



Padaczka lekooporna - postępowanie

Joanna Jędrzejczak

Klinika Neurologii i Epileptologii, CMKP

Warszawa

Definicja padaczki lekoopornej

„Nie ma padaczki lekoopornej, są lekarze oporni na wiedzę”

Boenigh, 1996

„Co najmniej jeden napad na rok”

Camfield i, Camfield, 1996

The background features several sets of concentric circles in a lighter shade of blue, resembling ripples in water, scattered across the bottom half of the slide.

Definicja padaczki lekoopornej

- *Pojęcie to oznacza występowanie co najmniej kilku napadów częściowych lub uogólnionych ruchowych w kolejnych okresach półrocznych lub*
- 1 napad w miesiącu

Definicja padaczki lekoopornej

- *Według Narodowego Instytutu Zdrowia w USA:*

oporność na leki oznacza, że napady nie są kontrolowane w sposób zadowalający za pomocą środków dostępnych lekarzowi pierwszego kontaktu lub neurologowi

Definicja padaczki lekoopornej

Zależy od:

- oczekiwania chorego
- stanu intelektualnego
- stanu psychospołecznego
- zawodu

Padaczka lekooporna

Zmniejszenie częstotliwości napadów,
o co najmniej 50% oznacza *poprawę*, ale
nadal pacjent może należeć do grupy
pacjentów *lekoopornych*

Padaczka lekooporna

Padaczka jest lekooporna jeżeli:

- w pierwszych pięciu latach życia występuje *co najmniej jeden napad na 2 miesiące*
- u dzieci starszych *co najmniej 1 napad na rok*

Padaczka lekooporna

W badaniach klinicznych oceny nowych leków przeciwpadaczkowych padaczka jest lekooporna jeżeli:

- co najmniej jeden napad toniczno-kloniczny lub dwa napady częściowe złożone występują w miesiącu w ciągu co najmniej 3 miesięcy

Padaczka lekooporna

- Kiedy należy wdrożyć leczenie neurochirurgiczne?
- Stosowanie różnych kombinacji lekowych
- Styl życia chorego
- Badania kliniczne

Padaczka lekooporna

- Kiedy należy wdrożyć leczenie neurochirurgiczne?
- Ryzyko wytworzenia się ogniska lustrzanego

Padaczka lekooporna skala problemu

- 25-30% należy do grup opornych na leczenie co oznacza, że
- w Polsce dotyczy to **100 do 120 000 pacjentów**
- Stosowanie kilku leków

Padaczka lekooporna skala problemu

- 70 pacjentów na 100 ► napady odogniskowe
- 10 na 100 ► padaczka lekooporna
- 2400-5000 wymaga diagnostyki przedoperacyjnej
- 200 rocznie wymaga operacji

Padaczka lekooporna

Ile można stosować leków ?

- Dodanie drugiego leku - poprawa kontroli napadów u 10% chorych
- Dodanie trzeciego leku - poprawa u dalszych paru procent chorych
- Liczba opornych 40-60 000 pacjentów

Nowoczesne leczenie padaczki

Postęp w leczeniu padaczki

- Zwiększona dostępność nowych lpp
- Poprawa zrozumienia jakie powinno być postępowanie terapeutyczne

Nowoczesne leczenie padaczki

Wielopoziomowa diagnoza – wstęp do zaplanowanego leczenia

- Etiologiczna – specyficzna terapia
- Typu napadu – prawidłowy lek
- Zespół padaczkowy – rokowanie i czas trwania terapii

Kliniczne postępowanie w padaczkach częściowych

- Padaczki częściowe są heterogenne
- Leczenie i prognoza zależy od prawidłowej diagnozy
- Padaczki częściowe dzielą się na: idiopatyczne, kryptogenne i objawowe.
- Czy w padaczkach kryptogennych i objawowych lokalizacja strefy epileptogennej może wpływać na skuteczność lpp ?

Skuteczność leczenia padaczek częściowych

W badaniach Brodiego (2001) z grupy 385 pacjentów z padaczką związaną z lokalizacją 60% było wolnych od napadów w ciągu roku

- 1/3 pacjentów z padaczką związaną z lokalizacją jest lekoopornych
- Pacjenci z padaczką objawową i kryptogenną częściej niż z padaczką idiopatyczną zmieniali lek ze względu na objawy nietolerancji.

Skuteczność leczenia padaczek częściowych

Fakty

- Lepsze wyniki leczenia padaczek w populacji dziecięcej niż w okresie dojrzewania
- W badaniach Erikssona i Koivikko (1997) w grupie pacjentów z padaczką w wieku 13-14 i 15-17 lat 50% nadal miało napady w ciągu roku w porównaniu z 24% w grupie pacjentów w wieku 10-15 lat (Eriksson 1997)

Padaczka w okresie dojrzewania

Wyniki badań szwedzkiej populacji nastolatków

- Ponad 40% ma napady pomimo leczenia
- Objawy niepożądane stwierdzono u 61% badanych
- Nowe lpp stosowano u 9,3% pacjentów
- Politerapia stosowana była u 13,9%

Raty i wsp., 2003

Skuteczność leczenia padaczek częściowych

Fakty

- Rzekomalekooporność - brak zgodności przyjmowania leków z zaleceniami lekarzy
- W badaniach Spechta i wsp. (2003) wśród pacjentów z padaczką istotny spadek stężenia leku przeciwpadaczkowego w surowicy krwi mierzony po napadzie obserwowany był w ponad 40% napadów.

Błędy

- Złe rozpoznanie
- Niewłaściwy lek
- Złe stężenie leku
- Niezgodność z zaleceniami
- Zła informacja dla chorego
- Zły styl życia
- Stosowanie innych dodatkowych leków
- Choroby współistniejące

Błędy

- Złe rozpoznanie ► Niewłaściwy lek
- *Pacjent 25 letni*
- *„Od około 13 r. życia leczony początkowo niesystematycznie z powodu napadów utraty przytomności, z drgawkami t-k, szczękociskiem, oddawaniem moczu.*

Błędy

- Złe rozpoznanie ► Niewłaściwy lek c.d.
- *Od 2 lat pobiera Neurotop R 1200 mg/dz oraz Lamictal 400mg/dz. Od tego czasu zmiana charakteru napadów. Napady występują 4-5 / tydzień – ograniczona świadomość, nieskoordynowane ruchy rąk (drgawki?, automatyzmy ruchowe?), trwające kilkadziesiąt sekund najczęściej w godzinach rannych – wywiad od żony*
- *CT i NMR prawidłowe*

Nowoczesne leczenie padaczki

- U 30% pacjentów rozwija się padaczka lekooporna – wymaga stosowania kilku leków przeciwpadaczkowych

Cockerell i wsp., 1995

Nowoczesne leczenie padaczki

Padaczka lekooporna

Występowanie drgawek pomimo leczenia maksymalną tolerowaną dawką odpowiedniego leku:

- I stopień oporność na jeden podstawowy lek
- II stopień oporność na dwa podstawowe leki
- III stopień oporność na trzy podstawowe leki

Nowoczesne leczenie padaczki

- Biologiczne podłoże lekooporności:
- Genetyczna predyspozycja
- Neuropatologiczne podłoże
- Patologia kanałów sodowych

Nowoczesne leczenie padaczki

- Biologiczne podłoże lekooporności:
- Zmiany w ekspresji białek MRP (multidrug resistance proteins) np. P – glikoproteina - białka te znajduje się w parenchymie komórek nerwowych, gdzie w prawidłowych warunkach nie występują
- Badania zwierzęce wskazują, że białka te zmniejszają miejscowo stężenie leku

Leczenie padaczki

Niektóre zespoły padaczek częściowych mają specyficzną wrażliwość na lpp

znane są pozytywne lub negatywne efekty leku.

- Pozytywny- niektóre leki są stale albo bardzo często skuteczne w danym zespole padaczkowym
- Negatywny – lek jest stale albo bardzo często odpowiedzialny za zwiększenie częstości napadów lub międzynapadowych wyładowań.

Leczenie padaczki

- Idiopatyczne związane z lokalizacją zespoły padaczkowe:
 - autosomalnie dominująca nocna padaczka płata czołowego,
 - łagodna rodzinna skroniowa padaczka
 - Inny wiek zachorowania, brak zmian napadowych w zapisie EEG, dominujący autosomalnie typ dziedziczenia, dobra odpowiedź na CBZ
 - Wydaje się być prawdopodobne, że kanały jonowe odgrywają ważną rolę w etiologii padaczek idiopatycznych **czy przyczynią się do skuteczniejszego leczenia?**

Leczenie padaczki

- Postępowanie w padaczkach objawowych i kryptogennych

Czy klasyfikacja lokalizacyjna i etiologiczna mogłaby mieć zastosowanie w farmakologicznym postępowaniu?

- Stała diagnostyka neuroobrazująca

Guzy dysembrioplastyczne, traktowane jako zespół padaczkowy, w którym napady są lekooporne.

Wczesna, lesionektomia mogłaby być postępowaniem z wyboru.

Leczenie padaczki

- Postępowanie w padaczkach objawowych i kryptogennych

Czynniki rokownicze:

- stwardnienie hipokampa (HS) - istotny czynnik
- 20% pacjentów z TLE było bez napadów (>1 roku), vs 36% extra TLE w grupie 2200 pacjentów
- Tylko 11% z HS było wolnych od napadów (>1 roku)

Leczenie padaczki

- Postępowanie w padaczkach objawowych i kryptogennych

Dobre rezultaty w grupie pacjentów ze stwardnieniem hipokampa osiągnęli ci, u których stwierdzono:

- wczesny wiek zachorowania
- małą liczbę stosowanych lpp
- wczesne leczenie chirurgiczne.

Konieczność szybkiej diagnozy przyczyn padaczki Coraz większa rola wczesnego leczenia neurochirurgicznego.

Leczenie padaczki

- Postępowanie w padaczkach kryptogennych
- W przypadku kryptogennych padaczek, gdzie nie jest jasna i wyraźna korelacja anatomokliniczna postępowanie jest najtrudniejsze.
- W tych przypadkach początkowe postępowanie jest bezspornie farmakologiczne.

Nowe leki przeciwpadaczkowe- nowe możliwości

- Specyficzne mechanizmy działania
- Racjonalna politerapia
- Każda kombinacja leków może doprowadzić do wzrostu lub obniżenia skuteczności i/lub objawów ubocznych

Nowoczesne leczenie padaczki

Padaczka lekooporna

- Przegląd opublikowanych i nieopublikowanych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badań nowych lpp w padaczce lekoopornej, w terapii dodanej.
- Analiza dotyczy 28 badań – 3833 pacjentów

- GBP
- LTG
- TGB
- TPM
- VGB

Marson i Kadir 1996

Nowoczesne leczenie padaczki

Padaczka lekooporna

- Nie wykazano statystycznych różnic między lekami uszeregowano je na podstawie współczynnika ryzyka wystąpienia działań ubocznych i skuteczności

- GBP
- LTG
- TGB
- TPM
- VGB

Marson i Kadir 1996

Nowoczesne leczenie padaczki

- Istnieje potrzeba wykonywania kontrolowanych badań porównawczych wpływu nowych leków przeciwpadaczkowych na długoterminowy wynik leczenia.
- Badania te powinny pozwalać na stosowanie zindywidualizowanego schematu dawkowania i określenie istotnych klinicznie sposobów oceny

Leczenie oparte na dowodach

- Potrzeba zdefiniowania skuteczności i toksyczności lpp
- Kontrolowane zamknięte badania kliniczne z zastosowaniem ślepej próby i placebo najczęściej pacjenci z lekoopornymi napadami odogniskowymi
- Badania otwarte GCP

Politerapia racjonalna

- Bardziej swoisty mechanizm działania leków
- Interakcje farmakodynamiczne
- Cel - zwiększenie *wskaźnika stosunku skuteczności do toksyczności*

Leczenie padaczki

- Obecnie leczone są objawy padaczki – napady niż leżący u podstaw choroby proces - epileptogeneza
- Lekooporność może występować już na początku choroby
- Wczesne leczenie powinno być skuteczne i zatrzymujące postęp choroby (leki neuroprotekcyjne i leczenie neurochirurgiczne)