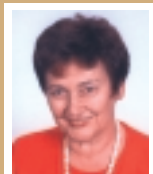


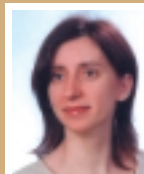
Padaczka – postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne



Dr n. med. Krystyna Niedzielska
Zakład Neurofizjologii Klinicznej
Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa



II Klinika Neurologiczna
Dr n. med. Maria Barańska-Gieruszczak
Dr n. med. Iwona Kurkowska



Definicje

Padaczka jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN), w którym zasadniczym objawem są nawracające, spontaniczne napady padaczkowe.

Napady padaczkowe są to stereotypowe epizody o nagłym początku, które mogą objawiać się w postaci zaburzeń świadomości, zachowań, emocji lub funkcji ruchowych, czuciowych albo wegetatywnych. U podłoża napadu leżą nieprawidłowe, nadmierne i hipersynchroniczne wyładowania grupy neuronów korowych.

Ostre napady objawowe są to napady występujące w przebiegu ostrych schorzeń OUN lub chorób somatycznych.

Zespół padaczkowy jest to szczególna postać padaczki, charakteryzująca się określoną etiologią, specyficznym obrazem klinicznym i rokowaniem.

Skrócona klasyfikacja napadów padaczkowych

Komisja ds. Klasyfikacji i Terminologii przy Międzynarodowej Lidze Przeciwpadaczkowej.

Propozycje nowelizacji klasyfikacji klinicznej i elektroencefalograficznej napadów padaczkowych. [Epilepsy 1981;22:489-501.]

Rodzaj napadów	EEG
1 Napady częściowe	
napady częściowe proste (bez zaburzeń świadomości) ● z objawami ruchowymi, somatosensorycznymi, wegetatywnymi i psychicznymi	czynność napadowa ogniskowa lub jednostronna
napady częściowe złożone (z zaburzeniami świadomości) ● rozpoczynające się jako napady częściowe proste ● z zaburzeniami świadomości, od początku napadu często przebiegają z automatyzmami ruchowymi	czynność napadowa ogniskowa lub obustronna
napady częściowe wtórnie uogólnione ● napady częściowe proste lub złożone, które rozwijają się do uogólnionego napadu toniczno-klonicznego	czynność napadowa uogólniona, poprzedzona wyładowaniami ogniskowymi lub obustronnymi

Rodzaj napadów	EEG
2) Napady uogólnione	
napady nieświadomości typowe	uogólnione wyładowania symetryczne, synchroniczne zespołów iglica-fala wolna 3 Hz
napady nieświadomości nietypowe	uogólnione wyładowania synchroniczne wariantów zespołów iglica-fala 1,5–2 Hz
napady miokloniczne	uogólnione wyładowanie zespołu wieloiglica-fala 4–6 Hz
napady kloniczne	uogólnione wyładowania zespołów wieloiglica-fala
napady toniczne	uogólnione wyładowania wieloiglic
napady atoniczne	uogólnione wyładowania niskonapięciowych iglic lub zespołów wolna iglica-fala
napady toniczno-kloniczne	wyładowania wieloiglic o narastającej amplitudzie, a następnie rytmiczne wyładowania zespołów wieloiglica-fala

Najczęstsza etiologia padaczki u dorosłych

młodzież do 20 r.ż.	padaczki uwarunkowane genetycznie, urazy mózgu
dorośli do 60 r.ż.	urazy, guzy mózgu (zwłaszcza wolno rosnące), malformacje naczyniowe
dorośli po 60 r.ż.	choroby naczyniowe mózgu (zwłaszcza udar mózgu), choroby zwyrodnieniowe, urazy, guzy mózgu

Padaczki i zespoły padaczkowe, podobnie jak napady padaczkowe, dzielimy na częściowe i uogólnione, a ze względu na etiologię rozróżniamy padaczki:

- ✓ **idiopatyczne** – przypuszczalnie o podłożu genetycznym,
- ✓ **objawowe** – na podłożu znanego uszkodzenia organicznego mózgu,
- ✓ **kryptogenne** – przyczyna jest prawdopodobnie objawowa, ale nie można jej wykryć dostępnymi badaniami.

Skrócona Klasyfikacja Padaczek i Zespołów Padaczkowych rozpoczynających się w okresie dojrzewania lub u osób dorosłych

Komisja ds. Klasyfikacji i Terminologii przy Międzynarodowej Lidze Przeciwpadaczkowej. Propozycja rewizji klasyfikacji padaczek i zespołów padaczkowych. [Epilepsy 1989,30:389-39; Epilepsy 2001, 42:796-803]

1. Padaczki ogniskowe

- ✓ Idiopatyczne:
 - łagodna padaczka z iglicami w okolicy centralno-skroniowej (rolandyczna),*
 - łagodna padaczka dziecięca z wyładowaniami w okolicy potylicznej.*
- ✓ Objawowe:
 - z płata czołowego, skroniowego, potylicznego, ciemieniowego.

* częściej początek w wieku dziecięcym

2. Padaczki uogólnione

✓ Idiopatyczne:

- padaczka młodzieńcza z napadami nieświadomości,
- padaczka z mioklonicznymi napadami nieświadomości,
- padaczka młodzieńcza miokloniczna,
- padaczka z napadami toniczno-klonicznymi po obudzeniu się,
- padaczki odruchowe (padaczka związana z fotowrażliwością).

✓ Kryptogenne lub objawowe:

- postępujące padaczki miokloniczne.

3. Padaczki i zespoły nieokreślone:

- pierwotna padaczka związana z czytaniem,
 - padaczki odruchowe wywołane specyficznymi bodźcami (np. padaczka „z zaskoczenia”),
- ✓ inne niesklasyfikowane zespoły.

Diagnostyka i różnicowanie

Diagnostyka

1. Wywiad – podstawą rozpoznania padaczki jest wywiad od pacjenta i jego rodziny lub opiekunów; dotyczy on zwłaszcza przebiegu napadu i czynników etiologicznych.
2. Badanie przedmiotowe oraz ocena stanu neurologicznego i psychicznego.
3. Badania laboratoryjne i w wybranych przypadkach ocena płynu mózgowo-rdzeniowego.
4. Rutynowe badanie EEG ze standardowymi aktywacjami, ewentualnie badania rozszerzone – aktywacja deprywacją snu, wideo-EEG lub 24-godzinne monitorowanie EEG metodą Holtera; w przypadku różnicowania z zaburzeniami snu – badania polisomnograficzne.
5. Badania neuroobrazujące: rezonans magnetyczny lub w przypadku braku możliwości – tomografia komputerowa.
6. Ewentualnie diagnostyka naczyniowa i kardiologiczna.

Różnicowanie

Najczęstsze zaburzenia napadowe, które mogą przypominać napady padaczkowe u dorosłych:

- ✓ omdlenia,
- ✓ migrena – zwłaszcza z objawami porażennymi,
- ✓ przemijające niedokrwienie mózgu,
- ✓ ruchy mimowolne,
- ✓ zaburzenia snu (dyssomie i parasomie),
- ✓ zaburzenia toksyczne i metaboliczne (np. tężyczka, hipoglikemia),
- ✓ zaburzenia psychiczne (stany dysocjacyjne, napady rzekomopadaczkowe).

Leczenie padaczki zdiagnozowanej po raz pierwszy

1. Terapię rozpoczyna się po wystąpieniu co najmniej dwóch udokumentowanych napadów padaczkowych. W napadach występujących rzadko (jeden na kilka lat) wdrożenie leczenia rozpatruje się indywidualnie.
2. Leczenie wprowadza się już po pierwszym w życiu napadzie padaczkowym w przypadku:
 - a. zespołów padaczkowych z dużym ryzykiem nawrotu napadów (np. młodzieńcze padaczki idiopatyczne),
 - b. stwierdzenia zmiany organicznej w mózgu,

- c. postępujących schorzeń neurologicznych,
 d. występowania licznych wyładowań napadowych w EEG, szczególnie iglic i zespołów iglica-fala wolna.
3. Leczenie pacjenta z padaczką powinno być kompleksowe i obejmować w zależności od potrzeb także opiekę psychologiczną, psychiatryczną, rehabilitację i pomoc socjalną.

Leki przeciwpadaczkowe

W leczeniu padaczki stosuje się:

- leki podstawowe: karbamazepina CBZ, kwas walproinowy VPA, fenobarbital PB, fenytoina PHT, prymidon PRM, etosuksymid ETX, klonazepam CZP, klobazam CLB.
- leki nowej generacji: gabapentyna GBP, lakozamid LCM, lamotrygina LTG, lewetiracetam LEV, okskarbazepina OXC, pregabalina PGB, tiagabina TGB, topiramát TPM, wigabatryna VGB, zonisamid ZNS.

Podział leków przeciwpadaczkowych w zależności od skuteczności w różnych typach napadów

	Leki podstawowe I	Leki podstawowe II*	Leki nowej generacji
Napady częściowe proste i złożone, także z wtórnym uogólnieniem	CBZ, VPA, PHT	CZP, CLB, PB, PRM	GBP, LCM, LEV, LTG, OXC, PGB, TGB, TPM, VGB, ZNS
Napady pierwotnie uogólnione toniczno-kloniczne	VPA, PHT	CZP, PB, PRM	LTG, TPM,
Napady nieświadomości	VPA, ETX	CZP, CLB, PB, PRM	LTG
Napady miokloniczne	VPA	CZP, CLB, ETX, PB, PRM	LTG, LEV, TPM

* stosowane rzadziej lub krótkotrwale z powodu działań niepożądanych: benzodiazepiny ze względu na możliwość uzależnienia, fenobarbital i prymidon ze względu na działania sedatywne.

Na podstawie raportu Amerykańskiej Akademii Neurologii (French i wsp., 2004) skuteczność podstawowych leków przeciwpadaczkowych i preparatów nowej generacji jest podobna w określonych rodzajach napadów. Leki nowej generacji mają natomiast mniej interakcji i działań niepożądanych. Według raportu leczenie padaczki zdiagnozowanej po raz pierwszy można rozpocząć zarówno lekami podstawowymi, jak i lekami nowej generacji, wybór zależy od indywidualnych cech chorego. Badanie SANAD (Marson i wsp., 2007) wykazało, że LTG jest skuteczniejsza niż CBZ w leczeniu padaczki ogniskowej; VPA powinien zaś pozostać lekiem pierwszego wyboru w padaczkach uogólnionych i niesklasyfikowanych. W Polsce leki nowej generacji są refundowane wyłącznie w padaczce lekoopornej.

Leki przeciwpadaczkowe, które mogą nasilać niektóre napady padaczkowe

miokloniczne	CBZ, CZP, CLB, PHT, GBP, LTG, PGB, VGB
nieświadomości	CBZ, PHT, PB, GBP, VGB
toniczne	CZP, CLB

Częstotliwość dawkowania leków przeciwpadaczkowych

Leki stosowane 1-2 razy na dobę	VPA i CBZ preparaty o przedłużonym uwalnianiu, LTG, OXC, VGT, LCM, LEV, PGB, TPM, ZNS
Leki stosowane więcej niż 2 razy na dobę	CZP, CLB, VPA, TGB, GBP, ETX

Monitorowanie stężenia leku w surowicy

Stężenie leku w surowicy wymaga oznaczenia w przypadku:

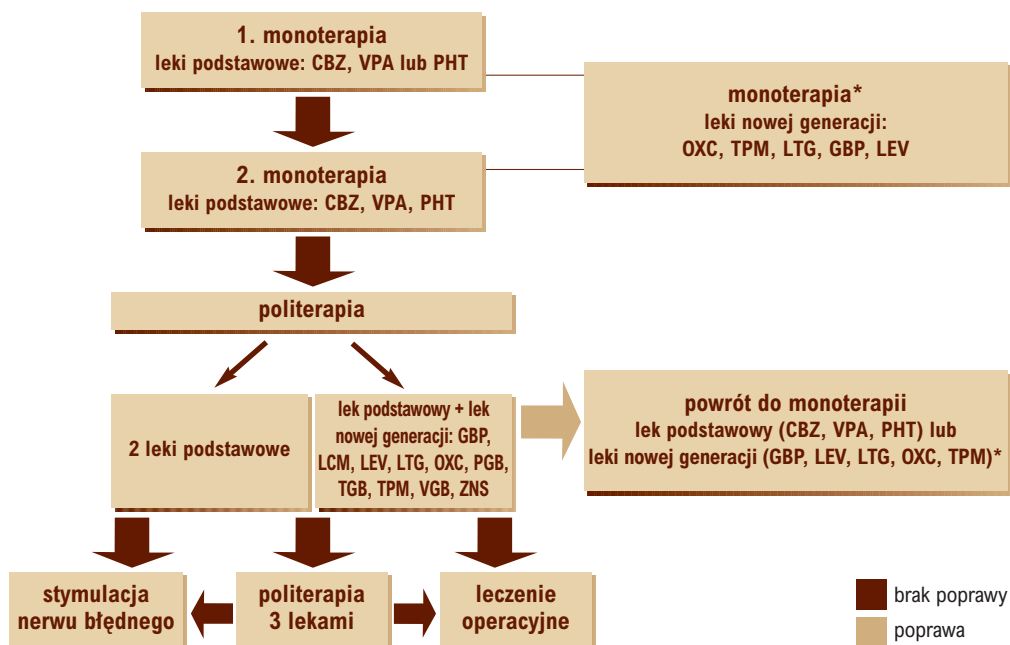
- nagłego nasilenia częstości napadów lub wystąpienia działań niepożądanych,
- stanu padaczkowego,
- konieczności upewnienia się, że pacjent przyjmuje lek w określonych dawkach.

W Polsce dotychczas nie ma możliwości oznaczania stężenia nowych leków przeciwpadaczkowych we krwi.

Wprowadzanie leczenia – zasady ogólne

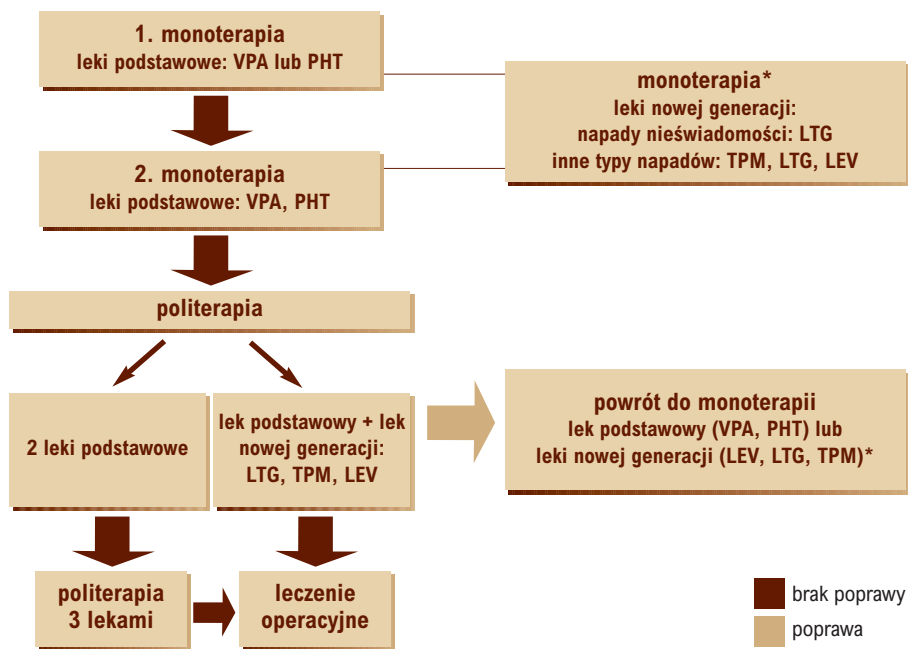
- dobór leku uzależniony jest od rodzaju napadu i zespołu padaczkowego,
- leczenie rozpoczyna się wprowadzając jeden lek (1. monoterapia),
- preparat wprowadza się stopniowo rozpoczynając od małych dawek, aby uniknąć działań niepożądanych na początku leczenia; szybko wprowadzić można: PHT, VPA, GBP, OXC, VGT,
- w przypadku braku poprawy lek wymienia się stopniowo na inny lek podstawowy (2. monoterapia); odstawianie pierwszego leku rozpoczyna się po wprowadzeniu pełnej dawki drugiego leku,
- przy dalszym niepowodzeniu leczenia stosuje się politerapię,
- w politerapii powinno się stosować maksymalnie do trzech leków jednocześnie, ze względu na możliwość interakcji i nasilenia działań niepożądanych.

Ryc. 1. Leczenie padaczki z napadami częściowymi



*Leki o udowodnionej skuteczności w monoterapii napadów częściowych nie są refundowane w Polsce w tym wskazaniu. Pozostałe leki nowej generacji – brak jeszcze danych uzasadniających ich stosowanie w monoterapii w przypadkach padaczki zdiagnozowanej po raz pierwszy i w monoterapii wtórnej.

Ryc. 2. Leczenie padaczki z napadami uogólnionymi



*Leki o udowodnionej skuteczności w monoterapii napadów częściowych według raportu AES i AAN (French i wsp., 2004). Pozostałe leki nowej generacji – brak jeszcze danych uzasadniających ich stosowanie w monoterapii w przypadkach padaczki po raz pierwszy rozpoznanej i w monoterapii wtórnej.

Leczenie padaczek uogólnionych idiopatycznych okresu dojrzewania

Zespół	Leki podstawowe	Leki nowej generacji
Młodzieńcza padaczka z napadami nieświadomości	VPA, ETX	LTG*
Młodzieńcza padaczka miokloniczna	VPA, niekiedy można zastosować CZP, PRM	LTG, TPM, LEV
Padaczka z napadami toniczno-klonicznymi po obudzeniu	VPA, PHT	LEV, LTG, TPM

*Nie zarejestrowana w Polsce w tym wskazaniu.

Zasady odstawiania leków przeciwpadaczkowych

- co najmniej 2–3 lata bez napadów, a przy nawrocie – po upływie 5 lat od ostatniego napadu,
- leki odstawiane są stopniowo, przez okres 6–12 miesięcy pod kontrolą EEG,
- **nie odstawia się leków** w młodzieńczej padaczce mioklonicznej z napadami toniczno-klonicznymi i w padaczce z napadami toniczno-klonicznymi po obudzeniu się – ryzyko nawrotu napadów wynosi 90–100%.

Padaczkę, w której napady utrzymują się pomimo prawidłowego leczenia, uznaje się za **padaczkę lekooporną**. Nie istnieje jednak jedna uniwersalna jej definicja. Na ogół przyjmuje się definicję Hausera (1992), który lekooporność określa jako „nieskuteczne leczenie co najmniej dwoma lekami (w maksymalnych tolerowanych dawkach), trwające co najmniej 2 lata”.

Postępowanie w stanie padaczkowym

Definicja

Jest to trwający powyżej 30 minut napad lub kilka napadów padaczkowych, między którymi chory nie odzyskuje świadomości, lub utrzymująca się napadowa czynność bioelektryczna.

Stan padaczkowy najczęściej występuje w przebiegu padaczki, ale może być również pierwszym objawem innej choroby OUN, np.: guza mózgu, zapalenia mózgu, zaburzeń metabolicznych, a także wynikiem nagłego odstawienia leków lub zatrucia (np. amfetaminą, teofiliną, litem, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, baklofenem).

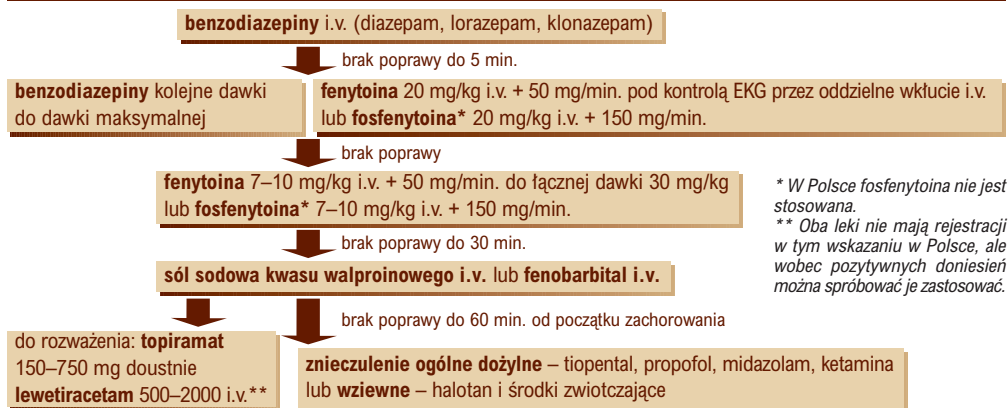
Rodzaje stanów padaczkowych:

- **drgawkowy** – stan uogólnionych napadów toniczno-klonicznych lub mioklonicznych,
- **niedrgawkowy** – stan napadów częściowo złożonych, częściowych prostych lub napadów nieświadomości typowych lub nietypowych. W obrazie klinicznym dominują zaburzenia świadomości różnego stopnia, zaburzenia zachowania i niekiedy zaburzenia psychotyczne. Ze względu na niecharakterystyczny obraz kliniczny o rozpoznaniu decyduje obraz EEG.

Zasady leczenia stanu padaczkowego

- prowadzenie w sali intensywnej terapii,
- zabezpieczenie podstawowych czynności życiowych (wkłucie dożylnie, drożność dróg oddechowych),
- monitorowanie EKG, ciśnienia tętniczego, ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi,
- oznaczenie podstawowych parametrów krwi oraz stężenia leków przeciwpadaczkowych,
- ewentualne podanie 100 mg tiaminy i.v. (u alkoholików) oraz roztworu glukozy (w razie hipoglikemii),
- monitorowanie EEG lub wideo-EEG (do określenia momentu ustąpienia wyładowań napadowych),
- leczenie farmakologiczne stanu padaczkowego drgawkowego (Ryc. 3).

Ryc. 3. Farmakoterapia stanu padaczkowego drgawkowego



Wybrane leki stosowane w leczeniu stanu padaczkowego

Lek	Droga podania	Zakres dawki dla dorosłego
diazepam	dożylna	10–20 mg bolus; po 5 min. można dawkę powtarzać do dawki całkowitej 60 mg
	doodbytnicza	10–30 mg
klonazepam	dożylna	1–2 mg bolus, następne dawki frakcjonowane lub wlew ciągły maks. 8 mg/24 h
lorazepam	dożylna	bolus jednorazowo 2–4 mg; maks. 8 mg/24 h
fenytoina	dożylna	dawka nasycająca 20 mg/kg dożylnie; następnie wlew 50 mg/min. do dawki 1000 mg
fosfenytoina*	dożylna	dawka nasycająca 20 mg/kg; następnie wlew 150 mg/min.
fenobarbital	dożylna	20 mg/kg we wlewie z prędkością 60 mg/min.
	domięśniowa	jednorazowo 200 mg; po 30 min. można powtórzyć dawkę; dawka maks. 600 mg/24 h
walproinian sodu	dożylna	bolus 400 mg, potem wlew ciągły 1 mg/kg/h do 3 dni
klometiazol	dożylna	40–100 ml 0,8% roztworu z prędkością 300–800 ml/h; potem wlew 30–60ml/h nie dłużej niż 12 h
midazolam	dożylna	bolus 0,05–0,3 mg/kg, potem wlew dożylny 0,1–0,4 mg/kg/h
propofol	dożylna	bolus 1–3 mg/kg, następnie wlew dożylny 2–4 mg/kg/h
tiopental	dożylna	2–5 mg/kg bolus, ewentualnie kolejne dawki 100–600 mg/h; maksymalna dawka sumaryczna 10 mg/kg
ketamina	dożylna	bolus 2 mg/kg + wlew 10–45 µg/kg/min.
topiramát	doustna przez sondę żołądkową	150–750 mg dwa razy dziennie
lewetiracetam	dożylna	wlew i.v. 1500 mg/15 min.; stosowane dawki średnio do 2000 mg
	doustna przez sondę żołądkową	500–3000 mg na dobę

*W Polsce fosfenytoina nie jest stosowana.

Leczenie niedrgawkowego stanu padaczkowego

- ✓ stan padaczkowy napadów częściowych złożonych – terapia jak stanu padaczkowego drgawkowego; u osób starszych należy unikać anestezji. Można stosować również leki doustne, podawane przez sondę żołądkową, np. CBZ, OXC, a w przypadkach lekoopornych TPM, LEV.
- ✓ stan padaczkowy napadów nieświadomości – terapia głównie podaniem diazepam dożylnie lub doodbytniczo, lorazepam lub VPA dożylnie.

Postępowanie w padaczce wieku podeszłego

- ✓ wprowadzenie leku celowanego na napady częściowe (najczęściej etiologia objawowa),
- ✓ ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i interakcji lekowych wskazana:
 - 1/ monoterapia,
 - 2/ powolne nasycanie lekiem,
 - 3/ stosowanie mniejszych dawek leków niż w innych grupach wiekowych,
- ✓ unikanie leków sedatywnych i upośledzających funkcje poznawcze.

Postępowanie u kobiet w ciąży chorych na padaczkę

- ✓ podawanie kwasu foliowego w dawce 5 mg/dobę przez 3 miesiące przed zajściem w ciążę i podczas całej ciąży,
- ✓ dążenie do monoterapii możliwie najmniejszą dawką leku; ewentualne zmniejszenie dawki leku przed planowaną ciążą w przypadku rzadkich napadów,
- ✓ stosowanie leków o przedłużonym działaniu lub podawanie kilka razy dziennie w celu unikania wysokich stężeń leków we krwi,
- ✓ monitorowanie stężenia leku w czasie ciąży (przed ciążą, na początku każdego trymestru, przed porodem, 8 tygodni po porodzie),
- ✓ diagnostyka prenatalna: oznaczenie α -fetoproteiny w 16. tygodniu ciąży; badanie ultrasonograficzne – w 1., 3. i 9. miesiącu ciąży.

UWAGA!

- nie powinno się zmieniać leku w czasie ciąży jedynie z powodu potencjalnych działań teratogennych,
- padaczka nie jest wskazaniem do rozwiązania ciąży cięciem cesarskim,
- karmienie piersią może być przeciwwskazane jedynie w przypadku przyjmowania leków działających sedatywnie: PB, PRM, CZP.

Leczenie inwazyjne padaczki

Stymulacja nerwu błędnego (Ryc. 1)

Wskazaniem do zabiegu jest padaczka lekooporna z napadami częściowymi.

Leczenie operacyjne (Ryc. 1 i 2)

Wskazanie: padaczka lekooporna z licznymi i/lub ciężkimi napadami, powodującymi znaczne upośledzenie funkcjonowania.

Rodzaje zabiegów:

1. **Całkowite** – w przypadku ustalenia lokalizacji ogniska padaczkowego (np. usunięcie guza, zmiany naczyniowej, dysplazji korowej czy uszkodzonego hipokampa w przypadku stwardnienia hipokampa):
 - lobektomia przedniej części płata skroniowego,
 - leżonektomia,
 - ogniskowa resekcja kory.
2. **Paliatywne** – w napadach uogólnionych lub przy braku lokalizacji ogniska:
 - kalozotomia,
 - mnogie nacięcia pod oponą miękką,
 - funkcjonalna hemisferektomia.