

Wytyczne dotyczące leczenia padaczki

Guidelines on treatment of epilepsy

Maria Mazurkiewicz-Beldzińska

Neurolog, neurolog dziecięcy, kierownik Kliniki Neurologii Rozwojowej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Szpitala Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Maria Mazurkiewicz-Beldzińska

Klinika Neurologii Rozwojowej – Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Szpitala Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Leczenie padaczki wymaga indywidualizacji i dostosowania do potrzeb indywidualnego pacjenta. Wydaje się, że spośród niezbędnych zmian dotyczących wytycznych na temat terapii padaczki w Polsce wymienić należy uzupełnienie pierwszej linii leczenia o leki nowszej generacji. Konieczne jest również stworzenie zdefiniowanych linii terapii, które zastąpią pojęcie padaczki lekoopornej, jako że jej definicja ciągle budzi wątpliwości. Takie zmiany mają szansę znacznie poprawić standardy opieki nad chorymi na padaczkę.

Słowa kluczowe: padaczka, wytyczne

ABSTRACT

Treatment of epilepsy requires customization and adaptation to the needs of an individual patient. It seems that among the necessary changes to the guidelines on the treatment of epilepsy in Poland, supplementation of first-line treatment with newer generation medications should be recommended. It is also necessary to create defined lines of therapy to replace the concept of drug resistant epilepsy, the definition of which is still doubtful. Such changes are likely to result in a significant improvement in standards of epilepsy patient care.

Key words: epilepsy, guidelines

NAJWAŻNIEJSZE

Leki nowych generacji powinny być zalecane w leczeniu pierwszego rzutu w padaczkę.

HIGHLIGHTS

Newer generation medications should be recommended for the first-line treatment of epilepsy.

Padaczka jest jedną z częstszych przewlekłych chorób układu nerwowego charakteryzującą się skłonnością do występowania napadów padaczkowych. Przed podjęciem decyzji dotyczącej zastosowania określonego leku w terapii padaczki należy brać pod uwagę szereg różnych czynników. Są to m.in.: typ napadów, rodzaj zespołu padaczkowego, wiek i płeć pacjenta, choroby towarzyszące i wiele innych [1, 2]. Zalecana jest indywidualizacja podejścia do pacjenta. Z drugiej jednak strony światowe i krajowe towarzystwa naukowe, na podstawie zasad EBM (*evidence-based medicine*), podejmują wysiłek przygotowania wytycznych na temat leczenia chorób, w tym również padaczki [3, 4]. Celem tych wytycznych jest pomoc lekarzowi praktykowi w wyborze prawidłowej opcji terapeutycznej w danej jednostce chorobowej.

W tabelach 1 i 2 przedstawiono kategorie dowodów skuteczności według Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ILAE, *International League Against Epilepsy*), jak również poziomy rekomendacji według ILAE, które powstały na podstawie tych kategorii dowodów [5].

Tabela 1. Kategorie dowodów skuteczności leku (wg ILAE).

Cztery kategorie dowodów skuteczności leku (wg ILAE)	
Dowód klasy I	podwójnie ślepe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, trwające co najmniej 48 tygodni, z oceną skuteczności co najmniej po 24 tygodniach, wyniki oceniane z mocą statystyczną > 80%
Dowód klasy II	podwójnie ślepe, randomizowane, kontrolowane badanie, trwające co najmniej 48 tygodni, z oceną skuteczności nieprzekraczającą 24 tygodni, wyniki oceniane z mocą statystyczną < 80%
Dowód klasy III	inne podwójnie ślepe, randomizowane, kontrolowane badania i otwarte badania kliniczne
Dowód klasy IV	opisy kazuistyczne, opinie ekspertów

Tabela 2. Poziomy rekomendacji wg ILAE [5].

Kryteria przyznania rekomendacji wg ILAE*	
Poziom A	Jedno badanie klasy I lub co najmniej 2 badania klasy II <i>Oznacza, że leczenie ma udowodnioną skuteczność/efektywność jako początkowa monoterapia.</i>
Poziom B	Jedno badanie klasy II lub co najmniej 3 badania klasy III <i>Oznacza, że leczenie jest prawdopodobnie skuteczne/efektywne.</i>
Poziom C	Dwa badania klasy III <i>Oznacza, że leczenie (skuteczność/efektywność) jest tylko możliwe.</i>
Poziom D	Badanie klasy III lub IV, lub opinia ekspercka <i>Oznacza możliwość skutecznej/efektywnej terapii.</i>
Poziom E	Brak randomizowanych badań klinicznych
Poziom F	Udowodniona nieskuteczność lub zwiększenie częstości napadów po zastosowaniu leku

* Pozytywna rekomendacja ILAE dotyczy tylko poziomów A, B, C.

Według ILAE tylko leki o poziomie rekomendacji A i B powinny być brane pod uwagę w początkowej monoterapii padaczki jako potencjalne leki pierwszego wyboru.

Na podstawie wytycznych ILAE lokalne i międzynarodowe gremia naukowe podjęły próbę ustalenia rekomendacji dotyczących leczenia padaczki, które mają na celu pomoc lekarzowi w podejmowaniu decyzji terapeutycznych, również w sytuacjach szczególnych. Wśród standardów leczenia padaczki warto zwrócić uwagę na te zaproponowane przez National Institute for Clinical Excellence (NICE) [6–8], które zaprezentowano w tabeli 3.

Tabela 3. Rekomendacje NICE uszeregowane wg typu napadów [8].

Typ napadów	Leki pierwszego rzutu	Terapia wspomagająca	Leki, które można rozważyć po skierowaniu na konsultację specjalistyczną	Leki, których nie należy stosować
Uogólnione toniczno-kloniczne	CBZ, LTG, OXC, VPA	CLB, LTG, LEV, VPA, TPM	–	(w przypadku napadów nieświadomości lub mioklonicznych, lub w przypadku podejrzenia JME*) CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB

Wytyczne dotyczące leczenia padaczki
M. Mazurkiewicz-Beldzińska

Toniczne i atoniczne	VPA	LTG	RUF, TPM	CBZ, GBP, OXC, PGB, TGB, VGB
Nieświadomości	ETS, LTG, VPA	ETS, LTG, VPA	CLB, CLN, LEV, TPM, ZNS	CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB
Miokloniczne	LEV, VPA, TPM	LEV, VPA, TPM	CLB, CLN, piracetam, ZNS	CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB
Ogniskowe	CBZ, LTG, LEV, OXC, VPA	CBZ, CLN, GBP, LTG, LEV, OXC, VPA, TPM	ESL, LCM, PB, PHT, PGB, TGB, VGB, ZNS	–

* Młodzieńcza padaczka miokloniczna (JME, *juvenile myoclonic epilepsy*).

CBZ – karbamazepina, LTG – lamotrygina, OXC – okskarbazepina, VPA – kwas walproinowy, ETS – etosuksymid, LEV – lewetyracetam, TPM – topiram, GBP – gabapentyna, PHT – fenytoina, PGB – pregabalina, TGB – tiagabina, VGB – wigabatryna, RUF – rufinamid, CLB – klobazam, CLN – klonazepam, ZNS – zonisamid, ESL – eslikarbazepina, PB – fenobarbital, LCM – lakozamid.

Rekomendacje NICE również szczegółowo opisują leki stosowane w poszczególnych zespołach padaczkowych zarówno z napadami uogólnionymi, jak i częściowymi. Należy zwrócić uwagę na rekomendacje dotyczące leczenia zespołów padaczkowych będących największym

wyzwaniem terapeutycznym, takich jak zespół Westa czy zespół Dravet. Zalecenia na temat leczenia poszczególnych zespołów padaczkowych przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Rekomendacje NICE uszeregowane według rodzaju zespołu padaczkowego [9].

Zespół padaczkowy	Leki pierwszego rzutu	Terapia wspomagająca	Leki, które można rozważyć po skierowaniu na konsultację specjalistyczną	Leki, których nie należy stosować
Dziecięca padaczka nieświadomości lub inne zespoły nieświadomości	ETS, LTG, VPA	ETS, LTG, VPA	CLB, CLN, LEV, TPM, ZNS	CBZ, GBP, OXC, PHE, PGB, TGB, VGB
Młodzieńcza padaczka nieświadomości lub inne zespoły nieświadomości	ETS, LTG, VPA	ETS, LTG, VPA	CLB, CLN, LEV, TPM, ZNS	CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB
Młodzieńcza padaczka miokloniczna	LTG, LEV, VPA, TPM	LTG, LEV, VPA, TPM	CLB, CLN, ZNS	CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB
Padaczka z wyłącznie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi	CBZ, LTG, OXC, VPA	CLB, LTG, LEV, VPA, TPM	–	–
Idiopatyczna padaczka uogólniona	LTG, VPA, TPM	LTG, LEV, VPA, TPM	CLB, CLN, ZNS	CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB
Napady zgięciowe nie w przebiegu stwardnienia guzowego	Decyzja o leczeniu podejmowana po konsultacji ze specjalistą z zakresu epileptologii dziecięcej; glikokortykosteroidy (prednizolon lub tetrakozaktyd) lub VGB			
Łagodna padaczka z iglicami w okolicy centralno-skroniowej	CBZ, LTG, LEV, OXC, VPA	CBZ, CLB, GBP, LTG, LEV, OXC, VPA, TPM	ESL, LCM, PB, PHT, PGB, TGB, VGB, ZNS	–
Zespół Panayiotopoulosa	CBZ, LTG, LEV, OXC, VPA	CBZ, CLB, GBP, LTG, LEV, OXC, VPA, TPM	ESL, LCM, PB, PHT, PGB, TGB, VGB, ZNS	–
Dziecięca padaczka potyliczna o późnym początku (typ Gastaut)	CBZ, LTG, LEV, OXC, VPA	CBZ, CLB, GBP, LTG, LEV, OXC, VPA, TPM	ESL, LCM, PB, PHT, PGB, TGB, VGB, ZNS	–

Zespół Dravet	Decyzja o leczeniu podejmowana po konsultacji ze specjalistą z zakresu epileptologii dziecięcej; TPM lub VPA	CLB, stiripentol	–	CBZ, GBP, LTG, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB
Ciągła czynność zespołu iglicy z falą wolną (CSWS)	Decyzja o leczeniu podejmowana po konsultacji ze specjalistą z zakresu epileptologii dziecięcej.			
Zespół Lennox–Gastauta	Decyzja o leczeniu podejmowana po konsultacji ze specjalistą z zakresu epileptologii dziecięcej; VPA	LTG	FBM, RUF, TPM	CBZ, GBP, OXC, PGB, TGB, VGB
Zespół Landaua–Kleffnera	Decyzja o leczeniu podejmowana po konsultacji ze specjalistą z zakresu epileptologii dziecięcej.			
Padaczka miokloniczno-astatyczna	Decyzja o leczeniu podejmowana po konsultacji ze specjalistą z zakresu epileptologii dziecięcej.			

W tabelach tych wskazano, że lekarza nadal obowiązuje indywidualizacja leczenia oraz konieczność stworzenia takich możliwości, żeby dysponował on szeroką gamą leków stosowanych w tak różnorodnym zespole chorobowym jak padaczka.

Również lokalne towarzystwa naukowe przygotowały swoje rekomendacje – w tabeli 5 przedstawiono rekomendacje Czeskiego Towarzystwa Epileptologii i Neurologicznego [10]. Zwraca uwagę podział tylko na leki pierwszego i drugiego rzutu, w którym założono, że leki drugiego wyboru mogą zostać wykorzystane jako leki pierwszego wyboru w zależności od stanu klinicznego pacjenta i typu napadów.

Tabela 5. Czeskie wytyczne dotyczące leczenia padaczki w zależności od typu napadów [10].

	Leki pierwszego wyboru	Leki drugiego wyboru
Napady ogniskowe proste i złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez niego	CBZ, GBP, LEV, LTG, VPA, TPM	ESL, LCM, PGB, ZNS
Napady uogólnione	LTG, VPA, TPM	LEV
Napady nieświadomości	ETS*, LTG, VPA	TPM
Napady miokloniczne	LTG**, VPA	BZD, LEV

* Tylko w dziecięcej padaczce z napadami nieświadomości.

** Nie jest wskazana w zespole Dravet.

BZD – benzodiazepiny.

Z kolei według wytycznych, a w zasadzie zasad refundacji leków przeciwpadaczkowych opublikowanych na Węgrzech [11] do grupy leków pierwszego rzutu zalicza się CBZ i LTG w leczeniu padaczek odogniskowych oraz VPA w leczeniu padaczek uogólnionych. Gdy lek z pierwszej grupy nie może być stosowany (brak skuteczności i/lub nietolerancja), preferuje się zamiennie inny lek z grupy pierwszego rzutu: LTG, CBZ, VPA, bądź LEV, OXC, TPM, CLB, PHT, ZNS.

Kolejną grupę stanowią pacjenci z padaczką polilekooporną, chociaż węgierscy autorzy nie podają jej bezwzględnej definicji. Sugerują jedynie, że wykazano oporność na 1 lek z grupy leków pierwszego rzutu i 1 lek z grupy leków drugiego rzutu. W tej grupie zastosowanie znajdują: GBP, CLB, PB, PGB, VGB, TGB, FLB, PRM (prymidon) i ETS (etosuksymid). Autorzy podkreślają też, że istnieją specjalne sytuacje, w których leki z grupy drugiej i trzeciej mogą być stosowane jako leki pierwszego rzutu. Są to:

- LTG i LEV – u kobiet w wieku rozrodczym
- LTG, LEV, GBP, VPA – u pacjentów powyżej 60. r.ż.
- LEV i TPM – w okresie niemowlęcym
- VGB i ACTH (hormony kory nadnerczy) – w zespole Westa
- ESM – w dziecięcej padaczce z napadami nieświadomości
- LEV, LTG, TPM, RUF, FLB – w zespole Lennox–Gastauta
- ACTH – w zespole Landaua–Kleffnera
- VPA, CLB, TPM, STP (stiripentol) – w zespole Dravet.

Jeszcze inną formę przyjmują opublikowane ostatnio wytyczne ekspertów niemieckich, które przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Niemieckie wytyczne dotyczące stosowania leków przeciwpadaczkowych [12].

Grupa leków	Nazwa leku	Wskazania
I	karbamazepina (+)*	monoterapia, napady ogniskowe
	gabapentyna (+)*	monoterapia, napady ogniskowe
	lamotrygina	monoterapia, napady ogniskowe, uogólnione
	lewetyracetam	monoterapia, napady ogniskowe, w uogólnionych – terapia dodana
	okskarbazepina	monoterapia, napady ogniskowe
	fenobarbital	monoterapia, napady ogniskowe, uogólnione
	fenytoina (+)*	monoterapia, napady ogniskowe
	pregabalina	terapia dodana, napady ogniskowe
	topiramant	monoterapia, napady ogniskowe, uogólnione
	walproinian	monoterapia, napady ogniskowe, uogólnione
	zonisamid	terapia dodana, napady ogniskowe
II	klobazam	napady ogniskowe i uogólnione
	klonazepam	napady ogniskowe i uogólnione
	lorazepam	terapia stanu padaczkowego
III	acetazolamid	terapia dodana
	brom	monoterapia – napady uogólnione MT, IGE
	etosuksymid	monoterapia, napady nieświadomości
	felbamant	monoterapia, napady w zespole Lennox–Gastauta
	fosfenytoina	stan padaczkowy
	mesuksymid	monoterapia – napady uogólnione, terapia dodana – napady ogniskowe
	prymidon	monoterapia, napady ogniskowe, uogólnione
	rufinamid	terapia dodana, zespół Lennox–Gastauta
	sultiam	terapia dodana – napady ogniskowe
	tiagabina	terapia dodana – napady ogniskowe
	wigabatryna (+)*	terapia dodana – napady ogniskowe

* Może powodować nasilenie napadów pierwotnie uogólnionych.

W 2008 r. w Niemczech do dyspozycji było 20 leków przeciwpadaczkowych. Leki z grupy pierwszej stosowane były najczęściej. Do grupy drugiej należą benzodiazepiny, zaś grupa trzecia obejmuje leki stosowane tylko w rzadkich sytuacjach lub mające zawężone wskazania do stosowania [13]. Według ekspertów niemieckich przy wyborze leku w nowo rozpoznanej padaczce obowiązują zasada, która przewiduje, że:

- W przypadku padaczki ogniskowej wszystkie substancje z grupy pierwszej mają podobną skuteczność z wyjątkiem gabapentyny i zonisamidu, dla którego nie ma danych pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności w monoterapii.
- W przypadku padaczki uogólnionej lub napadów niesklasyfikowanych zaleca się stosowanie kwasu walproinowego, topiramantu i lamotryginy, których skuteczność potwierdzają rozległe badania kliniczne (autorzy opierają się głównie na badaniu SANAD) [14].

Wybór leku na podstawie tak zdefiniowanych wytycznych jest dość trudny, stąd lekarz musi każdorazowo podejmować decyzję, opierając się na danych dotyczących tolerancji, bezpieczeństwa, ceny i specyficznych potrzeb każdego pacjenta (np. rodzaju leków, które przyjmuje, występowania nadwagi itp.).

Wziąwszy pod uwagę dostępne dane oraz zasadę dobrej praktyki klinicznej, również Polskie Towarzystwo Epileptologii zaproponowało swoją wersję rekomendacji na temat leczenia padaczki [9], które zostały zebrane w tabeli 7.

Tabela 7. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Epileptologii.

Napady	Leki pierwszego rzutu	Leki drugiego rzutu	Leki trzeciego rzutu
Ogniskowe	CBZ, OXC, LTG, LEV, VPA	TPM, GBP**, PHT, PB, PRM	TGB, LCM, VGB**, PGB, RTG, ZNS, RFM, BZP (CLB, CZP), ESL
Pierwotne uogólnione	VPA, ESM*	LEV, LTG, TPM	ZNS, BZP (CLB, CZP)

* W napadach nieświadomości.

** W szczególnych sytuacjach substancje te można stosować jako leki pierwszego rzutu (GBP – pacjenci powyżej 60. r.ż.; VGB – napady zgięciowe w TSC).

Na podstawie tych zaleceń opracowane zostaną również rekomendacje odnoszące się do leczenia poszczególnych zespołów padaczkowych. Należy zwrócić uwagę, że w leczeniu padaczki używa się terminów dotyczących rzutowości stosowania leków, unika się zaś definiowania lekooporności, ponieważ definicja padaczki lekoopornej jest niejednoznaczna i w konsekwencji zastosowanie jej przy rekomendacjach (a co za tym idzie – przy refundacji leczenia) może prowadzić do ograniczenia opcji terapeutycznych dla pacjenta.

PODSUMOWANIE

Leczenie padaczki wymaga indywidualizacji i dostosowania do potrzeb indywidualnego pacjenta. Niezbędną zmianą, jaką należy wprowadzić do wytycznych dotyczących terapii padaczki w Polsce, wydaje się rozbudowanie pierwszej linii leczenia o leki nowszej generacji. Konieczne jest również stworzenie kolejnych, jednoznacznie zdefiniowanych linii terapii, które zastąpią pojęcie padaczki lekoopornej, jej definicja bowiem ciągle budzi wątpliwości lekarzy neurologów. Takie zmiany mają szansę znacznie poprawić standardy opieki nad chorymi na padaczkę.

PIŚMIENNICTWO

1. Jędrzejczak J (red.). *Padaczka*. Czelej, Lublin 2006.
2. Steinborn B (red.). *Leczenie padaczki u dzieci i młodzieży*. Termedia, Poznań 2011.
3. Guerreiro CA. *Guidelines for drug treatment of epilepsy: a critical review*. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66(3A): 591-599.
4. Stern JM. *Overview of evaluation and treatment guidelines for epilepsy*. *Curr Treat Options Neurol* 2009; 11(4): 273-284.
5. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. *ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug ef-*

- ficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes*. *Epilepsia* 2006; 47(7): 1094-1120.
6. Alderson P, Kosky N, Cross H. *NICE response to World Report on epilepsy guidance*. *Lancet* 2012; 379(9823): 1300.
 7. Holmes D. *NICE epilepsy guidance "may be detrimental to patient care"*. *Lancet* 2012; 379(9814): 399.
 8. Nunes VD, Sawyer L, Neilson J et al. *Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance*. *BMJ* 2012; 344: e281.
 9. Mazurkiewicz-Beldzińska M. *Co to są rekomendacje i komu służą z punktu widzenia klinicysty?* *Epileptologia* 2012; supl 1: 34.
 10. Brazdil M, Burešova J, Dolansky J et al. *Soubor minimalnich diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsii*. *EpiStop* 2010.
 11. *Az emelt, kiemelt indikációhoz kötött támogatási kategóriába tartozó betegségszoptok, indikációs területek és a felírásra jogosultak köre 2011* [online: www.oep.hu/gyogyszer/].
 12. Diener HC, Putzki N. *Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, Georg Thieme Verlag, 4. überarb. Auflage 2008.
 13. Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A et al. *Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany – a nationwide population-based study in children and adults*. *J Neurol* 2012; 259(11): 2376-2384.
 14. Chadwick D, Marson T. *Choosing a first drug treatment for epilepsy after SANAD: randomized controlled trials, systematic reviews, guidelines and treating patients*. *Epilepsia* 2007; 48(7): 1259-1263.

Adres do korespondencji:

Maria Mazurkiewicz-Beldzińska
Klinika Neurologii Rozwojowej – Uniwersyteckie Centrum
Kliniczne Szpitala Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
80-952 Gdańsk, ul. Dębinki 7