



## Nowe standardy leczenia wybranych zespołów padaczkowych wieku dziecięcego

### New treatment standards of the selected children's epileptic syndromes

Elżbieta Marszał

Katedra Pediatrii, Klinika Pediatrii i Neurologii Wiekowej w Katowicach  
Kierownik: prof. dr hab. med. E. Marszał

#### Streszczenie

Słowa kluczowe: zespoły padaczkowe okresu dziecięcego, leczenie padaczki dziecięcej

Autorka dokonuje przeglądu najnowszego piśmiennictwa dotyczącego leczenia wybranych dziecięcych zespołów padaczkowych. Kolejno omawia leczenie zespołów okresu noworodkowego, niemowlęcego, dzieciństwa i okresu dojrzewania. Ponadto uwzględnia w rozważaniach toksyczność narządową specyficzną dla wieku, działania niepożądane leków przeciwpadaczkowych na zdolności poznawcze i proces uczenia oraz współistniejące choroby neuropsychiatryczne i neuropoznawcze u dzieci z padaczką. Na koniec krótko opisuje działanie leków przeciwpadaczkowych na metabolizm dziecka.

#### Abstract

Key words: epileptic syndromes of childhood, treatment of children's epilepsy

The author revises the most recent literature regarding the selected children's epileptic syndromes. She presents treatment of epileptic syndromes in newborns, infants, young children and adolescents successively. Furthermore she takes into account a consideration of age-specific toxicities, adverse effects of antiepileptic drugs on cognitive function and learning, as well as co-morbid neuropsychiatric and neurocognitive disorders in children with epilepsy. Finally she gives a short description of an impact of antiepileptic medications on children's metabolism.

Padaczka dziecięca jest stanem obfitującym zarówno w krótkotrwałe, jak i długotrwałe następstwa. Wybór leku dla zapoczątkowania terapii u niemowląt, dzieci i młodzieży powinien być dokonany po niebudzącej wątpliwości diagnozie. Z badań Benbadisa i współautorów wynika, że większość pacjentów z uogólnioną padaczką idiopatyczną otrzymywała leki niewłaściwe [1]. Ustalenie zespołu padaczkowego na podstawie obrazu klinicznego napadów, wieku początku choroby napadowej, zapisu EEG i neuroobrazowania stanowi więc istotny element rozpoczęcia terapii i wyboru leku [2].

Podstawą optymalizacji leczenia jest: indywidualne podejście do czynników ryzyka związanych z leczeniem; zwrócenie uwagi na współwystępujące z padaczką choroby.

Ważnym aspektem rozpoczęcia leczenia jest dokładne monitorowanie następstw neurobehawioralnych. Dostępność leków nowej generacji rozszerzyła dla większości zespołów wybór leku o porównywalnej skuteczności, a lepszej tolerancji.

Przy dokonywaniu wyboru leku należy uwzględnić następujące czynniki: ocenę toksyczności i tolerancji; wpływ na zachowanie i uczenie się dzieci – dzieci z

padaczką mają wysokie ryzyko zaburzeń poznawczych i trudności w nauce, które są przypisywane długotrwałemu stosowaniu leków przeciwpadaczkowych (LPP) [3]; współistniejące choroby neuropsychiatryczne i neuropoznawcze u dzieci z padaczką (ADHD, objawy autystyczne, opóźnienia umysłowe, depresja, stany lękowe [4] – zrozumienie związków między chorobami współistniejącymi z padaczką i metodami leczenia stanowi podstawę optymalnej terapii, ważne jest odróżnienie tych chorób od działań niepożądanych LPP; zaburzenia metaboliczne występujące u dzieci przewlekle leczonych LPP; wpływ leków na: ciężar ciała, profil lipidowy, stan kości.

Zatem przy wyborze leku należy uwzględnić nie tylko jego skuteczność, ale również podane wyżej względy. Wheeler i współautorzy wykazali u dzieci i młodzieży z nowo zdiagnozowaną padaczką podobną skuteczność (pomijając restrykcyjne zalecenia dla leczenia poszczególnych zespołów padaczkowych) następujących leków: topiramatu (TPM) 100–200 mg/dz, karbamazepiny (CBZ) 600 mg/dz, kwasu walproinowego (VPA) 1250 mg/dz [5].

Epileptolodzy wieku rozwojowego mają do czynienia z większym zakresem zespołów padaczkowych niż

epileptologdy zajmujący się padaczką wieku dorosłego.

Wybór leku na podstawie kryteriów zespołów padaczkowych

## Napady noworodkowe

Są to napady ogniskowe lub wędrujące i gromadne wielogniskowe. Ich polimorfizm stanowi następstwo unikatów kombinacji wzmożonego pobudzenia sieci neuronalnej, mechanizmu niesynaptycznego i braku dojrzałości obwodów projekcyjnych [2]. Etiologia napadów jest różna: niedotlenienie i niedokrwienie, wady mózgu, przyczyny metaboliczne, zakażenia.

Jak pisze Sankar, postępowanie terapeutyczne w noworodkowych napadach padaczkowych jest wysoce niezadowolające [2]. Sankar i Painter uważają, że w leczeniu drgawek noworodkowych istnieje wyraźna przepaść między tym, co wiemy, a tym, co robimy w rutynowej praktyce [6]. Najczęściej używanymi lekami są fenobarbital (PB) i fenytoina (PHT). Napady będące następstwem okołoporodowej encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej (OENN) wymagają stosowania leków dożylnych. Lekiem pierwszego wyboru jest PB, chociaż autorzy angielscy sugerują, że jest on skuteczny najwyżej u 50% i to w bardzo wysokich dawkach 40 mg/kg. Efektywność PB u noworodków zależy między innymi od dobrze zachowanej czynności podstawowej w EEG [7]. Terapia midazolamem (MDZ) lub klonazepamem (CZP) nie zapewnia u noworodków opanowania nasilonych napadów. Napady potwierdzone poprzez EEG bez równoczesnej manifestacji klinicznej są częste u noworodków z zaburzeniami neurologicznymi. Są one ściśle związane z tymi zaburzeniami, a ich efektywne leczenie (zarówno tych z objawami klinicznymi, jak i wyłącznie ze zmianami w EEG) poprawia istotnie rozwój neurologiczny noworodków. Autorzy hiszpańscy potwierdzili, że użycie MDZ u noworodków nie odpowiadających na leczenie PB/PHT zapewnia istotnie lepszy ich rozwój w pierwszym roku życia. Jest tylko jeden warunek, aby MDZ zastosować wcześniej, najlepiej do godziny od nieskutecznego stosowania PB/PHT [8]. Skuteczna może się okazać lidokaina, również PHT nie gwarantując jednak, że rozwój psycho-ruchowy dziecka będzie po tych lekach prawidłowy.

Badania wykonane na modelu zwierzęcym wykazały, że stosowanie PHT jako blokera kanałów sodowych i PB jako agonisty GABA wywołuje apoptozę neuronów [9]. Z drugiej strony wiemy, że topamaks (TPM) ma pewne działanie neuroprotektoryjne. Niestety nie ma na to wiarygodnych danych odnośnie do podawania u ludzi, chociaż istnieją niesprawdzone w sposób randomizowany doniesienia o stosowaniu doustnym nie tylko TPM, ale i levetiracetamu (LEV), który jest dobrze

rozpuszczalny w wodzie i bezpieczny u noworodków [10].

*Łagodne zespoły okresu noworodkowego (rodzinne i nierodzinne)* – nie ma sprecyzowanego stanowiska co do sposobu ich leczenia. Przedłużające się napady mogą być przerwane albo ograniczone przez benzodiazepiny (BZD), PB lub PHT [11].

*Wczesna miokloniczna encefalopatia* – leczenia skutecznego nie ma.

ACTH, CZP, nitrazepam (NZZP), VPA, PB i inne leki są nie skuteczne. Może być usprawiedliwiona próba podania witaminy B6.

*Zespół Ohtahary* – nie ma skutecznego leczenia. Pojedyncze prace donoszą o skuteczności zonisamidu (ZNS) i wigabatryny (VGB).

## Drgawki gorączkowe

W większości napady samoograniczają się, ale prawdopodobieństwo ustąpienia obniża się, jeśli trwają ponad 10 minut. Przerzywa napady doodbytniczy diazepam (DZP) – 0,5 mg/kg/24 g. Amerykańska Akademia Pediatrii nie poleca stosowania do długotrwałej terapii PB, ze względu na udowodniony spadek ilorazu inteligencji o 7 punktów podczas 2-letniego leczenia [12]. Pozostaje przy złożonych drgawkach gorączkowych, często powtarzających się, stosowanie profilaktyczne DZP doodbytniczo w czasie infekcji pamiętając, że powtarzana i w wysokich dawkach terapia DZP może prowadzić do senności, ze śpiączką włącznie, ataksji, rozdrażnienia i patologicznego pobudzenia.

## Zespoły padaczkowe okresu niemowlęcego

*Łagodne zespoły napadów niemowlęcych (rodzinne i nierodzinne)* – skuteczne jest leczenie: CBZ, VPA lub PB.

*Padaczka uogólniona* (autosomalnie dominująca z drgawkami gorączkowymi plus – stosuje się VPA lub leki nowsze (lamotrygina – LTG, LEV, TPM).

*Łagodna miokloniczna padaczka niemowląt* – przy stosowaniu VPA 80% dzieci staje się wolne od napadów, można rozważyć stosowanie CZP w monoterapii lub LEV w monoterapii.

*Napady zgięciowe – Zespół Westa.* Amerykańska Akademia Neurologii i Amerykańskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych opublikowało wskazania do leczenia: ACTH w terapii krótkotrwałej, VGB dla napadów zgięciowych związanych ze stwardnieniem guzowatym (mimo trudności z badaniem pola widzenia). Skuteczność VGB nie została potwierdzona badaniami klasy I i II [13]. Te dwa leki pozwalają na opanowanie napadów u 2/3 chorych w ciągu kilku dni od zapoczątkowania terapii. U pozostałych można próbować róż-

ne zestawy: LTG, LEV, NZP, witamina B6, sulthiam, TPM, VPA i ZNS), chociaż nie ma pełnych dowodów na ich skuteczność. [2] Można też rozważyć stosowanie diety ketogennej lub terapię immunoglobulinami. Nie istnieje leczenie poprawiające intelektualny rozwój tych niemowląt [11].

*Zespół Dravet (ciężka miokloniczna padaczka niemowląt).* Napady w tej postaci padaczki są lekooporne. Takie leki, jak: VPA, BDZ, PB, etosuksymid (ESM) mogą być częściowo i okresowo skuteczne. Dodanie TPM, stiripentolu, ZNS może pomóc, szczególnie LEV. Natomiast CBZ, PHT i LTG są przeciwwskazane.

## Zespół Lennox-Gastauta

Jest to encefalopatia lekooporna. Przed erą nowszych leków lekiem pierwszego wyboru był VPA a FBM lekiem III lub IV rzutu. Wprowadzone następnie do leczenia padaczki LTG i TPM wykazują szerokie spektrum działania w zespole Lennox-Gastauta, jednak jego leczenie rozpoczynamy od TPM, ponieważ LTG może nasilić lub wywołać mioklonie. Przy braku skuteczności TPM należy rozważyć stopniowe dodawanie LTG, jak również VPA lub ZNS [2].

Połączenie VPA + VGB wywiera dobry efekt u ~ 85% chorych. Inne metody leczenia to dieta ketogenna i zabiegi neurochirurgiczne.

## Zespół Landau-Kleffnera

Niektóre dzieci z tą postacią padaczki dobrze odpowiadają na wysokie dawki steroidów (w co najmniej 3 miesięcznej kuracji) lub ACTH. Wśród klasycznych leków przeciwpadaczkowych VPA, ESM, CZP lub klobazan (CLB), stosowane w monoterapii lub w kombinacji ze sobą, stanowią pierwszą linię leczenia. Fenytoina, PB i CBZ mogą nasilać wyładowania w zapisie EEG oraz pogłębiać zaburzenia neuropsychologiczne.

## Łagodna częściowa padaczka wieku dziecięcego z iglicami centralnoskroniowymi

Autorzy niemieccy w 6-miesięcznej randomizowanej podwójnie ślepej próbie wykazali dobrą skuteczność sulthiamu (81% dzieci bez nawrotu napadów, przy 29% w grupie placebo) [14]. W USA lekiem pierwszego wyboru w leczeniu tej padaczki jest gabapentyna (GBP). W Europie stosuje się CBZ, VPA lub GBP, jednak leki te mogą zwiększać ciężar ciała, a CBZ może wywołać sedację, neutropenię, a także niekorzystnie wpływać na pamięć. Stąd większość epileptologów skłania się do niestosowania leczenia tego zespołu wobec faktu, że w okresie dojrzewania napady ustępują w sposób spontaniczny.

## Dziecięca i młodzieńcza padaczka nieświadomości

W leczeniu tych zespołów stosuje się ESM, monoterapię VPA, a od lat 90. LTG, jak również LEV. Ta różnorodność leków nasuwa pytanie: Który lek zastosować jako pierwszy? Wybór należy pozostawić doświadczeniu epileptologa dziecięcego. Podobnego zdania są Posner i współautorzy [15].

## Młodzieńcza padaczka miokloniczna

Ponad 86% chorych na tę padaczkę odpowiada na monoterapię VPA, można jednak stosować w terapii dodanej LTG i TPM. O skuteczności ZNS i LEV nie wiemy zbyt wiele ze względu na małą liczbę dotychczas przeprowadzonych badań [2].

Skuteczną politerapią jest: VPA z niewielkimi dawkami CZP lub LTG. Przy przeciwwskazaniach do zastosowania VPA można łączyć LEV z LTG lub LTG z CZP. W leczeniu chorych styl życia i unikanie czynników wyzwalających napady (alkohol, „zarywanie” nocy) jest tak samo ważne jak farmakoterapia.

## Padaczka ogniskowa u dzieci

Skuteczność LPP uzależniona jest od etiologii. Najczęściej stosujemy CBZ, okskarbazepinę (OXC), LTG, również GBP i TPM. PHT nie jest lekiem zalecanym u dzieci ze względu na znaczne działanie niepożądane, jakie powoduje (efekty kosmetyczne i wpływ na stan kości), i niesatysfakcjonujący profil skuteczności. O skuteczności LEV, ZNS i tiagabiny (TGB) wiemy mało ze względu na ograniczoną jak dotąd liczbę badań.

## Napady uogólnione toniczno-kloniczne

Ostatnie badania wykazują porównywalną wartość TPM z VPA i CBZ [5].

## Wybór leków z uwagi na niepożądane objawy polekowe

Działanie niepożądane leków przeciwpadaczkowych może być wielokierunkowe. Wynika ono z: 1) specyficznej dla wieku toksyczności dotyczącej narządów wewnętrznych; 2) działania na zdolności poznawcze; 3) współistniejących chorób neuropsychiatrycznych u dzieci z padaczką; 4) działania na metabolizm u dzieci. Zostało ono poniżej zestawione z uwzględnieniem poszczególnych leków przeciwpadaczkowych.

Ad. 1. Ze specyficzną dla wieku toksycznością narządową leków wiążą się: niekorzystne efekty kosmetyczne (PHT); zespół Stevens-Johnsona (LTG); podawanie z lekami indukującymi enzymy (VPA) powodować mogą: u dzieci poniżej 2 roku życia uszkodzenie wątroby, w każdym wieku zapalenie trzustki (rutynowo należy oznaczyć amylazę w surowicy podczas terapii VPA).

Ad. 2. Największe działania niepożądane na zdolności poznawcze, zachowanie i wyniki szkolne mają PB i benzodiazepiny (BZD). Z nowszych leków GBP powoduje u dzieci opóźnionych umysłowo: rozdrażnienie, pobudzenie i agresję, które występować mogą nawet w czasie wyraźnej remisji padaczki [3]. LTG również wywołuje agresywne zachowanie u dzieci upośledzonych. Poprawa zachowania następuje przy zastosowaniu tego leku u dzieci: z zespołem Lennox-Gastauta, ze stwardnieniem guzowatym (32%), z autyzmem.

LEV – podczas stosowania tego leku występuje z jednej strony senność, labilność emocjonalna, ale również poprawa w zakresie koncentracji uwagi, zachowania, nawet wtedy gdy napady utrzymują się u chorego. U dzieci z autyzmem lek ten wywiera korzystny efekt na koncentrację uwagi, aktywność i stabilizuje nastrój [16].

OXC – najczęstsze objawy wpływające na zdolności poznawcze przy stosowaniu tego leku to senność 35% (w grupie kontrolnej 14%), apatia i nerwowość [3].

TGB – lek ten działa niepożądanie, zwłaszcza u dzieci poniżej 2 roku życia: astenia – 19%, senność – 17%, nerwowość – 10% [3].

TPM – może powodować zmęczenie – 15%, emocjonalną labilność – 12%, podobnie trudności z uwagą i koncentracją. Ponadto 7% dzieci wykazuje upośledzenie pamięci, obniżenie funkcji poznawczych, zaburzenia mowy, obniżoną aktywność i pogorszenie zachowania [3].

VGB – ze stosowaniem tego leku wiąże się możliwość ostrej odwracalnej psychozy, zachowań antyspołecznych, rozdrażnienia, pobudzenia lub przeciwnie sedacji.

ZNS – może powodować objawy obsesyjno-kompulsywne, a nawet epizody psychotyczne.

Ad. 3. Współistniejące choroby neuropsychiatryczne u dzieci z padaczką. U dzieci z niepełnosprawnością intelektualną niepożądane działanie leków przeciwpadaczkowych może być łatwo przeoczone. To samo dotyczy innych zaburzeń psychicznych. Uważa się, że 25% młodzieży z padaczką wykazuje depresję, agresywne nastroje i lęki. Należy unikać PB, BZD i PHT, bo leki te mogą nasilać objawy depresji oraz myśli samobójcze. Na stabilizację nastroju korzystny wpływ ma GBP, LTG i OXC. Należy pamiętać, że u dzieci z autyzmem często występuje padaczka (8–28%) [4]. Korzystny wpływ na padaczkę zawiązaną z autyzmem wywiera VPA, LTG i LEV.

Ad. 4. Leczenie LPP trwa latami i lekarze muszą brać pod uwagę zmiany metaboliczne związane z ich stosowaniem: zmiany w metabolizmie kości mogą zwiększać ryzyko złamań. Mniejszą gęstość kości powodują PHT, PB, CBZ, PRM, u ponad 50% leczonych PHT, VPA, CBZ stwierdza się zmniejszone poziomy 25 hydroksy witaminy D [2]; wzrost masy ciała zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, VPA, CBZ, OXC i GBP powoduje wzrost masy ciała, LTG i LEV nie wpływają na zachowanie się masy ciała, a TPM i ZNS powodują jej spadek, VPA w monoterapii wywołuje poposiłkowy wzrost glukozy i oporność na insulinę, zatem przy wyborze leku nie możemy ignorować ewentualnego wystąpienia otyłości i cukrzycy typu 2.

Niektóre leki, zwłaszcza indukujące enzymy wątrobowe, powodują wzrost ogólnego cholesterolu oraz LDL, a obniżenie HDL. Tak działają PB i CBZ. CBZ wywołuje wzrost apolipoproteiny jako niezależnego czynnika sercowo-naczyniowego. Zmiany cofały się, jeśli CBZ zastąpiono OXC [17]. Zaburzenia te są o tyle ważne, że jak się podkreśla, nieprawidłowy profil lipidowy u dzieci jest prekursorem miażdżycy u dorosłych [18].

Niektóre leki mają właściwości hamujące anhydrazę węglanową, prowadząc do metabolicznej kwasicy, co powoduje wzrost ryzyka kamicy nerkowej, podobnie jak przy stosowaniu diety ketogennej.

Wiele zmian metabolicznych trwa latami i mogą być bezobjawowe [19]. Dlatego wszyscy, którzy zajmują się leczeniem dziecka z padaczką, muszą o tych zmianach wiedzieć i pamiętać.

## Piśmiennictwo

- [1] Benbadis S.R., Tatum W.O., Gieron M.: Idiopathic generalized epilepsy and choice of antiepileptic drugs. *Neurology*, 2003;61, 1793–1795.
- [2] Sankar R.: Initial treatment of epilepsy with antiepileptic drugs. *Neurology*, 2004;63, suppl. 4, S30–S39.
- [3] Loring D.W., Meador K.J.: Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology*, 2004;62, 872–877.
- [4] Pellock J.M.: Understanding co-morbidities affecting children with epilepsy. *Neurology*, 2004;62, suppl. 2, S17–S23.
- [5] Wheless J.W., Nefo W., Wang S. and the EPMN – 105 Study Group: Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double – blind comparison in children with newly diagnosed epilepsy. *J. Child. Neurol.*, 2004;19, 135–141.



- [6] Sankar R., Painter M.: Neonatal seizures – After all these years we still love what doesn't work. *Neurology*, 2005;64, 776–777.
- [7] Boylan G.B., Rennie J.M., Chorley G. et al.: Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures. A video-EEG monitoring study. *Neurology*, 2004;62, 486–488.
- [8] Conde J.R., Borges A.A.H., Martinez E.D. et al.: Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital. *Neurology*, 2005;64, 876–879.
- [9] Bittigau P., Sifringer M., Genz K. et al.: Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002;99, 15089–15094.
- [10] Koh S., Tibayan F.D., Simpson J.N. et al.: NBQ X or topiramate treatment after perinatal hypoxia – induced seizures prevents later increases in seizure – induced neuronal injury. *Epilepsia*, 2004;45, 569–575.
- [11] Panayiotopoulos C.P.: *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. Bladon Medical Publishing 2005.
- [12] Baumann R.J., Duffner P.K.: Treatment of Children with simple febrile seizures: the American Academy of Pediatrics practice parameter. *Pediatr. Neurol.*, 2000;23, 11–17.
- [13] Mackay M.T., Weiss S.K., Adams-Webber T. et al.: Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*, 2004;62, 1668–1681.
- [14] Rating D., Wolf C., Bast T.: Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia*, 2000;41, 1284–1288.
- [15] Posner E.B., Mohamed K., Marson A.G.: Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: (3): CD003032.
- [16] Pellock J.M., Sankar R.: Lewetyracetam i jego zastosowanie w padaczce z napadami o ogniskowym początku. *Expert Rev. Neurotherapeutica*, 2003;3 (6), 751–760.
- [17] Eiris J., Novo-Rodriguez M.J., Del Rio M. et al.: The effects on lipid and apolipoprotein serum levels of long-term carbamazepine, valproic acid and phenobarbital therapy in children with epilepsy. *Epilepsy Res.*, 2000;41, 1–7.
- [18] Belay B., Belamarich P., Racine A.D.: Pediatric precursors of adult atherosclerosis. *Pediatr. Rev.*, 2004;25, 4–16.
- [19] Sheth R.D.: Metabolic concerns associated with antiepileptic medications. *Neurology*, 2004;63, suppl. 4, S24–S29.

Adres autora:  
Klinika Pediatrii i Neurologii Wieku Rozwojowego  
Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka i Matki  
ul. Medyków 16, 40-752 Katowice  
e-mail: neurdziec@slam.katowice.pl