

*Joanna Jędrzejczak

Padaczka stare i nowe wyzwania

Epilepsy old and new challenges

Klinika Neurologii i Epileptologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Urszula Fiszer

Streszczenie

Padaczka jest poważnym i częstym przewlekłym schorzeniem neurologicznym. Uważa się, że w chwili obecnej 6 milionów osób w Europie choruje na padaczkę. Termin padaczka obejmuje szerokie i zróżnicowane spektrum zespołów padaczkowych i chorób z różnymi rodzajami napadów. Rozpowszechnienie choroby ma swoje dwa piki najczęstszych zachorowań, dzieciństwo i osoby w wieku starszym. Pomimo faktu, że dysponujemy obecnie dużą liczbą leków przeciwpadaczkowych, które kontrolują napady, do tej pory nie ma leku, który zapobiegałby rozwojowi padaczki. Praca ta wskazuje na dotychczasowe osiągnięcia naukowe w zakresie padaczki oraz przedstawia dalsze wyzwania naukowe i kliniczne. Śmierć jest ostatecznym, najbardziej dramatycznym powikłaniem padaczki. Nagła śmierć wśród pacjentów chorych na padaczkę jest około 20-krotnie częstsza niż w populacji ogólnej. Artykuł przedstawia najnowsze doniesienia dotyczące poznania i zrozumienia nagłej nieoczekiwanej śmierci w padaczce SUDEP.

Słowa kluczowe: padaczka, SUDEP, wyzwania

Summary

Epilepsy is a serious and common chronic neurologic disorder. As many as 6 million people in Europe currently have active epilepsy. The term epilepsy encompasses a vast and heterogeneous spectrum of epileptic syndromes and diseases with different type of seizures. The incidence has two major peaks in childhood and old age. Beside fact that a large number of antiepileptic drugs that suppress the seizure are now available, so far we have no treatments that prevent the development of epilepsy. This paper lists what scientists have achieved in epilepsy so far and identifies further challenges in epilepsy research and clinical practice. Death is the most devastating outcome in epilepsy. Sudden death is over 20 times more frequent in people with epilepsy than in general population. This paper highlights some of new advances in understanding Sudden Unexpected Death in Epilepsy SUDEP.

Key words: epilepsy, SUDEP, challenges

Padaczka jest jedną z najstarszych znanych chorób. Jej historia sięga 4 tysięcy lat. Słowo „epilepsia” liczy 2500 lat i pochodzi od greckiego *epilamvanein* co znaczy atakować, chwycić, zapaść, posiąść. Z uwagi na fakt, że napady padaczkowe traktowane były jako wyraz owładnięcia przez demony przez długi czas uważano ją za „świętą chorobę” i dopiero od V wieku przed naszą erą słowo padaczka zaczęło nabierać swojego obecnego znaczenia. Kamieniem milowym dla postępu i rozwoju zrozumienia padaczki było stwierdzenie Hipokratesa z roku 400 naszej ery, że padaczka jest chorobą mózgu, która musi być leczona dietą i lekami, a nie zaklęciami lub czarami. Poglądy na jej etiologię zmieniały się na przestrzeni wieków, obrazując zarazem zwycięstwo myśli naukowej i rozwoju medycyny nad magicznymi ideami, traktującymi tę chorobę jako owładnięcie przez demona.

W Polsce pierwsze napisane przez Polaków poświęcone padaczce, teksty pochodzą z XVI wieku. Aż do XVIII wieku piśmiennictwo było ubogie. Wiek XIX przynosi szybki rozwój literatury medycznej, co pozwalało na systematyczne publikowanie wyników badań. Autorzy polscy piszący po łacinie skłaniali się do użycia słowa „epilepsja” na określenie padaczki. Chróściejowski (1538 r.) przytacza następujące nazwy „*morbus puerillis*”, „*morbus sacer*”, „*morbus lunaticus*”, a Capivaceus (1594 r.) uzupełnia „*morbus Herculeus*” i „*morbus comitalis*”, a Jonston (1652 r.) dodaje „*morbus divinus, sonticus et caducus*”. W dziełach Perzyny (1793 r.), które powstały w języku polskim na określenie padaczki pojawiają się nazwy zarówno łacińskie „*epilepsji*” i „*morbus caducus*”, jak i polskie („wielka niemoc”, „wielka choroba”). U Siennika (1568 r.) pojawia się „niemoc świętego Walentego” (1).

Padaczka nie jest chorobą w klasycznym znaczeniu, a raczej skomplikowanym procesem patofizjologicznym, którego bardzo liczne i złożone objawy są wynikiem różnych zaburzeń funkcji mózgu.

W ostatnich kilkunastu latach nastąpił olbrzymi postęp w epileptologii. Dotyczy to różnych aspektów padaczki, takich jak: koncepcji patogenez, epidemiologii, diagnostyki, leczenia i jego oceny. Zakres postępu obejmuje szereg dziedzin nauki: neurologię, neurofizjologię, neurofarmakologię, neurodiagnostykę, psychologię i neurochirurgię.

Wypadkową tego rozwoju nauki jest poprawa jakości opieki zdrowotnej większości chorych z padaczką. Obserwuje się niezwykle powolną, ale chyba stałą zmianę na lepsze obrazu chorego z padaczką w społeczeństwie. Przeobraża się zakorzeniony od wieków negatywny wizerunek chorego z padaczką jako osoby zawsze upośledzonej umysłowo. Jednak to odcisnięte piętno nie pozwala społeczeństwu spojrzeć na padaczkę jako na jedno z najczęstszych schorzeń neurologicznych, ponadto brak jest emocjonalnego zainteresowania takiego, jakie jest przejawiane w stosunku do innych chorób społecznych. Z inicjatywy Polskiego Towarzystwa Epileptologicznego przy współpracy z Pentor Research International w 2009 roku zostało przeprowadzone ogólnopolskie badanie prospektywne PRO-EPI, dotyczące aspektów społecznych padaczki w Polsce poświęcone zagadnieniom prawa jazdy, pracy i edukacji pacjentów z padaczką (2). Wyniki wskazują, że 48 proc. osób chorych na epilepsję pracuje zawodowo i aż jedna trzecia informacje o padaczce zachowuje w tajemnicy przed szefem i kolegami w pracy. Wśród osób z padaczką, które nie pracują zawodowo 2/3 kiedyś pracowało, a obecnie nie pracują głównie dlatego, że choroba uniemożliwiła im pracę (46%) lub zostali zwolnieni ze względu na chorobę (17%). Połowa niepracujących chorych chciałaby podjąć jakąś pracę. Pewne jest, że osoby z padaczką nie mogą pracować we wszystkich zawodach. W tej kwestii ograniczenia są dobrze znane zarówno lekarzom, jak i dorosłym pacjentom. Najczęściej wskazywane prace, których nie może podejmować osoba z padaczką to: zawodowy kierowca, praca na wysokościach i pilot. Połowa Polaków uważa, że wszystkie osoby chore na padaczkę mogą pracować zawodowo.

Aby uświadomić sobie wagę problemu diagnostyczno-terapeutycznego padaczki należy spojrzeć na ten rodzaj zaburzenia czynności mózgu z perspektywy epidemiologicznej, klinicznej, psychospołecznej i ekonomicznej. **Padaczka jest jednym z najczęstszych po bólach głowy – przewlekłym, poważnym schorzeniem neurologicznym; wskaźnik rozpowszechnienia wynosi około 1% i jest 10 razy częstsza niż stwardnienie rozsiane i 100 razy niż choroby neuro-ruchowe.** Liczbę chorych na padaczkę w Polsce szacuje się na 300-400 tys., a na świecie około 50 milionów ludzi jest chorych na padaczkę. Przyjmuje się, że średni wskaźnik zachorowalności określony jest na 50-70/100 000/rok. Oznacza to, że w Polsce każdego

roku przybywa między 20 000-28 000 nowych zachorowań. Wskaźnik zachorowań jest zależny od wieku; po 65. r.ż. wzrasta, dochodząc do 250/100 000/rok przewyższając liczbę zachorowań w wieku do 10 lat (3). Te liczby nie określają jednak skali problemu diagnostycznego padaczki, gdyż biorąc pod uwagę wystąpienie przynajmniej jednego napadu padaczkowego w ciągu całego życia (łącznie z drgawkami gorączkowymi), od urodzenia do śmierci, ryzyko wynosi około 10% (4) dla ogólnej populacji każdego społeczeństwa; to oznacza, że w Polsce około 3 mln ludzi przebyło lub będzie miało jeden napad padaczkowy. Wprawdzie napady padaczkowe powtórzą się u co 10., ale po wystąpieniu pierwszego napadu nigdy nie ma pewności, czy napad się nie powtórzy i dlatego należy przeprowadzić badania specjalistyczne. Biorąc dodatkowo pod uwagę występowanie innych napadowych zaburzeń przypominających padaczkowe, liczba pacjentów wymagających diagnostyki różnicowej może być kilkakrotnie większa (5, 6). Na tym jednak historia się nie kończy. Skutki tego stanu rzeczy odczuje jeszcze od 5 do 10 procent dodatkowych osób – członków rodzin, opiekunów, przyjaciół, nauczycieli czy pracodawców. Pragnąc zmierzyć się z sytuacją, w której 6 milionów ludzi w Europie choruje na epilepsję, uszczuplając gospodarkę europejską rokrocznie o 20 miliardów euro i powodując 13 tysięcy zgonów (z których 40% można by uniknąć stawiając prawidłową diagnozę i podejmując właściwe leczenie), Międzynarodowa Organizacja Chorych na Padaczkę (IBE) i Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (ILAE) wspierana przez działania Europejskiej Grupy na Rzecz Padaczki na gruncie Europejskiego Parlamentu pracują razem nad stworzeniem pierwszego Europejskiego programu dotyczącego padaczki, której milowym krokiem jest podpisanie we wrześniu 2010 roku w Europejskim Parlamencie Pisemnej Deklaracji na Temat Padaczki.

Epidemiologia padaczek jest jedną z niezwykle rozwijających się dziedzin. Do lat 70. uważano, że padaczka występująca po raz pierwszy w późnym wieku była rzadkim zjawiskiem. Wiedza epidemiologiczna pozwoliła na uświadomienie, że w populacji osób powyżej 60. r.ż. obserwuje się wyraźny wzrost rozpowszechnienia padaczki. Stawia to padaczkę pod względem rozpowszechnienia na trzecim miejscu po udarach i ośpieniu.

W krajach Unii Europejskiej 22% osób ukończyło 60 lat i prognozuje się, że w 2020 roku odsetek ten wyniesie 27%. W Stanach Zjednoczonych uważa się, że w roku 2015 ludzie starsi stanowić będą 14,8% Amerykanów (7, 8). W podobnej skali zjawisko starzenia się społeczeństwa jest obserwowane w Polsce. Liczba osób powyżej 65. r.ż. w okresie najbliższych 50 lat zwiększy się około 2,5-krotnie. W wartościach bezwzględnych szacuje się ten przyrost z 12,2% w roku 2000 do 22,8% w roku 2030. W 2050 roku ponad trzecia część ludności Polski przekroczy 65. r.ż. i będzie liczyć ponad 9 mln 460 tys., stanowiąc 31,3% społeczeństwa (9). Należy więc, zdać sobie sprawę z

rzeczywistej skali problemu i uczulić lekarzy neurologów, psychiatrów, a także lekarzy rodzinnych na fakt, że napady i padaczka u osób starszych są ważnym i coraz częstszym klinicznym problemem. Warto podkreślić, że napady padaczkowe u ludzi starszych mogą mieć inny przebieg kliniczny niż u młodszych chorych i wymagają szczególnego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego.

W dziedzinie epileptologii każdy miesiąc przynosi nowe prace, nowe obserwacje, nowe badania. Zadając wyszukiwarce Pub Med hasło „epilepsy” uzyskuje się wykaz ponad 3400 prac opublikowanych w ciągu roku, ale pomimo ich imponującej liczby, prowadząc nawet badania systemowe przeglądu literatury łatwo można określić i zdefiniować zagadnienia, na które nadal nie ma odpowiedzi. W brytyjskich badaniach Thomasa i wsp., (10) stworzono bazę tematów, co do których istnieje niepewność terapeutyczna zarówno lekarzy, jak i pacjentów. Z punktu widzenia klinicznego i praktycznego jako jedno z podstawowych, a zarazem najtrudniejszych wyodrębniono pytania dotyczące wyboru bezpiecznego leku dla kobiety w ciąży oraz nagłej niespodziewanej śmierci (SUDEP). O ile w polskim piśmiennictwie niejednokrotnie pisano i przedstawiano zagadnienia związane z kobietą i padaczką, o tyle sprawa śmiertelności, a w szczególności *Sudden Unexpected Death in Epilepsy* (SUDEP) jest rzadko poruszana dlatego warta jest omówienia.

Zwykliśmy uważać, że to stan padaczkowy jest bezpośrednim zagrożeniem życia, a nie do końca uświadamiamy sobie ryzyko powikłań dotyczących pojedynczego napadu padaczkowego. Należy być świadomym faktu, że u pacjentów z padaczką, a zwłaszcza u chorych w przedziale 40-50 lat i poniżej 1. r.ż. ryzyko śmierci jest 2 do 3 razy większe niż w populacji niechorującej na padaczkę (11). Należy zawsze pamiętać, że napady padaczkowe mogą być przyczyną groźnych urazów. Śmiertelność wśród dzieci z padaczką może być nawet 90 razy częstsza niż wśród ich rówieśników niechorujących na padaczkę (12, 13).

Przedstawione w piśmiennictwie wyniki analiz przyczyn śmierci u chorych z padaczką wyraźnie wskazują, że ryzyko to zwiększa się, gdy pacjent ma dużą częstotliwość napadów, uszkodzenie mózgu niekiedy upośledzenie umysłowe, stosowana jest politerapia i występują wahania w stężeniu leków (*non compliance*) oraz napady o podłożu objawowym, szczególnie o charakterze ostrym. Pacjenci z dobrze kontrolowanymi napadami i idiopatyczną etiologią mają znacznie mniejsze ryzyko śmierci (14).

Przyczyny śmierci związanej z padaczką stanowią około 25% i zwykle dzieli się je na dwie kategorie: śmierć związana ze stanem padaczkowym i napadami oraz nagłą niespodziewaną śmierć u osób z padaczką (SUDEP).

Sudden Unexpected Death in Epilepsy definiowany jest jako nagły, nieoczekiwany zgon pacjenta z rozpoznaną padaczką, do którego dochodzi przy świadkach lub bez ich obecności oraz bez związku z urazem czy

utonieniem i dotyczy osób, u których stwierdza się lub nie cechy przebytego napadu padaczkowego, ale z wykluczeniem stanu padaczkowego, bez innej rozpoznanej choroby czy też zaburzeń (strukturalnych lub toksykologicznych), stwierdzanych w badaniu *post-mortem* (15).

SUDEP jak podają autorzy może być przyczyną śmierci od 0,09 do 2,3/1000/rok (16). Należy zaznaczyć, że SUDEP jest stosunkowo rzadki u osób z noworozpoznaną padaczką oraz u pacjentów będących w długotrwałej remisji. Częstość SUDEP znacznie wzrasta wśród pacjentów z przewlekłą padaczką (1-2 przypadki/1000 osób/rok), zaś jest najwyższa w populacji z ciężką, lekooporną padaczką (3-9/1000/rok). SUDEP najczęściej dotyczy osób w wieku 20-40 lat i większość przypadków ma ścisły związek z przebytą aktywnością napadową.

SUDEP jest nadal tajemniczym zjawiskiem pomimo znaczącego postępu w rozumieniu jego patomechanizmu. SUDEP w populacji ogólnej jest często wynikiem zaburzeń funkcji serca. Zespół wydłużonego odcinka QT (LQTS) jest dobrze scharakteryzowaną kanałopatią, związaną z opóźnioną repolaryzacją mięśnia sercowego, wydłużeniem odcinka QT i wzrostem ryzyka omdlenia, napadu i nagłej śmierci sercowej. LQTS jest związany z co najmniej 12 genami; najczęstszym jest KCNQ1 – gen kodujący zależny od napięć kanał potasowy KvLQT1 (17). Prace doświadczalne dały podstawy stworzenia koncepcji, że mutacja pojedynczego kanału jonowego może być wspólną przyczyną padaczki i zaburzeń rytmu serca i predysponować do nagłej śmierci (18). W rozważaniach nad mechanizmami SUDEP brana jest również pod uwagę hipoteza związana z nieprawidłową odpowiedzią na bodźce aktywujące układ serotonergiczny w pniu mózgu, utrzymującym homeostazę organizmu. Podobnie jak ma to miejsce w nagłej śmierci noworodkowej (19).

Warto podkreślić, że przyczynami mogą być zadławienie w trakcie napadu, szkodliwe działanie leku, nagłe ich odstawienie i napady wegetatywne, prowadzące do zaburzeń rytmu serca i uwolnienia endogennych opiatów. Dostępne dowody oparte na pośmiertnym badaniu poziomu leków przeciwpadaczkowych (lpp) we krwi sugerują, że istotnym czynnikiem wiodącym do SUDEP bywa niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich. Wydaje się, że pacjenci młodszy są zagrożeni w największym stopniu. Nieco bardziej zagrożeni są mężczyźni, pacjenci z napadami toniczno-klonicznymi. Metaanaliza przeprowadzona przez grupę roboczą MLPP stwierdziła, że co najmniej 3 napady uogólnione toniczno-kloniczne w roku, w połączeniu z politerapią zwiększają ryzyko SUDEP 12,8 razy u osób z początkiem choroby po 16. r.ż. i o 37,4 razy u osób, z początkiem przed 16. r.ż. (13). Zagrożenie jest większe w przypadku padaczki lekoopornej, czego potwierdzeniem jest fakt, że wśród pacjentów oczekujących na leczenie operacyjne SUDEP może wystę-

pować z częstością 1 na 100. Około 50% przypadków następuje we śnie. Zmarłego zazwyczaj znajduje się w łóżku w pozycji leżącej.

Wiele ludzi cierpiących na padaczkę i ich rodzin obawia się śmierci w trakcie napadu. Ważne jest więc prowadzenie rozmów z pacjentem na ten temat. Rolą lekarza powinno być położenie nacisku na możliwe zmiany trybu życia, które miałyby znaczenie prewencyjne (zakaz spożywania nadmiernego alkoholu, stosowanie się do zaleceń lekarskich, w przypadku napadów w obecności świadka upewnienie się, że pacjent oddycha prawidłowo zanim zaśnie). Szczególnego znaczenia nabiera konieczność monitorowania pacjenta, jeśli ponapadowe zatrzymanie oddechu związane może być z SUDEP.

SUDEP stało się powszechnie używanym określeniem. Pozytywnym następstwem poznania tego zjawiska jest mobilizacja ekspertów, badaczy do działania w celu analizy medycznych okoliczności, które mogą zwiększać śmiertelność w padaczce. Z drugiej strony, z psychologicznego punktu widzenia mogą występować negatywne skutki określenia SUDEP w relacjach pomiędzy lekarzem i pacjentem. Może ono zwiększać uczucie lęku i poczucie stałego zagrożenia, co mogłoby się przyczynić do obniżenia jakości życia. NICE guidelines rekomendują przedstawianie tego ryzyka pacjentom (20). Ta rekomendacja nie jest jednak rozpowszechniona. Istnieje dowolność w podejściu do zagadnienia. Jak wynika z kwestionariuszowych badań Gayatari (21) na ten temat 8,76% lekarzy rozmawia ze wszystkimi pacjentami, 19,59% z większością pacjentów, 61,85% z mniejszością 7,7% nie rozmawia. Jak zawsze w takich sytuacjach wskazana jest reguła złotego środka. Najprawdopodobniej, nie uda się wskazać jednego głównego mechanizmu w patofizjologii SUDEP i konieczne jest monitorowanie podstawowych parametrów wydolności krążenia i oddychania u pacjentów z padaczką. Pomimo że ryzyko wystąpienia SUDEP nie wiązało się z zastosowaniem konkretnego leku, to wykazano jego związek z politerapią oraz częstą zmianą dawkowania. **Tak więc, strategia ukierunkowana na skuteczną kontrolę napadów z zastosowaniem monoterapii i w najniższych skutecznych dawkach jest bardzo aktualna w przeciwdziałaniu wystąpienia SUDEP.** Równie ważna jest edukacja i właściwe informowanie pacjentów o istniejących zagrożeniach i zwiększonym ryzyku. Wymagane jest interdyscyplinarne podejście z udziałem innych specjalistów, a w szczególności kardiologów, celem zmniejszenia ryzyka.

Padaczka z całą pewnością należy do chorób, w których olbrzymi postęp diagnostyczny i terapeutyczny nastąpił w niezwykle krótkim czasie. To praktycznie na naszych oczach wprowadzono na rynek leki nowej generacji, to nasze pokolenie obserwuje skok w dziedzinie technik neuroobrazujących i elektrofizjologicznych. Ale ciągle czekamy na wyjaśnienie przyczyn i mechanizmów epileptogenezy. Niewątpliwym rozwój neurobiologii być może doprowadzi do jej pełniejszego

poznania, a nurt badawczy „*translational research*” tzn. przenoszenie odkryć laboratoryjnych na poziom kliniczny może pogłębić procesy poznawcze epileptogenezy oraz tworzenia nowych metod leczenia padaczki. Jest to niezwykle ambitny i znakomity nurt aczkolwiek ciągle jeszcze o małym znaczeniu klinicznym. Natomiast wskazuje na niezwykle skomplikowany i złożony wpływ czynników neurobiologicznych, genetycznych na problem padaczki. Niezbędna jest więc współpraca klinicystów i badaczy nauk podstawowych w aspekcie rozwoju genetyki i badań postgenomicznych szukania połączeń pomiędzy badaniami molekularnymi, a specyficznymi aspektami choroby. Dla rozumienia patomechanizmu padaczki i oceny wpływu napadów na funkcjonowanie mózgu potrzebne są nowe modele epileptogenezy, inne niż dotychczas stosowane, modele imitujące uraz czy udar mózgu.

Niebywale dynamiczny postęp w dziedzinie genetyki pozwolił na odkrycie kilkunastu mutacji jednogenowych, leżących u podłoża zespołów padaczkowych. Większość z tych mutacji dotyczy genów odpowiedzialnych za produkcję białek kanałów jonowych (sodowych, potasowych, chlorkowych, wapniowych), niektóre za podjednostki receptorów (kwasu gamma-aminomasłowego, nikotynowego), jednak produkty części genów wciąż nie są znane. Dostępne dzisiaj dane wskazują, że mutacje powodujące poważne defekty kanałów jonowych (kanałopatie) są podłożem rzadkich jednogenowych padaczek idiopatycznych.

Padaczki idiopatyczne są heterogenną grupą schorzeń, charakteryzujących się zróżnicowanymi typami napadów, różnym wiekiem wystąpienia i niejednorodnymi cechami zapisu elektroencefalograficznego. Z definicji, u jej podłoża nie leży żadna stwierdzona przyczyna z wyjątkiem odziedziczonej predyspozycji. Ten typ padaczki stanowi około 20-30% wszystkich padaczek. Dla większości objawów, szczególnie tych powszechnie występujących, sposób dziedziczenia jest raczej złożony niż monogenowy. Często rozpowszechnione padaczki idiopatyczne, takie jak: młodzieńcza padaczka miokloniczna i dziecięce napady nieświadomości nie dziedziczą się według prawa Mendla, lecz dziedziczenie jest złożone. Oznacza to, że u podłoża leży kilka genów oraz występuje modyfikacja fenotypu przez czynniki środowiskowe. Określony zespół padaczkowy może być wywołany przez mutacje różnych genów. Obserwuje się również sytuację, gdzie mutacje określonych genów wywołują różne fenotypy. Tym niemniej niektóre rzadkie typy padaczek idiopatycznych mają autosomalny dominujący sposób dziedziczenia, co umożliwiło skuteczne badania genetyczne. Ponadto, udało się klonować geny leżące u podłoża rzadkich objawów autosomalnie dominującej padaczki płata czołowego (*autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy* – ADNFL) (22, 23) i łagodnych drgawek noworodków (*benign familia infantile convulsions* – BFNC) (24, 25) oraz uogólnionej padaczki z drgawkami gorączkowymi plus (*generalized epilepsy with febrile seizures plus* – GEFS+) (26).

Wg danych World Health Organization WHO obciążenia padaczką są wysokie i w roku 2000 stanowiły ok. 0,5% kosztów wszystkich chorób na świecie (27). W Polsce, wydatki NFZ w 2004 roku na refundację leków dla 18 przewlekłych chorób stanowiły 45% całkowitej kwoty refundacji wszystkich leków. Wśród tych 18 przewlekłych chorób, padaczka zajmuje 4 miejsce – stanowiąc 4,89% wydatków na leki refundowane i pierwsze miejsce wśród chorób neurologicznych (28). W Europie roczny koszt krajowy leczenia osoby z padaczką waha się od 2 do 11,5 tys. €PPP (uwzględniono przelicznik parytetu siły nabywczej), natomiast w Polsce około 3 tys. (29-31). Jak wynika z prospektywnego wielośrodkowego badania rocznych bezpośrednich i pośrednich kosztów padaczki w Polsce czynnikami wpływającymi na koszty były: częstotliwość napadów, czas trwania padaczki, nowe lpp (45% wszystkich leków), politerapia, hospitalizacje i choroby współistniejące. Średni roczny koszt chorego w grupie 772 chorych z padaczką wynosił 2931 €PPP (32).

To prawda, że osiągnięcia naukowe są duże, odkryto gen padaczki z rozwojem technik elektroencefalograficznych i badań strukturalnych i funkcjonalnych, jest lepsza diagnostyka, powstały nowe leki przeciwpadaczkowe, rozszerzono ich wskazania do leczenia bólu neuropatycznego, depresji migreny drżenia i lęku, ale dokonania naukowe nie mają przełożenia na stworzenie skutecznego leku. Do tej pory tworzenie leków opierało się na wykorzystaniu do badań tradycyjnych modeli zwierzęcych, co powodowało rozwój leków w oparciu o kanały jonowe, receptory neurotransmiterów, a czasami leki odkryte przez przypadek. Nowe molekuly są często zaprojektowane w oparciu o istniejące substancje w celu zwiększenia ich skuteczności, a znacznie częściej zmniejszenia objawów ubocznych.

Bez wątplenia kluczem do odpowiedzi na pytania o wybór leku skutecznego i bezpiecznego są badania podstawowe, dotyczące epileptogenezy i lepszego rozumienia padaczki okresu dziecięcego i rozwoju mózgu, migracji neuronalnej, receptorów modulujących własną migrację oraz ewentualnego wpływu lpp. Wiadomo bowiem, że farmakologiczne właściwości nie-dojrzałych neuronów wciągniętych w proces padaczki różnią się od tych u dorosłych. Szczególny problem dotyczy terapii dzieci. Padaczki tego okresu związane są z rozwojem mózgu, jego dojrzewaniem i zwykle przełożenie stosowania leków dorosłych nie może mieć tu miejsca. Jest bardzo mało badań dotyczących terapii noworodków i niemowląt. Z 10 nowych leków stosowanych u dorosłych 1 ma zgodę na stosowanie u niemowląt. W grupie encefalopatii tak częstych w tej grupie wiekowej rzadkie choroby wymagają rozwoju tzw. leków sierocych.

Na koniec należy podkreślić niezwykle ważny aspekt dotyczący diagnostyki i leczenia padaczki w Polsce, a mianowicie potrzebę tworzenia struktur organizacyjnych ośrodków referencyjnych i podstawowych. W krajach zachodnich, ale i również w Czechach czy na Słowacji jest więcej ośrodków wyspecjalizowanych w diagnostyce i ustalaniu leczenia chorych z padaczką, zajmujących się jednocześnie nauką i dydaktyką. Polska ze swoim olbrzymim zapleczem neurologów i osób zajmujących się i interesujących się padaczką powinna mieć wszelkie szanse żeby do tej grupy państw dołączyć. Nasze zadania to wzmocnienie międzynarodowych działań wspierających naukę i edukację, „wymuszenie” działań poprawiających opiekę medyczną poprzez likwidację „białych plam” w leczeniu oraz to co najważniejsze – kształcenie ludzi z pasją.

PIŚMIENNICTWO

- Tomal M: Padaczka w tekstach niektórych autorów polskich od XVI do XVIII wieku. Doniesienie wstępne. *Epileptologia* 1994; 2: 39-53.
- Jędrzejczak J, Majkowska-Zwolińska B: Knowledge and opinions of neurologists, patients and the general population concerning the people with epilepsy as drivers and holders of driving licenses. A nationwide prospective study in Poland. *Epileptologia* 2010; 18: 19-29.
- Panayiotopoulos CP: A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Springer Healthcare LTD 2010; p.1-19.
- Chang BS, Lowenstein DH: Epilepsy. *N Engl J Med* 2003; 349: 1257-66.
- Jędrzejczak J: Padaczka. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2006; s.13-19
- Jędrzejczak J: Padaczka. Najtrudniejsze są odpowiedzi na proste pytania. Wydawnictwo Termedia, Poznań 2008; s. 1-7.
- Buckley BM: Healthy ageing: ageing safely. *Eur Heart J* 2001; 3 suppl N: 6-10.
- Kannel WB: The demographics of claudication and aging of the American population. *Vasc Med* 1996; 1: 60-64.
- World Population Prospects: The 2006 Revision and World Urbanisation Prospects: The 2006 Revision. <http://esa.un.org/unpp/>
- Thomas RH, Hammond CL, Bodger OG et al.: Identifying and prioritizing epilepsy treatment uncertainties. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 918-21.
- Sillanpää M, Shinnar S: Long – term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Eng J Med* 2010; 363: 2522-29.
- Nickels K, Wirrell E: Epilepsy-related mortality is low in children: A 25-year population-based study in Rochester 65 th Annual Meeting of the American Epilepsy Society San Antonio TX December 2010.
- Donner EJ: Explaining the unexplained; Expecting the unexpected: where are we with sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Currents* 2011; 11: 45-49.
- Faught E, Duh MS, Weiner JR et al.: Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality. *Neurology* 2008; 71: 1572-78.
- Nashef L: Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia* 1997; 38 suppl 11: 6-8.
- Tomson T, Nashef L, Ryvlin P: Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1021.
- Lu Jt, Kass RS: Recent progress in congenital QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2010; 25: 216-21.
- Glasscock E, Yoo JW, Chen TT et al.: KvL1 potassium channel deficiency reveals brain-driven cardiac dysfunction as a can-

- didate mechanism for sudden unexplained death in epilepsy. *J Neurosci* 2010; 30: 5167-5175.
19. Richerson GB, Buchanan GF: The serotonin axis: Shared mechanisms In seizure, depression and SUDEP. *Epilepsia* 2011; 52: 28-38.
 20. National Institute for Clinical Excellence. New drugs for epilepsy in adult, 2004.
 21. Gayatri NA, MorraLL MC, Jain V et al.: Parental and physician beliefs regarding the provision and content of written sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) information. *Epilepsia* 2010; 51: 777-82.
 22. Steinlein O, Mulley JC, Propping P et al.: A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor α 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nature Genet* 1995; 11: 201-03.
 23. Steinlein O, Magnusson A, Stoodt J et al.: An insertion mutation of the CHRNA4 gene in family with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 943-947.
 24. Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C et al.: A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science* 1998; 279: 403-06.
 25. Singh NA et al.: A novel potassium channel gene. KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborn. *Nature Genet* 1998; 18: 25-29.
 26. Wallace RH, Wang DW, Singh R et al.: Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺ channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998; 19: 366-70.
 27. Leonardi M, Ustun TB: The global burden of epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43 suppl 6: 21.
 28. Majkowski J: Obecny stan badań nad oceną kosztów padaczki. *Epileptologia* 2005; 13: 295-313
 29. NFZ Analiza wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu refundacji leków w 2004 r. Narodowy Fundusz Zdrowia, Departament Gospodarki Lekami, Warszawa, czerwiec 2005, www.mz.gov.pl., 2005
 30. Pugliatti M, Beghi E, Forsgren L et al.: Estimating the cost of epilepsy in Europe: a review with economic modeling. *Epilepsia* 2007; 48: 2224-33.
 31. Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Witchenn H: Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 2005; 12 suppl. 1: 1-27.
 32. Majkowski J, Majkowska-Zwolińska B: Direct and indirect annual costs of patients with epilepsy in Poland: a prospective multicenter study. *Epileptologia* 2010; 18: 125-136.

otrzymano/received: 24.11.2011

zaakceptowano/accepted: 14.12.2011

Adres/address:

*Joanna Jędrzejczak

Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP

ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa

tel.: (22) 629-43-49

e-mail: dyrektor@cmkp.edu.pl