lek przeciwpadaczkowy kontroluje napady padaczkowe u 45 proc. pacjentów, druga monoterapia u 11 proc. Pomimo zastosowania kolejnych leków w mono- i politerapii u 36 proc. pacjentów występuje padaczka lekooporna. W takiej sytuacji konieczne jest zastosowanie leków przeciwpadaczkowych najnowszej generacji oraz łączenie leków o różnych mechanizmach działania.

Na podstawie jakich kryteriów można postawić diagnozę padaczki lekoopornej?

A.S.: Zgodnie z definicją ILAE z 2010 r. padaczkę lekooporną rozpoznaje się w przypadku braku skuteczności dwóch właściwie dobranych i odpowiednio stosowanych leków przeciwpadaczkowych w uzyskaniu trwałego ustąpienia napadów. Właściwie dobrane leki przeciwpadaczkowe to preparaty skuteczne w konkretnym rodzaju napadów i zespołów padaczkowych. Podanie na przykład etosuksymidu w napadach ogniskowych lub karbamazepiny w młodzieńczej padaczce mioklonicznej nie może być uznane za właściwie dobraną interwencję terapeutyczną. Ustąpienie napadów oznacza całkowite opanowanie wszystkich napadów padaczkowych, w tym aury, przez okres co najmniej 3 razy dłuższy od najdłuższego odstępu między napadami przed zastosowaniem interwencji, ale nie krótszy niż 12 miesięcy. Aura oznacza napady ogniskowe bez zaburzeń świadomości. Przykładem aury są objawy o charakterze *déjà vu*. W przypadku pacjenta, u którego napady występują np. co 6 miesięcy, skuteczność interwencji terapeutycznej można wiarygodnie potwierdzić dopiero po upływie 18 miesięcy bez napadów po jej włączeniu. Wskaźnikiem skuteczności leczenia jest ustąpienie napadów bez pojawienia się działań niepożądanych.

Dostęp do leków przeciwpadaczkowych w Polsce od 2013 r. istotnie się poprawił. W 2013 r. zostały objęte refundacją



”
prof. Agnieszka
Słowik: Sekcja
Padaczki
Polskiego
Towarzystwa
Neurologicznego
rekomenduje
włączenie do
grupy leków
podstawowych
briwaracetamu,
cenobamatu
i eslikarbazepiny
w terapii padaczki
ogniskowej

lewetyracetam i lamotrygina, 2014 r. lakozamid i wigabatryna, w 2015 r. okskarbazepina, w 2016 r. stiripentol, a w 2018 r. briwaracetam. W terapii padaczki w ostatnich dwóch dekadach zarejestrowano 9 nowych substancji czynnych. Nadal jednak nie mamy leczenia dla pacjentów z padaczką lekooporną, a w Polsce jest to 120–150 tys. osób. Jakie terapie zaspokoilyby potrzeby tych chorych?

M.B.: W przypadku lekoopornej padaczki ogniskowej konieczne jest stosowanie leków najnowszej generacji. Dostęp do wszystkich zarejestrowanych leków umożliwia wybór terapii zgodnie z dostępną wiedzą wynikającą z przeprowadzonych badań klinicznych oraz doświadczenia. W Polsce dostępne, ale nierefundowane są pregabalina i zonisamid. Nasi pacjenci nie mają dostępu do eslikarbazepiny, perampnelu. Nie jest refundowany również cenobamat – lek o największej skuteczności w porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi w zmniejszaniu częstości, a nawet uwalnianiu od napadów pacjentów z lekooporną padaczką ogniskową. Ze względu na wysoką skuteczność, podwójny mechanizm działania, korzystny profil bezpieczeństwa oraz możliwość podawania raz na dobę jest on bardzo wartościową opcją terapeutyczną dla pacjentów z padaczką lekooporną.

Cenobamat zarejestrowano w Unii Europejskiej 26 marca 2021 r. Na czym polega unikatowy mechanizm działania tego leku i jakie argumenty przemawiają za jego refundacją?

A.S.: Cenobamat jest najnowszym lekiem przeciwpadaczkowym przeznaczonym dla bardzo szerokiej grupy pacjentów. Stosuje się go w le-

czeniu wspomagającym napadów ogniskowych z wtórnym uogólnieniem lub bez niego. Napady ogniskowe są najczęstszym rodzajem napadów padaczkowych, występują u ok. 70 proc. chorych. Jednocześnie w tej grupie bardzo częsta jest lekooporność. Cenobamat charakteryzuje się unikatowym podwójnym mechanizmem działania. Jest pozytywnym modulatorem allosterycznym podtypów receptora jonotropowego kwasu γ -aminomasłowego (GABA-A). Kwas γ -aminomasłowy jest głównym neurotransmiterem hamującym w ośrodkowym układzie nerwowym. Jednocześnie cenobamat nasila inaktywację kanałów sodowych. Ten podwójny mechanizm działania prawdopodobnie odpowiada za jego wysoką skuteczność w terapii lekoopornych napadów padaczkowych. Badania rejestracyjne cenobamatu wykazały, że bardzo duży procent pacjentów z padaczką lekooporną reaguje pozytywnie na leczenie cenobamatem. Odsetek pacjentów, u których częstość napadów padaczkowych zmniejszyła się o 50 proc. lub więcej, wynosił nawet 64 proc., w zależności od dawki leku. U 21 proc. pacjentów przyjmujących dawkę 400 mg uzyskano pełną kontrolę napadów. Bardzo ważną zaletą cenobamatu jest też konieczność przyjmowania tylko jednej dawki w ciągu doby. Taki schemat znacznie zwiększa szansę na przestrzeganie zaleceń lekarskich i systematyczne zażywanie leku. Szacuje się, że padaczka lekooporna dotyka w Polsce 120–150 tys. pacjentów. Terapia cenobamatem umożliwiłaby kilkudziesięciu procentom tych chorych istotną poprawę kontroli napadów padaczkowych, a dużej grupie całkowite uwolnienie od napadów.

W 2022 r. powstały nowe rekomendacje kliniczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Jakie ścieżki diagnostyczne

oraz wskazania dotyczące leczenia padaczki znalazły się w tym dokumencie?

A.S.: Zgodnie z wytycznymi Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego po wystąpieniu nieprovokowanych napadów padaczkowych i rozpoznaniu padaczki konieczne jest określenie rodzaju napadów, rozpoznanie zespołu padaczkowego oraz przeprowadzenie szczegółowej diagnostyki umożliwiającej określenie etiologii padaczki. W tym celu wykonuje się neuroobrazowanie i badanie elektroencefalograficzne. W przypadkach o niejasnej etiologii preferowany jest rezonans magnetyczny o wysokiej rozdzielczości (3TESLA) w protokole padaczkowym. U pacjentów z padaczką lekooporną w trakcie diagnostyki przedoperacyjnej przeprowadza się długotrwałe monitorowanie metodą video-EEG, neuroobrazowanie strukturalne i czynnościowe (MRI o wysokiej rozdzielczości, PET, SPECT, fMRI). W niektórych przypadkach konieczne jest wykonanie inwazyjnych badań elektroencefalograficznych, a ponadto badania neuropsychologiczne. Leczenie farmakologiczne rozpoczyna się od monoterapii jednym, a następnie drugim lekiem. W przypadku nieskuteczności dwóch leków przeciwpadaczkowych rozpoznaje się padaczkę lekooporną. Przy próbach politerapii należy unikać łączenia leków o takim samym mechanizmie działania. U pacjentów z padaczką ogniskową lekami podstawowymi są fenytoina, gabapentyna, karbamazepina, lakozamid, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, pregabalina, topiramet, walproinian i zonisamid. Sekcja Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego rekomenduje włączenie do grupy leków podstawowych briwaracetamu, cenobamatu i eslikarbazepiny w terapii padaczki ogniskowej, zgodnie z ich charakterystyką kliniczną i farmakologiczną.

