

Zastosowanie topiramatu w leczeniu stanu padaczkowego

Usefulness of topiramate in status epilepticus treatment

Klinika Neurologii i Epileptologii II Katedry Chorób Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, USK nr 2 im. WAM,
ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel./faks: 42 639 35 91

Streszczenie

Stan padaczkowy lub napady gromadne są wyrazem wielu ostrych zaburzeń i komplikacji w przebiegu padaczki zachodzących w mózgu na różnym tle. Są to w większości przypadków stany zagrażające życiu pacjenta, wymagają więc pilnej interwencji i odpowiedniego leczenia. Dotyczy to szczególnie napadów padaczkowych drgawkowych, przebiegających z zaburzeniami metabolicznymi, prowadzącymi do kwasicy i obrzęku mózgu. Celem farmakologicznego leczenia stanu padaczkowego jest jak najszybsze przerwanie jego objawów klinicznych (drgawek i innych jego form) oraz doprowadzenie do normalizacji jego bioelektrycznego wykładnika w badaniu EEG. Podawanie klasycznych leków (benzodiazepin, fenytoiny, fenobarbitalu czy walproinianu sodu) nie zawsze pozwala na opanowanie tego stanu. W przypadku nieskuteczności tego leczenia można podejmować próby stosowania leków nowej generacji. W ostatnim okresie pojawiło się kilka doniesień na temat skuteczności topiramatu w stanie padaczkowym opornym na leczenie tradycyjnymi lekami. Autorzy przedstawiają przypadek 26-letniego chorego z napadami częściowymi złożonymi wtórnie uogólniającymi się, u którego wystąpił stan padaczkowy niepoddający się leczeniu lekami powszechnie stosowanymi. Dopiero zastosowanie topiramatu, podawanego przez sondę żołądkową w postaci rozkruszonych tabletek, pozwoliło na opanowanie stanu padaczkowego.

Słowa kluczowe: stan padaczkowy lekooporny, topiramat, leczenie, padaczka, leki przeciwpadaczkowe

Summary

Status epilepticus or continuous seizures occur as a result of many hard disorders and complications in epilepsy which appear in brain on different backgrounds. Most often these cases may become serious danger for the patient's life, so they demand immediate intervention and appropriate treatment. Particularly it concerns convulsion epilepsy seizure, appearing with metabolic disorders, which lead to acidosis and brain oedema. The aim of pharmacological treatment of status epilepticus is to stop its clinical symptoms (seizures and its other forms) as quickly as possible and to normalize its bioelectric exponent EEG. Giving the classic drugs (benzodiazepines, phenytoin, phenobarbital – phenobarbiturates, sodium valproate) not always helps to take control over this state. In case of the lack of results of this treatment one may try to use the drugs of new generation. Last days there have appeared some information concerning the efficiency of topiramate treatment in status epilepticus unresponsive to traditional pharmacological therapies. The authors present a case of a 26-year-old patient with partial epileptic attack with secondary generalization, in whom there occurred status epilepticus resistant to treatment with commonly applied drugs. Only the administration of topiramate did allow to control the status epilepticus.

Key words: status epilepticus drug-resistant, topiramate, treatment, epilepsy, antiepileptic drugs

Stan padaczkowy jest niezwykle ważną komplikacją padaczki, bowiem oprócz towarzyszącej mu aktywności drgawkowej występują zjawiska natury metabolicznej i patofizjologicznej mogące doprowadzić do bardzo niekorzystnych następstw; dotyczą one funkcjonowania zarówno samego ośrodkowego układu nerwowego, jak i narządów wewnętrznych, w tym mięśnia sercowego⁽¹⁾.

Według międzynarodowej klasyfikacji drgawek stan padaczkowy występuje wówczas, gdy mamy do czynienia z długotrwałą aktywnością drgawkową. Najczęściej pod nazwą „stan padaczkowy” rozumiemy napad padaczkowy trwający dłużej niż 30 minut lub kilka napadów padaczkowych, pomiędzy którymi chory nie odzyskuje świadomości⁽²⁾. Według innych klasyfikacji za stan padaczkowy można uznać aktywność drgawkową,

której czas trwania przekracza 2-krotnie średni czas pojedynczego napadu u danego chorego⁽³⁾.

W obrazie histologicznym mózgu chorych zmarłych z powodu stanu padaczkowego obserwowano zmiany o charakterze niedokrwiennym. Jeżeli zgon wystąpił kilka dni po przebyciu stanu padaczkowego, to w obrazie histologicznym dominują zmiany o charakterze neurodegeneracyjnym w obrębie mózdzku, kory nowej i hipokampa⁽¹⁾. Zmiany neurodegeneracyjne w mózgu występują zarówno u chorych z przewlekłą padaczką, jak i u pacjentów zmarłych z powodu stanu padaczkowego, jednak pod względem ilościowym znacznie przeważają u tych drugich⁽⁴⁾.

Na zwierzęcym modelu stanu padaczkowego wykazano także, że w czasie stanu padaczkowego spada w sposób statystycznie istotny aktywność dekarboksylazy glutaminowej, enzymu niezbędnego do syntezy jednego z głównych neuroprzebieżników hamujących – kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Podanie diazepamu przed wywołaniem stanu padaczkowego pilokarpiną znacznie zmniejszało zmiany degeneracyjne mózgowia i zapobiegało zmianom aktywności dekarboksylazy glutaminowej⁽¹⁾. Jeżeli weźmiemy pod uwagę wyniki powyższych badań, nasuwa się przypuszczenie, że po przebyciu stanu padaczkowego z opóźnioną interwencją farmakologiczną próg pobudliwości drgawkowej może ulec obniżeniu, podobnie jak skuteczność leków przeciwpadaczkowych zależnych od neuroprzebieżnictwa GABA-ergicznego⁽¹⁾. Prace nad zwierzęcymi modelami stanu padaczkowego wskazują ponadto na zmniejszenie efektywności neuroprzebieżnictwa GABA-ergicznego już w czasie trwania stanu padaczkowego, a po stanie padaczkowym może wystąpić stały deficyt neuroprzebieżnictwa GABA-ergicznego, co może wiązać się z późniejszą małą skutecznością leków przeciwpadaczkowych⁽¹⁾.

Dla powstania aktywności drgawkowej i stanu padaczkowego ważne są również aminokwasy pobudzające (w tym kwas glutaminowy), które oddziałują na neurony poprzez receptory jono- i metabotropowe. Na modelach zwierzęcych stanu padaczkowego wywołanego aminokwasami pobudzającymi wykazano powstanie zmian neurodegeneracyjnych w neuronach mózgowia, których prawdopodobną przyczyną jest napływ jonów wapnia do wnętrza neuronów, jako wynik pobudzenia receptorów glutaminergicznym^(1,5).

Stan padaczkowy wpływa niekorzystnie także na pracę innych ważnych dla życia narządów wewnętrznych, w tym mięśnia sercowego. Boggs i wsp., obserwując 60 chorych w stanie padaczkowym i po jego zakończeniu, stwierdzili u 58% z nich zmiany w zapisie EKG, które wcześniej nie występowały. Były to głównie cechy niedokrwienia mięśnia sercowego i arytmie, które utrzymywały się do 24 godzin po ustąpieniu stanu padaczkowego. Śmiertelność w tej grupie chorych (ze zmianami w EKG) wyniosła ok. 37%, zaś w grupie bez zmian w zapisie EKG – tylko 12%⁽⁶⁾. Wydaje się, że głównym mechanizmem prowadzącym do tego typu zaburzeń jest zwiększone napięcie układu współczulnego. Powoduje ono nasilone uwalnianie amin katecholowych z zakończeń sympatycznych w mięśniu sercowym oraz ich wyrzut z rdzenia nadnerczy. Za wzmożone napięcie układu współczulnego miałyby odpowiadać uszkodzenia neuronów w obrębie podwzgórza, tworzącego siatkowatego i kory limbicznej^(1,7). W początkowym okresie stanu padaczkowego obserwuje się wzrost

ciśnienia tętniczego krwi, a następnie hipotonię, która dodatkowo nasila procesy neurodegeneracyjne na tle niedokrwienym. Także obserwowany wzrost temperatury ciała sprzyja śmierci neuronów⁽¹⁾. Wobec powyższego oczywiste staje się jak najszybsze jego przerwanie.

Stan padaczkowy może dotyczyć każdego typu napadów padaczkowych, jednak największe niebezpieczeństwo stanowi stan padaczkowy napadów toniczno-klonicznych, w którym liczba zgonów według różnych autorów waha się w granicach od 5 do 37%^(6,8).

Chcieliśmy przedstawić przypadek chorego, u którego wystąpił stan padaczkowy napadów toniczno-klonicznych niepoddający się leczeniu środkami powszechnie stosowanymi. Dopiero zastosowanie topiramatu (Topamaxu) pozwoliło na opanowanie tego stanu.

OPIS PRZYPADKU

Chory K.J., lat 26 (nr historii choroby 069/64/2003), został przyjęty do Kliniki Neurologicznej z powodu zwiększenia częstotliwości napadów padaczkowych (kilka napadów w miesiącu, a 2-krotnie kilka napadów w ciągu jednego dnia). U chorego 8 lat wcześniej rozpoznano padaczkę z napadami częściowymi wtórnie uogólnionymi. Od tamtego czasu pozostawał pod opieką Poradni Neurologicznej. W ciągu ostatniego roku był leczony Depakiną Chrono w dawce 2x500 mg i Gabitrilem w dawce 3x10 mg.

W chwili przyjęcia do Kliniki w badaniu neurologicznym nie stwierdzono objawów ogniskowych i ubytkowych ze strony układu nerwowego. W badaniu oftalmoskopowym dna oka ujawniono hiperemię tarcz nerwów wzrokowych. W wykonanym badaniu tomografii komputerowej głowy oraz w badaniach laboratoryjnych krwi nie odnotowano odchyżeń od stanu prawidłowego. W badaniu EEG zaobserwowano zmiany napadowe w lewej okolicy czołowej.

W drugiej dobie pobytu w Klinice u chorego wystąpiły napady drgawek toniczno-klonicznych, pomiędzy którymi pacjent nie odzyskiwał świadomości. Rozpoznając stan padaczkowy, zastosowano Clonazepam w dawce 3x2 mg i.v. w kilkuminutowych odstępach. Ponieważ nie uzyskano poprawy, zlecono Depakinę Chrono w dawce 15 mg/kg m.c. w bolusie, a następnie w ciągłym wlewie 1 mg/kg m.c./godzinę. Jednocześnie chory otrzymał 100 ml 20% Mannitolu i.v., 20 mg Furosemidu i.v., stosowano tlenoterapię z przepływem 4 ml/min. Pomimo takiego leczenia w okresie mniej więcej 1 godziny nie uzyskano ustąpienia drgawek, w związku z czym chorego przekazano do Oddziału Intensywnej Terapii (OIT), gdzie został zaintubowany i wprowadzony w śpiączkę barbituranową (Tiopentalem). Jednocześnie kontynuowano leczenie ciągłym wlewem z Depakiną Chrono z przepływem 2 mg/kg m.c./godzinę oraz leczenie przeciwozbrękowe (Mannitol, Furosemid). Niestety, przy każdej próbie wyprowadzenia chorego ze śpiączki barbituranowej następowała wznowa drgawek toniczno-klonicznych. Dopiero w trzeciej dobie opanowano drgawki i po wybudzeniu ze śpiączki chorego przekazano do Kliniki Neurologicznej. Pacjent nadal otrzymywał Depakinę Chrono w ustalonej dawce. Po 2 godzinach od przyjęcia do Kliniki Neurologii ponownie

wystąpiły drgawki toniczno-kloniczne. Początkowo miały charakter napadów gromadnych, a następnie przeszły w powtórny stan padaczkowych. Podanie Clonazepamu i.v. nie spowodowało ustąpienia drgawek, wobec czego pacjenta przeniesiono do OIT, gdzie ponownie zastosowano śpiączkę barbituranową. Wobec braku zadowalającej skuteczności postanowiono odstawić Depakine Chrono i podać doustnie przez sondę żołądkową topiramatu w dawce 400 mg, następnie co 3 godziny podawano tą samą drogą 200 mg topiramatu. Przy sumarycznej dawce 1200 mg uzyskano remisję drgawek. Chory został wybudzony ze śpiączki; nie odnotowano nawrotu drgawek. Pacjent nadal otrzymywał topiramatu w dawkach zalecanych w terapii padaczki, tj. 2×200 mg/d. W stanie ogólnym dobrym, bez napadów, po 5-dniowej obserwacji został wypisany do domu z zaleceniem kontynuowania doustnej terapii topiramatem w dawce 2×200 mg/d.

OMÓWIENIE

Nie zawsze podanie klasycznych leków (benzodiazepiny, fenytoiny, fenobarbitalu, walproinianu sodu) pozwala opanować stan padaczkowy. W przypadku nieskuteczności klasycznego leczenia można, i naszym zdaniem należy, podejmować próby stosowania leków nowej generacji. Celowość takiego postępowania potwierdzają również inni autorzy, których doniesienia ukazały się w piśmiennictwie.

I tak Towne i wsp., nie uzyskawszy poprawy po standardowym leczeniu, podawali pięciu chorym w stanie padaczkowym topiramatu przez rurkę nosowo-gardłową. Dawka maksymalna wynosiła 1600 mg/d i była różna u różnych pacjentów. U wszystkich pięciu chorych leczenie stanu padaczkowego topiramatem zakończyło się sukcesem⁽⁹⁾.

Z powodu stanu padaczkowego napadów częściowych złożonych Reuber i wsp. podali 68-letniej kobiecie 2×400 mg/d topiramatu przez rurkę nosowo-gardłową (wcześniej podawanie klasycznych leków przeciwdrgawkowych nie przyniosło poprawy). W trzeciej dobie udało się opanować napady drgawek, a po 10 dniach od włączenia topiramatu uzyskano normalizację zapisu EEG⁽¹⁰⁾.

Khatami i wsp. opisali leczenie topiramatem bezdrgawkowego stanu padaczkowego u 45-letniego chorego z oporną na leczenie padaczką z napadami częściowymi po zapaleniu mózgu wywołanym wirusem *Herpes zoster*, które przebył w wieku 23 lat. Stan padaczkowy został potwierdzony w badaniu EEG. Podawanie klasycznych leków przeciwdrgawkowych nie przerwało tego stanu. Topiramatu podawano w dawce początkowej 25 mg/d, a następnie co 3 dni zwiększano dawkę o kolejne 25 mg. Dawka 150 mg topiramatu/dobę spowodowała przerwanie stanu padaczkowego – nastąpiła także normalizacja zapisu EEG⁽¹¹⁾.

Kahriman i wsp. opisali zastosowanie topiramatu w opornym na leczenie stanie padaczkowym. Przedstawili 4 przypadki, dwoje dzieci (34-miesięczne i 4-letnie) oraz dwoje dorosłych. U dorosłych nie zaobserwowano poprawy po podaniu odpowiednio 600 mg i 800 mg topiramatu, z kolei u dzieci przerwało oporny na leczenie stan padaczkowy, stosując dawkę odpowiednio 6 mg i 5 mg/kg m.c./dobę. Topiramatu podawano przez rurkę nosowo-gardłową⁽¹²⁾.

Skuteczność topiramatu jako leku przerywającego stan padaczkowy oporny na leczenie tradycyjnymi lekami potwierdzają także doniesienia z ostatnich lat⁽¹³⁻¹⁵⁾.

W powyższych doniesieniach zwraca uwagę różnorodność dawek topiramatu zastosowanych w leczeniu stanu padaczkowego. Wynika ona zapewne stąd, że lek ten wykorzystywano do leczenia różnych stanów padaczkowych. Najmniejsza dawka (150 mg) była zastosowana do przerywania bezdrgawkowego stanu padaczkowego, a największe dawki (1200-1600 mg) – do przerywania stanu padaczkowego napadów uogólnionych drgawek toniczno-klonicznych. Poszczególni autorzy (w tym autorzy tego doniesienia) nie mogli opierać się na opracowanych standardowych dawkach topiramatu w leczeniu stanu padaczkowego, gdyż takich nie ma. Dawkę topiramatu ustalano empirycznie na podstawie obserwacji chorego. Naszym zdaniem kilka zaledwie doniesień to wciąż za mało, by stwierdzić, jaka dawka topiramatu pozwoli przerwać poszczególne stany padaczkowe.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Czuczwar S.J.: Patomechanizmy stanu padaczkowego. Medipress 1998; supl. 5: 11-15.
2. Członkowska A., Członkowski S.A. (red.): Diagnostyka i leczenie w neurologii. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 1992: 153-163.
3. Leppik I.E.: Status epilepticus: the next decade. *Neurology* 1990; 40 (5 supl. 2): 4-9.
4. Meldrum B.: Excitotoxicity and epileptic brain damage. *Epilepsy Res.* 1991; 10: 55-61.
5. Czuczwar S.J., Turski L., Kleinrok Z.: Anticonvulsant action of phenobarbital, diazepam, carbamazepine, and diphenylhydantoin in the electroshock test in mice after lesion of hippocampal pyramidal cells with intracerebroventricular kainic acid. *Epilepsia* 1982; 23: 377-382.
6. Boggs J.G., Painter J.A., DeLorenzo R.J.: Analysis of electrocardiographic changes in status epilepticus. *Epilepsy Res.* 1993; 14: 87-94.
7. Samuels M.A.: Neurogenic heart disease: a unifying hypothesis. *Am. J. Cardiol.* 1987; 60: 15J-19J.
8. Aminoff M.J., Simon R.P.: Status epilepticus. Causes, clinical features and consequences in 98 patients. *Am. J. Med.* 1980; 69: 657-666.
9. Towne A.R., Garnett L.K., Waterhouse E.J. i wsp.: The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology* 2003; 60: 332-334.
10. Reuber M., Evans J., Bamford J.M.: Topiramate in drug-resistant complex partial status epilepticus. *Eur. J. Neurol.* 2002; 9: 111-112.
11. Khatami R., Grosse P., Hoffmann K.T. i wsp.: Treatment of nonconvulsive status epilepticus with topiramate. *Epilepsia* 1999; 40 (supl. 2): 285.
12. Kahriman M., Minecan D., Kutluay E. i wsp.: Efficacy of topiramate in children with refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2003; 44: 1353-1356.
13. Bensalem M.K., Fakhoury T.A.: Topiramate and status epilepticus: report of three cases. *Epilepsy Behav.* 2003; 4: 757-760.
14. Blumkin L., Lerman-Sagie T., Houry T. i wsp.: Pediatric refractory partial status epilepticus responsive to topiramate. *J. Child Neurol.* 2005; 20: 239-241.
15. Perry M.S., Holt P.J., Sladky J.T.: Topiramate loading for refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2006; 47: 1070-1071.