

Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

„Padaczka lekooporna-wyzwanie farmakoterapii”

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji szpitalnej

mgr farm. Aleksandra Miłos

Kierownik Specjalizacji:
mgr farm. Magdalena Prusakiewicz
Specjalista Farmacji Szpitalnej

Wykaz skrótów:

MRI- obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

ASD- leki przeciwdrgawkowe

AAN- Amerykańska Akademia Neurologii

DRE- padaczka lekooporna

AED- leki przeciwpadaczkowe

CBZ- karbamazepina

LTG- lamotrygina

VPA- walproinian sodu

CBD- kannabidiol

1. Wstęp

1.1. Definicja i patogeneza padaczki

Napady padaczkowe występują, gdy w określonej części lub w całym mózgu dochodzi do nieprawidłowych, synchronicznych wyładowań neuronalnych, gdy sieci są nieregularnie uformowane lub zniekształcone strukturalnie przez choroby zakaźne lub metaboliczne. Wśród dzieci najczęstszymi przyczynami napadów są czynniki genetyczne, urazy spowodowane uszkodzeniami okołoporodowymi i wady rozwojowe kory mózgowej. Pośród dorosłych bez genetycznej predyspozycji do padaczki, częstymi przyczynami napadów są zapalenie mózgu/zapalenie opon mózgowych, urazowe uszkodzenie mózgu i guzy mózgu. Wśród pacjentów w podeszłym wieku padaczka jest zwykle wynikiem pierwotnych zaburzeń neurodegeneracyjnych, urazów głowy i guzów mózgu. Różnice w etiologii padaczki w różnych grupach wiekowych skutkują bimodalną częstością występowania padaczki — przy czym przyczyny genetyczne/rozwojowe osiągają szczyt w dzieciństwie, a nagromadzone uszkodzenia mózgu (np. urazy, guzy) osiągają szczyt u osób starszych.⁽¹⁾ Na świecie pięćdziesiąt milionów ludzi cierpi na padaczkę, a każdego roku na 100 000 osób przypada od 16 do 51 przypadków nowo występującej padaczki. Badanie społecznościowe przeprowadzone w południowej Francji oszacowało, że do 22,5% pacjentów, u których zdiagnozowano padaczkę mają odmianę lekooporną. Pacjenci z lekooporną padaczką mają zwiększone ryzyko przedwczesnej śmierci, urazów, dysfunkcji psychospołecznych i obniżonej jakości życia.

Międzynarodowa Liga Przeciwko Padaczce opracowała niedawno globalną definicję konsensusu lekoopornej padaczki. Ogólne ramy obejmują dwa „hierarchiczne” poziomy.

Poziom 1 zapewnia ogólny schemat kategoryzowania wyników każdej interwencji terapeutycznej jako brak napadów lub niepowodzenie leczenia na podstawie standardowych kryteriów.

Gdy pacjent przeszedł próbę leku przeciwpadaczkowego, która nie jest informacyjna dla określenia skuteczności, tę próbę leczenia należy uznać za mającą nieokreślony wynik. Dzieje się tak na przykład, gdy lek przeciwpadaczkowy został nieodpowiednio przebadany przed wcześniejszym przerwaniem podawania w niskiej dawce.

Ocena poziomu 1 stanowi podstawę do ustalenia poziomu 2, który definiuje padaczkę lekooporną jako niepowodzenie dwóch prób (lub więcej) podania tolerowanych, właściwie dobranych I odpowiednio stosowanych leków przeciwpadaczkowych (niezależnie od tego, czy są one podawane w monoterapii, czy w skojarzeniu) w celu osiągnięcia wolności od napadów. Definicja ta opiera się na obserwacji, że jeśli nie uda się osiągnąć całkowitej kontroli napadów w wyniku prób z dwoma odpowiednimi lekami przeciwpadaczkowymi, prawdopodobieństwo powodzenia kolejnych schematów leczenia jest znacznie zmniejszone.(2,3) Chociaż oporność na leki może zmniejszać się z czasem (w tempie 4% rocznie u dorosłych i wyższym u dzieci), nawrót napadów jest powszechny, co sugeruje zmienny przebieg. Inne spójne kliniczne oporności na leki obejmują dużą liczbę lub częstość napadów we wczesnej fazie zaburzenia i obecność znanej, często strukturalnej przyczyny padaczki, w szczególności stwardnienia hipokampa.(4)

1.2. Epidemiologia

Prawdopodobieństwo wystąpienia pojedynczego ataku padaczkowego w ciągu życia wynosi 10%. Mimo, że zdecydowana większość osób, u których wystąpił pojedynczy atak, nie zachoruje na padaczkę, padaczka jest jedną z najczęstszych chorób neurologicznych, dotykającą około 50 milionów ludzi na całym świecie.(5) Częstość występowania nowych przypadków padaczki wynosi od 50,4 do 81,7 na 100 000 osób rocznie.

Częstotliwość występowania padaczki prawdopodobnie wzrośnie, ponieważ coraz więcej osób doznaje poważnych urazów głowy, udarów i zakażeń wewnątrzczaszkowych, a także żyje dłużej z pierwotnymi i wtórnymi guzami mózgu niż kiedykolwiek wcześniej. Przed ostatnimi postępami w medycynie, takimi jak aktywator tkankowo-plazminogenu, leki przeciwpasożytnicze (np. albendazol), antybiotyki, leki przeciwwirusowe, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI), skoncentrowane promieniowanie i chemioterapia dooponowa, wiele z tych osób nie przeżyłoby wystarczająco długo, aby padaczka mogła się rozwinąć i dać objawy. Istnieje znaczna rozbieżność w częstości występowania

i zapadalności na padaczkę pomiędzy krajami wysokorozwiniętymi, a tymi o niskich dochodach, przy czym kraje nisko rozwinięte są znacznie bardziej dotknięte tą chorobą.

Na tę rozbieżność wpływają czynniki takie jak wyższe wskaźniki zakażeń pasożytniczych (np. neurocysticerkoza), zwiększone wskaźniki urazów głowy i brak dostępnego leczenia. Różnice genetyczne mogą również odgrywać rolę w tej rozbieżności, jednakże ich efekt pozostaje do ustalenia, gdy dowiemy się więcej o genetyce padaczki.

Mimo wszystko największym czynnikiem pobudzającym zwiększoną częstość występowania padaczki w krajach rozwijających się jest brak leków przeciwdrgawkowych (ASD). Chociaż wiele nowych ASD wprowadzono na rynek w ciągu ostatnich kilku dekad, nawet najtańsze ASD są zazwyczaj niedostępne w krajach rozwijających się. Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, że prawie 70% osób żyjących z padaczką mogłoby być wolne od napadów, jeżeli zostałyby prawidłowo zdiagnozowane i leczone.⁽⁵⁾ Padaczka nie dotyka wszystkich grup wiekowych w równym stopniu, ale ma bimodalny rozkład, z jednym szczytem w wieku 5-9 lat, a drugim około 80. roku życia. Nie ma różnicy w częstości występowania padaczki ze względu na płeć. ⁽⁴⁾

1.3. Padaczka lekooporna

Większość pacjentów z padaczką, około 70% do 80%, jest dobrze kontrolowana lekami przeciwdrgawkowymi.^(6,7) Pacjenci, u których występują napady padaczkowe pomimo leczenia dwoma lub więcej lekami przeciwdrgawkowymi, są na ogół uważani za osoby z padaczką lekooporną.⁽⁸⁾ W przypadkach, gdy pacjenci nie reagują na leki należy rozważyć leczenie chirurgiczne. Amerykańska Akademia Neurologii (AAN) zaleca, aby pacjenci z napadami padaczkowymi częściowymi złożonymi z lub bez wtórnie uogólnionych napadów padaczkowych, u których nie powiodły się odpowiednie próby leczenia lekami przeciwpadaczkowymi pierwszego rzutu, byli rozważani pod kątem skierowania do ośrodka chirurgii padaczkowej. Liczba zabiegów chirurgii padaczkowej wykonywanych rocznie w Stanach Zjednoczonych wynosi około 1500. Liczba ta jest niska w porównaniu do szacowanych 750 000 pacjentów z lekoopornością.

W rezultacie, operacja padaczki jest niedostatecznie wykorzystywaną terapią u pacjentów z lekooporną padaczką. Szanse na uwolnienie od napadów po operacji padaczki, szczególnie u pacjentów z zmianami w MRI, które są zgodne z epilepsją, są znacznie wyższe w porównaniu z innymi próbami leczenia.

Istnieją inne opcje terapeutyczne, w tym dieta i stymulacja elektryczna, ale te metody leczenia nie osiągają takiego samego odsetka wyników bez napadów, jak operacja padaczki.

Obecny konsensus sformułowany przez grupę zadaniową powołaną przez Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową zdefiniowała padaczkę lekooporną, zwaną również padaczką nieuleczalną, jako „niepowodzenie odpowiednich prób dwóch tolerowanych, odpowiednio dobranych i stosowanych schematów leków przeciwdrgawkowych (czy to w monoterapii, czy w skojarzeniu) w celu osiągnięcia długotrwałej wolności od napadów”. Należy podkreślić kilka punktów dotyczących tej definicji. Po pierwsze, lek przeciwdrgawkowy powinien być odpowiednio dobrany do rodzaju napadów lub padaczki danej osoby.

Na przykład zastosowanie etosuksymidu w leczeniu pacjenta z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi lub padaczką skroniową nie byłoby uważane za odpowiedni wybór terapii i nie byłoby brane pod uwagę przy określaniu lekooporności. Innym przykładem są leki, takie jak karbamazepina, gabapentyna, okskarbazepina, wigabatryna, tiagabina i pregabalina na pierwotnie uogólnioną padaczkę, ponieważ mają one słabą skuteczność, podczas gdy kontrolę napadów można uzyskać lepiej, za pomocą środków o szerokim spektrum działania, takich jak walproinian lub lewetyracetam. Lamotrygina, która jest lekiem przeciwdrgawkowym o szerokim spektrum działania, może pomóc w przypadku niektórych typów napadów w pierwotnie uogólnionej padaczce, ale może czasami nasilać mioklonie. Po drugie, odpowiednią dawkę należy stosować przez znaczny okres przed przerwaniem badania klinicznego. Terapia lekami przeciwdrgawkowymi może wydawać się nieskuteczna, jeśli nie są stosowane w odpowiednich dawkach. Istnieje ogromna zmienność międzyosobnicza w zakresie odpowiedniej dawki dla danej osoby, dlatego trudno jest określić skuteczny zakres dawek dla konkretnego leku. Niewłaściwy pułap dawki może wystąpić, jeśli polega się na „zakresie terapeutycznym” stężenia we krwi bez uwzględnienia scenariusza klinicznego.

Po trzecie, leczenie przeciwdrgawkowe powinno być dobrze tolerowane i wolne od skutków ubocznych, które mogą powodować upośledzenie.

Tak więc niepowodzenie terapii lekiem po krótkim okresie próbnym z powodu skutków ubocznych nie będzie liczone do prawdopodobieństwa oporności na lek.

W takim przypadku niepowodzenie będzie spowodowane działaniami niepożądanymi, a nie skutecznością. Takie niepowodzenia mogą być związane z różnymi czynnikami, takimi jak szybkość miareczkowania leku, interakcja między lekami, lub konkretny profil działań niepożądanych, które mogą znacząco wpływać na tolerancję. Po czwarte, niewłaściwe przyjmowanie leku nie jest jedyną przyczyną niepowodzenia leczenia.

Niepowodzenie może być związane również z nadużywaniem narkotyków lub alkoholu. Ponadto, trudno jest określić, czy napady padaczkowe, które występują w bliskim związku z czynnikiem zewnętrznym, takim jak deprywacja snu, choroba współistniejąca lub menstruacja, powinny być zaliczane do braku skuteczności. Można rozważyć te wyjątki na podstawie wpływu tych czynników zewnętrznych. Jednak ogólnie rzecz biorąc, należy je rozpatrywać jako brak całkowitej skuteczności schematu leczenia. Dwa czynniki określają czas trwania wymaganego do sugerowania, że osiągnięto okres podtrzymywanej kontroli napadów. Jednym z nich jest częstość napadów przed leczeniem. Pacjent z częstością napadów przed leczeniem wynoszącą jeden napad na rok powinien wymagać dłuższego okresu obserwacji po leczeniu, aby określić skuteczność w porównaniu z osobą z częstością napadów wynoszącą jeden na tydzień. Najdłuższy czas bez napadów w poprzednim roku przed leczeniem można wykorzystać przy określaniu okresu czasu uznawanego za istotny w okresie po leczeniu. Ten okres po leczeniu można oszacować jako 3 razy dłuższy niż częstość napadów przed leczeniem lub przedłużony czas bez napadów przez 12 miesięcy, w zależności od tego, który okres jest dłuższy.(9)

2. Leczenie padaczki lekoopornej

Ta wieloaspektowa choroba obejmuje nieuleczalne napady padaczkowe, zmiany neurobiochemiczne, pogorszenie funkcji poznawczych i dysfunkcję psychospołeczną. Ciągłym wyzwaniem zarówno dla badaczy, jak i klinicystów jest skomplikowane leczenie DRE ze względu na heterogeniczność tej grupy pacjentów. Podstawowy mechanizm DRE nie jest w pełni poznany. Istnieje wiele hipotez, które dotyczą zarówno wewnętrznych cech konkretnej padaczki (skojarzony zespół/uszkodzenie, początkowa odpowiedź na AED oraz liczba i rodzaj napadów padaczkowych przed diagnozą), jak i innych farmakologicznych mechanizmów oporności.

Cztery obecne hipotezy dotyczące oporności farmakologicznej to hipotezy: „transportera”, „celu”, „sieci” i „wewnętrznego nasilenia”. Równie trudne jest leczenie pacjentów z DRE, wymagające podejścia multidyscyplinarnego, obejmującego lekarzy, chirurgów, psychiatrów, neuropsychologów, farmaceutów, dietetyków i pielęgniarki specjalistyczne. Ważne są także współistniejące choroby psychiczne i inne choroby oraz związane z tym gorsze wyniki zdrowotne. Opcje leczenia muszą uwzględniać obciążenie ekonomiczne pacjenta i prawdopodobieństwo przestrzegania zaleceń lekarskich. Co najważniejsze, wyższe wskaźniki śmiertelności, spowodowane chorobami współistniejącymi, samobójstwami i nagłymi zgonami, podkreślają znaczenie kontroli napadów, aby zmniejszyć tego ryzyko. Ogólnie rzecz biorąc, chirurgia resekcyjna oferuje najlepsze wskaźniki kontroli napadów. Nie jest to jednak opcja dla wszystkich pacjentów i często występuje znaczne opóźnienie w kierowaniu do ośrodków chirurgicznego leczenia padaczki. Okresowo powinno się przeprowadzać optymalizację AED, identyfikację i leczenie chorób współistniejących, edukację pacjenta w celu należytego przestrzegania leczenia i unikania czynników wyzwalających, aż do momentu uzyskania dalszych informacji dotyczących przyczynowej patologii, które mogłyby wskazać lepsze terapie.

2.1. Leczenie

Leczenie AED jest standardową opieką dla pacjentów z DRE, ale pomyślne wyniki są rozczarowująco małe. Niepewność co do tego, w jakim stopniu pozorna skuteczność leczenia AED może być bezpośrednio przypisana AED, a w jakim stopniu efektowi placebo, pozostaje ważną kwestią. Chirurgiczne leczenie padaczki powinno być rozważone w przypadku padaczki częściowej, ponieważ ma ona największe szanse na wywołanie remisji. Inne metody leczenia obejmują elektryczną stymulację nerwów i dietę, ale są one raczej opcjami leczenia paliatywnego.

Ostatnio dużą uwagę przykuwa możliwość wykorzystania konopi w leczeniu DRE, lecz jej dokładna rola i sukces jako realnej opcji leczenia nie zostały jeszcze określone. Wreszcie, leczenie nie powinno być ograniczone wyłącznie do osiągnięcia wolności od napadów, ale musi obejmować leczenie współistniejących chorób neurologicznych, psychiatrycznych i poznawczych.

Istnieją podstawowe zasady leczenia padaczki i wybór leków, które należy najpierw zastosować. Na przykład leki takie jak CBZ, gabapentyna i okskarbazepina nie byłyby stosowane w przypadku pierwotnej padaczki uogólnionej, ponieważ mają słabą skuteczność. Podobnie, zaklasyfikowano inne leki przeciwpadaczkowe, które pogarszają podstawową kontrolę napadów, takie jak LTG i gabapentyna.

Inne czynniki, które należy wziąć pod uwagę przy wyborze leku przeciwpadaczkowego to płeć, płodność, wiek, masa ciała, interakcja z innymi lekami i choroby współistniejące. Koszty, dostępność i łatwość użycia leków przeciwpadaczkowych są również ważne przy rozpatrywaniu czynników związanych ze stylem życia u danej osoby. Należy również ponownie przeanalizować wcześniejsze próby leczenia, oceniając dawkę i częstotliwość dawkowania, aby skontrolować przyczyny nieskuteczności farmakoterapii.

Rozważając dodanie AED, należy zauważyć, że prawdopodobieństwo ustąpienia napadów nie różni się znacząco pomiędzy AED a lekami nowej generacji.(2)

Korzystne może okazać się wybranie AED o mechanizmie działania, który różni się od wcześniej nieskutecznego AED.

Istnieją pewne dowody na poparcie stosowania terapii skojarzonej z dwoma lub więcej lekami przeciwdrgawkowymi o różnych mechanizmach działania, działającymi synergicznie, ale także zmniejszającymi działania niepożądane, na przykład łączenie VPA i LTG w padaczce częściowej i uogólnionej jest przykładem racjonalnej politerapii, która może być korzystna.(10) Innym przykładem mogą być połączenia VPA z etosuksamidem w przypadku padaczki z napadami nieświadomości u dzieci,(11) i LTG z topiramatem w przypadku szeregu typów napadów.(12)

Jeśli u pacjenta nie powiodły się już dwa lub więcej schematów leczenia AED, każde kolejne badanie kliniczne ma jedynie niewielkie prawdopodobieństwo wywołania remisji, wynoszące zaledwie 4%–6% rocznie. Jednak nawet w przypadku braku całkowitej remisji napadów, zmniejszenie nasilenia napadów może być nadal porządane dla pacjenta w poprawie jakości życia,(13) i jest warte rozważenia. Ogólnie rzecz biorąc, brak powodzenia z drugim AED powinien skłonić lekarza do ponownej oceny diagnozy lub skierowania pacjenta do kliniki leczenia padaczki trzeciego stopnia w celu rozpoznania alternatywnych metod leczenia, takich jak operacja.

2.2. Leczenie chirurgiczne

Po postawieniu diagnozy DRE należy rozważyć operację padaczki, ponieważ w niektórych przypadkach opóźnienie operacji może faktycznie pogorszyć szanse na pooperacyjne uwolnienie od napadów.(14)

Największy wskaźnik powodzenia operacji wykazano u pacjentów z uszkodzeniami MRI zgodnymi z padaczką. U tych pacjentów istnieje większe prawdopodobieństwo, że nie wystąpią napady po operacji padaczki, niż u pacjentów poddawanych operacji z prawidłowym MRI.(15) Jednak prawidłowy MRI nie powinien przeszkadzać w ocenie chirurgicznej, ponieważ korzystne wyniki w tej grupie są nadal możliwe.

Zmiany, które są powszechnie wycinane w padaczce ogniskowej obejmują, ale nie ograniczają się do stwardnienia hipokampa i ogniskowej dysplazji korowej.

Najczęstszą formą resekcyjnej operacji w padaczce jest resekcja przedniego płata skroniowego w padaczce skroniowej mezialnej, która okazała się lepsza od terapii farmakologicznej. Dane dotyczące wyników po 1 roku wykazały, że 58% pacjentów, którzy przeszli operację, było wolnych od napadów padaczkowych upośledzających świadomość, w porównaniu z tylko 8% w grupie leczonej farmakologicznie.(16) Odkrycie to zostało powtórzone w innych badaniach. W badaniu Early Randomised Surgical Epilepsy Trial (ERSET) 73% pacjentów, którzy przeszli operację padaczki (N=15) w ciągu 2 lat od wystąpienia DRE, było wolnych od napadów, w porównaniu z 0% w grupie leczonej farmakologicznie (N=23) po 2 latach obserwacji.

2.3. Terapia stymulacją chirurgiczną

Ostatnio nastąpił wzrost popularności stymulacji mózgu w leczeniu padaczki. To podejście należy rozważyć, gdy pacjent nie jest odpowiednim kandydatem do zabiegu chirurgicznego.

Wykazano, że stymulacja nerwu błędnego (VNS) zmniejsza częstotliwość i intensywność napadów, przy czym u 30%–40% pacjentów uzyskuje się zmniejszenie częstości napadów o 0,50%.(17)

Należy ją rozważyć u pacjentów z DRE, którzy nie są dobrymi kandydatami do zabiegu lub są mu przeciwni. Można ją również rozważyć u osób, u których nie nastąpiła znaczna poprawa po wcześniejszej operacji padaczki wewnątrzczaszkowej.

Zabieg obejmuje wszczepienie generatora VNS pod skórę poniżej obojczyka, a przewód stymulujący z niego jest przymocowany do nerwu błędnego.

Nie wiadomo dokładnie, w jaki sposób VNS wywołuje działanie przeciwpadaczkowe, ale jeden mechanizm obejmuje desynchronizację aktywności wzgórzowo-korowej, która jest pośredniczona przez jądra wzgórzowe i pień mózgu. Stymulacja nerwu trójdzielnego to kolejna forma stymulacji obwodowej, która wykazała skuteczność kliniczną w ogniskowej padaczce.(18,19) Początkowo planowana jako system wszczepialny, z systemem podobnym do VNS zapewniającym regularną stymulację pierwszej gałęzi nerwu trójdzielnego, okazała się równie skuteczna podawana jako zaplanowany program nocny lub wieczorny.(19,20) Obecnie trwają dalsze badania kliniczne, ale ten nieinwazyjny system może oferować podobną skuteczność jak VNS. Podobnie jak w przypadku VNS, zaobserwowano szereg innych efektów, w tym poprawę nastroju.(21)

Innym urządzeniem zyskującym uwagę jest głęboka stymulacja mózgu. Kilka niewielkich kontrolowanych badań wykazało zmniejszenie częstości napadów o 50%.(22) Biorąc pod uwagę początek stosowania w leczeniu padaczki, wyniki te są obiecujące, ale brakuje długoterminowych obserwacji następnych. Niedawno przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne z udziałem stymulacji jądra przedniego wzgórza (badanie SANTE) u 110 pacjentów z DRE, a długoterminowe dane potwierdzają bezpieczeństwo i skuteczność.(23) Napady, które zostały najbardziej zredukowane przez stymulację, to ogniskowe napady dyspoznawcze i „najcięższe” napady. Zgłoszone działania niepożądane obejmowały depresję i problemy z pamięcią. Powikłania obejmowały bezobjawowe krwotoki (5%) i zakażenia miejsca wszczepienia stymulatora (13%). Podczas obserwacji zauważono poprawę jakości życia i zmniejszenia nasilenia napadów. Wskaźniki skłonności samobójczych i SUDEP były porównywalne ze wskaźnikami w ogólnej populacji DRE. Mechanizm stojący za sukcesem głębokiej stymulacji mózgu w zmniejszaniu napadów jest w dużej mierze nieznany, ale postawiono hipotezę, że obejmuje ona wywołane stymulacją zakłócenie niesprzeciwianej aktywności sieci.(24) Ponieważ istnieje wiele potencjalnych celów i obszarów neuronowych zaangażowanych w rozprzestrzenianie się napadów, najskuteczniejsze parametry stymulacji nie zostały jeszcze ustalone.(25)

Alternatywną strategią jest bezpośrednia stymulacja kory mózgowej lub hipokampa, wyzwalana przez aktywność napadową.

Wszczepialny system opracowany przez NeuroPace (CA, USA) składa się z urządzenia wszczepionego w czaszkę, które ma elektrody czujnikowe, umieszczone na korze mózgowej, które są wyzwalane przez stale monitorowaną aktywność napadową.(26) Napady są charakterystyczne dla indywidualnej grupy pacjentów, a następnie dostosowywana jest kontrstymulacja dostarczana do przypuszczalnej strefy początku napadu.

Elektrody mogą być kombinacją macierzy hipokampa lub kory mózgowej, zapewniając dużą elastyczność w radzeniu sobie z potencjalnie wieloogniskowymi padaczkami. Kluczowe badania kliniczne wykazały przekonującą skuteczność u znacznej części osób w badaniu odpornej na leczenie częściowej padaczki.(27, 28) Wiele jeszcze trzeba się dowiedzieć o optymalnych parametrach wykrywania i stymulacji, ale te

systemy są bardzo obiecujące. Wreszcie, chociaż nie jest to ściśle terapia, istnieje nadzieja, że monitorowanie wewnątrzczaszkowego EEG może być stosowane u ambulatoryjnych pacjentów z DRE, co prowadzi do skuteczniejszych terapii czasowych i lepszego zrozumienia naturalnej historii padaczki pacjenta. Cook i wsp. chirurgicznie wszczepili urządzenie do wykrywania napadów 15 pacjentom z ogniskową padaczką, a zebrane dane wykorzystano do przewidywania okresów wysokiego, umiarkowanego i niskiego prawdopodobieństwa napadów w czasie rzeczywistym.(29) Urządzenie przewidywało zbliżające się napady padaczkowe za pomocą wyświetlacza świetlnego na przenośnej konsoli pacjenta, dając pacjentom pewną autonomię w zakresie terminowego leczenia napadów i kontroli nad ich chorobą. Oprócz przewidywania napadów zapewniało również stałe zapisy EEG, proponowane w celu poprawy dostosowanego zrozumienia napadów generacji u danej osoby. Urządzenie nie jest klinicznie dostępne, ale wyniki tego badania podkreślają ogromny potencjał jego zastosowania w leczeniu padaczki.

Podobnie jak w przypadku systemu NeuroPace, istotne nowe informacje dotyczące wzorców aktywności napadowej i historii naturalnej zostały ujawnione za pomocą tych systemów, co prowadzi do lepszego zrozumienia dynamiki procesu padaczkowego.

2.4. Dieta ketogeniczna

Dieta ketogeniczna została zaproponowana jako leczenie napadów padaczkowych przed wprowadzeniem nowoczesnej farmakoterapii przeciwpadaczkowej.(30) Klasyczną formą jest dieta wysokotłuszczowa, niskowęglowodanowa, która wywołuje ketozę moczową i imituje głodowanie, jednocześnie zachowując niezbędne spożycie kalorii.(31) Typowy stosunek tłuszczu do węglowodanów i białka wynosi 3:1 lub 4:1. Udowodniono skuteczność u dzieci z DRE, przy czym u ponad jednej trzeciej doszło do redukcji napadów o 50%. Alternatywnymi dietami do rozważenia są zmodyfikowana dieta Atkinsa i dieta o niskim indeksie glikemicznym.(32,33)

W porównaniu do diety ketogenicznej stosunek tłuszczu do węglowodanów i białka jest bliższy 1:1. Ponadto kalorie i płyny nie są ograniczone. Mają one mniej skutków ubocznych ze strony przewodu pokarmowego ze względu na stosowanie średniołańcuchowych trójglicerydów i długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, ale te wersje nie osiągają ketozy moczowej w takim samym stopniu, jak dieta ketogeniczna. Niemniej jednak tylko u niektórych dorosłych pacjentów, tradycyjna dieta ketogeniczna i zmodyfikowana dieta Atkinsa zmniejszyły częstość napadów o 50% u połowypacjentów z DRE.(34) Podczas gdy te wyniki są zachęcające, dane dotyczące długoterminowych wyników wskazują na wysoki wskaźnik rezygnacji, przy czym tylko 10% pacjentów pozostaje na diecie przez okres 3–6 lat.(35)

2.5. Leczenie kannabidiolami

Ostatnio wzrosło zainteresowanie potencjałem medycznej marihuany w leczeniu napadów padaczkowych, ze względu na rosnącą liczbę doniesień anegdotycznych i medialne relacje na temat jej sukcesu. Ponadto badania przedkliniczne in vivo sugerują, że kannabidiol (CBD), niepsychoaktywny składnik marihuany, ma znaczne działanie przeciwdrgawkowe, głównie w ostrych zwierzęcych modelach napadów padaczkowych. (36) Co zachęcające, badania te wykazały, że CBD jest podobnie skuteczne jak leki przeciwpadaczkowe obecnie stosowane w klinicznym DRE.(35) Do tej pory istnieją ograniczone dane oceniające przewlekłe modele padaczki, jak również zwierzęce modele epileptogenezy.

Niektóre dowody kliniczne wskazują, że CBD jest w stanie leczyć padaczkę u dorosłych i dzieci dotkniętych opornymi na leczenie napadami, z korzystnym profilem działań niepożądanych. Tzadok i in. leczyli pacjentów pediatrycznych, którzy byli oporni na ponad siedem leków przeciwpadaczkowych, olejem z konopi indyjskich.

Wyniki były bardzo obiecujące, przy czym 89% pacjentów zgłosiło zmniejszenie częstości napadów.(37) Zaobserwowano również zaostrenie napadów po użyciu konopii indyjskich, a w tym samym badaniu zgłosiło to 7% pacjentów, co doprowadziło do odstawienia CBD. Potrzebne są dalsze prospektywne randomizowane badania kliniczne, aby udowodnić lub obalić skuteczność CBD i ocenić długoterminowe skutki, w szczególności skutki neuropsychologiczne w rozwijającym się mózgu. Analizy systematyczne przeprowadzone w 2014 r. przez Amerykańską Akademię Neurologii i bazę danych Cochrane doszły do wniosku, że medyczna marihuana ma „nieznaną skuteczność” w leczeniu padaczki,(38, 39) przy niewystarczających danych, aby zalecić jej rutynowe stosowanie.

Niemniej jednak trwają badania nad CBD, a ten obszar badań pozostaje ekscytujący z terapeutycznego punktu widzenia, a także potencjalnie zwiększa nasze mechanistyczne zrozumienie napadów padaczkowych.

2.6. Niestosowanie się do leczenia

Leczenie jest często skomplikowane przez tolerancję leku i niestosowanie się do zaleceń, co może być związane z nadużywaniem narkotyków i alkoholu. Nietolerancja AED może pojawić się z powodu szybkiego tempa miareczkowania leku lub interakcji lek-lek, bądź być specyficzna dla profilu działań niepożądanych leku. Objawy mogą być łagodne lub zagrażające życiu, ale gdy występują działania niepożądane, najczęściej prowadzą do niestosowania się do zaleceń i/lub przedwczesnego zaprzestania stosowania AED.

Zapobieganie toksyczności leków poprzez redukcję napadów padaczkowych jest uznanym czynnikiem wpływającym na lepszą jakość życia niż sama redukcja napadów padaczkowych, a zaleca się wczesne i ciągłe zajęcie się tym problemem.

Inne powody niestosowania się do zaleceń są różne, a pacjenci powołują się na brak pieniędzy na zakup AED, brak rozpoznania choroby, słabą odpowiedź na leczenie

i przekonanie, że leczenie jest bezużyteczne. W dużym, międzynarodowym badaniu przeprowadzonym w 2014 r. Groenewegen i in. zauważyli, że lepiej poinformowani pacjenci lepiej przestrzegali terapii niż ci, którzy byli mniej dobrze poinformowani.

Zidentyfikowano również słabe monitorowanie i zapominalstwo pacjentów jako czynniki przyczyniające się do tego.

Wyniki te są obiecujące, ponieważ istnieje wiele praktycznych interwencji w relację lekarz–pacjent, które mogą rozwiązać niektóre z tych problemów, w tym poprawa komunikacji i częstsze przeglądy lekowe.(35)

Bibliografia:

1. *Epilepsy—Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology*; Jessica Falco-Walter
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-9.
3. Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, et al. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain* 2004;127:1774-84
4. *Drug-Resistant Epilepsy*; Patrick Kwan, M.D., Ph.D., Steven C. Schachter, M.D., and Martin J. Brodie, M.D
5. *WHO Epilepsy: A public Health Initiative*. Geneva: World Health Organization; 2019
6. Bonnett LJ, Tudur Smith C, Donegan S, Marson AG. Treatment outcome after failure of a first antiepileptic drug. *Neurology* 2014;83(6):552Y560. doi:10.1212/WNL.0000000000000673
7. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology* 2008;70(1):54Y65. doi:10.1212/01.wnl.0000286959.22040.6e.
8. Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *JAMA* 2015;313(3):285Y293. doi:10.1001/jama.2014.17426.
9. *Managing drug-resistant epilepsy: challenges and solutions*; Linda Dalic & Mark J Cook
10. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2010;51(1):7–26
11. Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures; evidence for a pharmacodynamics interaction. *Epilepsia*. 1999;40(8):1141–1146
12. Rowan AJ, Meijer JW, de Beer-Pawlikowski N, van der Geest P,

- Meinardi H. Valproate-ethosuxamide combination therapy for refractory absence seizures. *Arch Neurol*. 1983;40(13):797–802.
13. Choi H, Heiman G, Pandis D, et al. Seizure remission and relapse in adults with intractable epilepsy: a cohort study. *Epilepsia*. 2008;49(8):1440–1445
14. Sancho J, Ivanetz V, Molins A, López Gómez V, Masramón X, Pérez M. Changes in seizure severity and quality of life in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2010;19(3):409
15. Simasathien T, Vadera S, Najm I, Gupta A, Bingaman W, Jehi L. Improved outcomes with earlier surgery for intractable frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2013;73(5):646–654
16. Capraz IY, Kurt G, Akdemir O, et al. Surgical outcome in patients with MRI-negative, PET-positive temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2015;29:63–68
17. Connor DE Jr, Nixon M, Nanda A, Guthikonda B. Vagal nerve stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy: a review of the current literature. *Neurosurg Focus*. 2012;32(3):E12
18. DeGiorgio CM, Shewmon A, Murray D, Whitehurst T. Pilot study of trigeminal nerve stimulation (TNS) for epilepsy: a proof-of-concept trial. *Epilepsia*. 2006;47(7):1213–1215.
19. DeGiorgio CM, Fanselow EE, Schrader LM, Cook IA. Trigeminal nerve stimulation: seminal animal and human studies for epilepsy and depression. *Neurosurg Clin N Am*. 2011;22(4):449–456
20. Pop J, Murray D, Markovic D, DeGiorgio CM. Acute and long-term safety of external trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011;22(3):574–576.
21. Schrader LM, Cook IA, Miller PR, Maremont ER, DeGiorgio CM. Trigeminal nerve stimulation in major depressive disorder: first proof of concept in an open pilot trial. *Epilepsy Behav*. 2011;22(3):475–478
22. Sprengers M, Vonck K, Carrette E, Marson AG, Boon P. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD008497.
23. Salanova V, Witt T, Worth R, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*. 2015;84(10):1017–1025.

24. McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(6):1239–1248
25. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol.* 2014;13(11):1114–1126
26. Skarpaas TL, Morrell MJ. Intracranial stimulation therapy for epilepsy. *Neurotherapeutics.* 2009;6(2):238–243
27. Morrell MJ; RNS System in Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology.* 2011;77(13):1295–1304.
28. Heck CN, King-Stephens D, Massey AD, et al. Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: final results of the RNS System Pivotal trial. *Epilepsia.* 2014;55(3):432–421
29. Cook MJ, O'Brien TJ, Berkovic SF, et al. Prediction of seizure likelihood with a long-term, implanted seizure advisory system in patients with drug-resistant epilepsy: a first-in-man study. *Lancet Neurol.* 2013; 12(6):563–571.
30. Wilder RM. The effects of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Proc.* 1921;2:307–308.
31. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al; International Ketogenic Diet Study Group. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia.* 2009;50(2):304–317
32. Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47(2):421–424.
33. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycaemic index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology.* 2005;65(11):1810–1812.
34. Sirven J, Whedon B, Caplan D, et al. The ketogenic diet for intractable epilepsy in adults: preliminary results. *Epilepsia.* 1999;40(12): 1721–1726.
35. Managing drug-resistant epilepsy

36. Verrotti A, Castagnino M, Maccarrone M, Fezza F. Plant-derived and endogenous cannabindoids in epilepsy. *Clin Drug Investig.* 2016;36(5): 331–340.
37. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: the current Israeli experience *Seizure.* 2016;35:41–44.
38. Koppel BS, Brust JC, Fife T, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders. *Neurology.* 2014;82(17): 1556–1563.
39. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (6):CD009270