

Tom 27 • 2019
Suplement 1



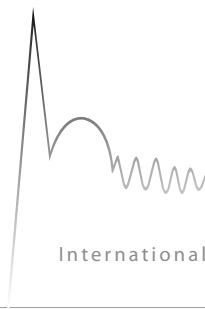
Journal of
Epileptology

International Journal for Clinical and Experimental Research



Fundacja Epileptologii

WYDANIE KRAJOWE



Journal of

Epileptology

WYDANIE
KRAJOWE

International Journal for Clinical and Experimental Research

Editor-in-Chief
Deputy Editor-in-Chief
Deputy Editor

Jerzy Majkowski • Warsaw, Poland
Beata Majkowska-Zwolińska • Warsaw, Poland
Philip N. Patsalos • London, United Kingdom

Associate Editors

Walter Fröscher • Ravensburg-Weissenau, Germany
Sunao Kaneko • Hiroasaki, Japan
George Kostopoulos • Patras, Greece
Salvatore Striano • Napoli, Italy
Jerzy P. Szaflarski • Birmingham, USA

Editorial Board

Albert P. Aldenkamp • Eindhoven, Netherlands
Attila Balogh • Budapest, Hungary
Gerhard Bauer • Innsbruck, Austria
Elena Belousova • Moscow, Russian Federation
Krzysztof A. Bujarski • Dartmouth, USA
Athanasios Covanis • Athens, Greece
Stanisław J. Czuczwar • Lublin, Poland
Kamil Detyniecki • New Haven, USA
Ding Ding • Shanghai, China (mainland)
Walter van Emde Boas • Amsterdam, Netherlands
Salvatore Grosso • Siena, Italy
Péter Halász • Budapest, Hungary
Joanna Jędrzejczak • Warsaw, Poland
Sergiusz Józwiak • Warsaw, Poland
Vladimir Kalinin • Moscow, Russian Federation
Władysław Lason • Kraków, Poland
Sinclair Liu • Peking, China (mainland)
Marco Mula • London, United Kingdom
Motohiro Okada • Tsu, Japan
Sung Pa Park • Daegu, South Korea
José Pimentel • Lisbon, Portugal
Bruce K. Schefft • Loveland, USA
Friedhelm C. Schmitt • Magdeburg, Germany
Matti Sillanpää • Turku, Finland
Graeme J. Sills • Liverpool, United Kingdom
Luigi W. Specchio • Foggia, Italy
Hermann Stefan • Erlangen, Germany
Yukitoshi Takahashi • Shizuoka, Japan
Dorota Talarska • Poznań, Poland
Marc S. Testa • Baltimore, USA
Carmen Uhlmann • Ravensburg-Weissenau, Germany
Pavel Vlasov • Moscow, Russian Federation
Janusz Wendorff • Łódź, Poland
Kazuichi Yagi • Shizuoka, Japan
Naz S. Yeni • Istanbul, Turkey

Cel i zakres

Journal of Epileptology ukazuje się pierwotnie w formie elektronicznej on-line oraz w formie drukowanej w języku angielskim. Wydanie Krajowe pisma zawiera pełne teksty artykułów w języku angielskim oraz ich tłumaczenie lub obszernie streszczenia w języku polskim z odniesieniami do rycin, tabel i piśmiennictwa zamieszczonych w artykułach w wersji angielskiej.

- hipotezy medyczne
- badania podstawowe
- badania kliniczne
- prace przeglądowe
- badania nad nowymi produktami
- diagnostyczne i medyczne technologie
- opis przypadków
- listy do redakcji
- sprawozdania z działalności międzynarodowej i lokalnej.

Celem pisma jest poszerzenie międzynarodowej społeczności czytelników, badaczy i klinicystów interesujących się różnymi aspektami padaczki. Nowy system wydawniczy powinien pomóc w osiągnięciu tego celu. System oparty jest na unikalnym programie komputerowym Editorial Office On-line, który jest najnowocześniejszym rozwiązaniem programowym i sieciowym dla publikacji naukowych. Więcej o programie oraz informacje dla autorów dostępne są w tym numerze w Editorial Policy and General Information i na naszej stronie internetowej: www.journal-epileptology.com

Sponsorzy pisma

Fundacja Epileptologii
Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego

Wydawca



Fundacja Epileptologii
e-mail: fundacja@epilepsy.pl
www.epilepsy.pl

Adres wydawcy

ul. Wiertnicza 122
02-952 Warszawa, Polska
tel. (48 22) 858 29 07, (48 22) 842 24 92
faks (48 22) 642 74 34
e-mail: editorialoffice@journal-epileptology.com

Sekretariat

Beata Huckaby-Witkowska

Redaktor techniczny

Janusz Kubiak

© Copyright and photocopying by Foundation of Epileptology, 2019

All papers are indexed in databases on-line by Exeley Inc.
https://www.exeley.com/journal/journal_of_epileptology

pISSN 2300-0139 (*Wydanie Krajowe*)
iISSN 2300-0147 (*wydanie on-line*)

Nakład dostępny dzięki firmie Teva

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczące leczenia napadów padaczkowych u dorosłych. Aktualizacja

Joanna Jędrzejczak¹, Beata Majkowska-Zwolińska^{2,3}, Danuta Ryglewicz⁴, Ewa Nagańska¹,
Maria Mazurkiewicz-Beldzińska⁵

¹ Klinika Neurologii i Epileptologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

² Centrum Diagnostyki i Leczenia Padaczki, Fundacja Epileptologii, Warszawa

³ Wydział Medyczny, Uniwersytet Łazarskiego, Warszawa

⁴ Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

⁵ Klinika Neurologii Rozwojowej, Katedra Neurologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

*... stale poszerzać swą wiedzę lekarską
i podawać do wiadomości świata lekarskiego
wszystko to, co uda mi się wynaleźć i udoskonalić.*

(fragment przyrzeczenia lekarskiego absolwentów uczelni medycznych,
ze wstępu do *Kodeksu Etyki Lekarskiej* wywodzącego się od praw spisanych
przez greckiego lekarza Hipokratesa w V w. p. Chr).

WPROWADZENIE

W 2014 r. grupa ekspertów zajmujących się padaczką opublikowała zalecenia Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczące leczenia napadów padaczkowych u dorosłych (Jędrzejczak i wsp., 2014). Przedstawione schematy terapii i wybór leku oparty był na rejestracji leków przeciwpadaczkowych (LPP), ich statusu w Polsce, codziennej praktyce oraz osobistych poglądach i doświadczeniu autorów, jak również w oparciu o wytyczne dotyczące leczenia padaczki opublikowane przez Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową (MLPP) (Glauser i wsp., 2006), American Academy of Neurology (French i wsp., 2004a, 2004b), Scottish Intercollegiate Wytyczne sieci (SIGN, 2003) i brytyjskie Institute for Clinical Excellence (NICE, 2004).

W 2018 r. zalecenia te zostały poddane przeglądowi przez powołaną, poszerzoną grupę polskich ekspertów z Zarządu Głównego PTE, Fundacji Epileptologii oraz konsultanta krajowego w dziedzinie neurologii. W wyniku wspólnych prac i dochodzenia do konsensusu przygotowano uaktualnioną wersję tych zaleceń. Ta aktualizacja przede wszystkim dotyczy informacji

na temat bezpieczeństwa stosowania kwasu walproinowego (VPA) u kobiet w wieku rozrodczym oraz zaleceń dotyczących monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką i następnie wyboru leku w terapii dodanej u dorosłych pacjentów.

Opracowanie i przygotowanie tych zaleceń jest wyjściem naprzeciw oczekiwaniom neurologów zajmujących się padaczką i istotną wskazówką dla decydentów systemu opieki zdrowotnej. Przedstawione zalecenia, tak jak i poprzednie, są jedynie ogólnymi wskazaniami, a nie zestawem obowiązkowych sztywnych reguł.

METODA

Dla potrzeb opracowania przedstawionych zaleceń wprowadzono następujące definicje:

Monoterapia odnosi się do LPP I rzutu, który jest zwykle stosowany w terapii jako pierwszy. Jeśli wybrany lek nie przynosi spodziewanego korzystnego skutku (brak skuteczności i/lub objawy niepożądane), można zastosować inny lek z tej kategorii (I rzutu,) wówczas tę terapię określamy jako **monoterapię alternatywną**.

Zależnie od sytuacji klinicznej dopuszcza się stosowanie kolejnych monoterapii alternatywnych lekami I rzutu lub zastosowanie **terapii dodanej**.

Terapia dodana jest opcją terapeutyczną, w której do leków I rzutu dodaje się inny lek z I lub II i III rzutu.

Lek III rzutu można zastosować, gdy dotychczasowa terapia dodana z zastosowaniem leków I i II rzutu jest nieskuteczna. Przed podaniem leków III rzutu dobrze jest zasięgnąć opinii z ośrodka specjalizującego się w leczeniu padaczki w celu zweryfikowania diagnozy, zastosowania innego połączenia LPP lub rozważenia innych metod leczenia poza farmakologicznego, w tym leczenia neurochirurgicznego.

Zakwalifikowanie leku do rzutu I, II i III oparte jest o przegląd najnowszego piśmiennictwa na temat różnych strategii leczenia, uwzględniający wyniki badań skuteczności i bezpieczeństwa LPP, międzynarodowych rekomendacji, statusu leku w Polsce (rejestracji, dostępności i refundacji) oraz doświadczenia klinicznego (Kanner i wsp., 2018a, 2018b). Każdy z członków powołanej grupy ekspertów wyraził swoje uwagi, a po osiągnięciu konsensusu powstały przedstawiane zalecenia.

OMÓWIENIE

Celem leczenia padaczki jest pomoc choremu w uzyskaniu zadawalającego przystosowania się do wymogów życia. W szczególności chodzi o ustąpienie napadów lub zmniejszenie ich częstości, zapobieganie powtarzaniu się napadów i uzyskanie jak najmniejszych objawów niepożądanych leczenia. Zasadnicza poprawa standardu i jakości życia łączy się z odczuwalnym przez pacjenta zmniejszeniem liczby napadów (Harden i wsp., 2007). Wiadomo jednak, że osoby chore na padaczkę stykają się w swoim otoczeniu z ogromem różnorodnych obiektywnych i subiektywnych problemów wynikających z ich choroby (de Boer i wsp., 2008; Mula i Cock, 2015). Klinicyści zajmujący się padaczką powinni w równym stopniu koncentrować się na zmniejszeniu liczby napadów, jak i na poprawie funkcjonowania psychospołecznego chorych na padaczkę. Coraz częściej podnosi się kwestię konieczności poczucia niezależności i samodzielności ludzi cierpiących na padaczkę w pokonywaniu rozmaitych psychospołecznych barier i przesądów.

Decyzja o wyborze LPP należy do neurologa. Jednak ogólne zasady postępowania i znajomości leczenia powinny być znane również lekarzowi rodzinnemu, jak i innym specjalistom zaangażowanym w proces terapeutyczny chorych na padaczkę w różnych okresach ży-

cia. Jest to szczególnie istotne zważywszy na częstsze niż w populacji ogólnej współwystępowanie innych schorzeń somatycznych i psychicznych u chorych na padaczkę (Tellez Zenteno i wsp., 2005, 2007; Majkowska-Zwolińska i wsp., 2008). Łączy się to z problemem polipragmatyzacji i potencjalnych interakcji międzylekowych (Patsalos i wsp., 2002; Majkowska-Zwolińska i wsp., 2011).

Decyzja o wyborze leczenia u chorych na padaczkę powinna być zindywidualizowana w oparciu o dokładną analizę współczynnika zysk-ryzyko każdej dostępnej obecnie opcji leczenia. Kluczowym elementem terapii jest czas jej rozpoczęcia, wybór leku pierwszego rzutu i najlepsza strategia dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli zadawalająco na wdrożoną terapię początkową. Trzeba zdecydowanie podkreślić, że inne czynniki związane z pacjentem, takie jak płeć, wiek, choroby współistniejące, przyjmowane inne leki, muszą być brane pod uwagę. Mając obecnie do dyspozycji ponad 20 LPP do leczenia padaczki u dorosłych wydaje się, że możliwości dobrania odpowiedniego leku są bardzo duże, ale wybór z tak dużego wachlarza możliwości stwarza niekiedy duże trudności nawet specjalistom z zakresu epileptologii.

Kiedy należy rozpocząć leczenie?

Odpowiedź na postawione pytanie wydaje się prosta; wtedy, kiedy rozpoznana jest padaczka. Przedstawiona w 2005 r. przez Grupę Roboczą MLPP definicja koncepcyjna określa padaczkę jako *chorobę mózgu charakteryzującą się trwałą predyspozycją do generowania napadów padaczkowych i wynikającymi z tego faktu konsekwencjami neurobiologicznymi, psychologicznymi i społecznymi* (Fisher i wsp., 2005).

Koncepcyjna definicja padaczki zakłada, że dla jej diagnozy wystarczy wystąpienie co najmniej jednego nieprovokowanego napadu, gdy istnieje wysokie ryzyko dla wystąpienia kolejnego. Właśnie to rzeczywiste ryzyko jest przedmiotem dyskusji i debat.

Wiadomo, że po pojedynczym nieprovokowanym napadzie padaczkowym, ryzyko wystąpienia drugiego wynosi 40–52% (Berg i Shinnar, 1991).

Po dwóch nieprovokowanych, niegorączkowych napadach ryzyko wystąpienia kolejnego napadu w ciągu 4 lat wynosi 73%, a z 95% przedziałem ufności – 59–87%. Zatem przybliżone ryzyko wystąpienia kolejnych napadów po dwóch pierwszych zostało określone na 60–90% (Hauser i wsp., 1998). Na tej podstawie wypracowano konsensus rozpoznania padaczki i rozpoczęcia leczenia po drugim napadzie padaczkowym.

Z praktycznego punktu widzenia najważniejsze jest zrozumienie, że ryzyko wystąpienia kolejnego napadu po pierwszym incydencie różni się znacząco zależnie od charakterystyki pacjenta. U osób z występującymi czynnikami ryzyka napadów, jak np.:

- choroba podstawowa w wywiadzie (udar, uraz mózgu, upośledzenie umysłowe);
- nieprawidłowe badanie neurologiczne;
- obecność wyładowań padaczkowych w zapisie EEG;
- uszkodzenie mózgu obecne w badaniach nieobrazujących mogące stanowić ognisko padaczkorodne;

stopień prawdopodobieństwa wystąpienia ponownego napadu po pierwszym może być zbliżony i porównywalny z ryzykiem kolejnych napadów po dwóch nieprovokowanych napadach (Hesdorffer i wsp., 2009). W takim wypadku włączenie LPP wydaje się uzasadnione, szczególnie, jeżeli kolejny napad mógłby wpłynąć na funkcjonowanie zawodowe chorego. Właśnie ten punkt widzenia był wzięty pod uwagę przez MLPP przy opracowaniu nowej, praktycznej (operacyjnej), klinicznej definicji padaczki, zgodnie ze sposobem myślenia neurologów zajmujących się padaczką. Grupa Robocza MLPP rozszerzyła definicję padaczki (Fisher i wsp., 2014, 2017a, 2017b). Padaczkę należy uznać za chorobę mózgu zdefiniowaną przez jeden z niżej wymienionych warunków:

- co najmniej dwa nieprovokowane (lub odruchowe) napady występujące w odstępie większym niż 24 godziny;
- jeden nieprovokowany (lub odruchowy) napad, jeżeli istnieje prawdopodobieństwo kolejnych napadów zbliżone do ogólnego ryzyka (co najmniej 60%) po dwóch napadach nieprovokowanych, występujące w ciągu następnych 10 lat;
- diagnozę zespołu padaczkowego.

Nowa praktyczna definicja może poprawić wyniki postępowania z chorym na padaczkę poprzez uwrażliwienie klinicystów na wnikliwe postępowanie diagnostyczne po pojedynczym nieprovokowanym napadzie. Ponieważ jednak terapia przeciwpadaczkowa, szczególnie u osób dorosłych, z reguły planowana jest na wiele lat, a nawet na całe życie, należy pamiętać, że decyzja rozpoczęcia leczenia może mieć daleko idące konsekwencje i musi być oparta na bardzo wnikliwej analizie ryzyka stosowania LPP.

Nowa klasyfikacja napadów padaczkowych

W przedstawionych zaleceniach wyboru leku I, II i III rzutu jako podstawową stosowano klasyfikację napadów padaczkowych z 1981 r. (Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1981). Poniższe zalecenia dotyczą wyboru leczenia w odniesieniu do poszczególnych rodzajów napadów padaczkowych, dlatego też dodatkowo uwzględniono nową klasyfikację napadów opublikowaną w 2017 r. i zwrócono uwagę na istniejące różnice w nomenklaturze (Fisher i wsp., 2017a, 2017b).

Zasadnicze zmiany nowej klasyfikacji w porównaniu z poprzednią przedstawiono poniżej oraz w tabeli 1.

- Zmiana nazwy napady częściowe na napady z ogniskowym początkiem.
- Rodzaje napadów mogą mieć ogniskowy, uogólniony lub nieznany początek.
- Świadomość jest używana jako klasyfikator napadów z ogniskowym początkiem (z zachowaną/z zaburzoną świadomością).
- Terminy takie, jak napady częściowe proste i złożone i wtórnie uogólnione zostały usunięte.
- Nowa kategoria napadów ogniskowych obejmuje: automatyzmy, napady autonomiczne, zatrzymanie zachowania, poznawcze, emocjonalne, hiperkinetyczne, czuciowe i ogniskowe przechodzące do dwustronnych toniczno-klonicznych.
- Napady atoniczne, kloniczne, miokloniczne, toniczne i zgięciowe mogą być ogniskowe lub uogólnione.
- Nowa kategoria napadów uogólnionych obejmuje napady nieświadomości z miokloniami powiek, miokloniczne napady nieświadomości, miokloniczne-toniczne-kloniczne, atoniczne i zgięciowe.

Zasady ogólne leczenia farmakologicznego padaczek

- Rozpoczęcie leczenia musi być poprzedzone potwierdzoną diagnozą padaczki.
- Rozpoznanie i wybór leku należy do neurologa.
- Leczenie jest wskazane po dwóch napadach padaczkowych, natomiast w przypadkach szczególnych do rozważenia włączenie LPP po pierwszym nieprovokowanym napadzie padaczkowym u pacjentów z wysokim ryzykiem powtarzania się napadów i w sytuacji, gdy spodziewane napady mogą być ciężkie i nieść ze sobą istotne konsekwencje (np. osoby starsze):
 - stwierdza się neurologiczny deficyt;

Tabela 1. Nowa klasyfikacja rodzajów napadów padaczkowych wg Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (MLPP) – wersja podstawowa (Fisher i wsp., 2017a)

OGNISKOWY POCZĄTEK		UOGÓLNIONY POCZĄTEK	NIEZNANY POCZĄTEK
Świadomość zachowana	Świadomość zaburzona		
• Początek ruchowy		• Ruchowy tonicznie-kloniczny o innej manifestacji	• Ruchowy tonicznie-kloniczny o innej manifestacji
• Początek bez manifestacji ruchowej		• Bez manifestacji ruchowej	• Bez manifestacji ruchowej
Ogniskowy z ewolucją do dwustronnych tonicznie-klonicznych			Niesklasyfikowane

Tabela 2. Zalecenia wyboru leków przeciwpadaczkowych (LPP) w monoterapii i terapii dodanej zależnie od rodzaju napadów u dorosłych z padaczką

Rodzaj napadu	Monoterapia/monoterapia alternatywna Leki I rzutu	Terapia dodana Leki II rzutu	Terapia dodana Leki III rzutu
Napady ogniskowe (Napady z ogniskowym początkiem)	CBZ, GBP, LEV, LTG, OXC, VPA*	CBZ, GBP, LCM, LEV, LTG, PGB, OXC, TPM, VPA*	BRI, ESL, PB, PHT, PER, RFN, TGB, VGB, ZNS,
Pierwotnie uogólnione napady tonicznie-kloniczne (Napady z uogólnionym początkiem ruchowe tonicznie-kloniczne)	LEV, LTG, VPA**, do rozważenia: CBZ i OXC	CLB, LEV, LTG, TPM, VPA**, ZNS	
Napady miokloniczne (Napady z uogólnionym początkiem ruchowe miokloniczne)***	VPA** Do rozważenia: LEV, LTG	LEV, LTG, TPM, VPA**	CLB, CLN, ZNS, piracetam (W zespole Dravet do rozważenia CBD i STR)
Napady atoniczne i/lub toniczne (Napady z uogólnionym początkiem ruchowe atoniczne i/lub toniczne)***	VPA**	LTG Do rozważenia TPM	RFN (w zespole Lennox-Gastaut do rozważenia CBD)
Napady nieświadomości (Napady z uogólnionym początkiem bez manifestacji ruchowej)***	ESM, VPA** Do rozważenia: LTG	ESM, LTG, TPM, VPA**	CLB, CLN, LEV, ZNS

* Przeciwwskazane u kobiet w wieku rozrodczym.

** Nie należy stosować u, kobiet w wieku rozrodczym, chyba że inne leki są nieskuteczne lub nie są tolerowane.

*** Nie należy stosować CBZ, OXC, GBP, PHT, PGB, VGB, TGB.

W nawiasie podano rodzaj napadu wg nowej klasyfikacji (Fisher i wsp., 2017b).

Nie wszystkie zalecane leki są refundowane – aktualne informacje podawane są do publicznej wiadomości w komunikatach Ministerstwa Zdrowia.

Leki przeciwpadaczkowe (LPP) w poszczególnych rubrykach przedstawiono w kolejności alfabetycznej. BRI – brywaracetam, CBD – kannabidiol, CLB – klobazam, CLN – klonazepam, CBZ – karbamazepina, ESM – etosuksymid, ESL – eslikarbazepina, GBP – gabapentyna, LCM – lakosamid, LTG – lamotrygina, LEV – lewetyracetam, OXC – okskarbazepina, PB – fenobarbital, PER – perampanel, PGB – pregabalina, PHT – fenytoina, RFN – rufinamid, TGB – tiagabina, TPM – topiramata, STR – stiripentol, VGB – wigabatryna, VPA – walproinian, ZNS – zonisamid

– w zapisie EEG stwierdza się czynność napadową;
– zmiana strukturalna w neuroobrazowaniu uważana za warunkującą napad padaczkowy.

- Niezwykle istotne jest przedstawienie przez lekarza możliwych konsekwencji napadów i różnych możliwości postępowania. Pacjent powinien być właściwie poinformowany, a ostateczną decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podjąć wspólnie.
- Leczenie farmakologiczne powinno być indywidualnie

dobrane zależnie od rodzaju napadu i (lub) zespołu padaczkowego, współistniejących chorób i przyjmowanych innych leków. Wybór LPP powinien uwzględniać wiek pacjenta (grupy specjalnej troski: dzieci, kobiety w wieku rozrodczym, osoby po 65. rż.) i czynniki społeczne (edukacja, praca, prawo jazdy itd.).

- W grupie kobiet w wieku rozrodczym szczególnie ważny jest możliwy teratogeny efekt LPP i ich po-

tencjalny negatywny wpływ na płód. W każdym przypadku należy starannie rozważyć terapię, jej skuteczność, dawkę i rodzaj LPP.

- Zalecane jest rozpoczynanie terapii jednym lekiem (monoterapia).
- Diagnoza padaczki powinna być weryfikowana, jeśli właściwe leczenie lekami I rzutu nie przynosi kontroli napadów.
- Jeśli przy stosowaniu pierwszego leku napady nie są kontrolowane lub występują objawy niepożądane, należy wprowadzić drugi lek (może być lek alternatywny z grupy I rzutu), doprowadzić go do odpowiedniej dawki i dopiero wówczas rozpocząć stopniowe odstawianie pierwszego leku (monoterapia alternatywna).
- Terapia dodana jest zalecana, gdy monoterapia LPP nie przyniosła ustąpienia napadów.
- Jeśli terapia dodana jest nieskuteczna lub źle tolerowana, można rozważyć inne leki II rzutu lub leki III rzutu. Zwłaszcza w tej ostatniej sytuacji należy rozważyć konsultację w ośrodku specjalistycznym.
- Zawsze obowiązuje zasada równowagi między skutecznością (mierzoną zmniejszeniem liczby napadów), a tolerancją działań ubocznych.

Aktualizacja międzynarodowych wytycznych leczenia w padaczce ogniskowej u dorosłych

W ocenie wyboru leku wzięto również pod uwagę wyniki ostatnich raportów na ten temat, w szczególności przygotowane przez Podkomisję Amerykańskiej Akademii Neurologii i Amerykańskiego Towarzystwa Padaczki (Kanner i wsp., 2018a, 2018b). W oparciu o metodologię badań klinicznych eksperci AAN wyodrębnili trzy kategorie siły zaleceń (poziom A, B i C) dotyczących leków stosowanych w monoterapii w padaczce nowo zdiagnozowanej i terapii dodanej w padaczce odpornej na leczenie.

Najnowsze dane odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa obejmują 8 LPP II generacji i 6 nowszych LPP tzw. trzeciej generacji: eslikarbazepiny (ESL), ezogabiny (EZG, produkcja została przerwana), lakoamidu (LCM), perampanelu (PER), pregabaliny (PGB), rufinamidu (RFN) w nowo zdiagnozowanej padaczce o ogniskowym początku (Kanner i wsp., 2018a). Nie wszystkie z nich są zatwierdzone i dostępne na polskim rynku.

Główne wnioski raportu są następujące: lamotrygina (LTG), lewetyracetam (LEV) i zonisamid (ZNS) mogą być rozważane w leczeniu nowo zdiagnozowa-

nej padaczki ogniskowej u dorosłych, a LTG i gabapentyna (GBP) szczególnie brane pod uwagę u pacjentów ≥ 60 . rż. Analizowane badania dotyczące leczenia nowo zdiagnozowanej padaczki ogniskowej ograniczały się do porównań między LPP pierwszej i drugiej generacji (i wigabatryny – VGB). Felbamat i VGB nie są zalecane w przypadku padaczki nowo zdiagnozowanej z powodu występowania poważnych działań niepożądanych, zwłaszcza, że istnieją inne leki, które są zarówno bezpieczne, jak i skuteczne (Kanner i wsp., 2018a).

Druga część podsumowania aktualizacji na temat skuteczności i tolerancji nowych LPP w leczeniu padaczki odpornej na leczenie wskazuje, że PGB o natychmiastowym uwalnianiu i PER są skuteczne w odpornej na leki padaczce ogniskowej u dorosłych (poziom A), jak również VGB (nie jest lekiem pierwszego rzutu z powodu ryzyka retinopatii) (poziom A); RFN jest skuteczny w leczeniu zespołu Lennox’a i Gastaut’a (LGS) w terapii dodanej (poziom A).

Następujące leki należy rozważyć w odpornej na leki padaczce ogniskowej u dorosłych: LCM, ESL i topiramatu (TPM) o przedłużonym uwalnianiu (poziom B). Klobazam (CLB) i okskarbazepina o przedłużonym uwalnianiu (OXC) mogą być rozważane w odpornej na leki padaczce ogniskowej u dorosłych (poziom C) (Kanner i wsp., 2018b).

Należy wspomnieć, że wytyczne NICE, które obejmują diagnostykę i postępowanie terapeutyczne w padaczce i napadach padaczkowych u dzieci, młodzieży i dorosłych w podstawowej i specjalistycznej opiece medycznej, również zostały zaktualizowane w kwietniu 2018 r. Najważniejsze nowe uwagi dotyczą zaostrzonych wytycznych na temat stosowania VPA (NICE, 2018).

Szczegółowe zalecenia PTE wyboru LPP zależnie od rodzaju napadów

Szczegółowe zalecenia dotyczące wyboru leków w napadach o ogniskowym początku i napadach uogólnionych u dorosłych chorych z nowo zdiagnozowaną padaczką i padaczką oporną na leczenie farmakologiczne przedstawiono w tabeli 2.

Trzeba zauważyć, że wyniki dostępnych badań porównujących leki starszej i nowszej generacji wskazują na podobną skuteczność obu grup leków w nowo zdiagnozowanej padaczce. Leki nowej generacji wykazują jednak korzystniejszy profil farmakokinetyczny (Chen i wsp., 2018).

Opublikowane w ostatnich latach badania (Villanueva i wsp., 2013, 2015; Zadeh i wsp., 2015) oraz pozy-

tywne doświadczenia kliniczne stosowania LCM w terapii dodanej wskazują, że lek ten jest skuteczny i bezpieczny w terapii dodanej. Wydaje się, że jest znacznie bardziej skuteczny i lepiej tolerowany, gdy podawany jest we wczesnym okresie terapii dodanej, tj. u pacjentów, którzy otrzymali jeden lub dwa wcześniejsze LPP. Stało się to podstawą zakwalifikowania LCM jako leku do stosowania w terapii dodanej (lek II rzutu). Przedstawione stanowisko grupy ekspertów PTE nie zmienia obecnie zasad refundacji LCM, ale może mieć wpływ na zmianę tej sytuacji, zwłaszcza, że od listopada 2018 r. dostępne są zamienniki leku oryginalnego.

W terapii dodanej (leki III rzutu) pozostawiono leki, z którymi, pomimo wykazanej skuteczności i bezpieczeństwa, polscy neurologowie mają jeszcze nieduże doświadczenie (lub leki, z racji obciążenia dużym ryzykiem działań niepożądanych, wymagają szczególnego nadzoru i są rzadko stosowane (tabela 2)). Jeden z tych leków, retygabina (RTG), został w 2017 r. wycofany z rynku farmaceutycznego z powodu występowania objawów niepożądanych.

Niektóre zespoły padaczkowe rozpoczynające się w wieku dziecięcym występują również u dorosłych. Zważywszy, że ich obraz kliniczny może obejmować kilka rodzajów napadów, zespoły te zostały uwzględnione w tabeli, która zawiera zalecenia dotyczące leczenia poszczególnych rodzajów napadów. Ostatnie badania wskazują na potencjalną skuteczność nowych leków, jak RFN, stiripentol (STR) i kannabidiol (CBD) w terapii wybranych zespołów padaczkowych (Devinsky i wsp., 2017; Thiele i wsp., 2018).

Stosowanie VPA i jego pochodnych u kobiet w wieku rozrodczym

W przypadku stosowania VPA u dziewcząt i kobiet w wieku rozrodczym, szczególnie w dużych dawkach lub podczas stosowania politerapii, zawsze należy przedyskutować potencjalne ryzyko wad rozwojowych i zaburzeń neurorozwojowych u dziecka. Przyjmowane w ciąży leki zawierające VPA mogą powodować wady rozwojowe u 11% dzieci i zaburzenia rozwojowe u 30–40% dzieci po urodzeniu (Meador i wsp., 2009; Weston i wsp., 2016; Bromley i wsp. 2010).

W 2014 r. Europejska Agencja Leków EMA wydała informacje o rozszerzonych ostrzeżeniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków zawierających VPA ze względu na ryzyko poważnych zaburzeń rozwojowych i (lub) wrodzonych wad rozwojowych. Następnie grupa ekspertów ds. bezpieczeństwa z Kom-

tetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) z Europejskiej Agencji Leków przeprowadziła ocenę zastosowanych dotychczasowych środków w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia wad wrodzonych oraz zaburzeń rozwoju dzieci i wyraziła swoje stanowisko 23 marca 2018 r. (EMA, 2018). Uznano, że pomimo wcześniejszych zaleceń mających na celu lepsze uświadamianie pacjentów na temat ryzyka związanego z tymi lekami, kobiety nadal nie otrzymywały właściwych informacji w odpowiednim czasie. Nowe działania wzmacniają zatem wcześniejsze obostrzenia odnoszące się do stosowania kwasu walproinowego i jego pochodnych oraz informowania kobiet o zagrożeniach. Nowe działania obejmują zakaz stosowania tej grupy leków w terapii migreny i choroby afektywnej dwubiegunowej w okresie ciąży, a także w leczeniu padaczki, jeżeli dostępna jest inna skuteczna forma leczenia. Leczenia VPA nie należy stosować u dziewczynek poniżej wieku dojrzewania oraz u dziewcząt i kobiet w wieku rozrodczym, chyba że alternatywne metody leczenia nie są odpowiednie i jeśli nie zostaną spełnione warunki programu zapobiegania ciąży. Program ten obejmuje: ocenę pacjentek pod kątem możliwości zajścia w ciążę; testy ciążowe; doradzanie pacjentkom w zakresie ryzyka leczenia VPA; wyjaśnienie potrzeby skutecznej antykoncepcji podczas leczenia; regularne (co najmniej raz w roku) przeglądy leczenia przez specjalistę i wypełnianie formularza potwierdzającego ryzyko. W czasie ciąży VPA jest przeciwwskazany i należy podjąć decyzję o alternatywnym leczeniu przy odpowiednich konsultacjach specjalistycznych.

Program zapobiegania ciąży

- VPA nie należy przepisywać dziewczętom i kobietom w wieku rozrodczym, chyba że nie jest dostępna inna odpowiednia metoda leczenia.
- Zalecana jest edukacja rodziny i (lub) opiekunów.
- Gdy u dziewczynki wystąpi menstruacja, wskazany jest kontakt ze specjalistą oraz przekazanie odpowiedniej informacji na temat zagrożeń.
- Należy dążyć do zamiany VPA na leczenie alternatywne u dziewczynek przed osiągnięciem dojrzałości płciowej.

Test ciążowy

Przed rozpoczęciem leczenia VPA należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Nie wolno rozpoczynać leczenia VPA u kobiet w wie-

ku rozrodczym bez uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego (osoczowy test ciążowy).

Zapobieganie ciąży

Kobiety w wieku rozrodczym, którym przepisano VPA muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji przez cały czas leczenia VPA (najlepiej w formie niezależnej od użytkownika, np. wkładka wewnątrzmaciczna) lub 2 uzupełniające się metody (w tym barierowa).

Coroczne kontrole leczenia wykonywane przez specjalistę
Raz w roku specjalista powinien ocenić, czy VPA jest najbardziej odpowiednim lekiem (formularz corocznego potwierdzenia zapoznania się przez pacjentkę z ryzykiem).

Planowanie ciąży

W przypadku, gdy kobieta planuje ciążę, specjalista doświadczony w leczeniu padaczki musi ponownie ocenić leczenie VPA oraz rozważyć alternatywne metody leczenia przed zejściem w ciążę.

W ciąży

VPA w leczeniu padaczki jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie ma alternatywnego leczenia.

Kobieta powinna być skierowana do specjalisty, aby ponownie ocenić konieczność leczenia VPA oraz rozważyć inne leczenie. Jeśli pacjentka w ciąży musi otrzymywać VPA, należy stosować najniższą skuteczną dawkę leku. U wszystkich pacjentek w ciąży przyjmujących VPA należy wdrożyć monitoring prenatalny.

Pełna treść komunikatu o nowych ograniczeniach stosowania VPA u kobiet w wieku rozrodczym i wprowadzenie programu zapobiegania ciąży znajduje się na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

<http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze-zawieraj%C4%85ce-walproinian-nowe-ograniczenia-stosowania-wprowadzenie-programu>

PIŚMIENNICTWO

Berg A.T., Shinnar S.: *The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review*. *Neurology*, 1991, 41: 965–972.

Bromley R.L., Mawer G., Love J., Kelly J., Purdy L., McEwan L. i Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group [LMNDG].: *Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report*. *Epilepsia*, 2010, 51: 2058–2065. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02668.x.

Chen Z., Brodie M., Liew D., Kwan P.: *Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study*. *JAMA Neurol.*, 2018, 75: 279–286.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: *Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures*. *Epilepsia*, 1981, 22: 489–501.

De Boer H., Mula M., Sander J.W.: *The global burden and stigma of epilepsy*. *Epilepsy Behav.*, 2008, 12: 540–546.

Devinsky O., Cross J.H., Laux L., Marsh E., Miller I., Nabbot R. i wsp.: *Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet Syndrome*. *N. Engl. J. Med.*, 2017, 376: 2011–2020.

European Medicines Agency: *New measures to avoid valproate exposure in pregnancy*. EMA/145600/2018. https://www.ema.europa.eu/documents/preelease/new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy-endorsed_en.

Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W., Elger C., Genton P., Lee P., Engel J.Jr.: *Epileptic seizure and epilepsy: definitions proposed by the International league against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)*. *Epilepsia*, 2005, 46: 470–472.

Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F.E. i wsp.: *Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*. *Epilepsia*, 2017a, 58: 522–530. doi: 10.1111/epi.13670.

Fisher R.S., Cross J.H., D'Souza C., French J.A., Haut S.R., Higurashi N. i wsp.: *Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types*. *Epilepsia*, 2017b, 58: 531–542. doi: 10.1111/epi.13671.

French J.A., Kanner A.M., Bautista J., Abou-Khalil B., Browne T., Harden C.L. i wsp.: *Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: Treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society*. *Epilepsia*, 2004a, 45: 401–409.

French J.A., Kanner A.M., Bautista J., Abou-Khalil B., Browne T., Harden C.L. i wsp.: *Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society*. *Neurology*, 2004b, 62: 1261–1273.

Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Chadwick D., Guerreiro C. i wsp.: *ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes*. *Epilepsia*, 2006, 47: 1094–1120.

- Harden C.L., Maroof A., Nikolov B., Fowler K., Sperling M., Liporace J. i wsp.: *The effect of seizure severity on quality of life in epilepsy*. *Epilepsy Behav.*, 2007, 11, 208–211. doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.05.002.
- Hauser W.A., Rich S.S., Lee J.R., Annegers J.F., Anderson V.E.: *Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures*. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338: 429–434.
- Hesdorffer D.C., Benn E.K., Cascino G.D., Hauser W.A.: *Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure*. *Epilepsia*, 2009, 50: 1102–1108.
- Jędrzejczak J., Majkowska-Zwolińska B., Ryglewicz D.: *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczące leczenia napadów padaczkowych u dorosłych*. *Journal of Epileptology*, 2014, 22, Supl. 2: 3–11.
- Kanner A.M., Ashman E., Gloss D., Harden C., Bourgeois B., Bautista J.F. i wsp.: *Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society*. *Neurology*, 2018a, 91: 82–90. doi: 10.1212/WNL.0000000000005756.
- Kanner A.M., Ashman E., Gloss D., Harden C., Bourgeois B., Bautista J.F. i wsp.: *Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology*. *Epilepsy Curr.*, 2018b, 18: 269–278. doi: 10.5698/1535-7597.18.4.269.
- Majkowska-Zwolińska B., Majkowski J., Kaciński M., Kaczyńska-Haładyj M.: *Przewlekłe schorzenia współwystępujące u osób z padaczką*. *Epileptologia*, 2008, 16: 5–25.
- Majkowska-Zwolińska B., Jędrzejczak J., Majkowski J.: *Clinical use of concomitant medicines in epileptic patients in Poland: a 12 month prospective multicentre study*. *Seizure*, 2011, 20: 673–678.
- Meador K.J., Baker G.A., Browning N., Clayton-Smith J., Combs-Cantrell D.T., Cohen M. i NEAD Study Group.: *Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs*. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 360: 1597–1605. doi: 10.1056/NEJMoa0803531.
- Mula M., Cock H.R.: *More than seizures: improving the lives of people with refractory epilepsy*. *Eur. J. Neurol.*, 2015, 22: 24–30.
- NICE: 2004, 2018. www.nice.org.uk/guidance/cg137.
- Patsalos P.N., Froscher W., Pisani F., van Rijn C.: *The importance of drug interactions in epilepsy therapy*. *Epilepsia*, 2002, 43: 365–385.
- SIGN: 2003. www.sign.ac.uk/sign-143-diagnosis-and-management-of-epilepsy-in-adults.
- Tellez-Zenteno J.F., Matijevic S., Wiebe S.: *Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada*. *Epilepsia*, 2005, 46: 1955–1962.
- Tellez-Zenteno J.F., Patten S.B., Jette N., Williams J., Wiebe S.: *Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis*. *Epilepsia*, 2007, 48: 2336–2344.
- Thiele E.A., Marsh E.D., French J.A., Mazurkiewicz M.B., Benbadis S.R., Joshi C. i GWPCARE4 Study Group.: *Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial*. *The Lancet*, 2018, 391: 1085–1096.
- Villanueva V., López F.J., Serratosa J.M., González-Giraldez B., Campos D., Molins A. i wsp.: *Control of seizures in different stages of partial epilepsy: LACO-EXP, a Spanish retrospective study of lacosamide*. *Epilepsy Behav.*, 2013, 29: 349–356. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.07.024.
- Villanueva V., Garcés M., López-Gomáriz E., Serratosa J.M., González-Giraldez B., Parra J. i REALLY Study Group.: *Early add-on lacosamide in a real-life setting: results of the REALLY study*. *Clin. Drug Investig.*, 2015, 35: 121–131. doi: 10.1007/s40261-014-0255-5.
- Weston J., Bromley R., Jackson C.F., Adab N., Clayton-Smith J., Greenhalgh J. i wsp.: *Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child*. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2016, 11: CD010224.
- Zadeh W.W., Escartin A., Byrnes W., Tennigkeit F., Borghs S., Li T. i SP0954 Study Group.: *Efficacy and safety of lacosamide as first add-on or later adjunctive treatment for uncontrolled partial-onset seizures: A multicentre open-label trial*. *Seizure*, 2015, 31: 72–79. doi: 10.1016/j.seizure.2015.07.001.