

Aktualne rekomendacje w leczeniu padaczki i zespołów padaczkowych u dzieci i młodzieży

Current recommendations in the treatment of epilepsy and epileptic syndromes in children and adolescents

Sergiusz Józwiak, Katarzyna Kotulska

Klinika Neurologii i Epileptologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

STRESZCZENIE

Autorzy przedstawiają obowiązujące rekomendacje dotyczące leczenia padaczki i zespołów padaczkowych u dzieci, wydane przez uznane gremia specjalistów: Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową (ILAE), Amerykańską Akademię Neurologii (AAN), Brytyjski Narodowy Instytut Doskonalenia Klinicznego (NICE). Omawiają zasady jakimi kierowały się te instytucje wydając swoje rekomendacje. Autorzy zwracają uwagę na fakt, że wysokie wymagania, jakie postawiły sobie te instytucje wydając rekomendacje, sprawiły że w wielu padaczkach i zespołach padaczkowych instytucje te nie były w stanie zarekomendować żadnego leku. W tej sytuacji powstała luka w rekomendacjach u dzieci znakomicie uzupełniają opinie grup europejskich i amerykańskich (European and American expert opinion) epileptologów-praktyków, oparte na własnym doświadczeniu klinicznym.

Słowa kluczowe: padaczka dziecięca, zespoły padaczkowe, rekomendacje.

ABSTRACT

In the presented paper are discussed the current treatment guidelines in epilepsy and epileptic syndromes in children given by prestigious groups of experts such as International League Against Epilepsy (ILAE), American Academy of Neurology (AAN) and British National Institute of Clinical Excellence (NICE). The authors explain the mechanisms of guidelines recognition. They stress that the high standards set by these institutions led to the situation that in many epilepsies and epileptic syndromes they were not able to recommend any medication. This lack of the recommendations in children is successfully covered by guidelines of European and American groups of practitioners-epileptologists (European and American expert opinion) given on the basis of their clinical experience.

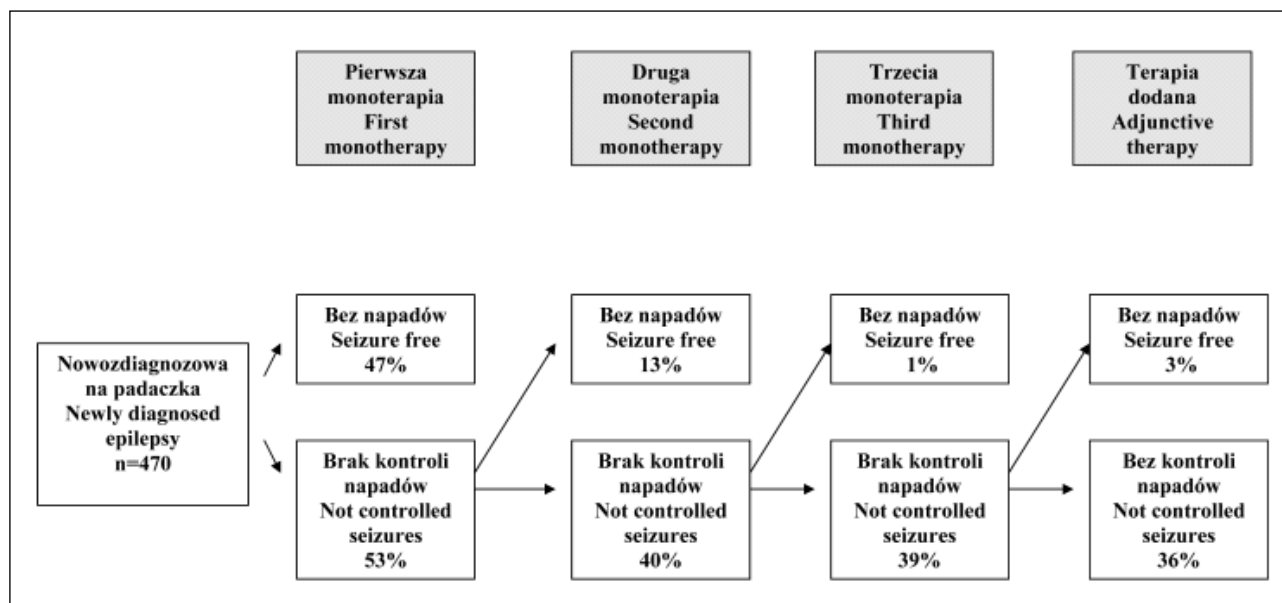
Key words: childhood epilepsy, epileptic syndromes, recommendations.

Padaczka należy do najczęstszych schorzeń neurologicznych, zwłaszcza w wieku dziecięcym. Pomimo znacznego postępu, do jakiego doszło w ostatnich 20 latach, objawiającego się pojawieniem się dużej liczby nowych leków przeciwpadaczkowych, nadal u około 25% dzieci napady padaczkowe nie udaje się opanować jednym lekiem i dochodzi do rozwoju padaczki lekoopornej. Jak poważny jest to problem u dzieci może świadczyć fakt, że w zestawieniu wszystkich zespołów padaczkowych uszeregowanych w kolejności od najłżejszych do najcięższych te ostatnie obejmowały wyłącznie trzy zespoły wieku dziecięcego: ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt, wczesną niemowlęcą encefalopatię padaczkową Ohtahary oraz zespół Lennox-Gastauta [1].

Właśnie u dzieci padaczka ma kolosalny wpływ na dalszy rozwój intelektualny, czego nie obserwuje się u osób dorosłych, a co z kolei decyduje o możliwościach samodzielnego życia społecznego, już jako osoby dorosłej. Z tego względu właściwe, skuteczne leczenie padaczki jest u dzieci niezwykle ważne. Jak wynika z badań Kwana i

Brodiego z 2000 r. [2], obejmujących dorosłych i dzieci, pierwsza monoterapia opanowuje napady jedynie u 47% chorych, druga monoterapia u kolejnych 13%, zaś trzecia tylko u jednego procenta badanych (ryc.1). Utrzymujący się wysoki odsetek chorych z padaczką lekooporną świadczy o trudnościach ze skutecznym leczeniem padaczki i uzasadnia potrzebę istnienia rekomendacji w tym zakresie pomimo licznej grupy dostępnych leków przeciwpadaczkowych [3-6].

Tematem niniejszej pracy jest przegląd rekomendacji leczenia napadów lub zespołów padaczkowych wydanych w ostatnich latach przez uznane gremia eksperckie. Do takich rekomendacji należy zaliczyć: rekomendacje Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ILAE Treatment Guidelines, 2006) [7], Amerykańskiej Akademii Neurologii (AAN, 2004) [8-9], Brytyjskiego Narodowego Instytutu Doskonalenia Klinicznego (National Institute for Clinical Excellence, 2004) [10], Amerykańskiej Grupy Eksperckiej (2005) [11], Europejskiej Grupy Eksperckiej (2007) [12].



Ryc. 1. Skuteczność leczenia padaczki w prospektywnych badaniach wg Kwana i Brodiego [2]. *Effectiveness of antiepileptic treatment in prospective studies of Kwan and Brodie [2].*

REKOMENDACJE ILAE

Rekomendacje ILAE opublikowane w roku 2006 dotyczą rekomendacji leków przeciwpadaczkowych w padaczce nowo rozpoznanej lub dotychczas nieleczonej. Opracowane one zostały na podstawie przeglądu całego piśmiennictwa dotyczącego badań leków z lat 1940- 2005. Analizą objęto 50 randomizowanych badań klinicznych i 7 metaanaliz, Wszystkie badania leków i obserwacje kliniczne podzielono na 4 kategorie dowodów ze względu na skuteczność leków (tabela I). Klasę I stanowiły podwójnie ślepe, randomizowane badania kliniczne trwające co najmniej 48 tygodni w których dostępne są wyniki oceny skuteczności leczenia (jako uwolnienia od napadów) po pół roku, oraz wskaźnik retencji pacjentów (*retention rate*), określający odsetek chorych pozostających na leku po roku od początku badania. Klasa II odznaczała się krótszym okresem obserwacji (24-47 tygodni). Badania klasy III obejmowały inne podwójnie ślepe, randomizowane badania, badania otwarte, zaś klasa IV – opinie eksperckie i doniesienia kazuistyczne.

W ten sposób sklasyfikowane badania kliniczne posłużyły do wypracowania odpowiednich rekomendacji – od A do F (tabela II). Najwyższa rekomendacja (A – lek z udowodnioną skutecznością w pierwszorazowej monoterapii) jest przyznawana w sytuacji gdy skuteczność i bezpieczeństwo leku potwierdza przynajmniej jedno badanie klasy I lub dwa badania klasy II. Rekomendacja B (lek prawdopodobnie skuteczny w pierwszorazowej monoterapii) dotyczy leków, w których przypadku istnieje przynajmniej jedno badanie randomizowane lub metaanaliza klasy II. Rekomendacja C (lek prawdopodobnie skuteczny w pierwszorazowej monoterapii) wymaga posiadania dwu badań klasy III lub badań otwartych, zaś rekomendacja D (lek potencjalnie skuteczny w pierwszorazowej monoterapii) jednego takiego badania. Rekomendacje E dotyczą leków, w których przypadku nie ma żadnych badań randomizowanych, a tylko badania klasy IV, zaś rekomendacja

F w zasadzie świadczy o tym że lek nie jest skuteczny lub istnieje ryzyko częstszych napadów po jego zastosowaniu.

W swoich rekomendacjach dotyczących monoterapii w nowo rozpoznanej padaczce uwzględniono tylko niektóre padaczki lub zespoły padaczkowe u dzieci, takie jak padaczkę o ogniskowym początku, padaczkę z napadami toniczno-klonicznymi o uogólnionym początku, napady nieświadomości, padaczkę Rolanda, młodzieńczą padaczkę miokloniczną.

Rekomendacje ILAE w padaczce dziecięcej o ogniskowym początku. Wzięto pod uwagę 25 randomizowanych badań klinicznych i jedną metaanalizę. W tej grupie tylko jedno badanie spełniło kryterium klasy I, żadne kryterium klasy II i 17 badań – kryteria klasy III.

W jedynym badaniu spełniającym kryterium badania klasy I porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia okskarbazepiną i fenytoiną napadów o ogniskowym początku u dzieci [13]. Podstawą oceny był wskaźnik retencji pacjentów na leku (*retention rate*) odwrotnie proporcjonalny do liczby chorych, którzy zmienili leczenie wskutek objawów niepożądanych lub nieskuteczności leku. Innych pięć leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, klobazam, klonazepam, topiramata oraz kwas walproinowy) było przedmiotem randomizowanych badań klasy III, zaś fenobarbital pięciu badań otwartych. Ostatecznie rekomendację ILAE klasy A (najwyższą) w nowo rozpoznanej padaczce o ogniskowym początku u dzieci otrzymała wyłącznie okskarbazepina, a pięć innych leków (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, topiramata, kwas walproinowy) otrzymało rekomendację klasy C.

Rekomendacje ILAE w padaczce dziecięcej z napadami toniczno-klonicznymi o uogólnionym początku. Ogółem dysponowano 20 randomizowanymi badaniami i żadną metaanalizą. Nie było badań zakwalifikowanych jako badania klasy I lub II. W tej sytuacji ILAE nie dała mocnych rekomendacji A lub B żadnemu leкови. Pięć

Tab. I. Kategorie „dowodów” skuteczności leku (wg ILAE)[7]. *Categories of “evidence” of drug effectiveness (according to ILAE) [7].*

Cztery kategorie “dowodów” skuteczności leku (wg ILAE) Four categories of evidence of drug effectiveness (according to ILAE)	
Dowód klasy I <i>Class I evidence</i>	podwójnie ślepe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, trwające co najmniej 48 tygodni, z oceną skuteczności co najmniej po 24 tygodniach, wyniki oceniane z mocą statystyczną > 80% <i>double-blind, randomized, placebo controlled, lasting at least 48 weeks, with effectiveness assessment at least after 24 weeks, assessment with statistical power > 80%</i>
Dowód klasy II <i>Class II evidence</i>	podwójnie ślepe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, trwające co najmniej 48 tygodni, z oceną skuteczności nie przekraczającą 24 tygodni, wyniki oceniane z mocą statystyczną < 80% <i>double blind, randomized, placebo controlled, lasting at least 48 weeks, with effectiveness assessment after not more than 24 weeks, assessment with statistical power < 80%</i>
Dowód klasy III <i>Class III evidence</i>	inne podwójnie ślepe, randomizowane, kontrolowane badania i otwarte badania kliniczne <i>another double blind, randomized, placebo controlled and open clinical trial</i>
Dowód klasy IV <i>Class IV evidence</i>	opisy kazuistyczne, opinie ekspertów <i>casuistic reports, expert opinions</i>

Tab. II. Poziomy rekomendacji według ILAE [7]. *Levels of recommendation according to ILAE [7].*

Kryteria przyznania rekomendacji według ILAE.* Criteria of recommendation levels recognition according to ILAE *	
Poziom A <i>Level A</i>	Jedno badanie klasy I lub co najmniej 2 badania klasy II <i>One trial of class I or at least 2 trials of class II</i>
Poziom B <i>Level B</i>	Jedno badanie klasy II lub co najmniej 3 badania klasy III <i>One trial of class II and at least 3 trials of class III</i>
Poziom C <i>Level C</i>	Dwa badania klasy III <i>Two trials of class III</i>
Poziom D <i>Level D</i>	Badanie klasy III lub IV lub opinia ekspercka <i>One study of class III or IV or expert opinion</i>
Poziom E <i>Level E</i>	Brak randomizowanych badań klinicznych <i>Lack of randomized clinical trials</i>
Poziom F <i>Level F</i>	Udowodniona nieskuteczność lub zwiększenie częstości napadów na leku <i>Confirmed ineffectiveness or higher frequency of seizures while on the drug.</i>

*pozytywna rekomendacja dotyczy tylko poziomów A,B,C.

**positive recommendation is given only when levels A,B,C*

leków (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, topirammat i kwas walproinowy) uzyskało rekomendację klasy C.

Rekomendacje ILAE w napadach nieświadomości u dzieci. Wzięto pod uwagę sześć randomizowanych badań klinicznych i jedną metaanalizę. Żadne z tych badań nie spełniało kryteriów dowodu klasy I lub II. Zdaniem komisji oceniającej badania te miały zbyt krótki czas obserwacji skuteczności i bezpieczeństwa. Ostatecznie wydano rekomendację C dla trzech leków: etosuksymidu, kwasu walproinowego oraz lamotryginy.

Rekomendacje ILAE w łagodnej padaczce dziecięcej z iglicami w okolicy środkowo-skroniowej (padaczce Rolanda). Ogółem dysponowano do analizy trzema badaniami randomizowanymi, ale tylko dwa spełniały kryteria dowodów klasy III. Nie dysponowano żadnymi dowodami klasy I lub II. Rekomendację klasy C w nowo rozpoznanej padaczce rolandycznej uzyskały tylko kwas walproinowy oraz karbamazepina. W rekomendacjach podkreślono jednak, że istnieją dowody klasy IV świadczące o tym, że

nie wszyscy chorzy z tym typem padaczki wymagają farmakoterapii.

Rekomendacje ILAE w młodzieńczej padaczce mioklonicznej. Brano pod uwagę dwa randomizowane badania, które jednak nie uznano jako dowody klasy I, II, lub III ze względu na brak oceny skuteczności leczenia jako podstawowej zmiennej. W tej sytuacji rozważono jedynie dowody klasy IV, które świadczyły o możliwej skuteczności karbamazepiny, lewetyracetamu, lamotryginy, topiramatu, kwasu walproinowego oraz zonisamidu. Ostatecznie jednak uznano, że są to dowody zbyt słabe, by wydać rekomendację. Żaden z leków nie uzyskał rekomendacji.

Rekomendacje ILAE w napadach i zespołach padaczkowych u dzieci przedstawiono tabeli III.

REKOMENDACJE AMERYKAŃSKIEJ AKADEMII NEUROLOGII (AAN)

Zostały one zawarte w dwóch publikacjach w *Neurology* z 2004 roku [8,9]. Autorami rekomendacji jest 24 neurologów, neurologów dziecięcych, epileptologów, farmakologów,

Tab. III. Rekomendacje ILAE do rozpoczęcia leczenia w nowo rozpoznanej padaczce u dzieci [7]. *ILAE recommendations for first line treatment in newly diagnosed epilepsy in childhood [7].*

Typ napadu lub zespołu padaczkowego Seizure or epileptic syndrome type	Badania klasy I Class I studies	Badania klasy II Class II studies	Badania klasy III Class III studies	Poziom rekomendacji Level of recommendation
Napady o ogniskowym początku <i>Focal onset seizures</i>	1	0	17	A: OXC B: - C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA
Napady uogólnione toniczno-kloniczne <i>Generalized tonic-clonic seizures</i>	0	0	14	A: - B: - C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA
Napady nieświadomości <i>Absence seizures</i>	0	0	6	A: - B: - C: ESM, LTG, VPA
Łagodna padaczka z iglicami w okolicy śród- kowo-skroniowej <i>Benin epilepsy with centrotemporal spikes</i>	0	0	2	A: - B: - C: CBZ, VPA
Młdzieńcza padaczka miokloniczna <i>Juvenile myoclonic epilepsy</i>	0	0	0	A: - B: - C: -

OXC – okskarbazepina; CBZ – karbamazepina; PB – fenobarbital; PHT – fenytoina; TPM – topiramet; VPA – kwas walproinowy; ESM – etosuksymid; LTG – lamotrygina;

OXC – *oxcarbazepine*, CBZ – *carbamazepine*, PB – *phenobarbital*, PHT – *phenytoin*, TPM – *topiramate*, VPA – *valproic acid*, ESM – *ethosuximide*, LTG – *lamotrigine*

którzy analizowali skuteczność i bezpieczeństwo stosowania siedmiu nowych w owym czasie leków przeciwpadaczkowych: gabapentyny, lamotryginy, topiramatu, tiagabiny, okskarbazepiny, lewetyracetamu i zonisamidu na podstawie analizy randomizowanych badań klinicznych opublikowanych w latach 1987-2003. Autorzy stworzyli własną skalę ważności badań klinicznych zaszeregowując je do czterech kategorii: klasy I, II, III lub IV. Tak opracowany system umożliwił obiektywną ocenę badań i wydanie rekomendacji, również uszeregowanych według znaczenia do czterech grup: A (najważniejsza), B, C, i U.

W pierwszej publikacji autorzy odnieśli się do znaczenia wymienionych leków w leczeniu monoterapią nowo rozpoznanej padaczki o napadach częściowych oraz napadach nieświadomości [8]. Rekomendację AAN do stosowania w napadach częściowych uzyskały: gabapentyna, lamotrygina i topiramet. W napadach nieświadomości pozytywną rekomendację otrzymała jedynie lamotrygina (tabela IV). Druga publikacja tych autorów poświęcona była zastosowaniu tych samych leków w lekoopornej padaczce dorosłych i dzieci [9]. Wszystkie nowe leki uzyskały rekomendację do stosowania w leczeniu opornych napadów częściowych w terapii dodanej u dorosłych. Jednak zdaniem autorów tylko trzy leki mogły być stosowane w leczeniu opornych napadów częściowych w monoterapii: lamotrygina, topiramet, oraz okskarbazepina.

U dzieci w lekoopornych napadach częściowych rekomendację otrzymały: gabapentyna, lamotrygina, topiramet oraz okskarbazepina. Autorzy nie byli w stanie zarekomendować żadnego leku do stosowania w monoterapii w napadach częściowych lekoopornych u dzieci ze względu na brak randomizowanych badań w populacji dziecięcej.

W napadach wtórnie uogólnionych u dzieci rekomendację uzyskały topiramet i lamotrygina, zaś w napadach pierwotnie uogólnionych – jedynie topiramet. Zestawienie rekomendacji AAN w odniesieniu do dzieci ujęto w tabeli V.

REKOMENDACJE BRITYJSKIEGO NARODOWEGO INSTYTUTU DOSKONALENIA KLINICZNEGO (NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE, NICE)

Rekomendacje NICE zostały opracowane w 2004 i uzupełnione w 2006 r. Są dostępne jedynie w wersji elektronicznej (www.nice.org.uk/TA079guidance) [10]. Również zostały opracowane na podstawie randomizowanych badań klinicznych oraz stanowisk grup ekspertów. Różnią się od rekomendacji ILAE oraz AAN swoim opisowym charakterem. Omawiają wszelkie leki przeciwpadaczkowe dostępne w tym czasie w Wielkiej Brytanii. Podają ogólne zasady leczenia nowo rozpoznanej padaczki oraz padaczki lekoopornej, zazwyczaj jednak nie podają rekomendacji co do wyboru określonych leków w poszczególnych typach zespołów padaczkowych u dzieci. W tym zakresie wyjątek może stanowić leczenie zespołu Westa, w którym NICE rekomenduje rozpoczęcie terapii od podania wigabatryny. Biorąc pod uwagę rok opracowania rekomendacji (2004), jest to pierwsze tak zdecydowanie wyrażone stanowisko gremium epileptologów, rekomendujące wigabatrynę w zespole Westa, stanowisko, które później zostało potwierdzone w rekomendacjach innych grup eksperckich.

Rekomendacje NICE jako jedyne podają przykładowe koszty leczenia poszczególnymi lekami.

Tab. IV. Rekomendacje Amerykańskiej Akademii Neurologii dla siedmiu nowych leków przeciwpadaczkowych w nowo rozpoznanej padaczce [8]. *Recommendations of American Academy of Neurology for 7 new antiepileptic drugs in newly diagnosed epilepsy [8].*

Nowy lek <i>New drug</i>	Nowo rozpoznana padaczka o napadach częściowych lub mieszanych w monoterapii <i>Newly diagnosed epilepsy of partial or mixed onset in monotherapy</i>	Nowo rozpoznane napady nieświadomości <i>Newly diagnosed absence seizures</i>
Gabapentyna <i>Gabapentin</i>	Tak <i>Yes</i>	Nie <i>No</i>
Lamotrygina <i>Lamotrigine</i>	Tak <i>Yes</i>	Tak <i>Yes</i>
Topiramata <i>Topiramate</i>	Tak <i>Yes</i>	Nie <i>No</i>
Tiagabina <i>Tiagabine</i>	Nie <i>No</i>	Nie <i>No</i>
Okskarbazepina <i>Oxcarbazepine</i>	Tak <i>Yes</i>	Nie <i>No</i>
Lewetyracetam <i>Levetiracetam</i>	Nie <i>No</i>	Nie <i>No</i>
Zonisamid <i>Zonisamide</i>	Nie <i>No</i>	Nie <i>No</i>

Tab. V. Rekomendacje Amerykańskiej Akademii Neurologii – zalecenia w padaczce lekoopornej u dzieci [9]. *Recommendations of American Academy of Neurology in drug-resistant epilepsy in children [9]*

Nowy lek <i>New drug</i>	Napady pierwotnie uogólnione <i>Primary generalized seizures</i>	Napady wtórnie uogólnione <i>Secondary generalized seizures</i>	Napady częściowe <i>Partial seizures</i>
Gabapentyna <i>Gabapentin</i>	Nie <i>No</i>	Nie <i>No</i>	Tak <i>Yes</i>
Lamotrygina <i>Lamotrigine</i>	Nie <i>No</i>	Tak <i>Yes</i>	Tak <i>Yes</i>
Topiramata <i>Topiramate</i>	Tak (tylko uogólnione toniczno-kloniczne) <i>Yes (only in generalized tonic-clonic)</i>	Tak <i>Yes</i>	Tak <i>Yes</i>
Tiagabina <i>Tiagabine</i>	Nie <i>No</i>	Nie <i>No</i>	Nie <i>No</i>
Okskarbazepina <i>Oxcarbazepine</i>	Nie <i>No</i>	Nie <i>No</i>	Tak <i>Yes</i>
Lewetyracetam <i>Levetiracetam</i>	Nie <i>No</i>	Nie <i>No</i>	Nie <i>No</i>
Zonisamid <i>Zonisamide</i>	Nie <i>No</i>	Nie <i>No</i>	Nie <i>No</i>

STANOWISKA GRUP EKSPERCKICH: AMERYKAŃSKIEJ GRUPY EKSPERCKIEJ (2005) I EUROPEJSKIEJ GRUPY EKSPERCKIEJ (2007)

W ostatnich latach pojawiły się w piśmiennictwie stanowiska grup eksperckich. Są one swoistą odpowiedzią środowiska neurologów i neurologów dziecięcych na rekomendacje ILAE, które wobec braku randomizowanych, kontrolowanych, podwójnie zaślepionych, odpowiednio długo trwających badań klinicznych leków nie były w stanie rekomendować żadnego leku. Wobec braku takich rekomendacji w roku 2005 Wheeles i wsp. opublikowali artykuł odzwierciedlający sposób leczenia różnych zespołów

padaczkowych u dzieci w USA [11]. Autorzy zaprosili do udziału 41 epileptologów i neurologów dziecięcych. Zadano im 33 pytania dotyczące konkretnych sytuacji klinicznych i poproszono o przedstawienie swojego wyboru leczenia w uszeregowaniu od najbardziej preferowanego do zdecydowanie odrzuconego. Ogółem uwzględniono 635 możliwości leczenia. Uzyskano odpowiedzi od 39 ekspertów. Eksperti wypowiedzieli się nie tylko co do konkretnego leku, ale także co do kolejności i metody leczenia (mono- lub leczenie dwoma lub trzema lekami, wyboru diety ketogennej, leczenia operacyjnego padaczki, stymulatora nerwu błędnego).

Tab. VI. Skuteczność leków przeciwpadaczkowych w stosunku do typów napadów [wg 14]. *Effectiveness of antiepileptic drug in respect to seizure type [according to 14]*

Lek przeciwpadaczkowy <i>Antiepileptic drug</i>	Rodzaj napadów <i>Seizure type</i>	Uwagi <i>Comments</i>
Karbamazepina <i>Carbamazepine</i>	Częściowe i wtórnie uogólnione <i>Partial and secondary generalized</i>	Może nasilić napady nieświadomości i miokloniczne <i>May aggravate absence and myoclonic seizures</i>
Etosuksymid <i>Ethosuximide</i>	Nieświadomości miokloniczne, atoniczne <i>Absence myoclonic, atonic</i>	Może nasilić napady uogólnione toniczno-kloniczne <i>May worsen generalized tonic-clonic seizures</i>
Fenobarbital <i>Phenobarbital</i>	Częściowe i wtórnie uogólnione <i>Partial and secondary generalized</i>	
Fenytoina <i>Phenytoin</i>	Częściowe i wtórnie uogólnione <i>Partial and secondary generalized</i>	Może nasilić napady nieświadomości i miokloniczne <i>May aggravate absence and myoclonic seizures</i>
Prymidon <i>Primidone</i>	Częściowe i wtórnie uogólnione <i>Partial and secondary generalized</i>	
Kwas walproinowy <i>Valproic acid</i>	Szerokie spektrum <i>Broad spectrum</i>	Skuteczny w zespole Lennox-Gastauta <i>Effective in Lennox-Gastaut syndrome</i>
Felbamat <i>Felbamate</i>	Szerokie spektrum <i>Broad spectrum</i>	Skuteczny w zespole Lennox-Gastauta <i>Effective in Lennox-Gastaut syndrome</i>
Gabapentyna <i>Gabapentin</i>	Częściowe i wtórnie uogólnione <i>Partial and secondary generalized</i>	Może nasilić napady nieświadomości i miokloniczne <i>May aggravate absence and myoclonic seizures</i>
Lamotrygina <i>Lamotrigine</i>	Szerokie spektrum <i>Broad spectrum</i>	Skuteczny w zespole Lennox-Gastauta <i>Effective in Lennox-Gastaut syndrome</i>
Lewetyracetam <i>Levetiracetam</i>	Szerokie spektrum <i>Broad spectrum</i>	
Okskarbazepina <i>Oxcarbazepine</i>	Częściowe i wtórnie uogólnione <i>Partial and secondary generalized</i>	
Tiagabina <i>Tiagabine</i>	Częściowe i wtórnie uogólnione <i>Partial and secondary generalized</i>	Może nasilić napady nieświadomości i miokloniczne <i>May aggravate absence and myoclonic seizures</i>
Topiramamat <i>Topiramate</i>	Szerokie spektrum <i>Broad spectrum</i>	Skuteczny w zespole Lennox-Gastauta Może wywołać stupor z napadami nieświadomości <i>Effective in Lennox-Gastaut syndrome</i> <i>May cause absence stupor</i>
Wigabatryna <i>Vigabatrin</i>	Częściowe i wtórnie uogólnione <i>Partial and secondary generalized</i>	Skuteczny w napadach zgięciowych Może nasilić napady nieświadomości i miokloniczne <i>Effective in infantile spasms</i> <i>May aggravate absence and myoclonic seizures</i>
Zonisamid <i>Zonisamide</i>	Szerokie spektrum <i>Broad spectrum</i>	
Pregabalina <i>Pregabalin</i>	Częściowe i wtórnie uogólnione <i>Partial and secondary generalized</i>	

Odpowiedzi zostały następnie poddane analizie statystycznej i uzyskano obiektywny wynik wyrażający praktyczne podejście do leczenia padaczki u dzieci.

W roku 2007 Wheles powtórzył te same pytania, zadając je tym razem ekspertom padaczki dziecięcej w Europie [12]. W ankiecie ostatecznie wzięło udział 42 ekspertów.

Ze względu na dużą ilość informacji z obu ankiet ich wyniki zostaną przedstawione zbiorczo w tabeli VI.

PODSUMOWANIE

Pomimo postępu, jaki dokonał się w epileptologii i wprowadzenia wielu nowych, bezpieczniejszych leków o szerokim spektrum działania (tabela VI), nadal utrzymuje się wysoki odsetek chorych z padaczką niepoddającą się leczeniu [14]. Uzasadnia to potrzebę wypracowania rekomendacji ułatwiających młodemu lekarzowi podejmowanie odpowiednich wyborów terapeutycznych.

Ambitne próby ILAE opracowania rekomendacji, oparte niemal wyłącznie na spełniających wysokie wymagania randomizowanych badaniach klinicznych, doprowadziły w efekcie do braku takich rekomendacji. Bardzo pomocne w tej sytuacji okazały się stanowiska grup eksperckich, wyrażające praktyczne podejście do leczenia padaczki. Opierając się pośrednio na publikowanych badaniach klinicznych, ale uwzględniając także doświadczenie kliniczne poszczególnych ekspertów, mogą one stanowić znakomite źródło wskazówek dla lekarzy praktyków.

Należy podkreślić, że o ile rekomendacje ILAE czy NICE, oparte na randomizowanych badaniach klinicznych, powinny mieć charakter globalny, o tyle stanowiska grup eksperckich w USA i Europie różnią się w wielu miejscach, co uwarunkowane jest wieloma czynnikami natury kulturowej, ekonomicznej, etycznej, dostępnością do nowych technologii.

Należy również podkreślić, że zarówno rekomendacje ILAE, AAN czy NICE, jak również opinie grup eks-

perckich nie reagują dostatecznie szybko na zmieniający się rynek leków przeciwpadaczkowych. Randomizowane badania kliniczne robione są najczęściej na potrzeby rejestracji leku i nie zawsze kontynuowane celem np. obniżenia wieku podawania leku. Również w odniesieniu do opinii eksperckich potrzeba nieraz wielu lat, aby lek zdobył uznanie lekarzy i wszedł do ich arsenału. Tym zapewne należy tłumaczyć ledwie zaznaczoną obecność w rekomendacjach nowych leków, o szerokim spektrum działania. W tabeli VII przedstawiono poprzednio omówione rekomendacje w poszczególnych zespołach padaczkowych u dzieci.

Podsumowując, należy stwierdzić, że nie kwestionując potrzeby istnienia generalnych zasad postępowania terapeutycznego w padaczce u dzieci, m.in. leczenia zgodnie z obowiązującymi rejestracjami, trudno oprzeć się wrażeniu że w konkretnych przypadkach leczenie zawsze będzie musiało uwzględniać szczególne uwarunkowania cho-

Tab. VII. Porównanie rekomendacji w leczeniu padaczki i zespołów padaczkowych u dzieci . *Comparison of recommendations of epilepsy and epileptic syndromes treatment in children*

Padaczka/ Zespół padaczkowy <i>Epilepsy / Epileptic syndromes</i>	NICE (2004)	AAN (2004)	ILAE (2006)	Opinia ekspercka USA (2005) <i>Expert opinion US (2005)</i>	Opinia ekspercka Europa (2007) <i>Expert opinion Europe (2007)</i>
Napady o częściowym początku <i>Partial onset seizures</i>	CBZ VPA LTG OXC TPM	OXC CBZ LTG	A: OXC B: brak/ <i>lack</i> C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA	OXC CBZ	OXC CBZ
Dziecięca padaczka z napa- dami nieświadomości <i>Childhood absence epilepsy</i>	VPA ESM LTG	VPA LTG	A: brak/ <i>lack</i> B: brak/ <i>lack</i> C: ESM, LTG, VPA	ESM	VPA LTG
Młodzieńcza padaczka mio- kloniczna <i>Juvenile myoclonic epilepsy</i>	VPA LTG	VPA LTG	A: brak/ <i>lack</i> B: brak/ <i>lack</i> C: brak/ <i>lack</i>	VPA LTG	VPA LTG
Zespół Lennox-Gastauta <i>Lennox-Gastaut syndrome</i>	LTG VPA TPM	Brak/ <i>lack</i>	Nie analizowano <i>Not assessed</i>	VPA TPM LTG	VPA
Napady zgięciowe <i>Infantile spasms</i>	VGB Kortykosteroidy/ <i>corticosteroids</i>	Brak/ <i>lack</i>	Nie analizowano <i>Not assessed</i>	VGB ACTH	VGB ACTH Prednizon/ <i>pred- nisone</i>
Padaczka rolandyczna <i>Rolandic epilepsy</i>	CBZ OXC LTG VPA	Brak/ <i>lack</i>	A: brak/ <i>lack</i> B: brak/ <i>lack</i> C: CBZ, VPA	OXC CBZ	VPA

OXC – okskarbazepina; CBZ – karbamazepina; PB – fenobarbital; PHT – fenytoina; TPM – topiramate; VPA – kwas walproinowy; ESM – etosuksymid; LTG – lamotrygina; VGB – wiganatryna

OXC – oxcarbazepine, CBZ – carbamazepine, PB – phenobarbital, PHT – phenytoin, TPM – topiramate, VPA – valproic acid, ESM – ethosuximide, LTG – lamotrigine, VGB – vigabatrin

PIŚMIENNICTWO

- [1] Dunn D.W., Buelow J.M., Austin J.K. et al.: Development of syndrome severity scores for pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 661-666.
- [2] Kwan P., Brodie M.J.: Early identification of refractory epilepsy. *N.Engl. J.Med.*, 2000; 342: 314-319.
- [3] Guerreiro C.A.M.: Guidelines for drug treatment of epilepsy. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 2008; 66: 591-599.
- [4] Shih J.J., Ochoa J.G.: A systematic review of antiepileptic drug initiation and withdrawal. *Neurologist* 2009; 15: 122-131.
- [5] Aylward R.L.M.: Epilepsy: a review of reports, guidelines, recommendations and models for the provision of care for patients with epilepsy. *Clin.Med.* 2008; 8: 433-438.
- [6] Azar N.J., Abou-Khalil B.W.: Considerations in the choice of an antiepileptic drug in the treatment of epilepsy. *Semin Neurol.*, 2008; 28: 305-316.
- [7] Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al.: **ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes.** *Epilepsia*, 2006; 47: 1094-1020.
- [8] French J.A., Kanner A.M., Bautista J. et al.: **Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I. Treatment of new onset epilepsy.** *Neurology* 2004; 62: 1252-1260.
- [9] French J.A., Kanner A.M., Bautista J. et al.: **Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy.** *Neurology* 2004; 62: 1261-1273.
- [10] **Newer drugs for epilepsy in children.** National Institute for Clinical Excellence, 2004; updated 30 March 2010. Address: <http://www.nice.org.uk/TA079guidance>
- [11] Wheless J.W., Clarke D.F., Carpenter D.: **Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion.** *J.Child Neurol.*, 2005; 20: S1-S56.
- [12] Wheless J.W., Clarke D.F., Arzimanoglou A. et al.: **Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion.** *Epileptic Disord.*, 2007; 9: 353-412.
- [13] Guerreiro M.M., Vigonius U., Pohlmann H. et al.: **A double blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy.** *Epilepsy Res.*, 1997; 27: 205-213.
- [14] Stein M.A., Kanner A.M.: **Management of newly diagnosed epilepsy: a practical guide to monotherapy.** *Drugs* 2009; 69: 199-222.

Adres do korespondencji:

Sergiusz Józwiak, Klinika Neurologii i Epileptologii Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa
e-mail. s.jozwiak@czd.pl