

## Kontrowersje w leczeniu chorych z padaczkami lekoopornymi

### Controversies in therapeutic management of epileptic patients with drug resistance

Barbara Chmielewska

Katedra i Klinika Neurologii, Katedra i Zakład Pielęgniarstwa Neurologicznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

**Słowa kluczowe:** padaczka, lekooporność, czynniki ryzyka, postępowanie

**Key words:** epilepsy, drug resistance, risk factors, management

Leki przeciwpadaczkowe (lpp) nowej generacji najwyżej o 10% powiększyły populację chorych z szansą na remisję padaczki. Mimo dostępności licznych leków i opracowania standardów terapii nadal 30% chorych nie może liczyć na ustąpienie choroby z powodu lekooporności. Niekontrolowana padaczka znacząco pogarsza jakość życia chorych, wpływając negatywnie na samopoczucie fizyczne, ryzyko urazów, dysfunkcje neuropsychiczne i gorsze perspektywy funkcjonowania społecznego. Toteż w badaniach klinicznych z ostatnich lat poświęcano więcej uwagi czynnikom sprzyjającym lekooporności, które w najwcześniejszym okresie trwania choroby pozwalają ocenić szanse na remisję w leczeniu zachowawczym. Ta grupa chorych szczególnie zasługuje na wykorzystanie szans tkwiących w farmakoterapii, jeśli jest prowadzona zgodnie ze współczesną wiedzą, a wobec niepowodzeń — na wczesne rozważenie możliwości leczenia inwazyjnego. Równocześnie trwają badania podstawowe nad biologicznymi mechanizmami lekooporności w padaczce i metodami terapii, które ograniczyłyby to niekorzystne zjawisko.

### Kliniczne czynniki prognostyczne lekooporności

Wiadomo, że szanse na remisję napadów padaczkowych kształtuje wiele czynników klinicznych, przede wszystkim rodzaj napadów lub zespół padaczkowy, nieprawidłowy status neurologiczny, w tym opóźnienie rozwoju, nieprawidłowy zapis EEG, etiologia, wysoka częstość napadów poprzedzających rozpoczęcie leczenia oraz reakcja na inicjujące terapie [1]. Lekooporność rzadziej dotyczy padaczek idiopatycznych z napadami uogólnionymi niż napadów częściowych i padaczek kryptogennych lub objawowych. W badaniach prospektywnych u 2200 chorych stwierdzono ustąpienie napadów: u 82% chorych z uogólnionymi padaczkami idiopatycznymi i odpowiednio tylko u 45% i 35% z padaczkami częściowymi kryptogennymi lub objawowymi [1]. Nowe metody diagnostyki neuroobrazowej potwierdziły wcześniejsze przekonanie, że większość klinicznych czynników rokowniczo niekorzystnych jest typowa dla padaczek kryptogennych lub objawowych o zlokalizowanym początku i wiąże się z obecnością uszkodzeń strukturalnych w OUN. Od dawna obserwowano większą częstość oporności na leczenie w padaczkach skroniowych niż pozaskroniowych. Na podstawie badań MRI stwierdzono, że głównym czynnikiem ryzyka lekooporności jest raczej rodzaj lezji, mianowicie stwardnienie hipokampa niż skroniowa lokalizacja uszkodzenia.

Oporność na leczenie obserwowano u 89% pacjentów ze stwardnieniem, u 76% z malformacjami kory płata skroniowego, aż u 97% przy współistnieniu obu lezji, a tylko u 65% chorych z innymi uszkodzeniami [1]. W badaniach zależności poszczególnych etiologicznych czynników uszkodzenia morfologicznego i oporności na leczenie w padaczce potwierdzono jej najczęstsze współwystępowanie ze stwardnieniem hipokampa (58%), malformacjami ukształtowania kory (46%), guzami (37%), udarem (33%) i wadami tętniczo-żylnymi (32%) [1]. Neuroobrazowanie stało się nie tylko niezbędne w diagnostyce, ale również pomocne w prognozowaniu skuteczności farmakoterapii. Powinno być stosowane powszechnie i jak najwcześniej po rozpoznaniu padaczki w celu zwiększenia szans na trafną diagnozę i uniknięcia zwłoki w wyborze metody terapii. Obecnie chorzy z niepowodzeniem w leczeniu przechodzą wiele prób stosowania kolejnych lpp, zazwyczaj bez znaczącej redukcji napadów. Niepowodzenie 2 kolejnych terapii w niewielkim stopniu zwiększa szanse na remisję, nawet gdy kolejne leki posiadają odmienne mechanizmy hamowania aktywności padaczkowej. Uważa się, że reakcja na początkowe leczenie należy do najważniejszych czynników prognostycznych lekooporności [2].

### Mechanizmy oporności na leki przeciwpadaczkowe

Podłoże biologiczne oporności na leczenie padaczki nie jest w pełni poznane. U większości chorych jest ona pierwotna — istnieje przed włączeniem jakiegokolwiek terapii. Część pacjentów z początkowo dobrą odpowiedzią na leczenie, przechodzi w fazę stałej oporności wskutek naturalnej progresji choroby, co dotyczy blisko połowy osób z padaczkami częściowymi w ciągu 5 lat trwania choroby. Istnieje też grupa stale leczonych pacjentów, u których występują wahania reaktywności, z okresami remisji i nawrotów aktywnej formy choroby [3]. Dwie wiodące hipotezy oporności uwzględniają zmiany zachodzące w miejscach docelowych działania lpp w OUN oraz nadmierną aktywność mechanizmów odpowiedzialnych za usuwanie ksenobiotyków z wrażliwych tkanek. Pierwsza z nich odnosi się do specyficznych mechanizmów działania lpp, czyli do zmian aktywności leku w warunkach zaburzenia struktury molekularnej i funkcjonowania zależnych od napięcia kanałów jonowych i/lub receptorów, które uczestniczą w regulacji pobudliwości neuronów lub też enzymów metabolicznych lub należących do systemów transportowania neuroprzebieżników, co może nastąpić w toku choroby. Wykazano, że karbamazepina ma obniżoną zdolność oddziaływania na kanały sodowe w neuronach hipokampa w modelach drgawek eksperymentalnych oraz u pacjentów z padaczką skroniową ze stwardnieniem hipokampa [3]. Przypuszczalnie u pacjentów z padaczką lekooporną dochodzi do zmian aktywności w obrębie podjednostek receptora GABA-A, podobnie jak w neuronach hipokampa w eksperymentalnej epileptogenezie u zwierząt. Fakt, że oporność na lpp u człowieka jest zazwyczaj wielolekowa, niezależnie od mechanizmów ich działania, sugeruje udział w tym zjawisku procesów mniej specyficznych. Glikoproteina-P (P-gp) należy do grupy, tak zwanych białek oporności wielolekowej. Obecna w śródbłonku włosniczek w barierze krew-mózg (bkm) ogranicza przechodzenie wielu substancji, w tym lpp do

mózgu. Wykazano wyraźną nadekspresję genu *ABCB1*, który koduje P-gp i zwiększoną zawartość P-gp oraz innych białek oporności wielolekowej w śródbłonku i w astrocytach w patologicznych skrawkach tkanki mózgu resekowanych od pacjentów z lekooporną padaczką częściową, głównie skroniową [2, 4]. W eksperymentach wykazano, że większość klasycznych lpp (fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, walproinian) i nowej generacji (lamotrygina, topiramata, okskarbazepina, gabapentyna), z wyjątkiem lewetiracetamu, posiadała powinowactwo do P-gp lub do innych białek transportowych występujących w bkm [4]. Zwiększona aktywność białek transportowych w bkm jest uważana za najważniejszy mechanizm odpowiedzialny za obniżenie stężeń lpp w obszarze epileptogennym. Jak wiadomo, białka o tej funkcji są obecne w wielu narządach; P-gp ogranicza między innymi przechodzenie leków z jelita do krwiobiegu, co może być dodatkowym czynnikiem zmniejszającym ich biodostępność. Opisano przypadki chorych lekoopornych, z nadekspresją genu dla P-gp, z subterapeutycznymi stężeniami we krwi fenytoiny i barbituranów pomimo wysokiego dawkowania. W toku są badania kliniczne stosowania leków selektywnie hamujących P-gp, między innymi werapamilu, w celu przeciwdziałania oporności na chemioterapeutyki. Ich pozytywne wyniki mogą otworzyć drogę obserwacjom nad podobną strategią łączenia inhibitorów P-gp z lpp w celu przeciwdziałania oporności.

### Reguły prowadzenia farmakoterapii i rzekoma lekooporność

Można zmniejszyć uciążliwość niedostatecznej skuteczności lpp, jeśli w praktyce lekarskiej zostaną zrewidowane błędne poglądy i przyzwyczajenia, niezgodne z aktualnymi obserwacjami naukowymi. „Czynnik lekarski” — nieprecyzyjne lub błędne rozpoznanie, niewłaściwy lek lub dawkowanie — to najczęstsze powody pozornej lekooporności, którą stosunkowo łatwiej można ograniczyć niż niepowodzenia w terapii po stronie pacjenta. Skuteczność leczenia zależy w znacznej mierze od dostosowania leku i dawek do potrzeb indywidualnego chorego [5]. Jednocześnie powszechnie uważa się, że tylko nieliczni chorzy mają szansę na remisję przy niskich dawkach lub subterapeutycznych stężeniach leku we krwi. Przedrejestracyjne badania kliniczne leków określają dawki skuteczne, ale nie ustalają optymalnego dawkowania. Tymczasem wartość skutecznej dawki może się znacznie wahać w zależności od czynników, takich jak wiek, waga, typ padaczki, towarzyszące choroby, stosowane inne leki i od wielu innych. Chorzy z padaczkami uogólnionymi toniczno-klonicznymi zazwyczaj wymagają niższych dawek lpp niż ci z padaczkami zlokalizowanymi. W badaniu 470 pacjentów leczonych *de novo* uzyskano remisję napadów u ponad 80%, stosując karbamazepinę w dawce nie wyższej niż 600 mg/d., a więc zalecanej przez większość lekarzy tylko na początku leczenia [5]. Ustalanie dawki na podstawie stężenia leku we krwi może być mylące. Wartości stężeń we krwi uważane za skuteczne pochodzą z obserwacji niedużych grup chorych, z określonymi formami padaczek i nie zawsze znajdują potwierdzenie w klinicznie zróżnicowanych, większych populacjach. W badaniach pacjentów niewy-

selekcjonowanych nawet 70% z nich osiągnęło kontrolę napadów po fenytoinie w stężeniach niższych od uznanego zakresu terapeutycznego [6]. Podobnie niepowodzenia wskutek za wysokiej dawki początkowej, zbyt szybkiego miareczkowania oraz wysokiego dawkowania podtrzymującego, co skutkuje nietolerancją, bywają błędnie uznawane za oporność na leczenie. Praktyka zwiększania dawki przy braku skuteczności jest słuszną. Jednak tylko nieliczni pacjenci wymagają dużych dawek. W badaniach klinicznych wykazano, że nie należy oczekiwać ograniczenia zjawiska lekooporności poprzez leczenie wszystkich chorych wysokimi dawkami lpp.

### Mechanizmy działania leków a efektywność leczenia

Wiedza o mechanizmach działania lpp pomaga przewidywać ich efektywność kliniczną. Leki przeciwpadaczkowe blokujące zależne od napięcia kanały sodowe oraz stymulujące przewodnictwo gabaergiczne wykazują skuteczność w napadach częściowych. Leki blokujące kanały wapniowe typu T są przydatne w napadach *absence* i wydaje się, że także w napadach mioklonicznych. Z kolei leki o selektywnym wpływie pobudzającym układ GABA, jak wigabatryna lub tiagabina, mogą wyzwać lub nasilać napady *absence* i miokloniczne [6]. Takie objawy niepożądane leczenia, jak zwiększenie masy ciała, senność i obniżenie nastroju, są częściej przypisywane lpp aktywującym układ GABA, z kolei zaburzenia zachowania towarzyszą leczeniu antagonistami receptorów NMDA. Uważa się, że kolejny lek zastosowany wskutek niepowodzeń wcześniejszego leczenia powinien mieć inny mechanizm działania. Podobnie za korzystniejsze uznaje się łączenie ze sobą leków o różnych mechanizmach działania [2]. Ta reguła dotyczy zwłaszcza leków blokujących kanały sodowe w połączeniu z nasilającymi aktywność GABA-ergiczną. Wprawdzie połączenie dwu leków GABA-ergicznych lub antyglutaminergicznych może zwiększyć skuteczność, jednak zwykle kosztem tolerancji leczenia. Natomiast jednoczesne stosowanie dwóch leków blokujących kanały sodowe nie podwyższa skuteczności. Te sugestie, wynikające z eksperymentów, potwierdzają również obserwacje kliniczne, mimo że mechanizmy działania większości lpp są wielokierunkowe. Jednoczesne stosowanie leków o tym samym kierunku oddziaływania na kanały sodowe, na przykład karbamazepiny z okskarbamazepiną lub lamotryginą wykazywało więcej działań toksycznych niż połączenia z lekami z innych grup. Walproinian i lamotrygina są przykładem wysoce skutecznej interakcji farmakodynamicznej leków o różnych mechanizmach działania [6].

### Uwagi końcowe

Obecnie lekarze dysponują lepszymi możliwościami terapeutycznymi niż kilkadziesiąt lat temu, mając większe armamentarium leków, w tym grupę lpp nowej generacji o bardzo dobrej tolerancji. Paradoksalnie, możliwości te pogłębiają konserwatywną postawę większości lekarzy próbowania kolejnych terapii u pacjentów, którzy już wkrótce po rozpoznaniu padaczki powinni być kierowani do terapii inwazyjnych. W tym miejscu można jedynie wspomnieć, że stymulacja nerwu błędnego wykazuje skuteczność podobną do lpp, jest bez-

pieczna, pozwala uniknąć interakcji i wielu uciążliwych działań niepożądanych lpp, jak idiosynkrazje, sedacja i zaburzenia poznawcze. Jako metoda inwazyjna jest wskazana dla osób po nieskutecznej farmakoterapii, jednak wskaźników całkowitych remisji nie oszacowano. Z kolei zabiegi resekcyjne w zlokalizowanych padaczkach skroniowych pozwalają uzyskać remisje napadów nawet u 70–90%, jakkolwiek w obserwacjach długoterminowych nawroty napadów dotyczą około 40% chorych. Ponieważ zazwyczaj reagują na lpp, uważa się, że resekcja może sprzyjać przekształceniu form padaczki lekoopornych w reaktywne. Możliwości tkwiące w leczeniu nefarmakologicznym zasługują na większe zainteresowanie i w Polsce znajdują warunki do ich szerszego stosowania.

#### Piśmiennictwo

1. Semah F., Rywlin P. Can we predict refractory epilepsy at the time of diagnosis? *Epileptic Disord.* 2005; 7 (supl. 1): S10–S13.
2. Kwan P., Brodie M.J. Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 224–235.
3. Schmidt D., Loscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiological and clinical mechanisms. *Epilepsia* 2005; 46: 858–877.
4. Loscher W., Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 21: 1313–1330.
5. Kwan P., Brodie M.J. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001; 42: 1255–1260.
6. Perucca E. Can drug resistance in epilepsy be minimized? Challenging commonly held beliefs. *Epileptic Disord.* 2005; 7 (supl. 1): S14–S21.

**Adres do korespondencji:** dr med. Barbara Chmielewska  
Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
Państwowy Szpital Kliniczny nr 4  
ul. Jaczewskiego 8, 20–954 Lublin  
tel.: 0 81 724 47 20 (sekretariat), faks: 0 81 742 56 83  
e-mail: chbasia@interia.pl