

Agnieszka Romaniak, Maria Barańska-Gieruszczak

Współczesne poglądy na postępowanie u osób dorosłych i młodzieży po pierwszym w życiu napadzie padaczkowym

II Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Omówiono postępowanie w przypadkach pierwszego w życiu napadu padaczkowego u osób dorosłych i młodzieży (z wyłączeniem napadów o ostrej etiologii objawowej). Po ustaleniu rozpoznania pierwszego napadu, idiopatycznego lub o odległej etiologii objawowej, należy rozważyć włączenie leczenia przeciwdrgawkowego. Poglądy na temat wczesnego rozpoczynania leczenia po pierwszym napadzie padaczkowym nadal nie są zgodne. Dotychczasowe badania kliniczne nie udowodniły przewagi wczesnego rozpoczynania leczenia nad odroczeniem leczenia, co do rokowania długoterminowego. Włączenie leków przeciwdrgawkowych może spowodować wystąpienie objawów niepożądanych, w tym nasilenia napadów padaczkowych. Niezbędne są zatem dalsze badania, w celu ustalenia, czy należy leczyć osoby po pierwszym w życiu napadzie padaczkowym. Przedstawiono niedawno rozpoczęte badanie kliniczne nad wczesną padaczką i pojedynczymi napadami padaczkowymi.

Summary

Management of first-ever-in life epileptic seizure in adults and adolescents: current opinions
Management of first epileptic seizure in adults and adolescents is discussed, acute symptomatic seizures being excluded. When a diagnosis of first idiopathic or remote symptomatic seizure is established, antiepileptic treatment is to be considered. Controversies still exist about the problem of early treatment after first seizure. None of available clinical trials has proven greater benefit of early treatment vs. deferred treatment in terms of long-term prognosis, neither has prognostic factors been defined. Introduction of antiepileptic drugs (AEDs) may cause adverse drug reactions, including exacerbation of seizures. Thus, further studies are required to decide whether people should be treated after their first epileptic seizure. Recently started study of early epilepsy and single seizures was presented.

Słowa kluczowe: padaczka – pojedynczy napad padaczkowy – idiopatyczny napad padaczkowy
Key words: epilepsy – single seizure – idiopathic seizure

Tematem niniejszej pracy jest postępowanie w przypadkach pierwszego w życiu napadu padaczkowego.

Napady padaczkowe, według Hausera i wsp. (9) można podzielić na napady idiopatyczne, napady o ostrej etiologii objawowej i napady o odległej

etiologii objawowej. Podziału tego używają również inni autorzy. Termin „idiopatyczny” oznacza napad padaczkowy, który wystąpił bez uchwytnej przyczyny, u osoby bez zaburzeń metabolicznych i bez aktualnie współistniejących ani przebytych chorób ośrodkowego układu nerwowego. Termin ten obejmuje również napad, który wystąpił po zadziałaniu czynników prowokujących, takich jak niedobór snu, stres, spożycie alkoholu (2, 10, 16). Napady „ostre objawowe” stanowią napady padaczkowe występujące wyłącznie w pierwszym okresie (1–2 tygodnie) ostrych chorób ośrodkowego układu nerwowego, takich jak guz mózgu, zapalenie mózgu, udar mózgu, uraz głowy, lub w przypadkach współistnienia innych ostrych zaburzeń metabolicznych (np. mocznica, hiponatremia, hipoglikemia). Do kategorii tej bywają zaliczane drgawki w czasie gorączki, oraz napady padaczkowe po odstawieniu alkoholu (9). Napady „odległe objawowe” są to napady padaczkowe u chorych po przebyciu w przeszłości chorób ośrodkowego układu nerwowego, takich jak udar mózgu, uraz głowy lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

W niniejszej pracy ograniczymy się do omówienia postępowania w przypadkach napadów idiopatycznych i napadów o odległej etiologii objawowej i tylko te napady należy rozumieć pod używanym w dalszym ciągu pracy pojęciem „pierwszy napad”. Nie będziemy również zajmować się problemem leczenia po pierwszym napadzie u dzieci. Charakterystyka tej populacji jest inna; w tym wieku rozpoczynają się ciężkie padaczki kryptogenne (np. zespół Westa) oraz padaczki z grupy padaczek idiopatycznych o prawdopodobnym podłożu genetycznym (np. dziecięca padaczka z napadami nieświadomości), w tych przypadkach leczenie należy oczywiście włączyć już po pierwszym napadzie. W pozostałych przypadkach pierwszego napadu należy uwzględnić i rozważyć potencjalny niekorzystny wpływ zarówno powtarzających się wyładowań bioelektrycznych w mózgu, jak i leków przeciwpadaczkowych na rozwijający się mózg. Omówienie rozpoznawania i leczenia padaczek wieku dziecięcego wykracza jednak poza zakres niniejszego artykułu.

Chory najczęściej trafia po raz pierwszy do lekarza po pierwszym w życiu uogólnionym napadzie toniczno-klonicznym; dokładny wywiad ujawnia jednak często (u 74% chorych (10)) uprzednie występowanie napadów padaczkowych innego typu, np. częściowych złożonych lub mioklonicznych. Jeżeli pierwszy napad uogólniony toniczno-kloniczny wystąpił u chorego, u którego występowały uprzednio inne napady padaczkowe (poza drgawkami gorączkowymi), należy rozpoznać padaczkę i wdrożyć leczenie, po wykluczeniu objawowego charakteru choroby. U chorego bez napadów w wywiadzie również należy przeprowadzić dokładną diagnostykę, obejmującą wywiad (w kierunku przebytego urazu głowy, w tym urazu okołoporodowego, ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, udaru mózgu, operacji neurochirurgicznej), wywiad rodzinny (który odgrywa ważną rolę zwłaszcza w przypadkach padaczek idiopatycznych o początku w wieku młodzieńczym), badanie neurologiczne, podstawowe badania laboratoryjne (wykluczenie przyczyn metabolicznych, np. hipoglikemii, mocznicy), EEG i tomografię komputerową

mózgu; tomografię należy wykonać w każdym przypadku, zarówno w napadzie o domniemanym charakterze idiopatycznym, jak i późnym objawowym.

Po postawieniu rozpoznania pierwszego napadu padaczkowego należy rozważyć, czy celowe jest rozpoczęcie u chorego leczenia lekami przeciwpadaczkowymi. Już w 1959 r. Thomas (19) pisał, że „nie jest możliwe przewidzenie, czy pojedynczy napad drgawkowy, który wystąpił u chorego, będzie jedynym napadem w jego życiu czy też pierwszym z wielu”. Przeprowadził on badanie u 48 chorych z takimi napadami (dzieci i dorosłych) i stwierdził, że u 27% z nich doszło do kolejnych napadów, co zdaniem autora usprawiedliwia rozpoczęcie leczenia lekami przeciwpadaczkowymi po jednym napadzie padaczkowym. Od tamtej pory przeprowadzono wiele badań oceniających prawdopodobieństwo nawrotu po pierwszym napadzie padaczkowym, pozostawionym bez leczenia. Przy sumarycznej ocenie, niezależnie od etiologii, ryzyko nawrotu pierwszego napadu padaczkowego wynosiło: w ciągu 1 miesiąca – 20%, 2 miesięcy – 28%, 3 miesięcy – 32%, pół roku – 46%, roku – 62–67%, 3 lat – 71–78% (3, 7). W badaniach, w których wykluczano ostre napady objawowe, obliczone ryzyko było już znacznie mniejsze, i wynosiło: w ciągu roku od pierwszego napadu – 14–16%, w ciągu 2 lat – 21–51%, w ciągu 3 lat – 27–29%, w ciągu 5 lat – 34% (5, 9, 10). Z badań tych wynika niewątpliwie, że ryzyko nawrotu jest istotnie mniejsze po napadzie idiopatycznym. Dla samych napadów idiopatycznych natomiast ryzyko nawrotu napadu było najmniejsze i wynosiło: w ciągu roku – 10%, w ciągu 3 lat 24%, w ciągu 5 lat 29% (10). Ryzyko nawrotu napadu idiopatycznego jest 2,5-krotnie mniejsze, niż w przypadku napadu o odległej etiologii objawowej (10), pozostaje jednak dość znaczące. Jak wynika z ostatnio opublikowanych badań Olafssona i wsp. (13), jakkolwiek występowanie niesprovokowanych napadów padaczkowych powoduje zwiększenie umieralności w ciągu 15 lat od pierwszego napadu, wpływu tego nie stwierdza się w podgrupie chorych z napadami idiopatycznymi.

W doświadczalnych modelach padaczki, na zwierzętach, w niektórych badaniach stwierdzano, że krótki napad padaczkowy, indukowany chemicznym lub elektrycznym podrażnieniem struktur limbicznych, nie powoduje zwiększenia podatności na późniejsze takie drażnienie (11). Inni autorzy jednak donoszą, że wielokrotne drażnienie bodźcami podprogowymi może spowodować wystąpienie napadu padaczkowego, a krótkotrwałe podawanie środków przeciwdrgawkowych zmniejsza podatność na późniejszy rozwój padaczki (18).

Wielu autorów opowiada się za wczesnym włączeniem leczenia (15). W randomizowanym wielośrodkowym badaniu leczenia przeciwdrgawkowego 397 chorych po pierwszym, niesprovokowanym napadzie padaczkowym (204 chorych w grupie leczonej i 75 w grupie odroczenia leczenia) stwierdzono, że ryzyko nawrotu napadów było 2,8-krotnie wyższe w grupie nieleczonej. Na tej podstawie autorzy sugerują wczesne włączanie leczenia przeciwdrgawkowego (5). Wielu innych autorów nie zajmuje zdecydowanego stanowiska w tej

sprawie (1, 4). Zaleca omówienie kwestii włączenia leczenia z zainteresowanym, z uwzględnieniem wykonywanego zawodu (kierowanie pojazdami, obsługa maszyn w ruchu ciągłym) i planowaniem rodziny, w przypadku kobiet (teratogenne działanie leków przeciwpadaczkowych); aktywne uczestnictwo pacjenta w podejmowaniu decyzji powoduje, że łatwiej przyjmuje on zalecenia lekarskie (6). Wyniki badań odnośnie roli EEG w rokowaniu u osób po pierwszym napadzie padaczkowym nie są jednoznaczne. I tak, Donselaar i wsp. (2) stwierdzili, że prawdopodobieństwo nawrotu w ciągu dwóch lat wynosi: dla osób z prawidłowym zapisem EEG w badaniu rutynowym – 25%, dla osób ze zmianami nieswoistymi – 40%, i dla osób ze zmianami napadowymi – 100%; badanie EEG po nieprzespanej nocy ujawniło zmiany napadowe u niektórych osób z prawidłowym zapisem EEG rutynowego, jednak nie u wszystkich z tych osób w ciągu 2 lat wystąpił ponowny napad. Autorzy ci uzależniają decyzję o rozpoczęciu leczenia od zapisu EEG. Jednak w innych badaniach, np. we wspomnianym powyżej randomizowanym badaniu wieloośrodkowym (5), nie stwierdzano zwiększenia ryzyka kolejnego napadu u osób ze zmianami zapisu EEG (z wyjątkiem przypadków występowania uogólnionych zespołów iglica-fala wolna) (10, 17). Musicco i wsp. (12) po przeprowadzeniu wieloośrodkowego, randomizowanego, otwartego badania klinicznego stwierdzili, że jakkolwiek włączenie leczenia u chorych po pierwszym napadzie zmniejsza ryzyko ponownego napadu, u 50% chorych nieleczonych nie dochodzi do ponownego napadu; ponadto, postępowanie po pierwszym napadzie nie zmienia rokowania co do długotrwałej remisji u chorych, u których rozwinęła się padaczka.

Wielu badaczy zajmuje zdecydowanie negatywne stanowisko w sprawie wczesnego leczenia po pierwszym napadzie padaczkowym. Zwracają oni uwagę na zagrożenia związane ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych; Hauser (8) w swoim artykule z 1986 twierdził, że objawy niepożądane leków przeciwpadaczkowych (w tym reakcje idiosynkrazji, np. zmiany skórne), powodujące konieczność zmiany leku lub odstawienia leczenia, występują aż u 30% chorych; twierdzeniu temu jednak już wówczas gwałtownie przeciwstawili się inni badacze (4); Hauser omawiał działania niepożądane starszych leków przeciwpadaczkowych, takich jak fenytoina i fenobarbital. W ostatniej dekadzie nastąpił dynamiczny rozwój nowych, skuteczniejszych i bezpieczniejszych leków przeciwpadaczkowych; nie należy jednak zapominać, że przy dłuższych doświadczeniach z ich stosowaniem mogą ujawnić się rzadsze, dotąd nie opisywane objawy niepożądane. Perucca i wsp. (14) opublikowali ostatnio wyniki badań nad paradoksalną zdolnością leków przeciwdrgawkowych do nasilania napadów padaczkowych. Działanie takie może być skutkiem przedawkowania leków (na przykład, przedawkowanie fenytoiny lub karbamazepiny może objawiać się zwiększeniem częstości napadów) lub też stanowić względnie swoiste i niezależne od dawki działanie leku. Włączenie karbamazepiny może, na przykład, nasilić napady toniczno-kloniczne lub spowodować dołączenie się innego typu napadów, np. napadów nieświadomości, u chorego

z napadami toniczno-klonicznymi. Stwierdzono też, że włączenie wigabatryny u chorego z nowo rozpoznaną padaczką z napadami toniczno-klonicznymi zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia mioklonii.

Wobec tak znacznych kontrowersji odnośnie postępowania u osób po pierwszym w życiu napadzie padaczkowym, grupa ekspertów pod kierownictwem prof. Chadwicka z Wydziału Nauk Neurologicznych Ośrodka Neurologii i Neurochirurgii im. Waltona Uniwersytetu w Liverpoolu (Wielka Brytania) podjęła długofalowe, wieloośrodkowe badanie zależności rokowania od faktu włączenia bądź odroczenia leczenia lekami przeciwdrgawkowymi. Pełna nazwa badania brzmi: „Wieloośrodkowe badanie wczesnej padaczki i pojedynczych napadów padaczkowych” („Multicentre Study of Early Epilepsy and Single Seizures (MESS”). Do badania tego randomizowani są chorzy po pierwszym w życiu napadzie padaczkowym, bez ewidentnych wskazań ani ewidentnych przeciwwskazań do leczenia lekami przeciwdrgawkowymi, co do których doświadczony specjalista neurolog nie ma pewności, czy leczenie takie należy rozpocząć. Do badania można włączyć również chorego z kilkoma napadami padaczkowymi w wywiadzie; kryterium włączenia stanowi subiektywna ocena specjalisty, że brak jest ewidentnych wskazań do leczenia; sytuacja ta ma miejsce np. wtedy, gdy napady są bardzo rzadkie (raz na rok lub raz na kilka lat). Z udziału w badaniu są jednak wykluczeni chorzy, którzy kiedykolwiek otrzymywali leczenie lekami przeciwdrgawkowymi, z wyjątkiem doraźnego podania leków o krótkim czasie działania (dla przerywania napadów gromadnych lub stanu padaczkowego) lub leczenia profilaktycznego drgawek gorączkowych. Wyklucza się również chorych z jakąkolwiek chorobą postępującą (układu nerwowego lub innych narządów i układów). Obowiązkowe jest wykonanie badania EEG i tomografii komputerowej mózgu przed randomizacją lub krótko po randomizacji do badania. Lekarz prowadzący wybiera konkretny lek i dawkę dzienną, który ewentualnie zastosowałby u danego chorego. Po przesłaniu podstawowych danych demograficznych otrzymuje on odpowiedź z ośrodka randomizacyjnego – chory zostaje przypisany do grupy „rozpoczęcia leczenia” lub „odroczenia leczenia”. Chory pozostaje pod obserwacją lekarza prowadzącego przez 5 lat; w każdym momencie lekarz ma prawo zmiany decyzji odnośnie leczenia, w zależności od danych klinicznych. W badaniu tym biorą udział liczne ośrodki brytyjskie, ośrodki z innych krajów europejskich (Austria, Belgia, Czechy, Dania, Holandia, Litwa, Niemcy, Węgry, Włochy) i poza Europą (Brazylia, Chile, Indie, Izrael, Nowa Zelandia, Afryka Południowa) oraz cztery ośrodki polskie. Badanie w Polsce koordynuje prof. Członkowska z II Kliniki Neurologicznej, Instytut Psychiatrii i Neurologii, al. Sobieskiego 1/9, 02-957 Warszawa; lekarzy zainteresowani udziałem w badaniu proszeni są o zwracanie się pod ten adres. Do chwili obecnej do badania włączono ponad 1000 chorych. Ostateczna analiza wyników tego badania długofalowego, z udziałem wielkiej liczby chorych, przyczyni się z pewnością do uściślenia wskazań i przeciwwskazań do wczesnego rozpoczynania leczenia przeciwpadaczkowego u chorych po pierwszym idiopatycznym napadzie padaczkowym.

Piśmiennictwo

- 1 Chadwick D. Epilepsy after first seizures: risks and implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991, 54: 385-387.
- 2 Donselaar, van, CA, Geerts AT, Schimsheimer RJ, Idiopathic first seizure in adult life: who should be treated?, *BMJ* 1991; 301: 620-3.
- 3 Elwes RDC, Chesterman P, Reynolds EH, Prognosis after a first untreated tonic-clonic seizure, *Lancet* 1985, 752-753.
- 4 Elwes RDC, Reynolds EH. Should people be treated after a first seizure? *Arch Neurol* 1988, 45: 490-1.
- 5 First Seizure Trial Group, Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure, *Neurology* 1993, 43: 478-483.
- 6 Fromm GH. First seizure management – reconsidered. *Arch Neurol* 1987, 44: 1189.
- 7 Hart YM, Sander JWAS, Johnson AL, Shorvon SD, National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure, *Lancet* 1990, 336: 1271-74.
- 8 Hauser AW. Should people be treated after a first seizure? *Arch Neurol* 1986, 43: 1287-1288.
- 9 Hauser WA, Anderson VE, Loewenson RB, McRoberts SM, Seizure recurrence after a first unprovoked seizure, *N Engl J Med.* 1982, 307: 522-8.
- 10 Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE, Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: An extended follow-up, *Neurology* 1990, 40: 1163-1170.
- 11 Holmes GL, Albala BJ, Moshe SL. Effect of a single brief seizure on subsequent seizure susceptibility in the immature rat. *Arch Neurol* 1984, 41: 853-855.
- 12 Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F, for the First Seizure Trial Group (FIRST Group). Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. *Neurology* 1997, 49: 991-998.
- 13 Olafsson E., Hauser WA, Gudmundsson G. Long-term survival of people with unprovoked seizures: a population-based study. *Epilepsia* 1998, 39(1): 89-92.
- 14 Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998, 39(1): 5-17.
- 15 Reynolds EH, Treatment should be started as early as possible. *BMJ* 1995, 310: 176-7.
- 16 Sander JWAS, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 1990, 336: 1267-71.
- 17 Saunders M, Marshall C. Isolated seizures: an EEG and clinical assessment. *Epilepsia* 1975, 16: 731-733.
- 18 Sutula TP, Cavazos JE, Golarai G. Alteration of long-lasting structural and functional effects of kainic acid in the hippocampus by brief treatment with phenobarbital. *J Neurosci* 1992, 12: 4173-87.
- 19 Thomas MH. The single seizure – its study and management. *JAMA* 1959, 169(5): 105-107.