

NEUROLOGIA

Dzieci z padaczkami lekoopornymi potrzebują dostępu do nowoczesnej terapii

– Zespół Lennox-Gastaut i zespół Dravet to dwie encefalopatie padaczkowe, które pojawiają się we wczesnym dzieciństwie. Napady zdarzają się wielokrotnie, wiążą się z gorszym rozwojem dziecka i charakteryzują się lekoopornością. Szansą na lepsze funkcjonowanie dziecka jest zapewnienie dostępu do dobrze tolerowanego leczenia, skutecznie kontrolującego napady – mówi dr n. med. Marta Żołnowska z Centrum Medycznego Plejady.

– W wypadku obu zespołów częstość występowania i liczba napadów padaczkowych mają wpływ na funkcjonowanie pacjenta i co się z tym wiąże – na jego rozwój ruchowy i poznawczy – dodaje ekspertka.

Oba zespoły są bardzo rzadkie

Wprawdzie w obu tych zespołach dochodzi do ataków padaczkowych, ale są to dwie bardzo różne jednostki chorobowe. Ekspertka wyjaśnia, że pierwszy z nich – zespół Dravet – jest encefalopatią padaczkową, która zaczyna się w pierwszym roku życia i ma bardzo charakterystyczny przebieg kliniczny. – Diagnostykę opiera się na objawach klinicznych występujących w określonym czasie, popartych badaniem genetycznym. U 75 proc. pacjentów występuje mutacja w genie SCN1A, a u pozostałych mutacja dotyczy innych genów lub jej nie ma – zaznacza.

W przypadku zespołu Lennox-Gastaut rozpoznanie ma charakter elektrokliniczny, co oznacza, że są pewne cechy kliniczne powstające na różnym tle, np. wrodzonych malformacji budowy mózgu czy ośrodkowego układu nerwowego, mutacji gene-

tycznych. Bywa też tak, że przyczyny nie są znane.

– Zgodnie z aktualną definicją Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej na zespół ten składa się niepełnosprawność intelektualna, pewne charakterystyczne cechy zapisu EEG i polimorficzne, czyli różnorodne napady padaczkowe. Nie jest to jednak jedyna definicja zespołu Lennox-Gastaut – dodaje dr Marta Żołnowska.

– Z uwagi na brak precyzyjnej definicji trudno powiedzieć, jak często ten zespół występuje. Jedno jest pewne – oba omawiane schorzenia należą do grupy chorób rzadkich – stwierdza.

Cechą wspólną obu encefalopatii padaczkowych są napady lekooporne, czyli takie, w wypadku których uzyskanie pełnej kontroli napadu jest właściwie niemożliwe. Dzieje się to jedynie w pojedynczych przypadkach i tylko wówczas, gdy zastosowana zostanie politerapia.

– Napadów jest bardzo dużo, a w każdym z zespołów przebieg jest nieco inny. W zespole Lennox-Gastaut mamy na przykład do czynienia z napadami polimorficznymi, czyli bardzo różnorodnymi, w tym typowymi napadami tonicznymi i atonicznymi – mówi ekspertka.

Napady blokują rozwój dziecka

Oba zespoły należą do encefalopatii padaczkowych, co oznacza, że liczba napadów padaczkowych wpływa na rozwój dziecka. Bardzo często u chorych występuje niepełnosprawność – nie tylko intelektualna, lecz także ruchowa.

– Wpływ zespołu Lennox-Gastaut na niepełnosprawność intelektualną jest dużo większy z uwagi na tło encefalopatii oraz zdecydowanie częstsze i bardzo zróżnicowane napady. Zespół Dravet charakteryzuje się czasami mniejszą częstością napadów i większą liczbą dni wolnych od napadów. Niestety, w tym zespole bardzo destrukcyjnie na rozwój dziecka wpływa fakt, że w pierwszych 2 latach życia – kluczowych



Fot. Archivum/Ternedia



Eksperci uznali, że w przypadku zespołu Dravet należy wprowadzić do aktualnych wytycznych kannabidiol jako lek nawet drugiego rzutu. Oznacza to, że jeżeli u pacjenta nie działa kwas walproinowy ani schemat z klobazamem i stiripentolem, należy podać od razu CBD

dla rozwoju mózgu – mamy do czynienia ze stanami padaczkowymi, indukowanymi najczęściej gorączką i infekcją. W takich sytuacjach napady trwają ponad 30 minut i w większości przypadków pacjent musi zostać przewieziony na oddział intensywnej terapii z uwagi na konieczność wprowadzenia go w śpiączkę farmakologiczną. Z uwagi na fakt, że u 2–3-letnich dzieci infekcje zdarzają się bardzo często, dziecko z zespołem Dravet może nawet raz w miesiącu trafić na OIOM. To pokazuje, jak olbrzymi wpływ na rozwój ma to schorzenie – tłumaczy dr Marta Żołnowska. – W przypadku napadów gromadnych czy stanów padaczkowych najczęściej dziecko zatrzymuje się w osiąganiu kolejnych kamieni milowych, a czasami rozwój ulega regresowi – dodaje.

– Kiedy tę sytuację udaje się opanować, choćby przejściowo, i dochodzi do chwilowej redukcji liczby napadów, wówczas rozwój dziecka, wspierany metodami nefarmakologicznymi, podąża do przodu. Niestety, w sytuacji kolejnego stanu padaczkowego następuje okres pogorszenia rozwoju, zatrzymania albo wręcz regresu, na przykład dziecka, które już zaczynało mówić, po in-

tensywnym okresie napadowym w ogóle przestaje mówić – wyjaśnia ekspertka.

Dostępne metody terapeutyczne

Leczenie polega głównie na farmakoterapii. – W przypadku zespołu Dravet pierwszą linię leczenia stanowi kwas walproinowy, do którego dodaje się klobazam i stiripentol – lek sierocy. Taki schemat do niedawna był uznawany za złoty standard leczenia zespołu Dravet. Kiedy terapia nie przynosiła rezultatu, modyfikowano ją, opierając się na różnych innych lekach. Doświadczenie pokazywało, że mimo stosowania tego standardu zwykle nie uzyskuje się skutecznej kontroli napadów. Pojawienie się pierwszych doniesień z USA o leczeniu medycznym marihuany (cannabidiol – CBD) wpłynęło na zmianę podejścia do stosowanych terapii – mówi dr Marta Żołnowska.

– Pierwsze badania dotyczyły wyciągów z marihuany, czyli rośliny bardzo bogatej w aktywnie działające cząsteczki. Jednym z kamieni milowych w badaniach nad zastosowaniem CBD w leczeniu padaczki lekoopornej była publikacja, która w ukazała się w grudniu 2016 r. w czasopiśmie „Lancet”. Badanie było otwartą próbą, w której pacjenci otrzymywali 99-procentowy ekstrakt CBD na bazie czystego oleju sezamowego o stałym składzie (Epidiolex, GW Pharmaceuticals, Londyn, Wielka Brytania). W badaniu klinicznym wzięło udział 214 pacjentów w wieku 1–30 lat cierpiących na lekooporną padaczkę. Głównym celem było ustalenie bezpieczeństwa i tolerancji CBD. Wskaźnikiem skuteczności było zmniejszenie procentowe średniej miesięcznej częstości napadów motorycznych po 12 tygodniach. Wyniki sugerowały, że CBD może zmniejszać częstotliwość napadów padaczkowych i mieć odpowiedni profil bezpieczeństwa u dzieci i młodych dorosłych z padaczką lekooporną. Badanie to zapoczątkowało kolejne próby kliniczne. Wkrótce zaprojektowano program GWPCARE, na który składało się pięć wieloośrodkowych badań randomizowanych, kontrolowanych placebo, z podwójnie ślepą próbą oraz badania otwarte, będące kontynuacją badań głównych – wyjaśnia.

– Po analizie tych wyników eksperci uznali, że w przypadku zespołu Dravet należy wprowadzić do aktualnych wytycznych i zaleceń międzynarodowych kannabidiol jako lek nawet drugiego rzutu. Oznacza to, że jeżeli u pacjenta nie działa kwas walproinowy ani schemat z klobazamem i stiripentolem, należy podać od razu kannabidiol. Takie leczenie stwarza pacjentowi szansę



Fot. iStockphoto



Kannabidiol pozwala leczyć pacjentów, szczególnie stosujących politerapię, bez ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Niestety z uwagi na brak refundacji i wysoką cenę chorzy nie mogą korzystać z tej terapii

na lepszy rozwój i redukcję liczby napadów – podsumowuje dr Marta Żołnowska. Nieco trudniejsza jest sytuacja w przypadku zespołu Lennox-Gastaut. Z uwagi na brak rzetelnych badań dotyczących racjonalnej politerapii często pacjenci są leczeni empirycznie, metodą prób i błędów.

– Mam do dyspozycji jedynie siedem leków, które zgodnie z badaniami klinicznymi są rekomendowane dla dzieci z zespołem Lennox-Gastaut: klobazam, lamotryginę, topiramę, rufinamid, felbamat, CBD, fenfluraminę. Niestety w Polsce jedynie pierwsze trzy podlegają refundacji. Pozostałe farmaceutyki z uwagi na cenę są niedostępne dla chorych lub wymagają procedury importu docelowego. W grupie skutecznych terapii nierefundowanych dla polskich pacjentów jest właśnie CBD – zaznacza ekspertka.

– Na podkreślenie zasługuje fakt, że w tej grupie leków kannabidiol wyróżnia się dobrym profilem bezpieczeństwa. To bardzo ważne, ponieważ wśród skutecznych, ale niedostępnych w Polsce farmaceutyków znajduje się na przykład felbamat – lek

obarczony bardzo poważnymi działaniami niepożądanymi, w tym złośliwą hepatotoksycznością czy aplazją szpiku. Kannabidiol pozwala leczyć pacjentów, szczególnie stosujących politerapię, bez ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Niestety z uwagi na brak refundacji i wysoką cenę chorzy nie mogą korzystać z tej terapii – dodaje.

Klinicyści wysoko oceniają leczenie CBD

Doktor Marta Żołnowska należy do klinicystów, którzy brali udział w badaniach klinicznych nad CBD.

– Prowadziłam u siebie w klinice ponad 65 pacjentów z padaczką lekooporną, w tym zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastaut. Moje obserwacje potwierdzają spostrzeżenia poczynione w badaniach klinicznych. Ponad 1/3 pacjentów odniosła korzyść z podawania leku, co jak na tę grupę jest bardzo dobrym wynikiem – relacjonuje.

– Budujące jest to, że podanie CBD przede wszystkim zmniejszało liczbę i częstość

napadów, co pozytywnie wpływało na funkcjonowanie pacjenta i stwarzało większą szansę na lepszy rozwój. W prowadzonych badaniach oceniano również funkcjonowanie pacjenta niezależnie od napadów. W tym aspekcie opiekunowie bardzo często zwracali uwagę na poprawę w zakresie takich funkcji, jak komunikacja, motoryka – podkreśla dr Marta Żołnowska.

Kolejną korzyść wynikającą z podania kannabidiolu to poprawa funkcjonowania całej rodziny.

– W obu zespołach choroba zmusza rodziców do objęcia go całodobową osobistą opieką, ponieważ trudno znaleźć placówki, które są skłonne przyjąć dziecko z tak dużą liczbą napadów padaczkowych. Jeżeli dziecko ma w nocy 3–4 napady, to rodzic nie przespia żadnej nocy. Dlatego redukcja liczby napadów zdecydowanie poprawia funkcjonowanie nie tylko pacjenta, ale całej rodziny i wpływa na jej jakość życia – podsumowuje ekspertka.

Marzena Sygut