

Diagnostyka i leczenie padaczki u osób dorosłych — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego

Konrad Rejda¹, Rafał Rola², Maria Mazurkiewicz-Beldzińska³, Iwona Halczuk¹,
Barbara Błaszczuk⁴, Andrzej Rysz⁵, Danuta Ryglewicz⁶

¹Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Klinika Neurologii Wojskowego Instytutu Medycyny Lotniczej w Warszawie

³Klinika Neurologii Rozwojowej Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku

⁴Wydział Nauk Medycznych Wyższej Szkoły Ekonomii, Prawa i Nauk Medycznych w Kielcach

⁵Klinika Neurochirurgii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁶Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE

W ostatnich latach zmieniły się w Polsce zasady refundacji leków stosowanych w padaczce. Umożliwiają one wybór terapii zgodnie z regułami opracowanymi przez międzynarodowe grupy ekspertów. Skuteczne leczenie padaczki zależy od prawidłowego zdefiniowania typu napadów padaczkowych lub określonego zespołu padaczkowego. W artykule przedstawiono aktualne zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w leczeniu padaczki. Dokonano również adaptacji rekomendacji międzynarodowych do warunków systemu opieki medycznej w Polsce.

Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (1): 15–27

Słowa kluczowe: padaczka, leki przeciwpadaczkowe, rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne

Wprowadzenie

W ostatnich latach opublikowano szereg rekomendacji oraz standardów dotyczących diagnostyki i leczenia chorych z padaczką [1–5]. Mimo

różnic między przedstawionymi zaleceniami podstawowe zasady dotyczące stosowania leków przeciwpadaczkowych są dokładnie określone.

W Polsce na przestrzeni ostatnich 2 lat istotnie zmieniły się zasady refundacji leków przeciwpadaczkowych. Wprowadzone zmiany umożliwiają wybór terapii zgodnie z regułami opracowanymi przez międzynarodowe grupy ekspertów. Podstawowe znaczenie dla uzyskania pozytywnego efektu stosowanego leczenia ma prawidłowo przeprowadzona diagnostyka. Właściwe rozpoznanie typu napadów padaczkowych lub określonego zespołu padaczkowego warunkuje skuteczność terapii. Niestety, nadal u 20–30% chorych — mimo znacznego postępu farmakoterapii — nie występuje reakcja na leczenie, co jest określane jako lekooporność [6]. Dlatego ważne jest, aby pacjenci z padaczką lekooporną byli kierowani do specjalistycznych ośrodków w celu podjęcia diagnostyki, z uwzględnieniem wskazań do leczenia operacyjnego.

W niniejszym artykule przedstawiono aktualne zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia padaczki, zarówno na etapie wstępnym, jak i u osób z podejrzeniem padaczki lekoopornej. Dokonano również adaptacji rekomendacji międzynarodowych do warunków systemu opieki medycznej funkcjonującego w Polsce.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Konrad Rejda

Katedra i Klinika Neurologii

Uniwersytet Medyczny

ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

tel. 81 724 47 20, faks 81 724 45 40

e-mail: krejda@europa.com

Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (1): 15–27

Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k.

Copyright © 2016 Via Medica

Definicja i klasyfikacja padaczki — ogólne rekomendacje

W ostatnim czasie grupa robocza Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ILAE, *International League Against Epilepsy*) zaproponowała nową definicję padaczki, która uwzględnia postęp wiedzy dotyczący patogenezy napadów padaczkowych, jak również ryzyko ich nawrotów [7].

Do klasycznej definicji, opierającej się na stwierdzeniu przynajmniej 2 nieprovokowanych (lub odruchowych) epizodów napadowych występujących w odstępie czasowym ponad 24 godzin, dołączono dodatkowe kryteria:

- rozpoznanie zespołu padaczkowego (na podstawie obrazu klinicznego, encefalografii i innych badań pomocniczych);
- wystąpienie 1 napadu nieprovokowanego (lub odruchowego) oraz istniejące ryzyko nawrotu szacowane na przynajmniej 60% — co odpowiada ogólnemu wskaźnikowi ryzyka wystąpienia kolejnych napadów po 2 niesprovokowanych napadach podczas 10 lat obserwacji.

Stwierdzenie zmian patologicznych w mózgu korelujących z kliniczną manifestacją napadu i/lub nieprawidłowy zapis elektroencefalograficzny (EEG) o typowych zmianach dla padaczki ma istotne znaczenie dla rozpoznania choroby, ułatwiając równocześnie podjęcie właściwych decyzji terapeutycznych. Ważne jest, aby nie mylić czynników etiologicznych (udar, uraz, guz mózgu itp.) z czynnikami prowokującymi (zaburzenia metaboliczne czy elektrolitowe o charakterze przemijającym). Czasami jest to niezwykle trudne z racji wzajemnego nakładania się tych zjawisk. Podobnie istotne jest rozpoznanie przypadków padaczki odruchowej w odpowiedzi na bodziec prowokujący, jak na przykład fotostymulację czy dźwięk. Mimo że napady są prowokowane, to skłonność do wielokrotnej i powtarzalnej odpowiedzi na takie bodźce w postaci napadów padaczkowych spełnia koncepcyjne kryteria definicji padaczki. Za wyleczony można uznać zespół padaczkowy zależny od wieku u osób, które osiągnęły wiek poza określonym dla danego zespołu i są wolne od napadów przez ponad 10 lat, z co najmniej 5-letnim okresem nieprzyjmowania leków przeciwpadaczkowych.

Sekcja Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) rekomenduje stosowanie powyższej definicji w praktyce klinicznej.

Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy 2 kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie

doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów [8]. Ważne jest kryterium czasu trwania remisji napadów, gdyż — jak wiadomo — istnieje bardzo duża zmienność w częstości napadów pomiędzy pacjentami, jak również u tej samej osoby, co wynika z naturalnej zmienności przebiegu i aktywności padaczki. Zaproponowano 2 kryteria oceny dla minimalnego czasu remisji: czas 12 miesięcy lub 3-krotność odstępu międzynaopadowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia (co odpowiada 95-proc. przedziałowi ufności). W konkretnym przypadku, stosując obydwa kryteria, wybiera się dłuższy okres. Zjawisko lekooporności u indywidualnego chorego to proces dynamiczny, który może zmieniać się w czasie, w zależności od naturalnej ewolucji procesu chorobowego (np. zmian strukturalnych mózgu) lub też bliżej nieokreślonych mechanizmów związanych z przemianami farmakodynamicznymi leków przeciwpadaczkowych oraz czynników osobniczych i biologicznych [8, 9].

Sekcja Padaczki PTN rekomenduje stosowanie tej definicji w praktyce klinicznej w Polsce.

Specjalna Komisja ds. Klasyfikacji i Terminologii ILAE zaproponowała nowy podział etiologiczny padaczki obejmujący trzy kategorie: „genetyczne”, strukturalne/metaboliczne oraz przyczyny nieznanne [10]. Zapewne nie jest to ostateczne stanowisko ILAE, gdyż ten podział spotkał się z dość dużą krytyką wielu środowisk i, jak informują jego autorzy, będzie podlegał dalszym modyfikacjom. Podobnie nowa propozycja terminologii napadów padaczkowych — ogniskowe i uogólnione z opisową charakterystyką napadów ogniskowych — wywołała sporo kontrowersji, a porzucenie dawnych określeń, takich jak napady częściowe proste i złożone, nie zostało pozytywnie przyjęte przez wiele środowisk. Terminy te nadal używane są w powszechnej praktyce klinicznej. Ogólnie akceptowane jest podkreślenie wagi rozpoznawania zespołów padaczkowych o specyficznej charakterystyce elektroencefalograficznej i klinicznej (zespoły elektro-kliniczne), gdyż ułatwi to ustalenie rokowania oraz dobór odpowiedniej terapii.

Sekcja Padaczki PTN rekomenduje stosowanie tradycyjnej terminologii i klasyfikacji etiologicznej w praktyce klinicznej w Polsce w oczekiwaniu na ostateczną wersję propozycji ILAE. Rekomenduje się natomiast stosowanie nowej klasyfikacji zespołów padaczkowych (na podstawie badania EEG i obrazu klinicznego).

Postępowanie diagnostyczne

Rozpoznanie napadu padaczkowego i padaczki może być ustalone po zebraniu przez lekarza dokładnego wywiadu, łącznie z wywiadem od osoby, która była świadkiem zdarzenia. Wywiad powinien być zebrany starannie, z uwzględnieniem wszystkich faz rozwojowych pacjenta oraz ewentualnych uwarunkowań genetycznych [11]. Bardzo ważne jest również dążenie do jak najbardziej precyzyjnego określenia typów napadów padaczkowych oraz rozpoznania ewentualnego zespołu padaczkowego, co ma duże znaczenie rokownicze i warunkuje wybór dodatkowych badań diagnostycznych oraz zastosowanie właściwego leczenia. Zgodnie z dobrą praktyką kliniczną konieczne jest udokumentowanie obrazu klinicznego napadu, co obecnie, dzięki dostępnym urządzeniom elektronicznym (jak np. telefon komórkowy), jest znacznie łatwiejsze. Ponadto u każdego pacjenta należy wykonać badania podstawowe krwi, badanie elektrokardiograficzne (EKG) (standardowe i w razie potrzeby metodą Holtera), badanie EEG oraz badania neuroobrazowe. U chorego należy także przeprowadzić badanie psychologiczne, gdy istnieje podejrzenie napadów psychogennych.

Badania neuroobrazowe

Badania obrazowe wykrywają zmiany ogniskowe u 21–37% pacjentów z napadami padaczkowymi. Wykrycie takich zmian ma istotne znaczenie w dalszym postępowaniu, gdyż ich obecność może wiązać się z lekoopornością, co ewentualnie będzie wymagać kwalifikacji do leczenia operacyjnego.

Tomografia komputerowa

Badanie metodą tomografii komputerowej (TK) w trybie pilnym u chorych z padaczką powinno być wykonane, szczególnie w razie zagrożenia związanego z napadami padaczkowymi oraz przy istniejących przeciwwskazaniach do wykonania badania rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*), na przykład w przypadku obecności metalowych elementów w ciele pacjenta lub braku współpracy chorego z personelem. Zasadne byłoby rozważenie zastosowania takich rozwiązań technicznych, które umożliwiłyby bezpieczne wykonywanie badań MR u tej grupy pacjentów.

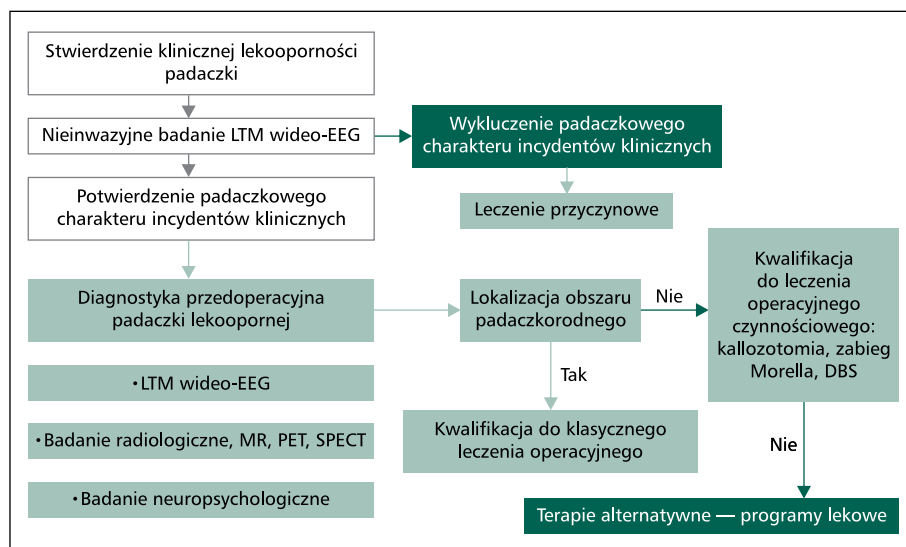
Rezonans magnetyczny

Obrazowanie techniką MR jest obecnie metodą z wyboru w diagnostyce padaczki. Wykonane według standardowego protokołu pozwala na

wykrywanie zmian ogniskowych (np. nowotwory, malformacje naczyniowe, dysplazje korowe), które zwykle nie są widoczne w badaniu TK. Badanie MR u pacjentów z padaczką lekooporną musi być przeprowadzone według specjalnych protokołów przez doświadczonego radiologa, który powinien zwrócić uwagę na ewentualne zmiany strukturalne mózgu mogące stanowić przyczynę choroby (np. stwardnienie przyśrodkowej części płata skroniowego). W celu wykluczenia zmian w MR, mogących mieć związek z padaczką, wskazane jest wykonywanie badań o największej rozdzielczości, z zastosowaniem aparatu o mocy 1,5–3,0 tesli lub więcej, z możliwością rekonstrukcji 3D. U chorych z określoną przyczyną padaczki (padaczka pourazowa, padaczka poudarowa) można wykonać badanie TK jako badanie kontrolne, a u pozostałych osób rekomenduje się wykonanie MR. Jeśli termin oczekiwania na badanie MR jest długi, należy wcześniej wykonać badanie TK z kontrastem. W sytuacjach nagłych, przy powtarzających się napadach padaczkowych, konieczne jest skierowanie pacjenta na oddział neurologiczny.

Badania elektroencefalograficzne

Elektroencefalografia (EEG) jest bardzo pomocna w diagnostyce i klasyfikowaniu napadów padaczkowych. Jak do tej pory jest to jedyna metoda obrazująca bioelektryczną czynność napadową mózgu. Należy jednak znać zakres i ograniczenia tej techniki. Niespecyficzne zmiany są często stwierdzane u osób w podeszłym wieku, chorych na migrenę, pacjentów z zaburzeniami psychicznymi stosujących neuroleptyki. Zmiany te nie mają istotnego znaczenia dla rozpoznania padaczki. Prawidłowy zapis EEG nie wyklucza jej rozpoznania. Pojedyncze, rutynowe badanie EEG może wykazać typowe wyładowania padaczkowe u 29–30% osób z padaczką; powtarzając kolejne badanie, można zwiększyć ich czułość do 69–77% [12]. Czułość badania jest wyższa, gdy wykonuje się je w krótkim czasie po napadzie lub gdy monitoruje się pacjenta w czasie snu oraz po deprywacji snu, co powinno być przeprowadzane w warunkach oddziału szpitalnego. Elektroencefalografia może pomóc w klasyfikowaniu typów napadów padaczkowych oraz zespołów padaczkowych, w szczególności gdy rejestruje się cechy nadmiernej wrażliwości na bodźce świetlne. Badanie to ma także wartość prognostyczną, na przykład gdy stwierdza się zapis nieprawidłowy z wyładowaniami padaczkokształtnymi u pacjentów,



Rycina 1. Schemat procesu diagnostycznego w padaczce lekoopornej; LTM (*long-term monitoring*) — monitorowanie długoterminowe; EEG — elektroencefalografia; MR (*magnetic resonance*) — rezonans magnetyczny; PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; SPECT (*single-photon emission computed tomography*) — tomografia emisyjna pojedynczego fotonu; DBS (*deep brain stimulation*) — głęboka stymulacja mózgu

którzy przebyli jeden napad padaczkowy. W tych przypadkach istnieje podwyższone ryzyko powtórnego napadu (*patrz* paragraf z omówieniem nowej definicji padaczki).

Monitorowanie wideo-EEG

W przypadku gdy standardowe postępowanie diagnostyczne nie daje pełnych podstaw do rozpoznania padaczki, kiedy istnieje podejrzenie napadów niepadaczkowych lub jest rozważana możliwość leczenia operacyjnego padaczki, należy skierować pacjenta do specjalistycznego ośrodka, w którym dostępna jest metoda długotrwałego monitorowania wideo-EEG. Konieczne jest wówczas wykonanie monitorowania z dodatkowym kanałem dla EKG.

Przedoperacyjna diagnostyka padaczki lekoopornej

Celem przedoperacyjnej diagnostyki padaczki jest określenie lokalizacji obszaru padaczkorodnego. W przypadku obecności zmian strukturalnych konieczne jest ustalenie związku między zmianami strukturalnymi stwierdzanymi w badaniu neuroobrazowym (np. stwardnienia hipokampa, dysplazja korowa czy łagodny guz mózgu) a lokalizacją obszaru padaczkorodnego, określonego w oparciu o kliniczną symptomatologię napadów i zapisy EEG. W diagnostyce przedoperacyjnej padaczki lekoopornej wykonuje się badania

elektrofizjologiczne (wideo-EEG), neuropsychologiczne oraz obrazowe (ryc. 1). Długoterminowe monitorowanie wideo-EEG jest standardem diagnostycznym przy padaczce lekoopornej i jednym z najważniejszych badań umożliwiających lokalizację obszaru padaczkorodnego.

Wyróżnia się trzy etapy monitorowania z wykorzystaniem wideo-EEG, które omówiono poniżej.

Etap I

Wideo-EEG jest długoterminowym badaniem nieinwazyjnym z zastosowaniem elektrod powierzchniowych. Niekiedy stosuje się dodatkowe, poza standardowymi, elektrody w celu lepszej lokalizacji ogniska padaczkorodnego. Aparatura wideo-EEG musi mieć przynajmniej 32 kanały zapisu EEG — im więcej, tym lepiej. Na przykład przy diagnostyce padaczki skroniowej warto zastosować elektrody w części przednio-podstawnej skroni (system 10–10), a niekiedy elektrody klinowe lub nosowo-gardłowe. Dodatkowe elektrody pozwalają na zarejestrowanie czynności napadowej, która nie ujawnia się przy zastosowaniu elektrod w powszechnie używanym systemie 10–20. Czepki z 34, 64 lub większą liczbą elektrod ułatwiają przygotowanie i wykonanie badania [13]. Celem wideo-EEG w I etapie jest zarejestrowanie wystarczającej dla potwierdzenia lokalizacji obszaru padaczkorodnego liczby monomorficznych elektrofizjologicznie i klinicznie napadów padaczkowych, wywodzących się

z określonej części mózgu [14]. Stwierdzenie, że napady wywodzą się z jednej, określonej okolicy, na przykład części przyśrodkowej płata skroniowego, jest niezbędne dla dalszego procesu kwalifikacyjnego. Jeżeli zapis EEG, obraz kliniczny (obserwowana w czasie wideo-EEG semiologia napadu) oraz badania neuroobrazowe potwierdzają lokalizację obszaru padaczkorodnego, to diagnostyka w większości przypadków może być na tym zakończona.

Badanie EEG międzynaapadowe

Zmiany międzynaapadowe (fale ostre, zespoły iglica–fala wolna) występujące w jednej okolicy sugerują lokalizację obszaru padaczkorodnego w tym rejonie mózgu. Brak wyładowań w okresie międzynaapadowym nie wyklucza jednak rozpoznania padaczki ogniskowej. Jedynie część pacjentów z padaczką ogniskową ma zmiany w EEG w trakcie rutynowego badania. Wartość badania międzynaapadowego EEG, jako jedyne badania neurofizjologicznego w diagnostyce przedoperacyjnej, jest niewielka. Obecnie jedynie na tej podstawie nie można podejmować decyzji o leczeniu operacyjnym padaczki [15].

Badania EEG w trakcie napadu padaczkowego

Zarejestrowanie w trakcie diagnostyki przedoperacyjnej napadu padaczkowego spontanicznego lub sprowokowanego deprywacją snu, częściową redukcją lub odstawieniem leków przeciwpadaczkowych ma na celu określenie w miarę dokładnej lokalizacji obszaru padaczkorodnego, stwierdzenie korelacji neurofizjologiczno-klinicznej i potwierdzenie, że za napady padaczkowe jest odpowiedzialne jedno ognisko. W razie wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości, niezgodności dotyczącej lateralizacji bądź lokalizacji ogniska (przyśrodkowa lub boczna część płata skroniowego) należy przejść do kolejnych etapów monitorowania.

Etap II

Jest to etap inwazyjnych badań wideo-EEG (wideo + iEEG) z zastosowaniem elektrod podtwardówkowych lub głębinowych/głębokich. Wskazania do iEEG można podzielić na trzy grupy [16]:

- lokalizacja i wielkość obszaru padaczkorodnego;
- umiejscowienie obszaru padaczkorodnego w odniesieniu do widocznej zmiany strukturalnej w badaniu MR (guz, naczyniak jamisty, ogniskowa dysplazja korowa);

- umiejscowienie obszaru padaczkorodnego w stosunku do prawdopodobnego obszaru elokwentnego.

Napady rejestrowane w nieinwazyjnym badaniu EEG mogą pochodzić z obu półkul, na przykład z płatów skroniowych. Przy braku zgodności wideo-EEG z innymi badaniami, w tym badaniami neuroobrazowymi, należy rozważyć wykonanie iEEG. Badania inwazyjne wykonuje się po uprzednim określeniu lokalizacji potencjalnego obszaru padaczkorodnego. Elektrody płytkowe, paskowe lub głębinowe rejestrują czynność z bardzo ograniczonego obszaru mózgowia — na przykład z obu hipokampów, obu płatów skroniowych albo czołowych lub jednego płata i co najwyżej z dużego obszaru półkul, ale nigdy z całej powierzchni kory. Dlatego błędne rozpoznanie miejsca generowania czynności napadowej w badaniach nieinwazyjnych, z ustawieniem elektrod poza obszarem padaczkorodnym, może skutkować niepowodzeniem późniejszego leczenia.

Padaczka skroniowa z przyśrodkowej części płata skroniowego nie wymaga badań inwazyjnych, w przeciwieństwie do innych postaci padaczki ogniskowej. Badania inwazyjne iEEG są konieczne w przypadku padaczki pozaskroniowej bez zmian strukturalnych w MR.

Etap III

Trzecim etapem jest śródoperacyjna elektrokortykografia (EKOg) bezpośrednio oceniająca obszar padaczkorodny w celu określenia zakresu operacji [17].

Badania neuroobrazowe w procesie kwalifikacji do operacyjnego leczenia padaczki

Dostępność aparatów MR o wysokiej rozdzielczości ($\geq 3T$) znacząco zwiększa rozpoznawalność zmian mogących być przyczyną padaczki lekoopornej. Wykazanie w badaniu MR zmian strukturalnych ośrodkowego układu nerwowego (OUN), które korelują z innymi wynikami badań diagnostycznych, istotnie zwiększa szansę skutecznego leczenia operacyjnego padaczki. Zastosowanie odpowiednich protokołów badania MR (m.in. badanie cienkich warstw kory mózgu w sekwencji gradient echo i T1 oraz specyficznych, pochylonych projekcji czołowych celowanych na hipokamp T2 oraz inwersji i powrotu [FLAIR, *fluid attenuated inversion recovery*]) znacząco zwiększa czułość badania pod kątem poszukiwań ognisk dysplazji korowych oraz stwardnienia hipokampa. Ta ostatnia patologia związana jest

z zanikiem hipokampa i jego hiperintensywnością w obrazach T2 i FLAIR.

Pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) znajduje zastosowanie w diagnostyce przedoperacyjnej w każdej postaci padaczki ogniskowej. Na przykład przy padaczce skroniowej, podobnie jak w innych postaciach padaczek ogniskowych, wykonuje się je w okresie międzynaпадowym. W niektórych rodzajach padaczki skroniowej, z ogniskiem w przyśrodkowej części płata skroniowego, w okresie międzynaпадowym obserwuje się hipometabolizm glukozy w tym obszarze. Badanie to jest szczególnie przydatne w razie wątpliwości w interpretacji wyników badania MR lub braku objawów radiologicznych stwardnienia hipokampa oraz w przypadkach różnicowania padaczki skroniowej z pozaskroniową.

Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) wykorzystuje zjawisko czynnościowego przekrwienia ogniska padaczkorodnego podczas napadu. Podany śródnapadowo lub tuż po napadzie znacznik generuje „zamrożony” obraz przekrwienia rejonu kory związanego z napadem padaczkowym. Porównanie zdjęć międzynaпадowych i śródnapadowych wraz z ich cyfrowym „odjęciem” i nałożeniem na obraz MR pozwala lepiej zidentyfikować ognisko padaczkorodne i zaplanować zabieg resekcyjny (SISCOM, *subtraction ictal SPECT coregistered to MRI*).

Badanie czynnościowe rezonansu magnetycznego (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*) może być wykorzystywane jako nieinwazyjna metoda mapowania rejonów elokwentnych kory związanych z ruchem, mową i czuciem. Może być również stosowana jako alternatywa dla testu Wady przy ocenie dominacji językowej i pamięci. Brak wystandaryzowanych protokołów wykonywania badań fMRI i trudności z ich interpretacją w kwestii oceny funkcji pamięci ograniczają jednak powszechne zastosowanie tej metody.

Test Wady

Test Wady (tj. dotętnicze podanie krótkodziałającego barbituranu — amobarbitalu, metohexitaluomidatu lub propofolu) pierwotnie wykorzystywano w celu określenia lateralizacji półkulowej dla mowy i przy ocenie pamięci (test Milner). W diagnostyce przedoperacyjnej padaczki oba testy są wykorzystywane zarówno w badaniu lateralizacji półkulowej, jak i funkcji pamięciowych — do oceny ryzyka ewentualnego deficytu po usunięciu na przykład struktur

przyśrodkowych płata skroniowego. Pacjenci z jednostronnym stwardnieniem hipokampa zwykle wykazują znaczną asymetrię funkcji pamięciowych. Prawidłowe wyniki testu Wady u pacjentów z uszkodzonym hipokampem dobrze rokują co do czynności pamięciowych po zabiegu operacyjnym. W przypadku podania amobarbitalu wyłączającego półkulę, której ma dotyczyć zabieg, substancja wywołuje problemy z zapamiętywaniem, zatem ryzyko wystąpienia pooperacyjnych deficytów pamięciowych jest duże [18].

Badanie neuropsychologiczne w przedoperacyjnej diagnostyce padaczki

Badanie neuropsychologiczne jest niezbędnym elementem kwalifikacji do leczenia operacyjnego padaczki. Ma ono dwa istotne aspekty kliniczne. Po pierwsze, badanie neuropsychologiczne powinno ocenić wyjściowy poziom czynności poznawczych pacjenta kwalifikowanego do zabiegu. Sam proces chorobowy oraz leki stosowane w padaczce mogą upośledzać funkcje poznawcze. Kolejnym elementem jest próba oceny ryzyka wystąpienia deficytów neuropsychologicznych, szczególnie zaburzeń pamięci werbalnej i przestrzennej, po resekcji płata skroniowego. Ocena stopnia lateralizacji wymienionych funkcji poznawczych, stopnia ich upośledzenia i możliwości ewentualnego ich przejęcia przez zdrową półkulę pomaga w planowaniu dalszego postępowania. Równie istotnym elementem oceny neuropsychologicznej jest określenie oczekiwań pacjenta wobec zabiegu neurochirurgicznego i ich konfrontacja z możliwymi wynikami leczenia lub ich brakiem w kontekście życia codziennego oraz sytuacji rodzinnej. Końcowym elementem procesu kwalifikacji powinno być wspólne konsylium i omówienie danego przypadku przez epileptologa, neurochirurga, radiologa i neuropsychologa. Określenie ryzyka możliwych powikłań i pooperacyjnych deficytów neuropsychologicznych jest niezbędne u każdego chorego. Informacje te powinny być mu przekazane w zrozumiałym sposób, optymalnie w trakcie wspólnej rozmowy z lekarzem.

Leczenie

Rozpoczęcie leczenia przeciwpadaczkowego musi być poprzedzone wnikliwą diagnostyką z określeniem symptomatologii napadów, jeśli to możliwe zespołu padaczkowego, i ustaleniem ich ewentualnej etiologii. Wybór leku przeciwpadacz-

kowego powinien być oparty na znajomości jego profilu farmakologicznego, mechanizmu działania oraz występowania potencjalnych objawów niepożądanych. Powinno się również uwzględnić cechy indywidualne pacjenta (płeć, wiek, styl życia oraz aktywność zawodową). Możliwe jest, że część dorosłych osób z nowo rozpoznaną padaczką odmówi przyjmowania leków. Należy ich wówczas poinformować o istniejących zagrożeniach oraz opisać taki fakt w dokumentacji medycznej. Istnieje generalny konsensus, aby rozpoczynać leczenie po zaistnieniu 2 spontanicznych (bez działania czynników prowokujących) napadów padaczkowych. Decyzja o podjęciu terapii po pierwszym w życiu nieprovokowanym napadzie padaczkowym może być podjęta wówczas, gdy spełnione są kryteria omówione w pierwszej części artykułu [7]. Celem farmakoterapii jest podwyższenie progu pobudliwości drgawkowej, którego obniżenie może być uwarunkowane zaburzeniami genetycznymi (patologie kanałów jonowych, zaburzenia przewodnictwa synaptycznego, występowanie zjawiska wypłukiwania leków przeciwpadaczkowych z ogniska padaczkorodnego). Działanie leków przeciwpadaczkowych jest oparte na różnych mechanizmach. Racjonalna farmakoterapia zakłada, że jeżeli po zastosowaniu leku o określonym mechanizmie nie widać pożądanego efektu terapeutycznego, to należy zastosować lek o odmiennym mechanizmie działania [19]. Leczenie nowo zdiagnozowanej padaczki rozpoczyna się podaniem jednego leku (monoterapia) we wzrastającej dawce, dochodzącej do dawki optymalnej, w okresie kilku dni lub tygodni — zależnie od jego właściwości farmakokinetycznych i działań niepożądanych. Obowiązuje w tym przypadku generalna zasada rozpoczynania od najmniejszych dawek i powolnego ich zwiększania (*start low and go slow*) do dawek tolerowanych i mieszczących się w zakresie sugerowanym w charakterystyce poszczególnych leków. W razie braku skuteczności pierwszej terapii należy podjąć próbę leczenia drugim lekiem, który może być stosowany również w monoterapii. Zamianę leku przeprowadza się, stopniowo zwiększając dawkę drugiego leku aż do dawki skutecznej, a następnie sukcesywnie wycofując pierwszy lek. Szybkość zamiany leków zależy od ich właściwości farmakokinetycznych, zwłaszcza okresu półtrwania. Brak skuteczności monoterapii prowadzonej 2 kolejnymi podstawowymi lekami uzasadnia wprowadzenie politerapii, tj. równoczesnego podawania więcej niż 1 leku, najlepiej 2, rzadko 3. Wiąże się to zazwyczaj ze zwiększonym

ryzykiem interakcji i działań niepożądanych. Istnieje ogólny konsensus, aby nie łączyć leków o identycznym mechanizmie działania, gdyż zwiększa to ryzyko skutków niepożądanych [20]. W szczególności dotyczy to leków blokujących kanały sodowe, do których zalicza się karbamazepinę (CBZ, *carbamazepine*), okskarbazepinę (OXC, *oxcarbazepine*), lamotryginę (LTG, *lamotrigine*) i fenobarbital (PHB, *phenobarbital*)

Istnieją rekomendacje dotyczące skuteczności poszczególnych leków w terapii konkretnych typów napadów padaczkowych, spośród których duże znaczenie opiniotwórcze mają te przygotowane przez *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [3] i ekspertów ILAE [2]. W Polsce podobne rekomendacje opracowało Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE) [5]. Specjaliści Ligi Przeciwpadaczkowej w oparciu o przegląd piśmiennictwa z okresu od lipca 2005 roku do marca 2012 roku przedstawili ocenę skuteczności stosowania leków przeciwpadaczkowych wprowadzanych do leczenia w monoterapii. Po przeprowadzeniu szczegółowej analizy danych w populacji osób dorosłych zaprezentowano następujące wnioski:

- w grupie chorych dorosłych z padaczką ogniskową potwierdzono skuteczność: CBZ, lewetiracetamu (LEV, *levetiracetam*), fenytoiny (PHT, *phenytoin*), zonisamid (ZNS, *zonisamide*) (poziom A), walproinian (VPA, *valproic acid*) (poziom B), gabapentyny (GBP, *gabapentin*), LTG, OXC, PHB, topiramatu (TPM, *topiramate*), wigabatryny (VGB, *vigabatrin*) (prawdopodobny poziom C) oraz klobazamu (CZM, *clobazam*) i prymidonu (PRM, *primidone*) (poziom D);
- w grupie chorych w wieku podeszłym z padaczką ogniskową wykazano skuteczność: GBP, LTG (poziom A), CBZ (poziom C), VPA i TPM (poziom D). Należy uwzględnić wpływ wybranych leków przeciwpadaczkowych na stabilizację nastroju, CBZ i VPA;
- w grupie dorosłych chorych z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi: CBZ, LTG, OXC, PHB, PHT, TPM, VPA (poziom C), GBP, LEV, VGB (poziom D);
- w grupie z młodzieńczą padaczką miokloniczną tylko TPM i VPA osiągnęły poziom D. Jednocześnie przedstawiono dane, że LTG może nasilać napady w młodzieńczej padaczce mioklonicznej (poziom F).

W rekomendacjach NICE [3] leki pogrupowano w 3 kategorie: leki I linii, leki sugerowane do terapii dodanej oraz leki III linii do rozważenia

Tabela 1. Rekomendacje *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) dotyczące skuteczności leków przeciwpadaczkowych w wybranych typach napadów (źródło [3])

Typ napadów padaczkowych	Leki I linii	Terapia skojarzona	Leki do rozważenia przy skierowaniu do ośrodka referencyjnego	Nie należy podawać
Uogólnione toniczno-kloniczne	Karbamazepina Lamotrygina Okskarbazepina Walproinian	Klobazam Lamotrygina Lewetiracetam Walproinian Topiramát		Jeżeli występują napady nieświadomości i miokloniczne: karbamazepina gabapentyna okskarbazepina fenytoina pregabalina tiagabina wigabatryna
Nieświadomości	Etosuksymid Lamotrygina Walproinian	Etosuksymid Lamotrygina Walproinian	Klobazam Klonazepam Lewetiracetam Topiramát Zonisamid	Karbamazepina Gabapentyna Okskarbazepina Fenytoina Pregabalina Tiagabina Wigabatryna
Miokloniczne	Lewetiracetam Walproinian Topiramát	Lewetiracetam Walproinian Topiramát	Klobazam Klonazepam Piracetam Zonisamid	Karbamazepina Gabapentyna Okskarbazepina Fenytoina Pregabalina Tiagabina Wigabatryna
Toniczne lub atoniczne	Walproinian	Lamotrygina	Rufinamid Topiramát	Karbamazepina Gabapentyna Okskarbazepina Pregabalina Tiagabina Wigabatryna
Ogniskowe	Karbamazepina Lamotrygina Lewetiracetam Okskarbazepina Walproinian	Karbamazepina Klobazam Gabapentyna Lamotrygina Lewetiracetam Okskarbazepina Walproinian Topiramát	Eslikarbazepina Lakozamid Fenobarbital Fenytoina Pregabalina Tiagabina Wigabatryna Zonisamid	

przy kierowaniu pacjenta do ośrodka referencyjnego. W tabeli 1 przedstawiono poszczególne leki rekomendowane w określonych typach napadów padaczkowych.

Należy pamiętać, że szereg leków może nasilać poszczególne typy napadów i konieczne jest uwzględnienie tego czynnika w przypadku napadów lekoopornych. Ilustruje to konieczność indywidualizacji sposobów leczenia. Ważne jest,

aby lekarz prowadzący dysponował szeroką gamą różnych opcji terapeutycznych w postępowaniu z tak złożonym zespołem chorobowym, jak padaczka.

Zgodnie z obowiązującymi w Polsce zasadami refundacji leków przeciwpadaczkowych leczenie chorych jest rozpoczynane od leków I linii, do których zalicza się: CBZ, LTG, VPA, LEV oraz etosuksymid (ETM, *ethosuximide*).

Sekcja Padaczki PTN rekomenduje włączenie do grupy leków I linii OXC ze wskazaniem do leczenia zespołów padaczkowych z napadami ogniskowymi (częściowe proste i częściowe złożone) oraz toniczno-klonicznych (ale z wyłączeniem współistniejących napadów nieświadomości i mioklonicznych).

Leki te mają różne mechanizmy działania, często złożone, a znajomość ich pomaga w doborze preparatu do terapii skojarzonej. Lek I linii, zgodnie z zasadami refundacji, należy stosować w pierwszej kolejności. Wskazane jest zastosowanie leków I linii w monoterapii, monoterapii alternatywnej lub politerapii. Brak pozytywnego efektu terapii 2 lekami o różnych mechanizmach działania jest podstawą do włączenia leku II linii, przeważnie w politerapii.

Do leków II linii zalicza się: TPM, GBP, PHB, VGB, PHT, tiagabinę (TGB, *tiagabine*) PRM oraz OXC. Przed włączeniem leków II linii należy ponownie dokładnie zebrać dane dotyczące semiologii napadów, wykonać badanie EEG, a w razie wątpliwości, czy obserwowane objawy nie mają charakteru napadów psychogennych — badanie wideo-EEG oraz badanie psychologiczne. W sytuacji gdy 2 kolejne próby politerapii z wykorzystaniem leków I i/lub II rzutu nie dają oczekiwanego efektu terapeutycznego, można rozważyć włączenie w politerapii leku III linii. Przed podjęciem decyzji należy przeprowadzić ponowną kompleksową ocenę stanu klinicznego chorego pod kątem ustalenia ewentualnych wskazań do leczenia operacyjnego lub wykluczenia innych etiologii będących przyczyną incydentów napadowych.

Do grupy leków III rzutu refundowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) zalicza się lakozamid (LCM, *lacosamide*) i retigabinę (RTG, *retigabine*). Dodatkowo w tej grupie należy rozważyć zastosowanie klonazepamu, CZM, ZNS (lek nierefundowany w Polsce) i rufinamidu (lek nierefundowany w Polsce). Należy zaznaczyć, że RTG jest przeznaczona dla pacjentów z ciężkimi zespołami padaczkowymi przy dużego stopnia lekooporności, jako terapia ratunkowa, gdyż jej szersze zastosowanie ograniczają poważne działania niepożądane. Szczegółowe rekomendacje dotyczące stosowania poszczególnych leków w terapii różnych typów napadów padaczkowych przedstawiono w tabeli 2. W razie braku skuteczności farmakoterapii konieczne jest rozważenie leczenia alternatywnego. Najważniejszym postępowaniem jest leczenie operacyjne, zgodnie z wy-

nikami badań dodatkowych opisanych powyżej. W przypadkach padaczki wieloogniskowej lub gdy nie udało się ustalić ogniska padaczkorodnego stosowane są metody alternatywne, takie jak stymulacja nerwu błędnego czy głęboka stymulacja mózgu. Szczegółowy opis rekomendacji w zakresie metod operacyjnych będzie tematem odrębnego opracowania.

Postępowanie u kobiet w ciąży chorych na padaczkę

Obecnie obowiązuje kompleksowy model opieki nad kobietą w okresie rozrodczym, potencjalną matką. Na model ten składa się wczesne objęcie opieką młodych kobiet chorujących na padaczkę, co pozwala na optymalizację leczenia przeciwpadaczkowego przed ciążą. Podstawowymi zasadami doboru i stosowania leków przeciwpadaczkowych u kobiet w ciąży są: weryfikacja rozpoznania, stosowanie optymalnie dobranej monoterapii z dobrym profilem bezpieczeństwa, w najmniejszej skutecznej dawce, z uwzględnieniem postaci *chrono* i *retard* w celu uniknięcia stężeń szczytowych. Decyzja o wyborze leczenia powinna być zindywidualizowana, z uwzględnieniem zachowania zasady równowagi pomiędzy skutecznością terapii mierzoną zmniejszeniem liczby napadów padaczkowych a tolerancją objawów niepożądanych, w tym teratogennych. Istotną nowością jest konieczność wyczerpującego poinformowania o działaniach niepożądanych, możliwości działań teratogennych i opóźnienia rozwoju u dziecka matki leczonej VPA w okresie ciąży. Jeśli istnieje konieczność stosowania tego leku u pacjentek w wieku rozrodczym, to niezbędne jest uzyskanie zgody na ten rodzaj leczenia. Kwas walproinowy powoduje bowiem stymulację podwzgórza, a w efekcie — wzrost apetytu, przyrost masy ciała, hiperinsulinemię, zahamowanie syntezy globulin wiążących hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*), co skutkuje wzrostem stężenia wolnego testosteronu we krwi. Ponadto bezpośrednio wpływa na czynność hormonalną jajników, prowadząc do hiperandrogenizmu, hamuje enzymy wątrobowe, upośledzając metabolizm androgenów, a w konsekwencji powoduje policystyczne zmiany w jajnikach. Opisane działania VPA mogą być przyczyną zaburzeń funkcji rozrodczych u kobiet. Ponadto VPA jest lekiem o największym udowodnionym potencjale teratogennym, zarówno w poli-, jak i w monoterapii. W przeprowadzonych badaniach u dzieci matek, które stosowały VPA w okresie ciąży, zauważono

Tabela 2. Rekomendacje Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) z uwzględnieniem charakterystyki produktu leczniczego oraz systemu refundacji w Polsce. Kolejność leków w poszczególnych grupach została przedstawiona w porządku alfabetycznym. Wybór leku zależy od doświadczenia lekarza oraz indywidualnego profilu pacjenta

Typ napadów padaczkowych	Leki I linii	Leki II linii	Leki III linii
Uogólnione toniczno-kloniczne	Fenytoina Karbamazepina ^{**} Lamotrygina Okskarbazepina ^{a*} Walproinian	Topiramát Lewetiracetam ^{***}	Fenobarbital Klobazam Klonazepam Prymidon
Nieświadomości	Etosuksymid Walproinian	Lewetiracetam Lamotrygina Topiramát	Klonazepam Klobazam Zonisamid*
Miokloniczne	Lewetiracetam ^{***} Walproinian	Topiramát	Klonazepam Klobazam Piracetam Zonisamid*
Toniczne lub atoniczne	Lamotrygina Walproinian	Lewetiracetam Topiramát	Rufinamid*
Ogniskowe	Fenytoina Karbamazepina Lamotrygina Lewetiracetam Okskarbazepina Walproinian	Gabapentyna Topiramát	Fenobarbital Klobazam Lakozamid Tiagabina Wigabatryna ^b Prymidon Pregabalina Retigabina ^b

^aNie podawać w przypadku współistnienia napadów nieświadomości i mioklonicznych; ^bkonieczne rozważenie relacji korzyści do ryzyka; *leki, które w Polsce nie są refundowane w tym wskazaniu lub są dostępne tylko w ramach importu docelowego; **gdy napad jest nieokreślony; ***w charakterystyce produktu leczniczego dopuszcza się stosowanie lewetiracetamu w terapii dodanej

niższy iloraz inteligencji, zwłaszcza inteligencji słownej, i gorszą pamięć w porównaniu z grupą kontrolną dzieci matek nieleczonych lub leczonych innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Na zmianę częstości napadów padaczkowych w czasie ciąży ma wpływ częste nieprzestrzeganie przez pacjentkę przepisanej terapii z powodu obawy przed niekorzystnym wpływem leków na płód oraz zmiana stężenia i okresu półtrwania leków przeciwpadaczkowych w surowicy krwi. W okresie ciąży następuje bowiem zmiana farmakokinetyki leków przeciwpadaczkowych. Skrócenie przejścia przez przewód pokarmowy, nudności i wymioty ciężarnych zmniejszają absorpcję leków. W okresie ciąży następuje przyspieszenie metabolizmu wątrobowego oraz zwiększenie objętości dystrybucji leku wskutek zwiększenia objętości osocza, ilości tkanki tłuszczowej czy płynu zewnątrzkomórkowego. Obniżenie stężenia albumin w surowicy krwi prowadzi do zmniejszenia w surowicy frakcji związanej leku, gdy tym-

czasem frakcja wolna leku pozostaje bez zmian, co zapewnia wystarczającą ochronę przed napadami drgawkowymi, pomimo spadku całkowitego stężenia leków przeciwpadaczkowych. Zwiększenie filtracji nerkowej wskutek zwiększonego rzutu serca czy zwiększenia przepływu krwi przez nerki przyspiesza eliminację leków wydalanych z moczem. Skutkiem tego jest, jak wykazały badania, konieczność zwiększenia dawek OXC i LTG z powodu pogorszenia kontroli napadów w czasie ciąży, wynikającej ze zmniejszenia stężenia leku w surowicy podczas ciąży (wpływ ciąży na wzrost metabolizmu leków i ich zwiększoną filtrację). Stężenie LTG może ulegać obniżeniu nawet o ponad 50%. Podobne obserwacje dotyczą także LEV.

Większość leków osiąga najniższe całkowite stężenia w okresie przedporodowym, wtedy także istnieje największe ryzyko wystąpienia stanu padaczkowego. Niekiedy może zaistnieć konieczność włączenia leczenia przeciwpadaczkowego w czasie ciąży lub gdy wzrasta częstotliwość napadów

— zwiększenia dawki lub dodania kolejnego leku. W tym okresie niezbędne jest oznaczanie stężenia leku przeciwpadaczkowego w surowicy krwi na początku każdego trymestru oraz w ostatnim miesiącu ciąży, natomiast w sytuacji braku kontroli napadów lub pojawienia się objawów niepożądanych oznaczenia należy wykonywać w zależności od potrzeby. Szczególnie istotne jest monitorowanie stężeń frakcji wolnej leków. Ryzyko występowania poważnych wad wrodzonych u płodu w populacji zdrowych kobiet wynosi 2–4%, natomiast w populacji kobiet stosujących leki przeciwpadaczkowe wzrasta, w zależności od stosowanego leku, średnio do 4–8%. W celu ustalenia stopnia ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych u płodu po określonych lekach przeciwpadaczkowych stworzono rejestry pacjentek poddawanych leczeniu. Jak pokazują obserwacje, równoczesne stosowanie kilku leków przeciwpadaczkowych zwiększa ryzyko wad płodowych. Jest to wynik interakcji metabolitów tych leków. Szczególnie wysoki odsetek wad dotyczy płodów matek stosujących w okresie ciąży politerapię, zwłaszcza jeżeli jednym z leków był VPA.

Eksperti z Amerykańskiej Akademii Neurologii (AAN, *American Academy of Neurology*) opracowali zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwpadaczkowych w okresie ciąży [21, 22]. Jeśli to możliwe, zaleca się unikania VPA i politerapii z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych w czasie pierwszego trymestru ciąży, aby zmniejszyć ryzyko poważnych wady wrodzonych (poziom B). Zaleca się unikanie VPA i politerapii z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych w czasie całej ciąży, aby zapobiec wystąpieniu zaburzeń funkcji poznawczych (poziom B). Jeśli jest to możliwe, należy unikać stosowania PHT i PHB, aby zapobiec wystąpieniu zaburzeń funkcji poznawczych (poziom C). Stratyfikacja ryzyka terapii lekami przeciwpadaczkowymi w okresie ciąży powinna uwzględnić prawdopodobne zwiększenie ryzyka niskiej wagi urodzeniowej (poziom B) oraz możliwe zwiększenie ryzyka obniżonej punktacji w skali Apgar (< 7), ocenianej w pierwszej minucie po urodzeniu (poziom C).

Jako profilaktykę wad cewy nerwowej zaleca się suplementację kwasem foliowym w dawce 5 mg/dobę. W celu zmniejszenia ryzyka krwotoków do jam ciała i mózgu noworodków podaje się ciężar-nym witaminę K w ciągu ostatnich 2 tygodni przed porodem. Rozpoznanie padaczki u kobiety w ciąży nie jest wskazaniem do operacyjnego zakończenia ciąży. O sposobie rozwiązania decydują warunki

i wskazania położnicze oraz stan neurologiczny pacjentki. W czasie przedłużającego się porodu powinno być utrzymane regularne leczenie przeciwpadaczkowe, a gdy występują napady padaczkowe podczas porodu, postępowaniem z wyboru jest parenteralne podawanie benzodiazepin (BZD, *benzodiazepines*) PHT lub VPA. Wszystkie leki przeciwpadaczkowe przechodzą przez łożysko oraz przenikają do gruczołu sutkowego i są wydzielane z mlekiem matki. Nie jest to jednak przeciwwskazaniem do karmienia piersią, z wyjątkiem sytuacji stosowania wysokich dawek PHB, PRM czy BZD, co może być przyczyną nadmiernej sedacji lub osłabienia odruchu ssania u noworodka. W okresie połogu istnieje szczególna konieczność monitorowania stężenia leków przeciwpadaczkowych przez 8–10 tygodni, z ewentualną weryfikacją ich dawki, w celu uniknięcia efektu toksycznego w następstwie stopniowego wzrostu stężenia do fazy *plateau*. Po tym okresie następuje zwykle spadek stężenia leków do wartości wyjściowych. Lamotrygina osiąga najwyższy poziom po 2–3 tygodniach po porodzie, co wymaga wcześniejszej ewentualnej weryfikacji stosowanej dawki.

Sekcja Padaczki PTN rekomenduje powyższe zalecenia do stosowania w praktyce klinicznej w Polsce.

Leczenie padaczki a antykoncepcja

Szacuje się, że 17% kobiet w wieku rozrodczym leczonych z powodu padaczki stosuje doustne środki antykoncepcyjne [23]. Prawidłowo stosowana doustna antykoncepcja jest nieskuteczna u 1% kobiet zdrowych, natomiast u kobiet stosujących leki przeciwpadaczkowe odsetek ten sięga 3–6% [24]. Skuteczność doustnej antykoncepcji jest zależna od rodzaju stosowanych leków przeciwpadaczkowych oraz preparatów hormonalnych, ponieważ równoczesne używanie tych środków może powodować interakcje, których konsekwencją może być nieplanowana ciąża lub pojawienie się napadów padaczkowych (niewystarczająca kontrola napadów).

U kobiet stosujących leki przeciwpadaczkowe, takie jak CBZ, felbamat (FBM, *felbamat*), OXC, LTG, PB, PHT, PRM, TPM (w dawce > 200 mg/d.), które indukują enzymy wątrobowe, doustna antykoncepcja może okazać się nieskuteczna. W tym przypadku, po poinformowaniu kobiety o ryzyku i korzyściach takiej metody antykoncepcji, zalecane jest stosowanie wyższych dawek estrogenu ($\geq 50 \mu\text{g/d.}$ etynyloestradolu;

Tabela 3. Interakcje między antykoncepcją hormonalną a lekami przeciwpadaczkowymi (LPP)

Lek	Leki przeciwpadaczkowe, których stężenie mogą obniżyć doustne środki antykoncepcyjne	Możliwość obniżenia stężenia etynyloestradolu przez LPP	Możliwość obniżenia stężenia progestagenu przez LPP
Karbamazepina	bd	Tak	Tak
Eslikarbamazepina	bd	Tak	Tak
Felbamat	bd	Tak	Tak
Gabapentyna	bd	Nie	Nie
Lakozamid	Nie	Nie	Nie
Lamotrygina	Tak	Nie	Tak
Lewetiracetam	Nie	Nie	Nie
Okskarbazepina	bd	Tak	Tak
Perampanel	bd	Nie	Tak ^a
Fenobarbital	bd	Tak	Tak
Fenytoina	bd	Tak	Tak
Pregabalina	bd	bd	bd
Retigabina	Nie	Nie	Nie
Rufinamid	Nie	Tak	Tak
Stiripentol	bd	bd	bd
Topiramát	bd	Tak*	Nie
Walproinian	Tak	Nie	Nie
Zonisamid	Nie	Nie	Nie

*Zależnie od dawki; bd — brak danych

jeśli w tym czasie zdarzy się krwawienie, to należy zwiększyć dawkę do 75 lub 100 $\mu\text{g/d}$. i rozważyć podanie kolejno 3 opakowań tabletek bez przerwy [„trójcykl”]). Stosowanie doustnej antykoncepcji zawierającej jedynie progesteron u kobiet stosujących leki indukujące enzymy wątrobowe jest prawdopodobnie nieskuteczne. Natomiast wydają się działać zastrzyki medroksyprogesteronu. Wszczepianie lewonorgestrelu jest przeciwwskazane. Kobiety przyjmujące leki przeciwpadaczkowe, które nie indukują enzymów wątrobowych (VPA, BZD, VGB, GBP, TGB, LEV, pregabalina), mogą stosować wszystkie metody antykoncepcji, ponieważ leki te nie zmniejszają skuteczności antykoncepcji [25–27]. U kobiet chorujących na padaczkę i przyjmujących leki przeciwpadaczkowe nie ma przeciwwskazań do stosowania metod niehormonalnych, na przykład spirali *Mirena*[®]. Preparat *Depo-Provera*[®] nie wykazuje interakcji z lekami indukującymi enzymy wątrobowe. Jeśli jest to konieczne, mogą być stosowane pigułki po stosunku, lecz w przypadku kobiet przyjmujących leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy wątrobowe konieczne jest użycie wyższych dawek leku [26]. Należy również zwrócić uwagę na możliwość wpływu doustnej antykoncepcji na stężenie leków przeciwpadaczkowych, na przykład stężenie LTG

w surowicy krwi jest obniżane przez doustne środki antykoncepcyjne. W tabeli 3 przedstawiono interakcje leków przeciwpadaczkowych i doustnych środków antykoncepcyjnych.

PIŚMIENNICTWO

- Boon P, Engelborghs S, Hauman H. i wsp. Recommendations for the treatment of epilepsy in adult patients in general practice in Belgium: an update. *Acta Neurol. Belg.* 2012; 112: 119–131.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B. i wsp. ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54: 551–563.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care 2015. Dostępne na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>. Data dostępu: 11.03.2016.
- Krumholz A., Wiebe S., Gronseth G.S. i wsp. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2015; 84: 1705–1713.
- Jędrzejczak J., Majkowska-Zwolińska B., Ryglewicz D. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczące leczenia napadów padaczkowych u dorosłych. *J. Epileptol.* 2014; 22 (supl. 2).
- Kwan P, Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 314–319.
- Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. i wsp. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475–482.
- Kwan P, Arzimanoglou A., Berg A.T., Brodie M.J. i wsp. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069–1077.
- Kwan P, Brodie M.J. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet Neurol.* 2010; 9: 27–29.
- Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J. i wsp. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676–685.

11. Rejda K. Współczesne algorytmy diagnostyczne i standardy terapeutyczne w noworozpoznanej padaczce u dorosłych. *Pol. Przegl. Neurol.* 2010; 6: 1–6.
12. Gregory R.P., Oates T., Merry R.T. Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1993; 86: 75–77.
13. Reilly E. Nosopharyngeal, sphenoidal, and other electrodes. W: Niedermeyer E., Lopes da Silva F. (red.). *Electroencephalography*. Fifth edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005: 725–732.
14. Baumgartner C., Brazdil M., Binnie C. Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery European standards. *Eur. J. Neurol.* 1999; 7: 119–122.
15. Lim S.H., So N.K., Luders H. i wsp. Etiologic factor for unitemporal vs bitemporal epileptiform discharges. *Arch. Neurol.* 1991; 48: 1225–1228.
16. Hammer H.M., Morris H.H. Indication for invasive video Electroencephalographic monitoring. W: Luders H., Comair Y. (red.). *Epilepsy surgery*. Second edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001: 559–566.
17. Burkholder D.B., Sulc V., Hoffman E.M. Interictal electroencephalography and intraoperative electrocorticography in magnetic resonance negative temporal epilepsy surgery. *JAMA Neurol.* 2014; 71: 702–709.
18. Matheren G.W., Beninsing L., Nehlig A. From the Editors: Epilepsia's survey on the necessity of the Wada test and intracranial electrodes for cortical mapping. *Epilepsia* 2014; 55: 1887–1889.
19. Lasoń W., Chlebicka M., Rejda K. Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug action. *Pharmacol. Rep.* 2013; 65: 787–801.
20. Szyndler J., Ryglewicz D. Interakcje leków przeciwpadaczkowych. *Pol. Przegl. Neurol.* 2005; 1: 71–75.
21. Harden C.L., Meador K.J., Pennell P.B. i wsp. American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy — focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73: 133–141.
22. Harden C.L., Pennell P.B., Koppel B.S. American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73: 142–149.
23. Jazwińska-Tarnawska E. Interakcje leków przeciwpadaczkowych. *Pol. Przegl. Neurol.* 2010; 6: 141–150.
24. Reimers A., Brodtkorb E., Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure* 2015; 28: 66–70.
25. Johnston C.A., Crawford P.M. Anti-epileptic drugs and hormonal treatments. *Curr. Treat Options Neurol.* 2014; 16: 288.
26. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46 (supl. 9): 117–124.
27. Williams D. Antiepileptic drugs and contraception. *US Pharm.* 2014; 39: 39–42.