



RAPORT

Rzadkie zespoły padaczkowe
Zespół Dravet – Zespół Lennox-Gastauta
Opieka nad chorymi – potrzeby i możliwości

Rzadkie zespoły padaczkowe
Zespół Dravet i Zespół Lennox-Gastaut
Opieka nad chorymi – potrzeby i możliwości
Warszawa 2024

Partnerzy:



Autorzy:

- Marcin Czech
- Jan Domaradzki
- Jakub Gierczyński
- Katarzyna Kotulska-Jóźwiak
- Jolanta Kuryło
- Maria Mazurkiewicz-Betdzińska
- Konrad Rejdak
- Iwona Sierant
- Barbara Steinborn
- Krzysztof Jakubiak (redaktor)

Wydawca:

Modern Healthcare Institute
ISBN 978-83-968652-9-8



Warszawa 2024

Rzadkie zespoły padaczkowe
Zespół Dravet i Zespół Lennoxa-Gastauta
Opieka nad chorymi – potrzeby i możliwości

Spis treści

Podsumowanie i rekomendacje	3
Rozdział 1. Rzadkie zespoły padaczkowe: etiologia, objawy, systematyka, praktyka kliniczna <i>Prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn</i>	5
Rozdział 2. Potrzeby i problemy pacjentów oraz ich rodzin <i>Jolanta Kuryło, dr hab. n. hum. Jan Domaradzki</i>	13
Rozdział 3. Wyzwania w opiece nad pacjentami i ich rodzinami <i>Iwona Sierant</i>	20
Rozdział 4. Organizacja opieki nad chorymi w kontekście Planu dla Chorób Rzadkich <i>Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak</i>	24
Rozdział 5. Epidemiologia rzadkich zespołów padaczkowych, w tym zespołu Dravet i zespołu Lennoxa-Gastauta w Polsce na tle Europy <i>Dr n. med. Jakub Gierczyński, MBA</i>	27
Rozdział 6. Zalecenia, wytyczne medyczne i standardy opieki nad chorymi na rzadkie zespoły padaczkowe: zespół Dravet i zespół Lennoxa-Gastauta <i>Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak</i>	32
Rozdział 7. Rozwój diagnostyki i terapii <i>Prof. dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Betdzińska</i>	36
Rozdział 8. Koszty pośrednie i bezpośrednie opieki nad pacjentami z chorobami rzadkimi: zespół Dravet, zespół Lennoxa-Gastauta <i>Prof. dr hab. n. med. Marcin Czech</i>	40
Piśmiennictwo	46

Podsumowanie

Rzadkie zespoły padaczkowe z uwagi na różnorodność i trudności w leczeniu stanowią ogromne wyzwanie dla systemu opieki medycznej w Polsce. Liczbowo stanowią wspólnie duży udział w grupie schorzeń rzadkich, a tym samym reprezentują ważne miejsce w całości schorzeń układu nerwowego. Rzadkie zespoły padaczkowe będące tematem niniejszego raportu, a zatem zespół Dravet i zespół Lennox-Gastauta, stanowią jedynie niewielki odsetek wszystkich zespołów padaczkowych.

Brakuje polskich danych dotyczących liczby pacjentów cierpiących na zespół Dravet i zespół Lennox-Gastauta. Na podstawie danych brytyjskich można szacować, że w Polsce jest około 1,5 tys. osób z potwierdzonym zespołem Dravet lub potwierdzonym zespołem Lennox-Gastauta. Chorobowość w zespole Dravet wynosi ok. 3 przypadków/100 tys., a zapadalność ok. 1 przypadków/20 tys. urodzeń. Chorobowość w zespole Lennox-Gastauta wynosi ok. 15 przypadków/100 tys., a zapadalność ok. 1 przypadek /1 mln.

Zespoły padaczkowe różnią się między sobą odpowiedzią na leczenie przeciwpadaczkowe, a także rokowaniem odnośnie remisji napadów, dlatego precyzyjna ich klasyfikacja jest istotna zarówno w odniesieniu do leczenia pojedynczego chorego, jak i prowadzenia badań naukowych. Obecnie opisano ok. 60 zespołów padaczkowych. Większość z nich występuje u dzieci i młodzieży, ale ważny jest okres przejścia w wiek dorosły i zapewnienie ciągłości opieki medycznej w tej specyficznej grupie chorobowej.

Zespół Dravet i zespół Lennox-Gastauta należą do najcięższych zespołów padaczkowych i charakteryzują się mnogością heterogennych i lekoopornych napadów padaczkowych. Towarzyszą im także objawy pozanapadowe, takie jak zaburzenia intelektualne, opóźnienie ruchowe i behawioralne, w tym autystyczne, opóźnienie rozwoju i rozumienia mowy, zaburzenia ze spektrum autyzmu, nadpobudliwość, dysfunkcje układu motorycznego. Ogromnym wyzwaniem i obciążeniem jest nagła niespodziewana śmierć w przebiegu padaczki (SUDEP). Ryzyko śmierci jest znacznie wyższe w przypadku pacjentów z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta niż w populacji pacjentów chorujących na padaczkę. Pacjenci są także obciążeni wysokim ryzykiem wypadków i przedwczesnej śmierci z powodu śmiertelnego stanu padaczkowego.

Zespół Dravet i zespół Lennox-Gastauta należą do tych encefalopatii padaczkowo-rozwojowych, które w ostatnim

czasie budzą najwięcej zainteresowania i w których podejmowane są próby opracowania wytycznych postępowania i standardów opieki.

Zespół Dravet i zespół Lennox-Gastauta wywierają bardzo duży wpływ nie tylko na życie chorego, ale także na życie jego opiekunów i bliskich. Obciążenie opieką wymaga przeorganizowania we wszystkich aspektach życia całej rodziny. Z uwagi na częstotliwość, różnorodność i intensywność napadów, które prowadzą do pogorszenia zdrowia fizycznego dziecka, obniżenia jego funkcji poznawczych i motorycznych oraz stwarzają ryzyko poważnych urazów i przedwczesnej śmierci, opieka w zespole Dravet i zespole Lennox-Gastauta jest znacznie bardziej wymagająca i obciążająca niż w przypadku innych zaburzeń padaczkowych. Obciążeniem dla opiekunów są również choroby współtowarzyszące, a także zaburzenia sprawności poznawczej, motorycznej, komunikacyjnej, behawioralnej i funkcjonalnej chorych dzieci.

Sprawowanie opieki nad osobą z ciężką padaczką lekooporną typu zespół Dravet czy zespół Lennox-Gastauta jest dla opiekunów źródłem obciążenia fizycznego, psychicznego i emocjonalnego, wywiera także negatywny wpływ na ich jakość życia, relacje rodzinne z partnerem i zdrowymi dziećmi. Zaburza relacje towarzyskie i wpływa negatywnie na aktywność zawodową. Choć obciążenie opiekunów osób z rzadkimi zespołami padaczkowymi zależy od wielu czynników związanych z trajektorią choroby (częstotliwość, różnorodność i intensywność napadów padaczkowych), to powszechnie podkreśla się, że ma ono charakter wielowymiarowy i długotrwały, i obejmuje koszty fizyczne, emocjonalne i psychiczne, społeczne i ekonomiczne.

Właściwa opieka nad osobami z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta związana jest ze znacznymi kosztami, zarówno po stronie systemu ochrony zdrowia, jak też rodziny pacjenta. Analiza danych amerykańskich ubezpieczeń zdrowotnych wykazała, że chorzy z zespołem Lennox-Gastauta korzystają aż 8 razy częściej ze świadczeń opieki medycznej oraz 7 razy częściej stosują leki w porównaniu z grupą kontrolną.

Nawet w porównaniu do innych stanów padaczkowych, zespół Dravet jest związany z największymi wydatkami rodziny pacjenta. Z powodu napadów chorzy na zespół Dravet często trafiają do szpitala – w międzynarodowym badaniu określono, że aż 50 proc. pacjentów wymagało co najmniej

jednego przyjęcia do szpitala w nagłych wypadkach, a 46 proc. wymagało co najmniej jednego wezwania karetki pogotowia w ciągu minionego roku.

Dla prowadzenia właściwej terapii i ograniczenia negatywnych skutków choroby ważne jest postawienie trafnej diagnozy na jak najwcześniejszym etapie. Leczenie padaczki powinno być rozpoczęte i prowadzone przez doświadczonych neurologów dziecięcych. Stosowanie leków przeciwnapadowych/przeciwpadaczkowych lub innych form terapii niefarmakologicznych to często okres wieloletni, trwający czasami całe życie. Obraz kliniczny padaczki, zapis czynności bioelektrycznej mózgu (EEG), etiologia oraz efekt stosowania leków przeciwnapadowych u dzieci, a zwłaszcza u niemowląt, jest inny niż u osób dorosłych. Niedojrzały mózg jest bardziej podatny na wystąpienie napadów oraz cechuje się tendencją do zanikania tychże. Dlatego rozpoznanie padaczki u dzieci i decyzja włączenia leczenia muszą być poprzedzone wnikliwą diagnostyką, diagnostyką różnicową i określającą etiologię napadów.

W zespołach padaczkowych konieczne jest skuteczne leczenie napadów, aby zapobiec urazom, niepełnosprawności i zagrażającym życiu powikłaniom, w tym SUDEP. Leczenie napadów padaczkowych wymaga starannego doboru terapii w celu poprawy jakości życia pacjenta

Leczenie objawowe i wspomagające za pomocą leków przeciwpadaczkowych (LPP) pozostaje podstawą leczenia padaczki. Warto podkreślić, iż leczenie rzadkich zespołów padaczkowych takich jak zespół Dravet i zespół Lennox-Gastaut stanowi wyzwanie nawet przy powszechnym stosowaniu LPP. W przypadku obu zespołów napady są bowiem odporne na leczenie – bywa, że nie są odpowiednio kontrolowane pomimo stosowania dwóch lub więcej LPP. Chorzy często leczeni są w swoim życiu wieloma, nawet kilkunastoma, lekami, mimo to u bardzo wielu z nich nie uzyskuje się kontroli napadów.

Do leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet lub zespołem Lennox-Gastaut zostało zarejestrowanych jedynie kilka leków. W ostatnich latach, po zakończeniu badań klinicznych, do leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet lub zespołem Lennox-Gastaut dopuszczono do obrotu kannabidiol i fenfluraminę. Kannabidiol został objęty refundacją w ramach programu lekowego od stycznia 2024 roku. Fenfluramina nie jest jeszcze refundowana, może być stosowana jedynie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Ważne jest, aby terapie te były realnie dostępne dla pacjentów. Wczesna diagnoza oraz leczenie dostosowane do indywidualnego pacjenta, dobrze tolerowane i skutecznie kontrolujące napady, jest szansą dla chorych i ich rodzin na znaczące polepszenie jakości życia.

Rzadkie zespoły padaczkowe generują złożone, długoterminowe potrzeby pacjentów i ich rodzin. Celem zintegrowanej, wielodyscyplinarnej opieki jest umieszczenie pacjentów i ich rodzin w centrum planowania usług opiekuńczych. Aby

skuteczniej leczyć padaczkę, trzeba stworzyć wyspecjalizowane poradnie i ogólnopolskie centra kliniczne dla dorosłych i dzieci. Ośrodki te powinny stanowić centralny punkt podejmowania badań i wdrażania praktyk opartych na dowodach we wszystkich aspektach ścieżki pacjenta. Centra powinny mieć relacje z innymi placówkami w kraju i w Europie.

Zespół Dravet oraz zespół Lennox-Gastaut należą do nielicznych chorób rzadkich, w których istnieją już skuteczne terapie – mniej niż 3 proc. z szacowanych 6-8 tys. rzadkich chorób ma terapie zatwierdzone przez EMA. Istotne, aby terapie te były realnie dostępne dla pacjentów. Szansą na lepsze funkcjonowanie pacjenta jest bowiem wczesna diagnoza oraz zapewnienie dostępu do skutecznego leczenia dostosowanego do indywidualnego pacjenta (personalizacja leczenia).

Niezwykłe dynamiczny rozwój genetyki pozwolił na wykrycie mutacji genowych leżących u podłoża niektórych typów padaczek. Nowe osiągnięcia w diagnostyce ukazują coraz większą złożoność fenotypów wywołanych określonym czynnikiem etiologicznym. Rozwój neurobiologii doprowadzić powinien do coraz lepszego rozumienia, a być może w konsekwencji pozwoli na opracowanie metod zapobiegających występowaniu padaczki (przynajmniej w grupach podwyższonego ryzyka zachorowania).

Rekomendacje

- Stworzenie kompleksowego systemu opieki, opartej na wyspecjalizowanych centrach doskonałości (niekoniecznie w jednej lokalizacji) i wielospecjalistycznych zespołach, sprawujących opiekę nad pacjentami przez cały okres ich życia, obejmujących poradnie: genetyczną, neurologiczną, psychiatryczną, psychologiczną, dietetyczną, fizjoterapeutyczną i logopedyczną.
- Wypracowanie holistycznego modelu opieki, uwzględniającego nie tylko potrzeby osób z ciężką padaczką lekooporną, ale także zdrowotne, emocjonalne, psychiczne i społeczne potrzeby opiekunów; zapewnienie opiekunom stałego wsparcia emocjonalnego, psychicznego, społecznego i finansowego już na etapie diagnozy.
- Poprawa dostępu do nowoczesnej diagnostyki i terapii lekowych; objęcie refundacją leków dedykowanych do leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet lub zespołem Lennox-Gastaut, poprawa dostępności leków ratunkowych np. dostępnych w postaci aerozolu do nosa.
- Usprawnienie funkcjonowania orzecznictwa o niepełnosprawności.
- Stworzenie systemu wsparcia i opieki nad dorosłymi osobami z zespołami padaczkowymi.
- Rozwój ustawicznej edukacji medycznej nt. rzadkich zespołów padaczkowych.

Rozdział 1.

Rzadkie zespoły padaczkowe: etiologia, objawy, systematyka, praktyka kliniczna

Prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn

Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Rozpoznanie elektroklinicznych zespołów padaczkowych determinują: wiek, w którym występują poszczególne typy napadów padaczkowych, często o określonej etiologii, charakterystyczny rodzaj zmian w zapisie czynności bioelektrycznej mózgu (EEG), zmiany w obrazach MR mózgowia, określona podatność na leki przeciwpadaczkowe oraz rokowanie^(1,2).

W różnych okresach życia obraz kliniczny i przyczyny padaczki są różne. Od kilku lat zauważalny jest znaczny postęp poszukiwań przede wszystkim genetycznego podłoża padaczki⁽³⁾. Ten postęp był między innymi podstawą do przedstawienia nowej klasyfikacji padaczek i podziału zespołów padaczkowych, który jest hybrydowym połączeniem zespołów elektroklinicznych i etiologii. Ta złożona zależność pokazuje, że etiologia padaczki może być przyczyną wystąpienia różnych objawów klinicznych i odwrotnie – ten sam zespół kliniczny może być uwarunkowany różną etiologią^(2,4). Poniżej przedstawiono zespoły padaczkowe, których początek ma miejsce w wieku noworodkowo-niemowlęcym i dziecięcym.

1.1. Okres noworodkowo-niemowlęcy

W okresie noworodkowo-niemowlęcym zgodnie z nową klasyfikacją zespołów padaczkowych⁽⁵⁾ wyróżnia się:

- tzw. samoograniczające się zespoły padaczkowe
- encefalopatie padaczkowo-rozwojowe, rozwojowe i padaczkowe
- zespoły padaczkowe o specyficznej etiologii (genetycznej, strukturalnej, metabolicznej, immunologicznej, infekcyjnej).

Grupą szczególnie istotną zarówno pod względem trudności diagnostycznych, jak i wyzwań terapeutycznych, jest grupa encefalopatii padaczkowych i padaczkowo-rozwojowych (*Developmental and Epileptic Encephalopathy* – DEE).

Zgodnie z nową propozycją klasyfikacji i definicji tych zespołów zalicza się do nich:

1. **Wczesnodziecięcą encefalopatię rozwojowo-padaczkową** (*early infantile developmental and epileptic encephalopathy* – EIDEE),
2. **Padaczkę niemowlęcą z migrującymi napadami ogniskowymi** (*epilepsy in infancy with migrating focal seizures* – EIMFS),
3. **Niemowlęcy zespół padaczkowy z napadami zgięciowymi** (*infantile epileptic spasm syndrome* – IESS),
4. **Zespół Dravet** (*Dravet Syndrome* – DS)⁽⁵⁾.

1.1.1. Wczesnodziecięca encefalopatia rozwojowo-padaczkowa (EIDEE)

Napady padaczkowe w EIDEE rozpoczynają się w pierwszych trzech miesiącach życia i mają lekooporny charakter. Dominują przede wszystkim napady toniczne. Mogą także występować napady miokloniczne, ogniskowe kloniczne i napady zgięciowe⁽⁶⁾. Ten rodzaj encefalopatii padaczkowo-rozwojowej obejmuje wcześniej rozpoznawane zespoły: Ohtahara i wczesną niemowlęcą encefalopatię miokloniczną. W zapisie EEG w zespole Ohtahara występują zmiany o typie cisza-wyładowanie, ale i w niemowlęcej encefalopatii mioklonicznej (z dominującymi napadami mioklonicznymi) morfologia zmian jest podobna. Etiologia EIDEE jest zróżnicowana: genetyczna, strukturalna i metaboliczna. Rozwój dzieci nawet przed wystąpieniem napadów jest nieprawidłowy. Napady padaczkowe mają lekooporny charakter niezależnie od zdiagnozowanej etiologii (metabolicznej, genetycznej czy strukturalnej). Oprócz znacznego opóźnienia rozwoju u dzieci występują często zaburzenia widzenia i zaburzenia zachowania.

W diagnostyce EIDEE konieczne jest przeprowadzenie badania MR głowy – dla wykluczenia lub potwierdzenia zmian strukturalnych, badania genetycznego (mikromaciecze, kariotyp, panel genetyczny dedykowany padaczce, WES) oraz badań metabolicznych⁽⁷⁾.

1.1.2. Padaczka niemowlęca z migrującymi napadami ogniskowymi (EIMFS)

EIMFS jest rzadką encefalopatią padaczkowo-rozwojową, która rozpoczyna się w pierwszym roku życia. Napady padaczkowe pojawiają się zazwyczaj przed 6. miesiącem życia u dobrze rozwijającego się dziecka. Mają one charakter ogniskowych napadów ruchowych i/lub autonomicznych, często subtelnym, z zahamowaniem ruchu, zwrotem gałek ocznych.

Manifestacja kliniczna napadów uzależniona jest od lokalizacji ognisk padaczkowych. Często występują napady gromadne i stany padaczkowe. Rozwój dzieci, na początku prawidłowy, ulega znacznemu regresowi. W badaniu EEG na początku choroby zapis jest prawidłowy. Z czasem ulega rozlanemu lub ogniskowemu zwolnieniu ze zmienną lokalizacją, obecne stają się wieloogniskowe wyładowania iglic. We śnie zmiany te ulegają nasileniu. W czasie napadu/ów padaczkowych lokalizacja zmian jest uzależniona od rodzaju napadu padaczkowego i ma charakter rytmicznych wyładowań fal *alfa* lub *theta*.

MR mózgowia nie wykazuje odchyień. W późniejszym okresie choroby mogą być obecne zaniki korowe, zaniki mózdzku, poszerzenie układu komorowego, stwardnienie hipokampa⁽⁸⁾. W badaniach genetycznych potwierdzono występowanie następujących mutacji: *KCNT1*, *SCN1A*, *SCN2A*, *PLCB1*, *TBC1D24* i *CHD2*⁽⁸⁾.

1.1.3. Niemowlęcy zespół padaczkowy z napadami zgięciowymi (IESS)

Nazwa tego zespołu padaczkowego obejmuje zespół Westa (ZW) oraz napady zgięciowe u niemowląt, u których przebieg choroby nie do końca spełnia kryteria rozpoznania ZW. Do prawidłowego rozpoznania ZW konieczne jest potwierdzenie występowania triady objawów tj.: napadów zgięciowych (*epileptic spasm*), wykazanie obecności zmian w EEG tj. hypsarytmii oraz opóźnionego rozwoju psychoruchowego. Jednak w wielu przypadkach IESS nie można wykazać obecności wszystkich elementów tej triady, np. hypsarytmii.

Napady padaczkowe zgięciowe rozpoczynają się w pierwszym roku życia (między 3. a 12. miesiącem). Mają charakter napadów gromadnych. Mogą też być asynchroniczne i asymetryczne (co budzi podejrzenie o objawową etiologię tej encefalopatii, związanej z malformacjami mózgowymi). Zwykle występują po obudzeniu się dziecka i czasem także w śnie. Poza tym obserwuje się opóźnienie rozwoju,

z tendencją do nasilania się tych objawów. Czasami jednak rozwój jest prawidłowy i nie ulega zmianom⁽⁹⁾.

Zapis EEG jest nieprawidłowy – z nieprawidłową czynnością podstawową i wysokonapięciową nieregularną czynnością wolną. Nieprawidłowości mogą być rejestrowane we śnie lub po wybudzeniu. Zapis EEG śródnapadowy jest zdeorganizowany, z obecnością wysokonapięciowych, nieregularnych fal wolnych przemieszanych z wieloogniskowymi iglicami i wieloiglicami. Taki zapis określany jest mianem hypsarytmii. Cechy asymetrycznego zapisu/wzorca hypsarytmii są obecne u 30 proc. chorych. Badania neuroobrazowe wykazują obecność zmian strukturalnych mózgowia, jednakże w niektórych przypadkach może nie być żadnych zmian. U większości chorych IESS jest spowodowany występowaniem znacznych malformacji mózgowia, takich jak m.in. stwardnienie guzowate, lizencefalia, zespół Aicardiego, zmiany niedotlenieniowo-niedokrwienne i inne.

Uwarunkowania genetyczne wykazują nieprawidłowości o typie obecności chromosomopatii (np. z. Downa, Millera-Diekera) lub mutacji następujących genów: *ARX*, *CDKL5*, *SPTAN1*, *STXBP1*, *SCNA1*, *SCNA2*, *GABRB1*, *TSC1*, *TSC2*. Etiologia metaboliczna rzadko jest przyczyną IESS. Różnicowanie: EIDEE, onanizm dziecięcy, kolki jelitowe, zespół Sandifera⁽⁸⁾.

1.1.4. Zespół Dravet

Zespół Dravet (dawniej określany mianem ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt) jest rzadką, wczesnodziecięcą encefalopatią rozwojowo-padaczkową. Używa się także określenia *Dravet-like* dla opisu nietypowych przypadków, tzw. z pogranicza⁽¹⁰⁾.

Napady padaczkowe rozpoczynają się w pierwszym roku życia u prawidłowo rozwijającego się dziecka. Mają charakter przedłużających się połowicznych klonicznych drgawek gorączkowych, zmiennych co do strony (ok. 6. miesiąca życia). Mogą także wystąpić bez gorączki. Poza tym napady padaczkowe mogą mieć charakter napadów toniczno-klonicznych. Napady miokloniczne, atoniczne i atypowe napady nieświadomości zwykle ujawniają się w wieku 1-4 lat. Napady padaczkowe są lekooporne. Towarzyszą im znaczne zaburzenia poznawcze, a następnie ich regres.

EEG w okresie międzynaapadowym, w pierwszym roku życia, jest prawidłowe. Po napadach w wieku 2-5 lat obecnie są uogólnione wyładowania zespołów iglica-fala a także obecne są zmiany wieloogniskowe. W czasie fotostymulacji zmiany te ulegają nasileniu z pojawianiem się napadów atypowych nieświadomości i/lub mioklonicznych. Podobnie we śnie i po deprywacji snu zmiany w EEG ulegają nasileniu. W śródnapadowym EEG zmiany czynności bioelektrycznej mózgu są charakterystyczne dla określonego typu napadów padaczkowych.

W neuroobrazowaniu obrazy MR mózgowia są na początku choroby prawidłowe. Cechy zaniku mózgu i stwardnienie hipokampa mogą ujawnić się po latach u 1/10 chorych.

Rozpoznanie zespołu Dravet powinno być potwierdzone wykonaniem badań genetycznych. U 75 proc. chorych potwierdzono mutację w genie *SCN1A*. Ponadto opisano także mutacje genów: *GABRG2*, *SCN1B*, *SCN1B*, *SCN2A* oraz *PCDH19* (występujący jako *ZD-like* u dziewczynek). U 30-50 proc. chorych w rodzinie występują przypadki padaczki z drgawkami gorączkowymi plus.

1.1.5. Zespoły padaczkowe o specyficznej etiologii (genetycznej, strukturalnej metabolicznej, immunologicznej, infekcyjnej)

Zgodnie z rekomendacjami ILAE do tej grupy zaliczono następujące zespoły chorobowe/padaczkowe⁽⁵⁾:

- encefalopatia rozwojowo-padaczkowa związana z mutacją *KCNQ2*
- pirydoksyno-zależna encefalopatia padaczkowo-rozwojowa (genetyczno-metaboliczny defekt przemiany lizyny)
- encefalopatia padaczkowo-rozwojowa *CDKL5*
- encefalopatia padaczkowo-rozwojowa *PCDH19* (*PCDH19 clustering epilepsy*)
- zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 *GLUT1 DS*
- zespół Sturge-Weber
- padaczka z napadami o semiologii śmiechu z hamartomą podwzgórza (*gelastic seizures with hypothalamic hamartoma*)

W każdej z wymienionych encefalopatii konieczne jest przeprowadzenie wnikliwej diagnostyki różnicowej i włączenie odpowiedniego leczenia, często przyczynowego, ale i także objawowego.

1.2. Okres dziecięcy

W okresie dziecięcym, zgodnie z nowymi propozycjami MLPP (Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa) wyróżniono trzy kategorie zespołów padaczkowych: 1. samoograniczające się, ogniskowe zespoły padaczkowe 2. padaczki uogólnione i 3. encefalopatie padaczkowo-rozwojowe⁽¹¹⁾.

Do szczególnie trudnych diagnostycznie, ale też lekoopornych, zaliczane są encefalopatie padaczkowe i padaczkowo-rozwojowe. Encefalopatie padaczkowe – to zespoły padaczkowe, w których nieprawidłowa tzw. „padaczkowa” czynność bioelektryczna jest odpowiedzialna za wystąpienie deficytów poznawczych czy zaburzeń zachowania. Dodanie określenia „rozwojowa” w klasyfikacji z 2017 roku⁽¹²⁾ miało podkreślić występowanie innego niż zmiany w EEG czynnika odpowiedzialnego za obraz objawów klinicznych, zwłaszcza zaburzeń poznawczych oraz za regres intelektualny.

Wśród tych zespołów, zgodnie z propozycją MLPP, wyróżniono następujące zespoły: padaczkę z napadami

miokloniczno-atonicznymi (*epilepsy with myoclonic-atic seizures – EMATS*), zespół Lennoxa-Gastauta, encefalopatię padaczkowo-rozwojową z wyładowaniami zespołów iglica-fala aktywowanych snem⁽¹¹⁾.

1.2.1. Padaczka z napadami miokloniczno-atonicznymi (EMATS)

Ten zespół padaczkowy wcześniej określano mianem zespołu Doose'a. Napady padaczkowe mają charakter miokloniczno-atoniczny i pojawiają się u dotychczas zdrowych dzieci, u których w przeszłości występowały drgawki gorączkowe lub nie wywoływane gorączką^(8, 13). Napady miokloniczno-atoniczne pojawiają się między 6. miesiącem a 6. rokiem życia, ze szczytem zachorowań pomiędzy 2. a 4. rokiem. Napady te, podobnie jak napady atoniczne, często poprzedzone są napadami toniczno-klonicznymi i drgawkami gorączkowymi. Chłopcy chorują dwukrotnie częściej niż dziewczynki. Rozwój dzieci do momentu wystąpienia napadów jest prawidłowy, w badaniu neurologicznym nie stwierdza się żadnych odchyień. Od momentu wystąpienia napadów miokloniczno-atonicznych obserwuje się zaburzenia rozwoju psychoruchowego, głównie w zakresie funkcji poznawczych i zachowania. Szybkie opanowanie napadów padaczkowych może zapobiec występowaniu znacznych zaburzeń poznawczych⁽¹⁴⁾.

Poza napadami miokloniczno-atonicznymi, których obecność jest podstawą do rozpoznania EMATS, mogą pojawić się napady atoniczne i miokloniczne oraz stan padaczkowy napadów miokloniczno-atonicznych i niedrgawkowy oraz atypowe napady nieświadomości, a także napady toniczno-kloniczne. Napady miokloniczno-atoniczne mogą prowadzić do wystąpienia gwałtownego upadku, tzw. napadu typu *drop attack*, czasem nazywanego napadem astatycznym (inną przyczyną napadu tego typu mogą być napady miokloniczne, toniczne lub atoniczne). Nigdy nie obserwuje się napadów ogniskowych i zgięciowych⁽⁸⁾.

W badaniu EEG w okresie międzypadowym czynność podstawowa jest prawidłowo zróżnicowana przestrzennie, czasem rejestruje się uogólnione zwolnienie czynności podstawowej. Śródnapadowy rodzaj zmian zależy od semiologii napadu. Fotostymulacja nasila występowanie uogólnionych wyładowań iglicy-fali i wieloiglicy-fali. Deprywacja snu i sen nasilają także występowanie uogólnionych wyładowań iglicy-fali i wieloiglicy-fali. Badania MR mózgowia są prawidłowe. W EMATS występuje dziedziczenie wielogenowe o różnej penetracji. Opisano także mutacje w genach *SCN1A* i *SLC2A1*.

1.2.2. Zespół Lennoxa-Gastauta (ZLG)

Jest to zespół padaczkowy z grupy encefalopatii padaczkowych, który charakteryzuje się występowaniem tzw. polimorficznych napadów padaczkowych, typowego wzorca EEG oraz

znacznym opóźnieniem rozwoju psychoruchowego i lekoopornością.

Napady padaczkowe rozpoczynają się w wieku 1-7 lat, ze szczytem zachorowań między 3. a 5. rokiem życia. Do czasu pojawienia się napadów padaczkowych rozwój dzieci może być prawidłowy lub nieprawidłowy, wynikający z nabytych lub wrodzonych dysfunkcji układu nerwowego, występujących przed wystąpieniem objawów. Od czasu pojawienia napadów padaczkowych obserwuje się zahamowanie lub regres rozwoju psychoruchowego. U 10-30 proc. chorych z ZLG wcześniej rozpoznawano inne typy encefalopatii padaczkowych: zespół Westa lub zespół Ohtahara.

Napady mają różną semiologię. Charakterystyczne są napady toniczne, często bardzo krótkie (poniżej 10 sekund), mogą występować tylko w nocy i mieć niewielkie nasilenie. Poza tym występują też napady atoniczne, atypowe nieświadomości, miokloniczne, miokloniczno-atoniczne, ogniskowe i skłonów. Nie ma takich napadów padaczkowych, których wystąpienie wykluczałoby rozpoznanie ZLG, poza napadami nieświadomości⁽⁸⁾.

Od czasu wystąpienia cech tego zespołu EEG charakteryzuje się nieprawidłową czynnością podstawową. Obserwuje się uogólnione zwolnienie czynności podstawowej lub zwolnienia o charakterze zlokalizowanym. W okresie międzynapadowym występują zlokalizowane lub wielogniskowe wyładowania zespołów iglicy-fali lub fali ostrej z falą wolną, głównie w okolicach przednich. Obecność wolnych (< 2,5 Hz) zespołów iglicy z falą i napadowo występującej czynności szybkiej (min. 10 Hz) podczas snu wolnofalowego jest warunkiem rozpoznania ZLG. W EEG mogą występować okresy ciszy. Hiperwentylacja nasila występowanie zespołów iglica-fala i może prowokować wystąpienie atypowych napadów nieświadomości. Sen wolnofalowy indukuje występowanie wolnych zespołów iglica-fala (< 2,5 Hz) i napadowej czynności szybkiej. Fotostymulacja nie aktywuje zmian w zapisie EEG. U 70 proc. chorych przyczyną wystąpienia objawów ZLG są zmiany strukturalne mózgowia. U pozostałych pacjentów, u których nie da się wyjaśnić wystąpienia zespołu takimi nieprawidłowościami, możliwa jest przyczyna genetyczna. Dotychczas jednak nie opisano genów sprawczych dla ZLG.

1.2.3. Encefalopatia padaczkowo-rozwojowa i encefalopatia padaczkowa z wyładowaniami zespołów iglica-fala we śnie (DEE-SWAS i EE-SWAS)

Encefalopatia padaczkowo-rozwojowa (*developmental epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep* – DEE-SWAS) oraz encefalopatia padaczkowa z wyładowaniami zespołów iglica-fala we śnie (*epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep* – EE-SWAS) – to dwa zespoły padaczkowe stanowiące spektrum objawów związanymi z ciągłymi wyładowaniami zespołów iglica-fala podczas

snu oraz regresem rozwoju w zakresie funkcji poznawczych, zaburzeniami zachowania i objawami psychiatrycznymi.

Zaburzenia poznawcze mogą być już widoczne w ciągu kilku tygodni po pojawieniu się zmian w zapisie EEG. Nazwa tego zespołu została wprowadzona w miejsce wcześniej rozpoznawanych: encefalopatii padaczkowej z ciągłymi wyładowaniami zespołów iglica-fala we śnie, atypowej, łagodnej padaczki częściowej (zespołu pseudo-Lennox) oraz zespołu Landaua-Kleffnera, który został zakwalifikowany jako specyficzny podtyp EE-SWAS, w którym regres poznawczy obejmuje przede wszystkim funkcje językowe, z cechami agnozji słuchowej⁽¹¹⁾.

Początek choroby przypada na wiek 2-12 lat, a szczyt między 4. a 5. rokiem życia. Ciągłe zmiany w postaci występowania zespołów iglicy-fali we śnie obserwowane są zwykle po roku lub 2 latach od pojawienia się napadów padaczkowych. Wynik badania neurologicznego jest albo prawidłowy, albo odzwierciedla obserwowane w badaniach neuroobrazowych nieprawidłowości w budowie mózgowia^(1, 15).

Objawy konieczne do rozpoznania tego zespołu padaczkowego są następujące: regres intelektualny, postępujące zaburzenia językowe, problemy z komunikacją, zaburzenia zachowania lub objawy psychiatryczne. Mimo ustąpienia napadów padaczkowych i normalizacji EEG deficyty o różnym nasileniu pozostają i nie ustępują całkowicie. Normalizację zapisu EEG obserwuje się zwykle od kilku miesięcy do nawet 7 lat od rozpoznania. W przebiegu choroby nie ma określonego typu napadów padaczkowych. U części chorych występują postępujące zaburzenia poznawcze, językowe, zachowania lub psychiatryczne i równocześnie ciągłe wyładowania zespołów iglicy z falą podczas snu, a klinicznie nie widać u nich żadnych napadów. Brak dodatniego wywiadu w kierunku występowania napadów padaczkowych nie wyklucza rozpoznania DEE-SWAS.

Napady padaczkowe, jeżeli występują, mają charakter ogniskowy ruchowy, połowicznych klonii, nocnych, początkowo rzadkich, nasilających się w okresie narastania zaburzeń poznawczych. Mogą też pojawiać się inne typy napadów, tj. ogniskowe, czuciowe, nieświadomości (typowe i atypowe), wtórnie uogólnione, atoniczne czy z objawami dyskognitywnymi.

W zapisie EEG zwykle rejestruje się czynność podstawowa prawidłowa. Możliwe jest występowanie ogniskowych (zwykle w okolicach czołowych) lub uogólnionych fal wolnych. W okresie międzynapadowym, we śnie wolnofalowym, obserwuje się niemalże ciągłe wyładowania zespołów iglicy z falą o częstotliwości około 1,5-2 Hz. Zmiany te mogą być uogólnione, ale mogą również występować ogniskowo. Zaburzona jest prawidłowa struktura snu. Odsetek wyładowań podczas snu wolnofalowego konieczny do postawienia rozpoznania CSWS jest określany na powyżej 50 proc.

Wynik badania neuroobrazowego może być prawidłowy lub nieprawidłowy, jeżeli u pacjenta występują zaburzenia strukturalne mózgowia o charakterze wrodzonym lub nabytym. DEE-SWAS może mieć charakter nabyty lub uwarunkowany genetycznie. Opisywano występowanie tej choroby wśród osób z nabytymi lub wrodzonymi zaburzeniami mózgowia, z aberracjami chromosomowymi, mutacjami genowymi (np. *GRIN2A*) oraz z zaburzeniami metabolicznymi i mitochondropatiami.

1.2.4. Zespół padaczkowy zależny od infekcji gorączkowej lub infekcji przebiegającej z gorączką (FIRES)

Zespół padaczkowy zależny od infekcji gorączkowej lub infekcji przebiegającej z gorączką (*febrile infection-related epilepsy syndrome* – FIRES) to rzadki zespół padaczkowy o nieznannej do tej pory etiologii i epidemiologii. Jest to rodzaj encefalopatii padaczkowej okresu dziecięcego o bardzo poważnym przebiegu. Objawy kliniczne tego zespołu pojawiają się w związku z chorobą infekcyjną przebiegającą z towarzyszącą gorączką. Choroba występuje u dzieci w wieku 2–17 lat, częściej u chłopców.

Podczas prób ustalania etiologii rozważano przyczyny infekcyjne, metaboliczne, uwarunkowania genetyczne, a także podłoże immunologiczne. To ostatnie wydaje się najbardziej prawdopodobne ze względu na wykrycie obecności autooprzeciwciał: anty-GAD, anty-GluR3, prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym u niektórych chorych.

Choroba rozpoczyna się objawami infekcji górnych dróg oddechowych lub nieżytu żołądkowo-jelitowego z gorączką. Jest to tzw. faza prodromalna. W kolejnej fazie, tzw. ostrej, często w 4. dniu choroby, u chorego pojawiają się: dezorientacja, halucynacje i drgawki ogniskowe, rzadziej napady padaczkowe toniczno-kloniczne. Mogą wystąpić także napady miokloniczne, zwłaszcza mioklonie mięśnia okrężnego ust, tzw. okołoustne. Napady padaczkowe są trudne do opanowania i szybko rozwija się stan padaczkowy, który ma lekooporny charakter. Napady padaczkowe mogą utrzymywać się tygodniami. W kolejnej fazie, przewlekłej, postępuje regres intelektualny i ruchowy oraz utrzymują się lekooporne napady padaczkowe.

Nie ma żadnych specyficznych badań czy testów diagnostycznych, które mogłyby potwierdzić rozpoznanie FIRES. W badaniach EEG w okresie międzynapadowym zaznaczone są ogniskowe lub uogólnione zwolnienia zapisu oraz zmiany napadowe ogniskowe, wieloogniskowe lub uogólnione. W czasie napadów rejestrują się ogniskowe wyładowania w okolicach skroniowych i czołowych.

W badaniach neuroobrazowych, tj. MR głowy, wykonywanych w trakcie choroby pojawiają się postępujące zmiany zanikowe mózgowia. I tak badanie MR wykonane po 1–72 godzinach od wystąpienia napadów padaczkowych wykazuje

niewielkie zmiany w sekwencjach T2 FLAIR o charakterze hiperintensywnych ognisk w okolicach skroniowych, obustronnie, a także w okolicach okołowyspowych i hipokampach. W badaniu MR wykonywanym w okresie 6–12 mies. po wystąpieniu napadów padaczkowych widać znaczne zmiany zanikowe mózgu i mózdzku⁽¹⁶⁾.

1.2.5. Zespół drgawek połowicznych powikłanych niedowładem połowicznym (HHE)

Zespół drgawek połowicznych powikłanych niedowładem połowicznym (*hemiconvulsions – hemiplegia – epilepsy syndrome* – HHE) jest rzadkim powikłaniem stanu padaczkowego napadów ogniskowych ruchowych, który pojawia się we wczesnym dzieciństwie (do 4. roku życia). Drgawki mogą wystąpić w przebiegu gorączki. Po okresie ostrym (ze zmianami obrzękowymi w obrazie MR dochodzi do zmian zanikowych półkuli mózgowej) rozwija się lekooporna padaczka ogniskowa.

Deficyt neurologiczny w postaci niedowładu połowicznego jest powikłaniem napadów ogniskowych, mogą mu towarzyszyć zaburzenia mowy o typie afazji. W zapisie EEG w czasie napadów rejestrują się wyładowania w postaci rytmicznych fal wolnych (2–3 Hz) zwykle obustronnie, ale z wyższą amplitudą nad zajętej półkulą. Poza tym często obecny jest szybki rytm 10 Hz także nad zajętej półkulą. W okresie międzynapadowym, przewlekłym, obecne jest zwolnienie zapisu (asymetryczne) z czynnością napadową. W celu uściślenia etiologii konieczne są badania metaboliczne i genetyczne.

1.3. Leczenie – praktyka kliniczna

Leczenie padaczki, niezwykle zróżnicowanego zespołu chorobowego, powinno być rozpoczęte i prowadzone przez doświadczonych neurologów dziecięcych. Stosowanie leków przeciwnapadowych/przeciwpadaczkowych – lub innych form terapii nefarmakologicznych – to często okres wieloletni, a czasem trwa nawet całe życie⁽¹⁷⁾. Obraz kliniczny padaczki, zapis czynności bioelektrycznej mózgu (EEG), etiologia oraz efekt stosowania leków przeciwnapadowych u dzieci, a zwłaszcza u niemowląt, jest inny niż u osób dorosłych. Odpowiedzialne są za to: niedojrzałość struktur mózgowia, mechanizmy epileptogenezy i propagacja czynności napadowej w sieci neuronalnej. Niedojrzały mózg jest bardziej podatny na wystąpienie napadów oraz cechuje się tendencją do zanikania tychże. Dlatego rozpoznanie padaczki u dzieci i decyzja włączenia leczenia musi być poprzedzona wnikliwą diagnostyką, diagnostyką różnicową i określającą etiologię napadów. Zgodnie z zasadą „*bene diagnoscitur bene curatur*”⁽¹⁸⁾.

1.4. Wybór leku przeciwnapadowego/ przeciwpadaczkowego (LPP)

Lista leków przeciwnapadowych/przeciwpadaczkowych zmienia się, pojawiają się często nowe leki, także te, które

Tabela 1. Wybrane przykłady terapii celowanej (zastępczej) w niektórych zespołach padaczkowych (33)

Rodzaj mutacji	Cel/niedobór	Zespół chorobowy	Terapia
<i>SLC2A1</i>	Niedobór transportera glukozy	Niedobór transportera glukozy (GLUT1)	Dieta ketogenna
<i>ALDH7A</i>	Niedobór pirydoksyny	Padaczka zależna od niedoboru pirydoksyny	Pirydoksyna
<i>TPP1</i>	Niedobór tripetydylopeptydazy 1	ceroidolipofuscynoza neuronalna typu 2 (CLN2)	Cerliponaza alfa

Tabela 2. Przykłady terapii blokowania szlaków sygnałowych (szlak mTOR) (33)

Rodzaj mutacji	Cel terapii	Zespół chorobowy	Terapia
<i>DEPDC5</i>	Podjednostka kompleksu GATOR1	Rodzinna ogniskowa padaczka ze zmiennymi ogniskami, rodzinna padaczka przyśrodkowych struktur płata skroniowego, zespół Westa	Rapamycyna i pochodne (ewerolimus, sirolimus, temsirolimus, ridaforolimus)
<i>NPRL2, NPRL3</i>	Podjednostka kompleksu GATOR1	Rodzinna ogniskowa padaczka ze zmiennymi ogniskami	
<i>TSC1</i>	TSC1	Stardnienie guzowate, ogniskowe dysplazje	
<i>TSC1</i>	TSC2		

można stosować u dzieci^(19, 20). Oprócz LPP dostępne są także terapie nefarmakologiczne (stosowanie diety ketogennej i metody neurochirurgiczne). Tradycyjnie dzieli się LPP na tzw. leki I, II i III generacji, w oparciu o czas wprowadzenia ich do leczenia i sposób oceny^(21, 22). Zwykle najpierw wprowadzano je do leczenia jako leki dodane do istniejącej terapii, później wskazania te rozszerzano na stosowanie w formie monoterapii i także w grupach młodszych chorych⁽²³⁾.

Wybór LPP po rozpoznaniu padaczki zwykle był oparty o rodzaj napadów lub zespołu padaczkowego. Dla niektórych zespołów padaczkowych wybór dokonywany jest w oparciu o dotychczasowe wyniki badań i obserwacji – np. w zespole Westa leczenie rozpoczynamy od stosowania kortykotropiny (ACTH) lub wigabatryny, w padaczce dziecięcej z napadami nieświadomości od etosuksymidu lub walproinianów. Wybierając LPP należy także uwzględnić skuteczność i bezpieczeństwo jego zastosowania w określonych grupach wiekowych, mechanizm działania, stan chorego, dostępność leku, formę jego podania (doustną, pozajelitową) oraz potencjalne interakcje.

Wprowadzanie nowych leków przeciwpadaczkowych u dzieci i młodzieży idzie zawsze o krok za możliwością

stosowania ich w grupie chorych dorosłych. Jednak w okresie ostatniego roku, po zakończeniu badań klinicznych, do leczenia lekoopornych zespołów Dravet i Lennox-Gastauta wprowadzono w Europie kannabidiol (Epidiolex) i fenfluraminę (Fintepla)^(24, 25). W Polsce te leki będą – miejmy nadzieję – dostępne do leczenia w ramach programów lekowych. Do czasu ich wprowadzenia możemy zlecać ich stosowanie w trybie tzw. ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Dzisiaj, w dobie tzw. medycyny personalizowanej, wybór leczenia padaczki powinien być oparty o wyniki badań pozwalających na dokładne określenie etiologii napadów padaczkowych. Należy uwzględnić, zgodnie z zaleceniami MLPP, występowanie ewentualnych zmian strukturalnych mózgowia, defekty metaboliczne, immunologiczne, genetyczne i inne⁽²⁶⁾.

W ciągu ostatnich dwudziestu kilku lat liczba opisanych tzw. genów padaczkowych wzrosła niemal trzykrotnie⁽²⁷⁾. Żyjemy w dobie znacznego postępu genetyki i wykorzystania badań genetycznych w diagnostyce wielu zespołów padaczkowych a zwłaszcza tzw. encefalopatii padaczkowych. Wiele z nich ma podłoże genetyczne⁽²⁸⁾. Ich leczenie może więc obecnie spełniać założenia tzw. medycyny precyzyjnej, personalizowanej⁽²⁹⁾. W przypadku wielu genetycznie uwarunkowanych zespołów padaczkowych możemy już takie leczenie

Tabela 3. Przykłady terapii blokowania szlaków „odporności” (immunity pathway) (33)

Cel terapii	Przykłady chorób	Terapia
Antygeny onkoneuronalne (proces autoimmunologiczny)	Padaczki o podłożu autoimmunologicznym	Steroidy, plazmafereza, immunoglobuliny
IL-1 β	FIRES (<i>febrile infection-related epilepsy</i> – zespół padaczkowy zależny od infekcji gorączkowej)	Rekombinowany antagonist receptoru IL-1 (anakinra)

Tabela 4. Terapie modyfikujące działanie kanałów sodowych (33)

Gen	Cel	Zespoły	Terapia	Leki przeciwwskazane
SCN1A	Kanał sodowy (podjednostka Nav 1.1), LoF	Zespół Dravet, GEFS+, drgawki gorączkowe, padaczka z napadami mioklonicznymi, padaczka niemowlęca z migrującymi napadami ogniskowymi	Nie jest znana *	Blokery kanałów sodowych (karbamazepina, fenytoina, lamotrygina, okskarbazepina)
SCN1A	Kanał sodowy, GoF	DEE	Karbamazepina, fenytoina, lamotrygina, okskarbazepina	Nie są znane
SCN2A	Kanał sodowy (podjednostka Nav. 1.2) GoF	Samoograniczająca się rodzinna padaczka okresu noworodkowo-niemowlęcego	Karbamazepina, fenytoina, lamotrygina, okskarbazepina	Nie są znane
	Kanał sodowy (podjednostka Nav. 1.2) LoF	Napady padaczkowe związane z zaburzeniami ze spektrum autyzmu – ASD	Nie jest znana	Karbamazepina, fenytoina, lamotrygina, okskarbazepina
SCN8A	Nav. 1.6 LoF	DEE, rodzinna padaczka miokloniczna	Nie są znane	Nie są znane
	Nav. 1.6 GoF	Samoograniczająca się rodzinna padaczka okresu noworodkowego	Blokery kanałów sodowych (karbamazepina, fenytoina, lamotrygina, okskarbazepina)	

*Nie są znane sposoby modyfikowania działania kanałów sodowych w przypadku LoF

zastosować lub mieć nadzieję na jak najszybsze wdrożenie takiego leczenia⁽³⁰⁾. Zasady prowadzenia i kierowania chorych na badania genetyczne w przypadku rozpoznanych zespołów padaczkowych zostały dokładnie określone przez zespół amerykańskich ekspertów (*National Society of Genetic Counselors*)⁽³¹⁾.

Obecnie wykorzystując założenia medycyny personalizowanej możemy zastosować w leczeniu wybranych zespołów padaczkowych: terapię zastępczą, terapię blokowania

szlaków sygnałowych oraz terapię normalizującą/modyfikującą działanie kanałów jonowych^(29,32,33). Terapię zastępczą można zastosować w wielu przypadkach opisanych przez Nabbout i Kuchenbuch⁽³³⁾. Wybrane przykłady takiego leczenia przedstawiono w Tabeli 1.

Niezwykle istotna w wielu zespołach padaczkowych i przynosząca wiele pozytywnych efektów jest też terapia blokowania tzw. szlaków sygnałowych. Przykłady takiego leczenia przedstawiono w Tabeli 2.

W leczeniu padaczki o etiologii autoimmunologicznej konieczne jest wdrożenie leczenia steroidami, plazmaferezą i podawanie dożylnie immunoglobulin. podłożu immunologicznym. Przykłady podano w Tabeli 3.

Dobór leków przeciwnapadowych dla chorych z rozpoznaniem wielu padaczek, zespołów padaczkowych, a zwłaszcza encefalopatii padaczkowych o udokumentowanym podłożu genetycznym lub takich, o których wiadomo o istniejących dysfunkcjach kanałów jonowych, wymaga określenia rodzaju mutacji (wzmocnienia – GoF lub osłabienia funkcji – LoF). W Tabeli 4 podano przykłady leczenia padaczek na podłożu mutacji genów modulujących działanie kanałów sodowych.

Podobne przykłady można przytoczyć w przypadku mutacji genów odpowiedzialnych za prawidłowe funkcjonowanie kanałów potasowych, wapniowych receptorów NMDA i nAChR⁽³³⁾.

Terapia precyzyjna w padaczce – to także możliwość zastosowania leczenia neuromodulującego z zastosowaniem systemu głębokiej stymulacji mózgu DBS (*deep brain stimulation*) oraz RNS (*brain responsive neuro-stimulation*), dzięki któremu potencjalnie można wykryć każdy epizod napadu i zastosować odpowiedni sposób stymulacji^(35, 36).

W leczeniu padaczek monogenowych, tak jak w leczeniu innych zespołów chorobowych, których objawy są konsekwencją mutacji jednego genu, spodziewamy się stosowania

terapii genowych lub terapii modyfikujących ekspresję genów. Postęp inżynierii genetycznej i wykorzystanie wektorów wirusowych, antysensownych nukleotydów (ASO) i innych technik rodzi nadzieje na leczenie zespołu Dravet, ciężkiej encefalopatii padaczkowej wywołanej mutacją w genie SCN1A^(27,37). Obecnie prowadzone jest badanie kliniczne STK-001, w którym oceniana jest skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ASO (antysensowne oligonukleotydy) – zorevunersenu w zespole Dravet (38). Wśród padaczek monogenowych jest też kilka innych zespołów, których objawy są skutkiem mutacji jednego genu, są więc potencjalnymi kandydatami do prowadzenia terapii genowej^(37,39).

W zastosowaniu metod medycyny personalizowanej pokładamy nadzieje na poprawę działań profilaktycznych, skuteczniejszą terapię i redukcję kosztów opieki zdrowotnej. Potrzebujemy prewencji pierwotnej i wtórnej padaczki (w monogenowych padaczkach), efektów antyepileptogennych, potrzebujemy także leków modyfikujących przebieg padaczki. Otwierając drzwi medycynie personalizowanej w epileptologii, powinniśmy poszukiwać biomarkerów (diagnostycznych i prognostycznych) także z wykorzystaniem narzędzi elektrofizjologicznych – jak np. identyfikacja ogniska i obszaru padaczkowego, przy wykorzystaniu techniki High Frequency Oscillation (HFO) (o czułości powyżej 85 proc. i specyficzności na poziomie 50 proc.)⁽⁴⁰⁾.

Rozdział 2.

Potrzeby i problemy pacjentów oraz ich rodzin

Jolanta Kuryło

Stowarzyszenie na rzecz osób z ciężką padaczką lekooporną DRAVET.PL

Dr hab. n. hum. Jan Domaradzki

Pracownia Socjologii Zdrowia i Patologii Społecznych, Katedra Nauk Społecznych i Humanistycznych,
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Szacuje się, że liczba osób z chorobami rzadkimi w Polsce wynosi 2,3-3 miliony.⁽¹⁾ Z tego też względu stanowią one istotne wyzwanie z zakresu zdrowia publicznego.⁽²⁾ Wyrazem tej troski jest przyjęcie, po 12 latach od zaleceń Unii Europejskiej, przez polski rząd 24 sierpnia 2021 roku Planu dla Chorób Rzadkich, który ma na celu realizację trwałej polityki zdrowotnej i społecznej ukierunkowanej na poprawę sytuacji polskich pacjentów z chorobami rzadkimi i ich rodzin. Akcentując konieczność stworzenia modelu zintegrowanej opieki zdrowotnej, który umożliwi kompleksową i skoordynowaną opiekę nad pacjentem, wśród najważniejszych zadań wyznaczonych w ramach planu stawia się następujące cele:

- kodyfikacja i stworzenie Polskiego Rejestru Chorób Rzadkich,
- stworzenie ośrodków eksperckich chorób rzadkich,
- poprawa diagnostyki chorób rzadkich, zwłaszcza poprzez upowszechnienie badań przesiewowych oraz dostępu do nowoczesnych metod diagnostycznych z wykorzystaniem wielkoskalowych badań genomowych,
- poprawa opieki zdrowotnej dla pacjentów z chorobami rzadkimi, zwłaszcza poprzez poprawę dostępności do opieki specjalistycznej, refundowanych leków, wyrobów medycznych i środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w chorobach rzadkich oraz systemu rehabilitacji,
- wdrożenie tzw. paszportu pacjenta z chorobą rzadką,
- utworzenie platformy informacyjnej „Choroby Rzadkie”.⁽¹⁾

Choć przyjęcie planu stanowi pewien przełom w polityce zdrowotnej wobec chorób rzadkich, jego ograniczeniem

jest to, że koncentrując się na pacjentach, niewystarczająco uwagi poświęca się opiekunom rodzinnym. Tymczasem większość osób doświadczających rzadkich zespołów padaczkowych, takich jak zespół Dravet (*Dravet syndrome* – DS), znajduje się pod opieką swoich rodzin w ich własnych domach i jest trwale zależna od nieformalnych opiekunów rodzinnych, głównie matek.⁽³⁻¹³⁾

2.1. Obciążenie opiekunów osób doświadczających rzadkich zespołów padaczkowych

Choć na przestrzeni ostatnich lat poprawiła się dostępność do diagnostyki i nowoczesnych terapii farmakologicznych i nefarmakologicznych w zespole Dravet (dieta ketogenna, metody neurochirurgiczne), które zmniejszając ryzyko urazu i nagłej śmierci, zapewniają pacjentom lepsze funkcjonowanie i poprawę jakości życia^(14,15), to opieka nad dzieckiem z padaczką lekooporną może trwać wiele lat, a nawet dekad, wymaga stałego zaangażowania i przybiera formę opieki 24/7. Konsekwencją tego jest to, że rodzice dzieci z zespołem Dravet codziennie napotykać wiele wyzwań związanych ze stanem zdrowia swoich nieuleczalnie chorych dzieci, chwiejnością emocjonalną, zaburzeniami motorycznymi, poznawczymi i behawioralnymi.⁽³⁻¹³⁾ Z uwagi na mnogość, złożoność i powagę symptomów choroby, które prowadzą do obniżenia funkcji poznawczych, motorycznych i funkcjonalnych sprawowanie długotrwałej opieki nad osobą z zespołem Dravet jest bardzo złożoną i wymagającą rolą, która niesie dla opiekunów szereg konsekwencji, określanych mianem „obciążenia opiekunów” (ang. *caregiving burden* – CB).^(16, 17)

Obciążenie opiekunów definiuje się przy tym jako wielowymiarową reakcję na stres związany ze sprawowaniem opieki nad chorym, a który wpływa na zdrowie opiekunów, ich stan psychiczny, emocjonalny, sytuację rodzinną, społeczną, zawodową i finansową, przyczyniając się do pogorszenia jakości życia samych opiekunów, ale także ich podopiecznych.⁽¹⁸⁾ Wyróżnia się przy tym dwa wymiary obciążenia: obiektywny i subiektywny. Pierwszy z nich obejmuje czas, wysiłek fizyczny i energię poświęconą na wykonywanie czynności opiekuńczych, takich jak: karmienie, kąpanie, ubieranie, higiena, a także problemy finansowe oraz ograniczenie kontaktów społecznych i zawodowych, będących efektem sprawowania opieki nad chorym. Wymiar subiektywny obciążenia odnosi się z kolei do doświadczeń, uczuć i postaw związanych ze sprawowaniem opieki oraz emocjonalnej reakcji na nie opiekuna.⁽¹⁷⁾ Subiektywne obciążenie jest więc emocjonalnym kosztem, jaki ponoszą opiekunowie w związku ze sprawowaniem opieki nad chorym. Podkreśla się przy tym, że subiektywne doświadczenie obciążenia może mieć istotniejsze znaczenie niż jego wymiar obiektywny.⁽¹⁶⁾

Badania opiekunów dzieci z zespołem Dravet prowadzi się od kilku dekad w Stanach Zjednoczonych^(5,6,12), Niemczech^(8,9) czy Francji^(10,11). Identyfikując czynniki warunkujące poziom obciążenia opiekunów, dotychczasowe doniesienia wskazują, że poziom obciążenia opiekunów zależy przede wszystkim od stanu zdrowia dziecka, a zwłaszcza napadów padaczkowych.^(5,6,10-12) Z uwagi na częstotliwość, różnorodność i intensywność napadów (napady gromadne, ciężkie napady drgawkowe, napady toniczno-kloniczne i kloniczne, napady nieświadomości i ogniskowe, stany padaczkowe), które prowadzą do pogorszenia zdrowia fizycznego dziecka, obniżenia jego funkcji poznawczych i motorycznych oraz stwarzają ryzyko poważnych urazów i przedwczesnej śmierci, opieka w zespole Dravet jest znacznie bardziej wymagająca i obciążająca niż w przypadku innych zaburzeń padaczkowych^(19,20) Obciążeniem dla opiekunów są również choroby współtowarzyszące⁽²¹⁾, a także zaburzenia sprawności poznawczej, motorycznej, komunikacyjnej, behawioralnej i funkcjonalnej chorych dzieci^(3,4,10,11,13,21,22). Dla wielu rodziców wyzwaniem są także problemy żywieniowe dziecka i stosowanie diety ketogenicznej.⁽²³⁾

2.2. Czynniki ryzyka i koszty opieki

Choć obciążenie opiekunów osób z rzadkimi zespołami padaczkowymi zależy od wielu czynników związanych z trajektorią choroby (częstotliwość, różnorodność i intensywność napadów padaczkowych), to powszechnie podkreśla się, że ma ono charakter wielowymiarowy i długotrwały, i obejmuje koszty fizyczne, emocjonalne i psychiczne, społeczne i ekonomiczne.^(3-13, 24, 25)

Pierwszą grupą kosztów są koszty zdrowotne, związane ze pogorszeniem stanu zdrowia opiekunów i będącej jej efektem obniżonej jakości życia. Badania dowodzą bowiem, że sprawowanie długotrwałej opieki wiąże się z ryzykiem:

- chorób serca,
- nadciśnienia tętniczego,
- obniżonej odporności,
- niższego poziomu reakcji immunologicznej,
- problemów ze snem, chronicznym zmęczeniem i bezsennością,
- wyższego współczynnika chorób przewlekłych,
- spadkiem wagi,
- większego spożycia leków,
- nadużywania alkoholu,
- częstszego korzystania z usług zdrowotnych.

Opieka nad osobą z rzadką encefalopatią jest także źródłem licznych obciążeń natury psychicznej i emocjonalnej, a liczne badania wskazują, że opiekunowie mają podwyższone ryzyko:

- depresji,
- stanów lękowych,
- uczucia frustracji, niepokoju i bezradności,
- poczucia osamotnienia,
- stresu,
- przeciążenia rolą,
- poczucia uwięzienia w roli,
- poczucia wypalenia.

Trzecią grupę kosztów opiekuńczych stanowią te związane z zaburzeniem relacji społecznych, w tym:

- zmiana dynamiki relacji z partnerem, w tym rozpad związku,
- zaburzenia relacji intymnej,
- konflikty w rodzinie,
- zaburzenia relacji ze zdrowym dzieckiem,
- izolacja społeczna i utrata kontaktów społecznych.

Obciążenia związane z opieką mają wreszcie wymiar ekonomiczny. Koszty finansowe mogą mieć przy tym zarówno charakter bezpośredni, jak i pośredni.

Koszty bezpośrednie są związane z wydatkami na:

- opiekę medyczną,
- konsultacje u specjalistów,
- hospitalizacje,
- leki,
- sprzęt do opieki,
- rehabilitację,
- specjalistyczną żywność,
- aranżację domu do potrzeb chorego,
- transport.

Koszty pośrednie z kolei wiążą się z:

- absencją w pracy,
- ograniczeniami pracy,
- utratą pracy.

2.3. Obciążenia polskich opiekunów dzieci z zespołem Dravet

W Polsce nadal brakuje pogłębionych badań opiekunów rodzinnych osób doświadczających rzadkich zespołów padaczkowych. Jednak opublikowane niedawno badanie przeprowadzone na grupie 75 opiekunów rodzinnych sprawujących opiekę nad 80 dziećmi z zespołem Dravet (68 kobiet i 7 ojców) potwierdza wielowymiarowy charakter obciążeń opiekunów.^(24,26) Wśród najważniejszych wyzwań polscy opiekunowie wskazują:

- problemy zdrowotne dziecka (87 proc.),
- ograniczenia sprawności ruchowej (57 proc.),
- chwiejność nastrojów dziecka (57 proc.),
- dostęp do systemu rehabilitacji (56 proc.),
- zmiany w zachowaniu chorego dziecka (52 proc.),
- wydatki na leki i opiekę medyczną (51 proc.),
- zmiany osobowości u dziecka (49 proc.).

Opisując trudy związane z opieką nad dzieckiem, większość badanych rodziców zgłaszało wiele problemów zdrowotnych, w tym:

- zmęczenie fizyczne spowodowane sprawowaniem opieki (84 proc.),
- zmęczenie psychiczne (80 proc.) i pogorszenie zdrowia psychicznego (60 proc.),
- pogorszenie zdrowia fizycznego (53 proc.),
- problemy ze snaniem (43 proc.).

Wśród najczęstszych źródeł poczucia obciążenia wskazywano następujące problemy:

- brak czasu dla siebie (76 proc.),
- ograniczenia w pracy (72 proc.),
- brak wsparcia emocjonalnego (61 proc.),
- opieka nad chorym dzieckiem (59 proc.),
- zaburzenie relacji intymnej z partnerką / partnerem (53 proc.),
- problemy w pracy (51 proc.),
- kwestie finansowe (35 proc.).⁽²⁴⁾

Badanie wykazało również, że opieka nad dzieckiem z zespołem Dravet jest bardzo obciążająca emocjonalnie. 84 proc. rodziców określiło bowiem swoje zaangażowanie emocjonalne w opiekę jako bardzo duże, a 16 proc. – jako duże.^(24,26) Większość opiekunów wskazała przy tym, że trudności związane z opieką są źródłem wielu negatywnych stanów emocjonalnych, w tym:

- poczucia bezsilności (78 proc.),
- lęku / strachu (68 proc.),
- problemów z kontrolą emocji (59 proc.),
- antycypowanej utraty dziecka (56 proc.),
- smutku / depresji (52 proc.),
- przygnębienia (51 proc.),
- chwiejności emocjonalnej (49 proc.),
- zniecierpliwienia / irytacji (49 proc.),
- poczucia osamotnienia i izolacji (47 proc.),
- poczucia beznadziei (45 proc.).⁽²⁶⁾

Znaczące jest przy tym, że 93 proc. badanych rodziców sprawowanie opieki nad chorym dzieckiem uważa za swój obowiązek. To z kolei skutkuje tym, że wielu z nich doświadcza przeciążenia rolą i uwięzienia w roli:

- 76 proc. ma poczucie, że całe ich życie jest podporządkowane roli opiekuna,
- 67 proc. musieli zrezygnować z własnych zainteresowań, zajęć, planów,
- 62 proc. ma poczucie, że nikt nie rozumie, przez co przechodzą opiekunowie,
- 53 proc. ma poczucie przeciążenia rolą opiekuna,
- 51 proc. doświadcza konfliktu między własnymi potrzebami, a tymi chorego dziecka,
- 51 proc. ma poczucie, że sprawowanie opieki utrudnia im wypełnianie innych ról, w tym rodzica, małżonka czy pracownika,
- 47 proc. ma poczucie nieradzenia sobie ze stresem,
- 43 proc. ma poczucie, że potrzeby opiekunów są nieistotne dla innych.^(24,26)

Większość polskich rodziców dzieci z zespołem Dravet doświadcza także społecznych kosztów opieki. I choć odczuwają oni wsparcie emocjonalne rodziny i bliskich, to wskazują zarazem, że choroba dziecka wpływa negatywnie na ich relacje najbliższym otoczeniem:

- 48 proc. opiekunów wskazało, że choroba dziecka wpłynęła negatywnie na ich związek z partnerem/partnerką (1,3 proc. wskazało, że choroba wzmocniła ich związek).
- 39 proc. było zdania, że choroba dziecka wpłynęła negatywnie na relacje z rodziną (vs. 35 proc. – że wpłynęła pozytywnie).
- 48 proc. dostrzegło negatywny wpływ choroby dziecka na relację ze zdrowym dzieckiem/dziećmi (vs. 28 proc. – że pozytywnie).^(24,26)

Co więcej, choć 53 proc. badanych wskazało, że może liczyć na pewne formy wsparcia ze strony rodziny, to tylko 28 proc. otrzymuje praktyczną pomoc, np. przy robieniu zakupów czy sprzątaniu, a 20 proc. otrzymuje wsparcie emocjonalne. 24 proc. opiekunów ma poczucie, że rodzina się

od nich izoluje, a dla 17 proc. opieka nad chorym dzieckiem bywa źródłem konfliktów w rodzinie.

Badanie pokazało również, że dla opiekunów głównym źródłem wsparcia jest najbliższa rodzina (55 proc.) i internetowa grupa wsparcia (37 proc.). Niewielu badanych wskazało na inne źródła wsparcia ze strony: lekarza (23 proc.), krewnych i przyjaciół (20 proc.), psychologa (13 proc.), innego personelu medycznego (5 proc.), księdza (4 proc.) czy lokalnej grupy wsparcia (3 proc.).^(24,26)

Jednym z największych źródeł obciążenia badanych opiekunów są jednak codzienne zmagania z systemem opieki zdrowotnej. Zdecydowana większość rodziców wyraża niski poziom satysfakcji z organizacji opieki nad dziećmi z zespołem Dravet oraz ich opiekunów. Jednym z częściej poruszanych kwestii była przy tym dostępność diagnostyki. I choć 19 proc. rodziców wskazało, że diagnoza ich dziecka trwała mniej niż rok, to w 55 proc. przypadków rodzice czekali na właściwe rozpoznanie ponad trzy lata, a dla 5 proc. było to ponad 10 lat. Średni czas diagnozy wynosił zaś 2,5 roku.

Innym wyrazem „odysei diagnostycznej” jest liczba lekarzy, z którymi rodzice konsultowali diagnozę swoich dzieci. Tylko 3 proc. rodziców wskazało, że diagnozę uzyskało po konsultacji tylko z jednym lekarzem. Natomiast 49 proc. konsultowało diagnozę u ponad czterech specjalistów, a 7 proc. – u ponad dziesięciu. Średnia liczba lekarzy, z którymi rodzice konsultowali diagnozę dziecka wyniosła 5,4, przy czym były przypadki, gdy było to 30 lekarzy.

Nie dziwi przy tym, że głównym źródłem informacji o chorobie dziecka jest Internet (88 proc.). Na lekarza specjalistę jako źródło wiedzy o chorobie dziecka wskazało 57 proc. rodziców, a na lekarza rodzinnego zaledwie 8 proc. Potwierdzają to wcześniejsze badania, które sugerują duże deficyty wiedzy na temat chorób rzadkich zarówno wśród polskich lekarzy⁽²⁷⁾ i pielęgniarek⁽²⁸⁾, jak i studentów kierunków medycznych⁽²⁹⁾.

Badani rodzice negatywnie ocenili także zdecydowaną większość aspektów opieki medycznej nad dziećmi z zespołem Dravet w Polsce⁽²⁴⁾, w tym:

- wsparcie ze strony instytucji państwowych: 68 proc. (vs. 17 proc. ocen pozytywnych),
- dostępność rehabilitacji dla dzieci z zespołem Dravet: 76 proc. (vs. 17 proc. ocen pozytywnych),
- poziom wiedzy lekarzy na temat zespołu Dravet: 77 proc. (vs. 15 proc. ocen pozytywnych),
- wsparcie dla rodzin ze strony personelu medycznego: 67 proc. (vs. 20 proc. ocen pozytywnych),
- wsparcie dla opiekunów ze strony lekarzy: 63 proc. (vs. 21 proc. ocen pozytywnych),
- praktyczne informacje o zespole Dravet ze strony lekarzy: 60 proc. (vs. 27 proc. ocen pozytywnych),

- dostęp do informacji na temat zespołu Dravet: 59 proc. (vs. 32 proc. ocen pozytywnych),
- dostęp do specjalistów, w tym neurologa, genetyka: 57 proc. (vs. 39 proc. ocen pozytywnych),
- poziom empatii i zrozumienia ze strony lekarzy: 48 proc. (vs. 37 proc. ocen pozytywnych).

Znaczące jest przy tym, że choć trzy obszary opieki medycznej były przez rodziców częściej oceniane raczej pozytywnie, to i tak duży odsetek opiekunów wskazywał na negatywne doświadczenia także w tym zakresie:

- dostęp do leków: 55 proc. ocen pozytywnych (vs. 41 proc. ocen negatywnych),
- sposób komunikacji lekarza z rodzicami: 56 proc. ocen pozytywnych (vs. 35 proc. ocen negatywnych),
- poziom opieki medycznej nad dziećmi z zespołem Dravet: 57 proc. ocen pozytywnych (vs. 35 proc. ocen negatywnych).

Zarówno kontakt z poradnią genetyczną, jak i psychologiczną, był przez rodziców oceniany neutralnie, co może jednak wynikać z braku doświadczeń – wielu rodziców podkreślało brak dostępności do wsparcia psychologicznego i poradnictwa genetycznego.

2.4. Rola organizacji pacjenckich w edukacji społeczeństwa na temat zespołów padaczkowych na przykładzie Stowarzyszenia na rzecz osób z ciężką padaczką lekooporną DRAVET.PL

Zważywszy na deficyty wiedzy na temat rzadkich zespołów padaczkowych, występujące także wśród pracowników opieki medycznej, znaczącą rolę w edukacji na temat zespołu Dravet pełnią organizacje i stowarzyszenia pacjenckie. W Polsce jest to Stowarzyszenie na rzecz osób z ciężką padaczką lekooporną DRAVET.PL, działające na rzecz rodzin i osób dotkniętych Zespołem Dravet oraz innymi postaciami padaczek lekoopornych o nieustalonej przyczynie.⁽³⁰⁾ Podejmując działania na terenie kraju i Europy, stowarzyszenie działa na rzecz:

- ochrony i promocji zdrowia, w szczególności na rzecz osób chorych na zespół Dravet oraz na inne postaci padaczek lekoopornych o nieustalonej przyczynie,
- rozwijania i propagowania inicjatyw, postaw i działań sprzyjających integrowaniu osób chorych na padaczkę ze środowiskiem, na rzecz przygotowania ich do życia w rodzinie i społeczeństwie poprzez zdobywanie praktycznych umiejętności umożliwiających im prawidłowe funkcjonowanie w społeczeństwie,
- kształtowania świadomości społecznej dotyczącej złożonych problemów padaczki,
- wspierania procesu leczenia, dostępności do leków rekomendowanych i specjalistycznej diagnostyki laboratoryjnej.⁽³¹⁾

Działając w obszarze edukacji, Stowarzyszenie propaguje wiedzę o zespole Dravet m.in. poprzez wydawanie i rozsyłanie kalendarzy i ulotek na temat objawów choroby, diagnostyki i dostępnych form terapii.

Pomoc dla pacjentów i ich rodzin oferuje także internetowa grupa DRAVET.PL⁽³²⁾, która zapewnia wiedzę i wsparcie w procesie diagnostycznym i terapeutycznym. Jest to szczególnie istotne, gdyż uświadomienie sobie, że zespół Dravet – to jedna z najcięższych do leczenia chorób, jest dla rodziców źródłem lęku, strachu i bezsilności w obliczu trudności, wynikających z kontroli napadów oraz niepewności związanej z koniecznością podawania leków ratunkowych. Diagnoza dziecka jest także źródłem niepokoju, bezsenności i konfliktów między rodzicami i może prowadzić do rozpadu życia rodzinnego.^(3-13, 24, 26)

Wśród największych problemów opiekunowie osób z zespołem Dravet wskazują przy tym brak wiedzy personelu medycznego na temat choroby, której towarzyszy brak empatii i należytej komunikacji z opiekunami. W kontaktach z rodzicami nieraz ujawnia się także paternalistyczna postawa lekarzy, której wyrazem jest niestuchanie rodziców, podważanie ich kompetencji opiekuńczych lub traktowanie jako nadopiekuńczych, co potęguje ich poczucie zagubienia, osamotnienia i frustracji. Dlatego opiekunowie wskazują na konieczność trwałego wsparcia psychologicznego całej rodziny już w momencie postawienia diagnozy u dziecka. Oczekują także informacji na temat nowoczesnej diagnostyki i nowoczesnych form terapii farmakologicznej i nefarmakologicznej. Równie oczekiwana jest informacja na temat możliwości uzyskania zaświadczenia „Za życiem”, orzeczenia o niepełnosprawności, konieczności wczesnego wspomagania rozwoju, potrzebie kształcenia specjalnego, a także refundacji leków, sprzętu niezbędnego do opieki czy rehabilitacji.

2.5. Dostęp do diagnostyki i terapii

Opiekunowie osób z zespołem Dravet wskazują także na problemy z dostępem do nowoczesnej diagnostyki genetycznej oraz nowoczesnych form terapii farmakologicznej, które są dostępne poza Polską. Odyseję diagnostyczną i terapeutyczną rodzin z zespołem Dravet potęguje brak skoordynowanej opieki medycznej i brak komunikacji między specjalistami. Równie dużym problemem jest brak wsparcia psychologicznego rodziców już na etapie diagnostycznym.

Kluczowy problem w dostępie do nowoczesnych leków, które w innych krajach dają dobre efekty w terapii zespołu Dravet zagranicą – to brak ich refundacji w Polsce. Na przykład wykazujący się wysoką skutecznością lek, zawierający substancję czynną fenfluramina, pomimo wielu prób jest nadal trudno dostępny i to głównie w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL). Jego sprowadzenie w procedurze importu docelowego – to wysoki koszt dla

rodziny pacjenta. Dopiero od stycznia 2024 roku w ramach programu lekowego dostępny jest dobrze tolerowany i przynoszący pozytywne rezultaty lek z kannabidiolem (CBD). Opiekunowie zgłaszają również problemy z dostępnością tego leczenia w warunkach testów klinicznych na oddziałach szpitalnych. Problemem jest wreszcie dostępność leków ratunkowych, np. dostępnych w postaci aerozolu do nosa zawierających substancję czynną midazolam. Choć na polskim rynku jest dostępny lek w formie ampułkostrzykawkę z substancją czynną midazolam, który można podawać na słuźówkę policzka, to jest on nierefundowany po 18. roku życia.

Ważnym argumentem za wprowadzeniem do refundacji w Polsce leku w formie aerozolu są towarzyszące napadom padaczkowym obfite ślinienia oraz brak odruchu połykania śliny, które powodują ryzyko nieprzyjęcia wymaganej dawki leku. Refundacja tego preparatu jest więc kluczowa dla poprawy jakości opieki nad chorym. Ma on bowiem tę zaletę, że można go podawać bezpośrednio do nosa, co jest istotne zwłaszcza w przypadku nagłych i ostrych napadów padaczkowych. Ten sposób podania jest też prostszy i mniej inwazyjny niż aplikacja dożylna⁽³³⁾ oraz szczególnie korzystny w zestawieniu z lekami podawanymi w formie wlewkii doodbytniczej (diazepam). Podawanie takich wlewek, które wymaga zdjęcia bielizny z nieprzytomnej osoby, doświadczającej napadu toniczno-klonicznego, jest bardzo trudne (z racji na wagę chorego, ilość ubrań, lokalizację i rodzaj ataku, a także defekację będącą konsekwencją podania leku) i może stwarzać ogromne problemy, jeśli do napadu u dziecka dojdzie w przedszkolu, szkole lub innym miejscu publicznym. Ponadto donosowa forma leku zawiera mniejszą dawkę substancji czynnej, co pozwala zmniejszyć obrzęk błony śluzowej nosa u dziecka.⁽³³⁾

W aktualnym stanie prawnym, na indywidualny wniosek pacjenta albo jego rodziców lek może zostać sprowadzony do polskiej apteki z zagranicy za zgodą Ministra Zdrowia. Jednak procedura importu docelowego jest bardzo sformalizowana i czasochłonna. Wprawdzie System Obsługi Importu Docelowego (SOID) uprościł procedury wnioskowania przez lekarzy, wnioski o refundacje składają potrzebujący we własnym zakresie, ale termin oczekiwania na odpowiedź Ministerstwa Zdrowia wynosi 30 dni. Dopiero wówczas apteka przystępuje do realizacji zamówienia, co może trwać kilka tygodni. Problemem jest również to, że ilość opakowań leku musi zostać ściśle określona przez lekarza i nie może przekraczać dawki na cztery miesiące terapii. Po tym okresie trzeba ponawiać całą procedurę, jeśli zauważono pozytywne skutki leczenia. Zważywszy na nieprzewidywalny charakter przebiegu choroby, różnorodność oraz powagę napadów i stanów padaczkowych w zespole Dravet ilość ta jest trudna do oszacowania. W wielu przypadkach zapas leku kończy się przedwcześnie. I choć istnieje możliwość

zastosowania procedury RDTL, ona również jest skomplikowana i zwykle trwa kilka miesięcy.⁽³⁴⁾

2.6. Finansowe i prawne uwarunkowania opieki nad osobami z zespołem Dravet

Sprawowanie opieki nad dzieckiem z zespołem Dravet wymaga najczęściej całodobowego zaangażowania. Z tego powodu rodzice są narażeni na ryzyko wykluczenia zawodowego w formie ograniczenia lub całkowitej rezygnacji z pracy, co przekłada się na sytuację finansową rodziny. I choć rodziny uzyskują pomoc państwową w formie świadczenia pielęgnacyjnego, to przyznawane w jego ramach środki są niewystarczające, by pokryć koszty związane z leczeniem i rehabilitacją. Tym bardziej, że warunkiem uzyskania świadczenia jest rezygnacja z dotychczasowego zatrudnienia i brak dodatkowych możliwości uzyskania dochodów. I choć przyjęta 27 lipca 2023 roku Ustawa o świadczeniu wspierającym⁽³⁵⁾ przewiduje zniesienie ograniczeń do podjęcia pracy przez opiekuna, to nadal istnieją problemy z realizacją tych przepisów.

Wielu rodziców, którzy muszą przebywać w placówce szkolno-wychowawczej w celu podania leków ratunkowych, żywi obawy, że mogą stracić uprawnienia do świadczenia. Opiekunowie skarżą się także na to, że przy sprawowaniu opieki nad kilkoma dziećmi z niepełnosprawnością i tak przysługuje tylko jedno świadczenie. Niemożność podjęcia pracy dotyczy zwłaszcza tych rodziców, którzy opiekę nad chorym sprawują samodzielnie, co znacznie częściej dotyczy matek i prowadzi do kryzysu socjalnego. Poza wymiarem ekonomicznym, opiekunowie podkreślają przy tym terapeutyczny wymiar pracy zawodowej.

O ile wysokość zasiłku pielęgnacyjnego jest barierą w finansowaniu usług medycznych chorego (w tym konsultacji u specjalistów, leków, sprzętu niezbędnego do opieki, rehabilitacji, transportu, czy specjalistycznej żywności stosowanej przy wysokotłuszczowej diecie ketogennej – ryby, wysokiej jakości oliwy, suplementy, koenzymatyczne substancje witaminowe, mineralne czy wspomagające lipidogram chorego), o tyle sam fakt pobierania świadczenia opiekuńczego pozbawia opiekunów historii kredytowej, co stanowi problem przy zakupie niezbędnych wyrobów medycznych (np. pulsoksymetru) na raty czy zakupu sprzętu domowego w systemie „rat 0%”. Brak możliwości pracy i stałych dochodów utrudnia również partycypację w prawie do lokali towarzystw budownictwa społecznego.

Pomimo posiadania zaświadczenia o potrzebie wczesnego wspomagania rozwoju czy kształcenia specjalnego z przychodni pedagogiczno-psychologicznej, opiekunowie dzieci z zespołem Dravet borykają się z brakiem miejsc w placówkach edukacji integracyjnej i specjalnej. Z kolei w przypadku braku stosownego orzeczenia o kształceniu specjalnym nie

ma możliwości przydzielenia dziecku osobistego asystenta osoby niepełnosprawnej.

Wyzwaniem jest również system orzecznictwa, zwłaszcza w przypadku dzieci, u których zespół Dravet nie manifestuje się fenotypowo, co skutkuje tym, że zespół orzekający nie wydaje orzeczenia o potrzebie kształcenia specjalnego. Stąd zasadnym wydaje się, by do istniejących kategorii dzieci z niepełnosprawnościami (uczniowie niesłyszący, słabosłyszący, niewidomi, słabowidzący, niepełnosprawni ruchowo, z afazją, niepełnosprawni intelektualnie) oraz ze spektrum autyzmu, którym przysługuje to kształcenie, przyjąć osobne kryterium choroby rzadkiej, w tym katastroficznej padaczki lekoopornej, jako podstawy przyznania takiego zaświadczenia. Nadto, choć zespół Dravet znalazł się na liście 91 schorzeń, która ma być wskazówką do wydawania dzieciom bezterminowych orzeczeń o niepełnosprawności, w praktyce ta lista nie jest respektowana. W efekcie czego dzieciom z zespołem Dravet przyznawane jest często orzeczenie wyłącznie na okres dwóch-trzech lat, nawet w przypadku tych dzieci, u których występują objawy dające podstawę do trwałego zaświadczenia, takie jak trwała wada wzroku, słuchu czy ograniczenia sprawności ruchowej.⁽³⁶⁾

Opiekunowie borykają się także z odmową przyjmowania dzieci z zespołem Dravet do placówek edukacyjnych, co bywa spowodowane obawą personelu przed wystąpieniem napadów padaczkowych lub odmową podawania leków ratunkowych. Dotyczy to nie tylko leków niwelujących ryzyko napadu lub stanu padaczkowego, ale także służących do ich przerywania. Innym wyzwaniem z obszaru edukacji jest konieczność ograniczenia pewnych form aktywności dzieci z zespołem Dravet, takich jak śpiewanie, bieganie, rywalizacja czy granie na instrumentach muzycznych, gdyż mogą one wywołać stany euforyczne, które z kolei mogą indukować napady padaczkowe. Te zaś mogą powodować napięcie emocjonalne u innych dzieci lub nauczycieli i dezorganizować funkcjonowanie placówki.

Dużym obciążeniem dla opiekunów osób z zespołem Dravet jest wejście pacjenta w okres dorosłości. Problemem jest wówczas zarówno to, że w przypadku hospitalizacji chorego ma ona miejsce na oddziałach neurologii dla dorosłych, na których obowiązują inne zasady pobytu, leczenia i dostępu do specjalistów, jak i wynikające z wieku ograniczenie w dostępie do regularnego monitorowania stanu członka rodziny w warunkach klinicznych. Dorosły wiek chorego skutkuje także ograniczeniem lub brakiem refundacji leków ratunkowych przerywających napady padaczkowe z substancją czynną midazolam. Ponieważ leki te nie są w Polsce zarejestrowane dla osób powyżej 18. roku życia, osoby dorosłe tracą prawo do ich refundacji, przez co opiekunowie muszą płacić za lek w okolicach 350-400 zł za

jedno opakowanie liczące 4 ampułkostrzykawki. Przy niewielkiej wysokości świadczenia pielęgnacyjnego pochłania to znaczną część zasobów finansowych rodziny.

Wyzwaniem związanym ze sprawowaniem opieki nad osobą dorosłą z zespołem Dravet jest wreszcie konieczność ubezwłasnowolnienia chorego ze znaczną niepełnosprawnością intelektualną. Proces ten jest dla opiekunów trudny ze względów formalno-prawnych, ale także obciążający pod względem psychiczno-emocjonalnym, wywołuje zwykle żal i smutek.

2.7. Wnioski

Sprawowanie opieki nad osobą z ciężką padaczką lekooporną typu zespół Dravet jest dla opiekunów źródłem obciążenia fizycznego, psychicznego i emocjonalnego, wywiera także negatywny wpływ na ich jakość życia, relacje rodzinne z partnerem i zdrowymi dziećmi.⁽²⁴⁻²⁶⁾ Jest także źródłem zaburzonych relacji towarzyskich i wpływa negatywnie na aktywność zawodową. Stąd konieczne jest, by koncentrując się na potrzebach osób z padaczką lekooporną uwzględniać także problemy i potrzeby opiekunów. Działanie na rzecz poprawy dobrostanu psychofizycznego opiekunów przyczynia się

bowiem do poprawy jakości sprawowanej przez nich opieki nad chorymi. W tym celu konieczne jest podjęcie szeregu działań na poziomie systemowym:

- wypracowanie holistycznego modelu opieki, uwzględniającego nie tylko potrzeby osób z ciężką padaczką lekooporną, ale także zdrowotne, emocjonalne, psychiczne i społeczne potrzeby opiekunów,
- stworzenie zintegrowanego systemu opieki i interdyscyplinarnych zespołów opieki nad pacjentem, obejmujących specjalistyczną opiekę w poradni genetycznej, neurologicznej, psychiatrycznej, psychologicznej, dietetycznej, fizjoterapeutycznej i logopedycznej,
- zapewnienie opiekunom stałego wsparcia emocjonalnego, psychicznego, społecznego i finansowego już na etapie diagnozy,
- poprawa dostępu do nowoczesnej diagnostyki i terapii lekowej,
- usprawnienie funkcjonowania orzecznictwa,
- stworzenie systemu wsparcia i opieki nad dorosłymi osobami z zespołami padaczkowymi,
- rozwój ustawicznej edukacji medycznej w rzadkich zespołach padaczkowych.

Rozdział 3.

Wyzwania w opiece nad pacjentami i ich rodzinami

Iwona Sierant

Prezes zarządu Polskiego Stowarzyszenia na Rzecz Dzieci Chorych na Padaczkę

Padaczka ma długą historię, sięgającą około 4 tysięcy lat, ale dopiero ostatnich kilkadziesiąt lat przyniosło dynamiczny rozwój zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu. Przyczyniło się do tego między innymi wyodrębnienie nowych cząsteczek leczniczych oraz postęp w dziedzinie genetyki. Wyłonienie genów odpowiedzialnych za rozwój padaczki, a także coraz większa dostępność badań genetycznych sprawiają, że skuteczniej można rozpoznawać zespoły padaczkowe. Właściwa diagnoza prowadzi do zmiany leczenia na takie, które lepiej kontroluje napady i daje mniej skutków ubocznych. Umożliwia też zastosowanie leków celowanych, które zaczynają być dostępne w Polsce. Wśród rzadkich chorób neurologicznych, u podłoża których są mutacje genowe, jest między innymi zespół Dravet, opisany po raz pierwszy w 1978 roku przez francuską epileptolog Charlotte Dravet.

3.1. Początek choroby

Początek choroby przypada na okres od urodzenia do 12. miesiąca życia dziecka. Pierwsze napady pojawiają się u prawidłowo rozwijających się dzieci, mogą być spowodowane podwyższoną temperaturą lub wystąpić spontanicznie. Mają tendencję do nawracania i często przechodzą w stany padaczkowe, które wymagają hospitalizacji. Dzieci dość szybko mają włączone leczenie, ale proces diagnostyczny może trwać o wiele dłużej. Padaczka w tym zespole charakteryzuje się lekoopornością, co oznacza długi i skomplikowany proces doboru skutecznej kombinacji leków. Jest to okres intensywnej reorganizacji życia rodziny. Całodobowa opieka nad dzieckiem, pobyty w szpitalu, olbrzymi stres i brak informacji, co będzie dalej – to wszystko zaburza życie rodziny, wpływa negatywnie na relacje. Rodzeństwo chorego dziecka musi uporać się z własnym lękiem, nieobecnością rodziców, mniejszą uwagą, co w konsekwencji może skutkować

odległymi zaburzeniami natury psychicznej. W tym trudnym momencie rodzina powinna systemowo zostać objęta opieką psychologiczną, które w praktyce nie istnieje.

Rodzice dzieci, u których rozpoznano padaczkę potrzebują wyczerpujących informacji o chorobie, rokowaniach i formach pomocy. Najlepszym źródłem informacji powinien być lekarz prowadzący, który w ten sposób buduje wzajemne zaufanie i jest jedynym wsparciem dla rodziców na początku choroby. W przypadku podejrzenia ciężkiego zespołu padaczkowego, rodzice powinni być kierowani do wyspecjalizowanych ośrodków referencyjnych w celu przeprowadzenia diagnostyki i dalszych konsultacji w zakresie doboru sposobu leczenia danej choroby.

Wśród rodziców, którzy zgłaszają się do Stowarzyszenia we wczesnym stadium choroby dziecka, większość stanowią osoby, które mają za sobą pobyt lub pobyty na oddziale szpitalnym, są przerażone, mocno niedoinformowane i pozostawione same sobie. Czasem tuż po wstępnym rozpoznaniu zakładają subkonta do zbiorów pieniężnych na leczenie dziecka i na własną rękę wykonują kolejne badania, nie zawsze uzasadnione. Niepowodzenia w opanowaniu napadów, zbyt małe wsparcie ze strony lekarza neurologa i znikoma wiedza o rzadkich zespołach padaczkowych wśród lekarzy rodzinnych sprawia, że rodzice poszukują metod leczenia nie zawsze uznanych za bezpieczne.

Skierowanie dziecka do poradni genetycznej, wykonanie badań molekularnych na wczesnym etapie choroby i potwierdzenie mutacji genowej odpowiedzialnej za obecność zespołu Dravet pozwala na skrócenie okresu diagnostycznego i szybsze włączenie odpowiedniego leczenia, co daje lepsze rokowania na przyszłość. Dzięki temu zyskuje się czas na zorganizowanie pomocy terapeutycznej we wczesnej fazie, kiedy dziecko jeszcze nie jest bardzo obciążone skutkami

choroby. Niestety rzeczywistość pokazuje, że znaczna część rodziców po wystąpieniu pierwszych napadów padaczkowych rozpoczyna wędrówkę od lekarza do lekarza, wiedzę pozyskuje z różnych źródeł pozamedycznych i czasem decyduje się na wykonanie badań genetycznych na własny koszt.

W Polsce, podobnie jak w innych krajach średni wiek dziecka w chwili rozpoznania zespołu Dravet wynosi 3,85 roku.⁽¹⁾

3.2. Opieka nad dzieckiem z zespołem Dravet

Padaczka negatywnie wpływa na rozwój, zachowanie, procesy poznawcze i jakość życia dziecka. Wielu badaczy wyróżnia w przebiegu klinicznym zespołu Dravet trzy etapy:

- początek napadów (do 12. miesiąca życia) – w tym czasie rozwój psychomotoryczny jest na prawidłowym poziomie,
- faza pogorszenia (od 1. do 5. roku życia) – mogą pojawić się inne rodzaje napadów. Około 2. roku życia widoczny jest regres w rozwoju psychomotorycznym i intelektualnym,
- faza stabilizacji (przed 10. rokiem życia) – obserwuje się niepełnosprawność ruchową.⁽¹⁾

Uwarunkowania genetyczne, liczne i trudne do opanowania napady padaczkowe oraz politerapia prowadzą do innych zaburzeń rozwoju i w efekcie obniżenia sprawności. W przebiegu zespołu Dravet mogą wystąpić między innymi zaburzenia mowy, nieprawidłowości w obrębie motoryki małej i dużej, zaburzenia zachowania i emocji, niepełnosprawność intelektualna. Znajomość specyfiki tego zespołu jest wskazaniem do holistycznej opieki nad pacjentem, której warunkiem jest zorganizowane leczenie wielospecjalistyczne z włączeniem w nie lekarza pierwszego kontaktu. Tymczasem rodzice wyczekują w długich kolejkach do lekarzy specjalistów, którzy często pracują w różnych ośrodkach i nie mają potrzebnej wiedzy. Koordynacja procesu leczenia, przekazywanie ważnych informacji o dziecku różnym osobom, pilnowanie terminów wizyt i badań spoczywa na rodzicach. Jest to bardzo czasochłonne i wymaga dobrej organizacji. Z uwagi na odległe terminy wizyt w publicznych placówkach, duża część leczenia jest przeniesiona do sektora niepublicznego i mocno obciąża budżet rodziny.

U dzieci z padaczką lekooporną częściej rozpoznaje się problemy szkolne. Są one następstwem niepełnosprawności intelektualnej lub innych deficytów, które wpływają na proces uczenia się i relacje społeczne, a w efekcie mają negatywny wpływ na samoocenę dzieci. U około 30 proc. pacjentów z padaczką w różnych okresach życia mogą wystąpić zaburzenia zachowania i emocji. W okresie przedszkolnym i wczesnoszkolnym u dzieci dominują objawy destrukcji, nadpobudliwości psychoruchowej, złość, impulsywność, ADHD. U nastolatków częstotliwość napadów może się zmniejszyć,

za to pojawiają się nowe trudności, związane z edukacją lub relacjami społecznymi. Obecność zespołu padaczkowego nie wyklucza choroby psychicznej. Nawet 50 proc. dzieci z padaczką może mieć zaburzenia natury psychicznej. W wieku nastoletnim mogą to być zaburzenia depresyjne, lękowe, czasem myśli samobójcze. Wśród pacjentów z padaczką lekooporną depresja występuje u 22–54 proc. chorych.⁽²⁾

Opieka psychiatryczna finansowana przez NFZ jest trudno dostępna. Pacjenci z konieczności wybierają leczenie niepubliczne, ale i tam czas oczekiwania na rozpoczęcie leczenia jest mocno wydłużony. Podobieństwo niektórych napadów padaczkowych i deficytów charakterystycznych dla całościowych zaburzeń rozwoju powoduje szczególne trudności w ich różnicowaniu, a tym samym doborze odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Czas oczekiwania na diagnostykę całościowych zaburzeń rozwoju w wyspecjalizowanym ośrodku wynosi nawet kilka lat.

Dzieci z zespołem Dravet wymagają opieki politerapeutycznej. Aby mogły korzystać z państwowego systemu wsparcia i rehabilitacji, potrzeby muszą być odpowiednio udokumentowane. W Polsce są dwa systemy orzekania o niepełnosprawności:

- system pomocy społecznej, wydający orzeczenia o niepełnosprawności (po 16. roku życia – o stopniu niepełnosprawności), reprezentowany przez miejskie i powiatowe zespoły ds. orzekania o niepełnosprawności,
- system oświaty, wydający orzeczenia o potrzebie kształcenia specjalnego, reprezentowany przez poradnie psychologiczno-pedagogiczne.

Najmłodszym dzieciom, do czasu rozpoczęcia nauki w pierwszej klasie szkoły podstawowej, przysługuje opinia o potrzebie wczesnego wspomaganie rozwoju (WWR). W obydwu systemach orzeczenia są wydawane według innych kryteriów i wymagana jest inna dokumentacja zaświadczająca o chorobie i potrzebach dziecka.

3.3. Wyzwania związane z edukacją szkolną

Polski system oświatowy pozornie zabezpiecza potrzeby dzieci z niepełnosprawnościami czy chorobami przewlekłymi. Rodzice sami mogą decydować, czy dziecko będzie uczęszczać do placówki ogólnodostępnej, integracyjnej czy specjalnej. Często jednak kryterium wyboru nie jest poziom funkcjonowania dziecka, lecz odległość od miejsca zamieszkania lub duża liczba uczniów ubiegających się o miejsce w przedszkolu lub szkole. W uzasadnionych przypadkach, kiedy stan zdrowia dziecka tego wymaga, uczeń może mieć nauczanie indywidualne w domu. Niektórzy dyrektorzy szkół zachęcają rodziców dzieci z padaczką do przejścia na nauczanie indywidualne prowadzone w domu lub do zmiany placówki. Tłumaczą to troską o bezpieczeństwo dziecka, którego nie są w stanie zapewnić. Takie decyzje wpływają na

ograniczenie i tak mocno okrojonych kontaktów społecznych dzieci.

Wyniki badań przeprowadzonych w 2016 r. w ramach międzynarodowego projektu *EPISCHOOL – Pokonajmy bariery razem!* w reprezentatywnej grupie nauczycieli w Polsce i Czechach wskazują m.in., że:

- około 70 proc. nauczycieli uznało, że ma małą lub bardzo małą wiedzę o padaczce,
- prawie co trzeci nauczyciel nie wie, jak postępować w wypadku wystąpienia u ucznia napadu padaczkowego,
- prawie połowa nauczycieli boi się, gdy w ich klasie jest uczeń z padaczką,
- więcej niż 1/3 nauczycieli nie czuje się przygotowana do rozmowy z uczniami, którzy byli świadkami napadu padaczkowego u ich rówieśnika.⁽³⁾

Wśród dzieci z zespołem Dravet przeważają uczniowie o specjalnych potrzebach edukacyjnych. Każdy typ szkoły czy przedszkola ma obowiązek realizacji zaleceń wskazanych w orzeczeniach. W praktyce pomoc terapeutyczna bywa mocno okrojona. Najczęstszą przyczyną jest brak funduszy na pełną realizację zaleceń. Rodzice są zmuszeni do organizowania opieki terapeutycznej na własny rachunek. Terapia, czasem w oddalonych miejscach, zabiera dzieciom czas wolny i nasila zmęczenie. Istnieje możliwość korzystania z dofinansowywanych przez PFRON turnusów rehabilitacyjnych. Jednak koszt pobytu z dzieckiem na wyspecjalizowanym turnusie kilkakrotnie przewyższa dotację PFRON.

W rozmowach z rodzicami na przestrzeni kilkunastu lat powtarzają się te same bariery edukacyjne. Są to między innymi:

- trudności ze znalezieniem odpowiedniej placówki w pobliżu miejsca zamieszkania,
- nierealizowanie zaleceń wynikających z orzeczenia,
- niedostosowanie metod i form do pracy z dzieckiem,
- brak rzetelnej integracji społecznej,
- ograniczanie udziału dzieci z padaczką w wycieczkach, zajęciach na basenie, zajęciach sportowych lub wymaganie od rodziców sprawowania opieki nad dzieckiem podczas tych aktywności.

Uprawianie sportu stanowi odrębny problem. Badania mówią, że umiarkowany ruch wpływa korzystnie na samopoczucie i nie powoduje zwiększenia częstości występowania napadów.⁽⁴⁾ Strach przed wystąpieniem napadu sprawia jednak, że dzieci są zwalniane z lekcji WF, dotyczy to szczególnie szkół ogólnodostępnych. Im starsze dzieci, tym bardziej są świadome swoich ograniczeń. Ruch i sukcesy z nim związane poprawiają samopoczucie i wpływają na podwyższenie samooceny. Stanowią też istotny element w utrzymaniu prawidłowej masy ciała. Od rodziców wymaga się specjalnych

zaświadczeń zezwalających na udział w zajęciach sportowych, podczas gdy zdrowe dzieci dostarczają zaświadczenia, gdy potrzeba zwolnić je z danej czynności. Niewiedza i lęk przed padaczką są też powodem, dla którego chore dzieci rzadko uczestniczą w koloniach i obozach. W tym przypadku nie tylko organizatorzy, ale czasem sami rodzice obawiają się wyjazdu dziecka z domu. Wpływa to negatywnie na proces usamodzielniania i rodzi kolejne frustracje.

Przekroczenie progu dorosłości w przypadku młodzieży z chorobami rzadkimi przynosi obniżenie jakości opieki medycznej. Wynika to z nieznamości specyfiki dziecięcych zespołów padaczkowych wśród lekarzy zajmujących się osobami dorosłymi. Przejście do nowego systemu opieki oznacza też przerwę w ciągłości leczenia i długi czas oczekiwania na zapisanie do nowej poradni. Dorosły pacjent z chorobą przewlekłą w dalszym ciągu potrzebuje terapii psychologicznej, która jest dostępna w dużo mniejszym zakresie niż w okresie dziecięcym. Rodzice pacjentów dorosłych częściej mówią o pojawieniu się zaburzeń lękowych lub depresyjnych. Wynika to prawdopodobnie z dużych zmian w życiu – zakończenia szkoły, pozostania w domu lub wejścia w nieznanne środowisko wsparcia dorosłych osób niepełnosprawnych.

3.4. Podsumowanie

Napady padaczkowe w zespole Dravet rozpoczynają się w okresie niemowlęcym, jednak proces diagnostyczny może trwać kilka lat. Przyjęcie diagnozy porównuje się do żałoby. Początkowo rodzice są całkowicie zagubieni. Informacje, które otrzymali w czasie pobytu z dzieckiem w szpitalu są na ogół bardzo skąpe. Zdarza się, że lekarze z różnych przyczyn – czasem z braku odpowiedniej ilości czasu dla pacjenta – nie udzielają wyczerpujących wyjaśnień. Nieznajomość tego, co się może wydarzyć potęguje strach. Do tego dochodzi poczucie osamotnienia.

Rodzice mają prawo do rzetelnej informacji o chorobie. Może ona pochodzić z różnych źródeł, ale podstawą powinna być wiedza otrzymana w gabinecie lekarskim. To buduje wzajemne zaufanie i pomaga rodzicom zaakceptować stan dziecka. Proces osvajania się z chorobą może trwać długo. Wiąże się z przewlekłym stresem, który wyczerpuje i negatywnie wpływa na zdrowie rodzica, zajmującego się dzieckiem niemal bez przerwy. W młodszym wieku całodobowa opieka ma związek z częstym występowaniem groźnych dla życia dziecka napadów. Kolejno dochodzą dojazd na terapię i godziny spędzane w gabinetach fizjoterapeuty, logopedy czy psychologa. Zazwyczaj jedno z rodziców rezygnuje z aktywności zawodowej na rzecz opieki nad dzieckiem. Prowadzi to do zubożenia rodziny i szybkiego wypalenia. W przypadku rodziców samotnie wychowujących dziecko sytuacja jest jeszcze trudniejsza.

Problemy z włączeniem skutecznego leczenia wynikają nie tylko z obiektywnych przyczyn właściwych dla samego

zespołu chorobowego. Wiązą się też z dostępnością nowoczesnych leków i kosztami wynikającymi z braku refundacji niektórych części lub refundacją tylko dla określonego wieku.

System pomocowy jest niewystarczający, a wieloletnia opieka nad dzieckiem z ciężkim zespołem padaczkowym wyczerpuje fizycznie i psychicznie. Dotyka to zarówno rodziców, jak i rodzeństwa chorego dziecka. W Polsce od niedawna funkcjonuje opieka wytchnieniowa, ale jej

dostępność jest jeszcze zdecydowanie za mała. W ramach opieki medycznej brakuje systemowego wsparcia dla rodzin, które zapobiegałoby niepotrzebnej destrukcji i przywracało odpowiednią motywację. Pogodzenie się z chorobą przy odpowiednim wsparciu środowiskowym pomaga odzyskać stabilizację, skutecznie uczestniczyć w procesie leczenia, a jednocześnie nie tracić szansy na szczęśliwe życie.

Rozdział 4.

Organizacja opieki nad chorymi w kontekście Planu dla Chorób Rzadkich

Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejda

Katedra I Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Wstęp

Poszczególne kliniczno-elektroencefalograficzne zespoły padaczkowe są rzadkie, ale ze względu na ich dużą liczbę stanowią ważny segment postępowania i leczenia padaczki. Ponadto stwarzają one szczególne problemy, które nie są często spotykane w przypadku wielu powszechniejszych zespołów padaczkowych, gdzie choroby współistniejące – w szczególności niepełnosprawność intelektualna – są rzadsze i mniej poważne.⁽¹⁾

4.1. Klasyfikacja etiologiczna zespołów padaczkowych

Termin padaczka obejmuje bardzo wiele zespołów i jednostek chorobowych o bardzo złożonym patomechanizmie.⁽²⁾ Komisja ds. Klasyfikacji i Terminologii Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej zaproponowała (Rycina 1.) nowy podział etiologiczny obejmujący następujące kategorie:^(3,4)

- strukturalne,
- genetyczne,
- infekcyjne,
- metaboliczne,
- immunologiczne,
- nieznanne.

4.2. Zespół padaczkowy

Trzecim poziomem (etapem) klasyfikacji padaczki jest określenie zespołu padaczkowego, rozumianego jako zbiór charakterystycznych dla danego zespołu cech zawierających typ napadów, zmiany w zapisie EEG czy badaniach neuroobrazowych, które występują wspólnie. Uwzględnia się również wiek, w którym wystąpiły pierwsze napady, czynniki prowokujące napad, okresy remisji i współistniejące – ewentualnie – zaburzenia intelektualne i psychiczne. Na każdym poziomie kwalifikacji padaczki uwzględnia się

Etiologia	Typy napadów (uwzględniając początek)	Typy padaczek	
Strukturalne, Genetyczne, Infekcyjne, Nieznane	Ogniskowe, Uogólnione, Nieznane	Ogniskowe, Uogólnione, Mieszane (ogniskowe i uogólnione), Nieznane	Zespoły padaczkowe
Choroby współistniejące			

Rycina 1. Klasyfikacja napadów padaczkowych i zespołów padaczkowych⁽³⁾

etiologię (uszkodzenie strukturalne, genetyczne, infekcyjne, metaboliczne, immunologiczne, nieznanne) oraz współwystępowanie innych chorób.

Zespół padaczkowy jest zespołem kliniczno-elektroencefalograficznym charakteryzującym się zbiorem określonych cech. W większości przypadków zespoły te są uwarunkowane genetycznie i mają ścisły związek z zaburzeniami rozwoju mózgu. Wyróżnia się je na podstawie typowego wieku zachorowania, typu napadów, etiologii, specyficznego wzorca EEG (obrazu czynności bioelektrycznej między- oraz śródnapadowej), wyników badań neuroobrazowych, przebiegu choroby oraz reakcji na leczenie. W wybranych przypadkach konieczne jest wykonanie także badań metabolicznych oraz molekularnych.

Próba zaklasyfikowania diagnozowanych przypadków do poszczególnych zespołów może mieć implikacje terapeutyczne, jak również rokownicze.⁽⁵⁾

Zespoły padaczkowe różnią się między sobą odpowiedzialnością na leczenie przeciwpadaczkowe, a także rokowaniem odnośnie remisji napadów, dlatego precyzyjna ich klasyfikacja jest istotna zarówno w odniesieniu do leczenia pojedynczego chorego, jak i prowadzenia badań naukowych. Z tego powodu należy podejmować próby rozpoznania zespołu każdego pacjenta z padaczką. Obecnie opisano ok. 60 zespołów padaczkowych. Większość z nich występuje u dzieci i młodzieży, ale ważny jest okres przejścia w wiek dorosły i zapewnienie ciągłości opieki medycznej w tej specyficznej grupie chorobowej.⁽¹⁾

4.3. Cele i organizacja opieki medycznej w rzadkich zespołach padaczkowych

Rzadkie choroby dziedziczne, takie jak padaczka czy napady drgawkowe, ze względu na swój wieloukładowy, często trwający całe życie charakter, zwykle generują złożone, długoterminowe potrzeby pacjentów i ich rodzin. Celem zintegrowanej, wielodyscyplinarnej opieki jest umieszczenie pacjentów i ich rodzin w centrum planowania usług opiekuńczych, aby w pełni odpowiadać na ich potrzeby, zajmować się holistycznie nie tylko problemami zdrowotnymi, ale także innymi (psychologicznymi, społecznymi, edukacyjnymi, zawodowymi) typami problemów oraz w celu zapewnienia wysokiej jakości, dostępnych i skutecznych usług.⁽⁶⁾

W zespołach padaczkowych konieczne jest skuteczne leczenie napadów, aby zapobiec urazom, niepełnosprawności i zagrażającym życiu powikłaniom, w tym nagłej, niespodziewanej śmierci w przebiegu padaczki (SUDEP). Wiele metod leczenia farmakologicznego ukierunkowanych na napady padaczkowe wiąże się ze znaczącymi skutkami ubocznymi, co oznacza, że leczenie napadów padaczkowych wymaga starannego doboru terapii w celu poprawy jakości życia pacjenta.

Podczas gdy interwencje nefarmakologiczne, takie jak modyfikacja diety (zazwyczaj dieta ketogenna), a w niektórych przypadkach zabiegi chirurgiczne (np. stymulacja nerwu błędnego) mają na celu zmniejszenie częstotliwości i nasilenia napadów, leczenie objawowe i wspomagające za pomocą leków przeciwpadaczkowych (LPP) pozostaje podstawą leczenia padaczki. Jednakże leczenie napadów w tych zaburzeniach stanowi wyzwanie, nawet przy powszechnym stosowaniu LPP. Napady w wielu tych schorzeniach są często odporne na leczenie (tj. nie są odpowiednio kontrolowane pomimo stosowania dwóch lub więcej odpowiednich LPP), a pacjentom często nie udaje się uzyskać całkowitej kontroli napadów.

Indywidualna reakcja na leki może być zmienna, a LPP mogą z czasem stać się mniej skuteczne lub w niektórych przypadkach pogorszyć kontrolę napadów. Co więcej, identyfikacja i wybór odpowiednich LPP mogą być trudne, szczególnie w obliczu ciągłych badań i zatwierdzania leków, które stale zmieniają krajobraz dostępnych metod leczenia. Wytyczne praktyki klinicznej mogą pomóc w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia i zapewnić lekarzom podejście do leczenia napadów oparte na dowodach.

4.4. Specjalistyczne ośrodki kliniczne

Aby skuteczniej leczyć padaczkę, trzeba stworzyć wyspecjalizowane poradnie i ogólnopolskie centra kliniczne dla dorosłych i dzieci. Refundacja nowych leków, o które dopominają się pacjenci, także może wymusić zmiany organizacyjne, gdyż udział sektora komercyjnego jest bardzo ważny we wprowadzaniu nowych rozwiązań w systemie ochrony zdrowia.

Konieczne jest wspieranie wymiany informacji, danych, wiedzy i najlepszych praktyk w zakresie leczenia na szczeblu krajowym, w całej Europie i innych krajach świata.

Specjalistyczne ośrodki kliniczne mogą zapewnić możliwość zdobywania i utrzymywania wiedzy poprzez badania i interakcję z pacjentami. Konieczne jest szkolenie i gromadzenie multidyscyplinarnych zespołów pracowników służby zdrowia i opieki społecznej, aby skutecznie i efektywnie zarządzać opieką nad pacjentami i lokalnymi zasobami. Centra takie niekoniecznie będą konkretnymi lokalizacjami w oparciu o jedną instytucję, ale mogą być „wirtualne” i wykorzystywać odpowiednie technologie w celu gromadzenia ekspertów.

Terminowe kierowanie do odpowiednich ośrodków może mieć znaczenie w skracaniu czasu potrzebnego na postawienie diagnozy. Zastosowanie nowych technologii, takich jak telemedycyna, w coraz większym stopniu będzie oznaczało, że pacjenci będą mogli uzyskać zdalny dostęp do usług specjalistów. Zmniejsza ono potrzebę podróży pacjentów i umożliwia tworzenie sieci ekspertów, pracujących w różnych szpitalach.

Świadcząc specjalistyczne usługi zdrowotne i opiekuńcze, wyspecjalizowane podmioty pomagają w koordynacji profesjonalnej opieki i skracają czas, jaki pacjenci spędzają na szukaniu pomocy. Mogą także zapewnić wyższą jakość udzielanych informacji i porad pacjentom i specjalistom, identyfikując obszary, w których można ulepszyć ścieżkę opieki. Ośrodki te powinny stanowić centralny punkt podejmowania badań i wdrażania praktyk opartych na dowodach we wszystkich aspektach ścieżki pacjenta. Centra powinny mieć połączenia z innymi placówkami w kraju i w Europie.

Chociaż specjalistyczne ośrodki kliniczne mogą zapewnić całą niezbędną wiedzę specjalistyczną, w niemal wszystkich przypadkach większość opieki jest świadczona lokalnie – przez lokalne szpitale, zespoły podstawowej opieki zdrowotnej, zespoły opieki społecznej i edukacyjnej oraz w domu pacjenta. Dlatego też centra muszą posiadać protokoły umożliwiające dzielenie się swoją wiedzą ze służbami lokalnymi. Wymaga to opracowania wspólnych protokołów, zapewniających efektywną komunikację i wymianę informacji pomiędzy ośrodkiem, lokalnymi zespołami i pacjentem.

Niepraktyczne byłoby posiadanie wiedzy na temat każdej choroby w każdym specjalistycznym ośrodku. Podobne rozwiązania wprowadzane są już w wielu rozwiniętych krajach i konieczne jest wdrożenie tych rozwiązań w Polsce.^(7,8)

4.5. Koordynowana opieka

Sprawowanie opieki nad niektórymi pacjentami wymaga wykorzystania wiedzy wielu specjalistów, dlatego ważne jest wielodyscyplinarne i skoordynowane podejście zespołowe. Dobrze skoordynowana opieka jest niezbędna, gdy w opiekę nad pacjentem zaangażowanych jest kilku specjalistów i oddziałów szpitala. Nie jest najlepszym sposobem wykorzystania czasu i zasobów, jeśli pacjenci muszą odwiedzać różne oddziały tego samego szpitala w różne dni, szczególnie jeśli szpital nie znajduje się blisko ich domu.

Problemy mogą również wystąpić w sytuacji, gdy możliwe interakcje między różnymi sposobami leczenia nie są odpowiednio zarządzane. Opieka podstawowa często zajmuje się codzienną opieką nad pacjentem. Dlatego ważne jest, aby lekarze pierwszego kontaktu czuli wsparcie i mogli skutecznie zarządzać opieką. Po postawieniu diagnozy pacjent powinien posiadać plan opieki oparty na dowodach, który określa przewidywany przebieg choroby i określa obowiązki placówek opieki specjalistycznej, ogólnej i podstawowej w zakresie zarządzania opieką.

Dobra komunikacja między pacjentami, ich rodzinami i specjalistami jest niezbędna, aby mieć pewność, że plan podstawowej opieki zdrowotnej zostanie uzgodniony,

a zespół opiekuńczy będzie miał informacje i odpowiednie wsparcie specjalistyczne. Ostatecznym celem będzie zapewnienie skutecznej realizacji uzgodnionego planu opieki. Niezbędna jest koordynacja opieki „ponad granicami” – pomiędzy różnymi usługami, tak aby opieka była skuteczna, dostępna i wygodna dla pacjentów (na przykład nie powinna zakłócać ich pracy lub edukacji).

Poprawa skoordynowanej opieki wymaga wspólnego podejścia wszystkich zainteresowanych, aby znaleźć odpowiednią równowagę lub innowacyjne rozwiązanie. Powinno to obejmować rozmowy z pacjentami, ich rodziną i opiekunami.

Pracownicy służby zdrowia korzystają już z telemedycyny i technologii informatycznych do koordynowania opieki. Telemedycyna oznacza w szczególności, że odległość geograficzna nie musi być przeszkodą w opiece skoordynowanej. Może także poprawić dostęp do specjalistycznych usług medycznych, który na pewnych obszarach naszego kraju jest utrudniony. Telemedycyna rozszerza techniki konsultacji poza spotkania twarzą w twarz. Obecnie przechodzi już do zaawansowanych badań klinicznych i obrazowania z wykorzystaniem bezpiecznych łączy szerokopasmowych, łącząc pacjentów i ekspertów niezależnie od ich położenia geograficznego. Badania wskazują również na potencjalne korzyści wynikające z wykorzystania technologii informatycznych do pomagania pracownikom w spełnianiu ustalonych standardów opieki i zarządzaniu danymi.⁽⁷⁾

4.6. Podsumowanie

Rzadkie zespoły padaczkowe – to wielkie wyzwanie dla systemu opieki medycznej w Polsce. Liczbowo mają wspólnie duży udział w grupie schorzeń rzadkich, a tym samym reprezentują ważne miejsce w całości schorzeń układu nerwowego, przy czym chorzy na zespół Dravet i zespół Lennox-Gastauta stanowią wśród nich niewielką grupę. Schorzenia te diagnozowane są już w dzieciństwie i towarzyszą pacjentom przez całe ich życie. W zapewnieniu kompleksowej opieki na poziomie podstawowym w zakresie potrzeb fizjologicznych, ale także aktywizacji, rehabilitacji i życia społecznego ogromną rolę odgrywają rodziny oraz opiekunowie.

Konieczne jest stworzenie kompleksowego systemu opieki, opartego na wyspecjalizowanych centrach doskonałości (niekoniecznie w jednej lokalizacji) i wielospecjalistycznych zespołach, sprawujących opiekę nad pacjentami przez cały okres ich życia. Newralgicznym etapem jest okres przejściowy między dzieciństwem a wiekiem dorosłym, gdyż tu występuje wiele niedoborów i przypadków przerwania łańcucha wsparcia.

Rozdział 5.

Epidemiologia rzadkich zespołów padaczkowych, w tym zespołu Dravet i zespołu Lennox-Gastauta

Dr n. med. Jakub Gierczyński, MBA

Wprowadzenie

Zaburzenia mózgu obejmują choroby neurodegeneracyjne, takie jak choroba Alzheimera i choroba Parkinsona oraz inne zaburzenia, takie jak padaczka, depresja, udar mózgu, migrena, zaburzenia snu, urazowe uszkodzenie mózgu, zespoły bólowe i uzależnienie. Zaburzenia mózgu należą do największych wyzwań zdrowotnych w Europie. Około 165 milionów Europejczyków cierpi na zaburzenie neurologiczne. Szacuje się, że całkowite koszty schorzeń neurologicznych (bezpośrednie i pośrednie) mogą wynosić ok. 800 miliardów euro rocznie. Oczekuje się, że wydatki wraz ze starzeniem się populacji europejskiej będą wzrastać⁽¹⁾.

Według publikacji „Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016” schorzenia neurologiczne generowały najwięcej DALY – 276 mln i były drugą wiodącą przyczyną zgonów na świecie – 9 mln w 2016 r. Trzema schorzeniami neurologicznymi generującymi największą liczbę DALY były udar mózgu (42,2 proc.), migrena (16,3 proc.) oraz choroba Alzheimera i inne demencje (10,4 proc.). Padaczka uplasowała się na 5. miejscu na świecie. W podziale na regiony Europy padaczka zajęła 7. miejsce w regionie Europy Środkowej, do którego należy Polska⁽²⁾.

Padaczka należy do najczęściej występujących schorzeń neurologicznych. Na świecie choruje na nią około 50 mln osób. Współczynnik chorobowości wynosi 7,6 na tysiąc ludności, a roczna zapadalność wynosi 67,77 na 100 tys. ludności. W Polsce przekłada się to na około 300 tys. chorych i około 27 tys. zachorowań każdego roku⁽³⁾. Dzięki wczesnej diagnozie oraz dostępowi refundacyjnemu do skutecznych leków padaczka staje się schorzeniem przewlekłym, z którym chorzy

mogą się uczyć, pracować i funkcjonować w społeczeństwie. Z danych Narodowego Funduszu Zdrowia wynika, że w latach 2016-2019 nastąpiło istotne zmniejszenie liczby pacjentów ze stanami padaczkowymi, co można wiązać z poprawą skuteczności w leczeniu farmakologicznym padaczki⁽⁴⁾.

Rozpoznanie według ICD10: G.40. (Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych) – to bardzo szeroki zakres, a zespół Dravet i zespół Lennox-Gastauta stanowią tylko jego niewielką część. Ze względu na sposób raportowania do NFZ nie ma możliwości wyodrębnienia danych dla poszczególnych zespołów.

Nie odnaleziono wiarygodnych danych na temat liczby pacjentów w Polsce. Można ją szacować na podstawie danych z innych krajów, na przykład dane w Wielkiej Brytanii pozwalają ocenić, że liczba chorych z potwierdzonym zespołem Lennox-Gastauta i liczba chorych z potwierdzonym zespołem Dravet wynosi w Polsce ok. 1,5 tys.

Rzadkie zespoły padaczkowe, takie jak zespół Lennox-Gastauta oraz zespół Dravet – to encefalopatie padaczkowe pojawiające się we wczesnym dzieciństwie. Napady zdarzają się wielokrotnie, wiążą się z gorszym rozwojem dziecka i charakteryzują się lekoopornością. Szansą na lepsze funkcjonowanie dziecka jest wczesna diagnoza oraz zapewnienie dostępu do dobrze tolerowanego leczenia, skutecznie kontrolującego napady⁽⁵⁾.

5.1. Epidemiologia zespołu Dravet i zespołu Lennox-Gastauta

Zespół Dravet (DS, *Dravet syndrome*) to ciężka padaczka miokloniczna niemowląt. Według klasyfikacji ICD-10 ma kod G40.4 (Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych). Według klasyfikacji ICD-11 ma kod 8A61.11.

Według Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) ma kod: 607208 612164 615744, a jego kod ORPHA – to 33069.

Zespół Dravet charakteryzuje się różnymi napadami (gorączkowymi i bezgorączkowymi, uogólnionymi i jednostronnymi, klonicznymi lub toniczno-klonicznymi), które występują w pierwszym roku życia. Początek występuje zwykle między 4. a 8. miesiącem życia i często jest wywołany przez gorączkę. Oprócz napadów drgawkowych w wieku od 1 do 4 lat pojawiają się inne rodzaje napadów, w tym napady miokloniczne, napady ogniskowe i napady nieświadomości. Napady padaczkowe występują częściej wśród chorych młodszych. Urazy czy wypadki w czasie napadów drgawkowych są jedną z głównych przyczyn zgonów wśród dzieci z zespołem Dravet. U chorych występują deficyty poznawcze oraz zaburzenia rozwojowe o różnym nasileniu. Opóźnienie rozwojowe staje się widoczne od 2. roku życia, objawy neurologiczne pojawiają się jednocześnie wraz z upośledzeniem rozwoju, jednak nie u wszystkich chorych, a ich przebieg jest zróżnicowany. U osób dorosłych zmniejsza się częstość napadów padaczkowych. Głównymi przyczynami zgonu są powikłania stanu padaczkowego i nagły, niespodziewany zgon w padaczcze (SUDEP)⁽⁶⁾. Zgodnie z danymi uzyskanymi z raportu EPAR chorobowość zespołu Dravet wynosi ok. 3/100 tys., a zapadalność w przybliżeniu 1/20 tys. urodzeń⁽⁷⁾.

Zespół Lennox-Gastauta (LGS, *Lennox-Gastaut syndrome*) stanowi jeden z rodzajów dziecięcych padaczek. Charakteryzuje się obecnością różnych typów napadów padaczkowych – głównie tonicznych, mogą jednak występować atypowe napady wyłączeń, atoniczne i – najrzadziej – miokloniczne. Zdarzają się też uogólnione napady toniczno-kloniczne.

Zespół Lennox-Gastauta według klasyfikacji ICD-10 ma kod G40.4 (Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych). Według klasyfikacji ICD-11 ma kod 8A62.1. Według OMIM ma kod: 615369 616346 617113 618141, a kod ORPHA – to 2382. Częstość występowania zespołu wynosi 1 mln/

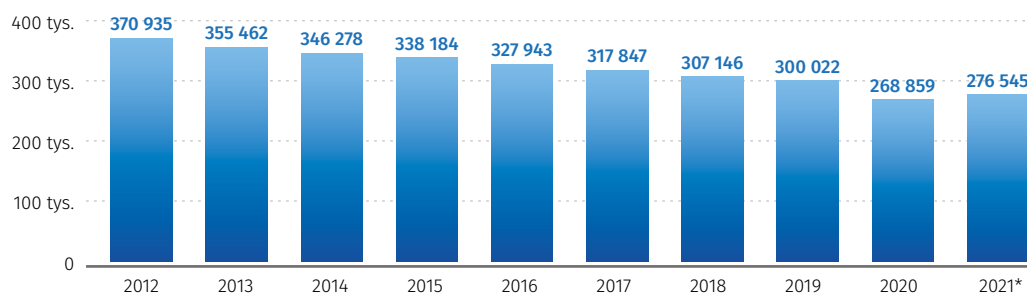
rok, rozpowszechnienie zaś – 15/100 tys. Zespół Lennox-Gastauta stanowi 1–2 proc. padaczek dziecięcych⁽⁸⁾.

5.2. Występowanie zespołu Dravet i zespołu Lennox-Gastauta według danych płatnika publicznego (NFZ)

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2012-2021 obserwowana była spadkowa tendencja liczby osób, którym udzielono świadczeń z rozpoznaniem głównym padaczki zarówno wśród dorosłych, jak i wśród dzieci. Najwięcej osób otrzymało świadczenia z rozpoznaniem głównym G.40 (Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych, których niewielką część stanowią zespół Dravet i zespół Lennox-Gastauta) w 2012 r. – było to ponad 370 tys. W kolejnych latach średnio rok do roku o 3 proc. ulegała zmniejszeniu liczba osób otrzymujących świadczenia z rozpoznaniem głównym padaczki.

W 2020 r. liczba osób otrzymujących świadczenia z rozpoznaniem padaczki uległa zmniejszeniu o 10 proc. względem liczby osób w roku poprzednim i wyniosła 268,8 tys. Do listopada 2021 r. liczba osób otrzymujących świadczenia z rozpoznaniem głównym padaczki wyniosła 253,5 tys. osób, co pozwala ekstrapolować liczbę w całym 2021 roku na 276,5 tys. To oznacza łączny spadek o około 25,5 proc. rozpoznania na przestrzeni 10 lat.

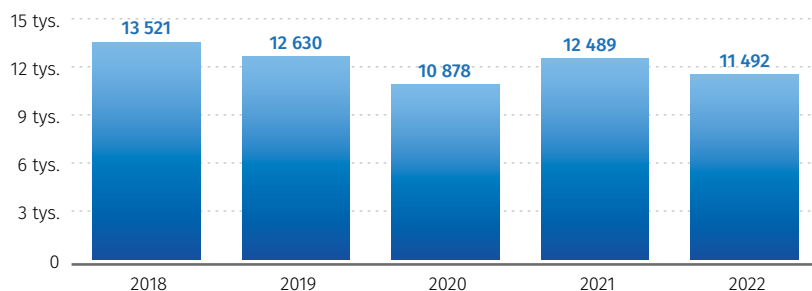
W 2018 roku liczba sprawozdanych świadczeń dla rozpoznania G40.4 – Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych, do których zalicza się zespół Dravet i zespół Lennox-Gastauta – wyniosła 13,5 tys. W 2019 roku liczba świadczeń uległa zmniejszeniu o 7 proc. do poziomu 12,6 tys. W 2020 roku ponownie zaobserwowano zmniejszenie liczby udzielonych świadczeń – o 14 proc. do liczby 10,8 tys. Zmniejszenie się liczby świadczeń było niewątpliwie związane z okresem pandemii COVID-19, w czasie której pacjenci mieli utrudniony dostęp do opieki zdrowotnej.



Wykres 1. Liczba osób, która otrzymała świadczenia z rozpoznaniem padaczki (G.40) w latach 2012-2021

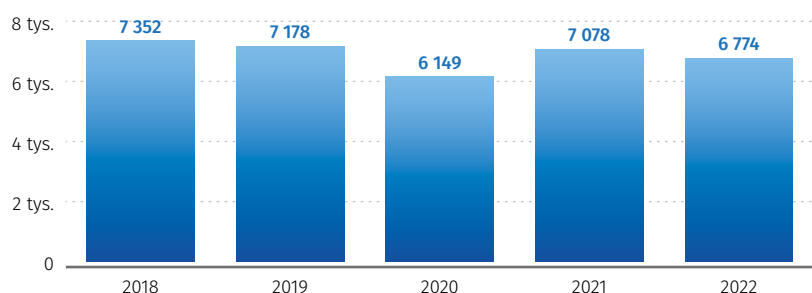
* Ekstrapolacja na podstawie danych za I-XI

Źródło: Opracowanie własne



Wykres 2. Liczba sprawozdanych świadczeń we wskazaniu G40.4 – Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych w latach 2018-2022

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ



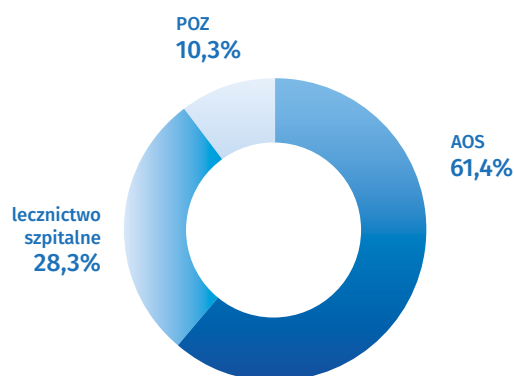
Wykres 3. Liczba osób, którym udzielono świadczenie z rozpoznaniem ICD10: G40.4 – Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych w latach 2018-2022

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ

Z kolei w 2021 roku zaobserwowano wzrost liczby świadczeń o 15 proc. do 12,4 tys. W 2022 roku liczba świadczeń ponownie uległa zmniejszeniu – o 8 proc. do liczby 11,4 tys.

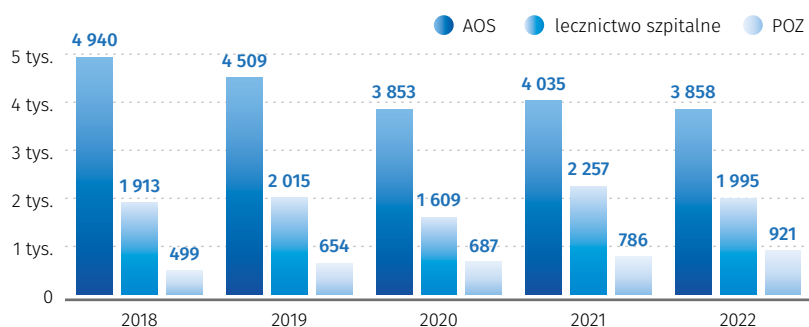
W 2018 roku liczba osób, którym udzielono świadczeń we wskazaniu G40.4 wyniosła w Polsce 7,3 tys. osób. W kolejnym roku liczba ta uległa zmniejszeniu o 2 proc. do 7,1 tys. osób. W 2020 roku zaobserwowano ponownie zmniejszenie o 14 proc. liczby osób którym udzielono świadczeń we wskazaniu G40.4 – do poziomu 6,1 tys. Natomiast w 2021 roku zaobserwowano wzrost o 15 proc. liczby osób, którym udzielono świadczeń we wskazaniu G40.4 w porównaniu do roku poprzedniego. Łączna liczba osób w 2021 roku wyniosła ponad 7 tys. W 2022 roku ponownie liczba osób uległa zmniejszeniu o 4 proc. do poziomu 6,7 tys. osób.

W latach 2018-2022 najwięcej osób (61 proc.) z rozpoznaniem G40.4 (Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych) było objętych leczeniem w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (AOS). Odsetek osób



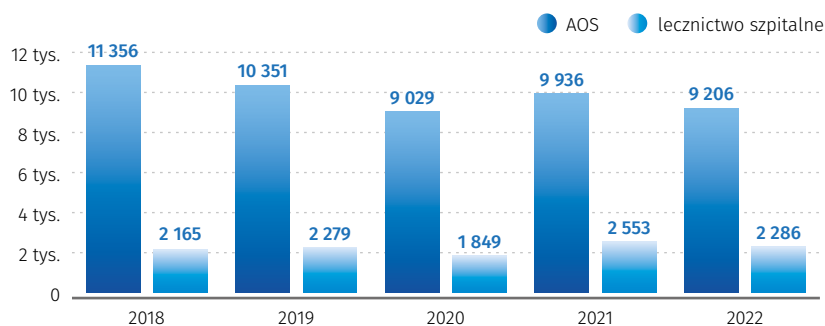
Wykres 4. Udział osób z rozpoznaniem ICD10: G40.4 – Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych w latach 2018-2022 według rodzaju udzielanych świadczeń

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ



Wykres 5. Liczba osób z rozpoznaniem ICD10: G40.4 – Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych w latach 2018-2022 według rodzaju udzielanych świadczeń

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ



Wykres 6. Liczba sprawozdanych świadczeń we wskazaniu G40.4 – Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych w latach 2018-2022 według rodzaju udzielanych świadczeń

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ

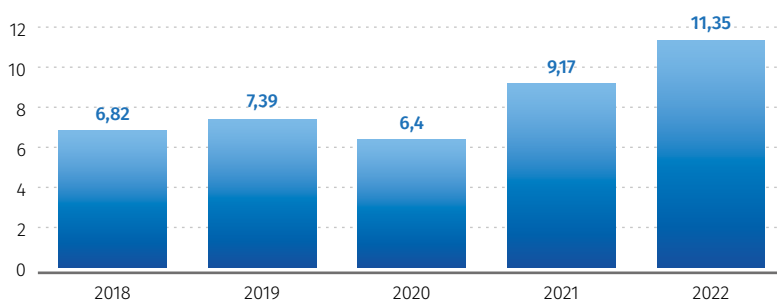
leczonych w ramach leczenia szpitalnego stanowiła 28 proc., a liczba osób objętych leczeniem w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) – ok. 10 proc.

W latach 2018-2022 systematycznie zmniejszała się liczba osób z rozpoznaniem G40.4, które otrzymywały świadczenia w ramach AOS oraz w lecznictwie szpitalnym, natomiast cały czas wzrastała liczba osób objętych leczeniem w ramach leczenia w POZ.

W 2018 roku w ramach AOS leczono 4,9 tys. osób, w ramach leczenia szpitalnego – 1,9 tys. osób, a w ramach POZ opieką objęto 499 osób. W 2020 roku liczba osób z rozpoznaniem G40.4 objętych leczeniem w ramach AOS uległa zmniejszeniu do 3,8 tys. osób, podobnie zmniejszeniu uległa liczba osób leczonych w ramach leczenia szpitalnego (do 1,6 tys. osób), natomiast liczba osób leczonych w ramach POZ nieznacznie wzrosła do 687 osób. W 2021 roku nieznacznie wzrosła liczba osób z rozpoznaniem G40.4 objętych leczeniem we wszystkich trzech rodzajach opieki.

W 2022 roku zaobserwowano ponownie zmniejszenie liczby osób objętych leczeniem w ramach AOS do 3,8 tys. osób. Zmniejszeniu uległa także liczba osób leczonych w ramach leczenia szpitalnego do 1,9 tys. osób. Natomiast wzrosła do 921 osób liczba osób leczonych w ramach POZ.

W 2018 roku liczba świadczeń we wskazaniu G.40.4 w ramach leczenia w AOS wyniosła 11,3 tys., a w ramach leczenia szpitalnego wyniosła 2,1 tys. W 2020 roku liczba sprawozdanych świadczeń w ramach AOS uległa zmniejszeniu do 9 tys. świadczeń, podobnie zmniejszyła się ilość udzielanych świadczeń w ramach leczenia szpitalnego do 1,8 tys. świadczeń. Nieznaczny wzrost liczby świadczeń zaobserwowano w 2021 roku – w przypadku świadczeń udzielanych w ramach AOS liczba ta wyniosła 9,9 tys. świadczeń, a w ramach leczenia szpitalnego – 2,5 tys. świadczeń. Natomiast w 2022 roku ponownie liczba sprawozdanych świadczeń we wskazaniu G40.4 uległa zmniejszeniu w ramach AOS do 9,2 tys. świadczeń, a w ramach leczenia szpitalnego – do 2,2 tys. świadczeń.



Wykres 7. Wartość refundacji sprawozdanych świadczeń we wskazaniu G40.4 – Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych w latach 2018-2022, w mln zł

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ

W 2018 roku wartość refundacji sprawozdanych świadczeń udzielonych pacjentom z rozpoznaniem G40.4 wyniosła 6,8 mln zł. W kolejnym roku wzrosła o 8 proc. do 7,3 mln zł. W 2020 roku ich wartość zmniejszyła się o 13 proc. do 6,4 mln zł. Z kolei w 2021 roku zaobserwowano wzrost wartości refundacji o 43 proc. względem wartości w roku poprzednim, tj. do 9,1 mln zł. Ponowny wzrost miał miejsce w 2022 roku, kiedy wartość refundacji świadczeń we wskazaniu G40.4 wyniosła 11,3 mln zł.

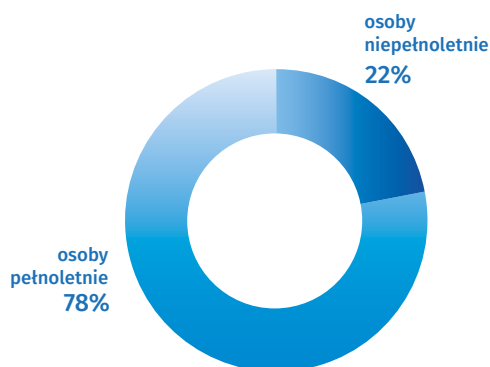
Spośród pacjentów z rozpoznaniem G40.4 – Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych leczonych w Polsce w latach 2015-2023 odnotowano 78 proc. osób pełnoletnich, a 22 proc. stanowiły osoby niepełnoletnie.

5.3. Wnioski

Rzadkie zespoły padaczkowe, takie jak zespół Lennox-Gastauta oraz zespół Dravet – to encefalopatie padaczkowe pojawiające się we wczesnym dzieciństwie. Napady zdarzają się wielokrotnie, wiążą się z gorszym rozwojem dziecka i charakteryzują się lekoopornością. Szansą na lepsze funkcjonowanie dziecka jest wczesna diagnoza oraz zapewnienie dostępu do dobrze tolerowanego leczenia, skutecznie kontrolującego napady.

Chorobowość w zespole Dravet wynosi ok. 3 przypadków/100 tys., a zapadalność ok. 1 przypadków/20 tys. urodzeń. Chorobowość w zespole Lennox-Gastauta wynosi ok. 15 przypadków/100 tys., a zapadalność ok. 1 przypadek/1 mln. Na podstawie danych z Wielkiej Brytanii można szacować, iż liczba chorych z potwierdzonym zespołem Lennox-Gastauta i liczba chorych z potwierdzonym zespołem Dravet wynosi w Polsce ok. 1,5 tys.

Według danych NFZ w 2018 r. liczba osób którym udzielono świadczeń we wskazaniu G40.4 (którego niewielką część stanowią zespół Dravet i Zespół Lennox-Gastauta) wyniosła



Wykres 8. Udział osób pełnoletnich i niepełnoletnich z rozpoznaniem ICD10: G40.4 – Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych w latach 2015-2023

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ

w Polsce 7,3 tys. osób. W kolejnych latach ulegała niewielkiemu zmniejszeniu i w 2022 r. wyniosła 6,7 tys. osób.

Spośród pacjentów z rozpoznaniem G40.4 w latach 2015-2023 osoby dorosłe stanowiły 78 proc., a 22 proc. – osoby niepełnoletnie.

Najwięcej osób z rozpoznaniem G40.4 było objętych leczeniem w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (AOS) – było to 61 proc. osób leczonych w tym zakresie. 28 proc. osób było leczonych w ramach lecznictwa szpitalnego a 10 proc. w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ).

Wartość refundacji sprawozdanych świadczeń we wskazaniu G40.4 w 2018 r. wyniosła 6,8 mln zł. W 2019 r. wzrosła o 8 proc. do 7,3 mln zł., w 2020 r. uległa zmniejszeniu o 13 proc. do 6,4 mln zł. W ostatnich latach obserwujemy wzrost wartości refundacji – wyniosła 9,1 mln zł w 2021 roku oraz 11,3 mln zł w 2022 roku.

Rozdział 6.

Zalecenia, wytyczne medyczne i standardy opieki nad chorymi na rzadkie zespoły padaczkowe: zespół Dravet i zespół Lennox-Gastauta

prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak

Klinika Neurologii i Epileptologii Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

Zespół Dravet (*Dravet Syndrome*, DS) i zespół Lennox-Gastauta (*Lennox-Gastaut Syndrome*, LGS) należą do tych encefalopatii padaczkowo-rozwojowych, które w ostatnim czasie budzą najwięcej zainteresowania i w których podejmowane są próby opracowania wytycznych postępowania i standardów opieki. Dotychczas opublikowano brytyjskie wytyczne The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁽¹²⁾, Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (*International League Against Epilepsy*, ILAE) (Zuberi, 2022, Specchio, 2022), kilku grup ekspertów (Wirrell, 2017; Wirrell, 2022, Cross, 2017, Cardenal-Munoz, 2022, Strzelczyk, 2022), a także stowarzyszenia pacjentów⁽¹³⁾. Należy jednak podkreślić, że żadne z tych rekomendacji i wytycznych nie obejmują wszystkich aspektów diagnostycznych, terapeutycznych i społecznych opieki nad pacjentami z DS i LGS.

Polskie „Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schorzeniach układu nerwowego u dzieci i młodzieży”, wydane w 2013 roku pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych (PTND) również odnoszą się do zasad postępowania terapeutycznego w LGS i DS, jednak bardzo skrótowo⁽¹⁴⁾.

6.1. Zespół Dravet (DS)

Międzynarodowe wytyczne opracowane z inicjatywy Dravet Foundation i opublikowane w 2022 roku (Wirrell i wsp., 2022) przez grupę ekspertów obejmują zarówno diagnostykę, jak i leczenie pacjentów z DS. Zalecono wykonywanie badania genetycznego w postaci panelu padaczkowego u pacjentów z podejrzeniem tego zespołu, do których zaliczono zdrowe wcześniej niemowlęta w wieku

od 2 do 15 miesięcy po wystąpieniu przedłużonego napadu drgawek połowicznych lub stanu padaczkowego w czasie gorączki lub po szczepieniu. Za miarę przedłużającego się napadu przyjęto czas między 5 a 29 minut. Za względne wskazanie do wykonania badań genetycznych w kierunku DS uznano wystąpienie napadu toniczno-klonicznego w czasie gorączki lub po szczepieniu u dziecka w wieku 2-5 miesięcy, przedłużający się napad uogólniony u dziecka w wieku 6-15 miesięcy po szczepieniu, stan padaczkowy lub połowiczny napad drgawek u dziecka bez gorączki w wieku 2-15 miesięcy. Badania genetyczne są natomiast zalecane w przypadku wystąpienia powtarzających się przedłużonych napadów u dzieci w wieku 2-15 miesięcy bez gorączki, powtarzających się połowicznych napadów drgawkowych u dzieci w wieku 6-15 miesięcy bez gorączki. Powtarzające się krótkie napady połowiczne u dzieci w wieku 2-15 miesięcy uznano za względne wskazanie do molekularnych badań genetycznych w kierunku DS.

W odniesieniu do leczenia DS, wytyczne opracowane przez Wirrell i wsp. (2022) podkreśliły konieczność kierowania się w ustalaniu terapii kryterium jakości życia pacjenta oraz redukcją działań niepożądanych leków. Uznano również, że leczenie należy rozpoczynać jak najwcześniej, a liczba napadów oraz stopień niepełnosprawności pacjenta nie powinny ograniczać decyzji o leczeniu, w tym o włączaniu kolejnych opcji terapeutycznych. W pierwszej kolejności należy dążyć do kontroli liczby napadów drgawkowych; eliminacja napadów nie drgawkowych nie powinna być priorytetem. Leki o mniejszej skuteczności lub znaczących działaniach niepożądanych należy odstawić.

Lekiem pierwszego wyboru powinien być kwas walproinowy, a następnie klobazam, stiripentol i fenfluramina. W trzeciej linii znalazł się kannabidiol, w czwartej topiramata i dieta ketogeniczna. Przeciwwskazana jest lamotrygina, podobnie jak ziele marihuany i jej pochodne poza lekiem kannabidiol, a zwłaszcza środki zawierające tetrahydrokannabinol. W leczeniu napadów drgawkowych zaleca się stosowanie kwasu walproinowego, klobazamu, stiripentolu i fenfluraminy (przy czym tę ostatnią uznano za najbardziej skuteczną i bezpieczną opcję) jako leków najbardziej skutecznych, natomiast dla niedrgawkowych i mioklonicznych – za najbardziej odpowiednie uznano kwas walproinowy i etosuksymid. Po niepowodzeniu trzech prób farmakoterapii zalecono wprowadzenie diety ketogenicznej; klasycznej dla dzieci do 6. roku życia, a dla starszych – modyfikowanej diety Atkinsa. Wśród opcji leczenia znalazł się również stymulator nerwu błędnego (*Vagus Nerve Stimulator*, VNS), ale z zastrzeżeniem, że przedtem powinna być podjęta próba leczenia kwasem walproinowym, klobazamem, stiripentolem i dietą ketogeniczną oraz rozważone przynajmniej zastosowanie fenfluraminy, kannabidiolu i topiramatu. Leczenie chirurgiczne resekcyjne i kalozotomia nie są zalecane w DS.

W leczeniu stanu padaczkowego w DS należy stosować benzodwuzepiny, kwas walproinowy lub lewetyracetam w postaci dożylny, a w razie niepowodzenia również fenytoinę lub fosfenytoinę, także podawane drogą dożylną. W leczeniu zaburzeń chodu wytyczne opublikowane przez Wirrell i wsp. (2022) zalecają fizjoterapię oraz rozważenie lewodopy z karbidopą. W zaburzeniach snu zalecana jest melatonina i ewentualnie klonidyna.

Bardzo istotnym zaleceniem, zawartym w wytycznych Wirrell i wsp. (2022) jest to dotyczące informowania rodzin pacjentów o ryzyku nagłej śmierci związanej z padaczką (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*, SUDEP). Istotne jest także zaopatrzenie opiekunów pacjentów w leki ratunkowe wraz z instrukcją ich stosowania.

Rekomendacje opracowane przez Charlotte Project Group⁽¹⁾ uwzględniają dodatkowo mierniki wyników leczenia raportowane przez pacjentów (*Patient-Reported Outcome Measures*, PROMs). Autorzy wytycznych wskazali, że jakość życia pacjentów powinna być regularnie oceniana przy użyciu narzędzi dostosowanych do DS, przy czym nie wskazano konkretnego narzędzia. Na każdej wizycie powinien być także oceniany rozwój psychoruchowy (w późniejszym wieku ruchowy, intelektualny i społeczny) pacjentów. Proponowane skale – to: Bayley-III, skala Wechslera dla dzieci, *Peabody 2 Developmental Motor Scale-2*, *Behavior Rating Scale of Executive Function-2* (BRIEF-2), *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS), *Gillette Functional Assessment Questionnaire* oraz *Pediatric Evaluation of Disability Inventory Computer Adaptive Test* (PEDI-CAT). U pacjentów

z DS należy także zwracać uwagę na zaburzenia zachowania, w tym przede wszystkim agresję, impulsywność i nadpobudliwość. W odniesieniu do SUDEP, rekomendacje zawierają dodatkowo zalecenia, aby opiekunów pacjentów z DS przeszkolić w zakresie resuscytacji krążeniowo-oddechowej. Autorzy zalecają również regularną ocenę jakości życia opiekunów.

Wcześniej opublikowane europejskie wytyczne^(3,5) podkreślały, jak ważne jest wczesne rozpoznanie i wczesne podjęcie odpowiedniego leczenia. Opisano w nich również sposoby postępowania w stanach nagłych związanych z DS, w tym przede wszystkim w stanie padaczkowym. Autorzy tych wytycznych zalecają, aby u pacjentów z DS leczenie typowo stosowane w przypadku napadu przedłużającego się powyżej 5 minut rozpoczynać wcześniej, jak tylko wystąpi napad. Dotyczy to zwłaszcza młodszych dzieci.

Leczenie zalecane w takich przypadkach obejmuje przede wszystkim benzodwuzepiny, które mogą być stosowane w domu pacjenta i w placówce ochrony zdrowia. W pierwszej kolejności należy stosować midazolam w postaci dopoliczkowej (0,3-0,5 mg/kg); jeśli nie jest dostępny – diazepam we wlewkach doodbytniczych. Nie należy przekraczać dwóch dawek. W następnej kolejności, w razie nieskuteczności drugiej dawki diazepamu lub midazolamu, należy zastosować midazolam we wlewie dożylnym (0,1 mg/kg/godzinę) lub klonazepam, początkowo 0,05 mg/kg, a następnie we wlewie 0,1 mg/kg/6 godzin. Listę leków ratunkowych uzupełnia kwas walproinowy w postaci dożylny (40 mg/kg) lub lewetyracetam w postaci dożylny (40-60 mg/kg) lub fenytoina/fosfenytoina dożylnie w dawce 15 mg/kg. Te leki należy stosować w warunkach intensywnego nadzoru. Jeśli nie są skuteczne, w następnej kolejności należy rozważyć fenobarbital, ketaminę, a także inne dostępne leki.

W leczeniu przewlekłym zalecono rozpoczęcie leczenia od kwasu walproinowego lub/i klobazamu (jeśli monoterapia nie jest skuteczna), a następnie dołączenie stiripentolu lub kannabidiolu lub fenfluraminy. Alternatywną drugą linię stanowi dodanie topiramatu lub diety ketogenicznej klasycznej u dzieci do 12. roku życia, ewentualnie modyfikowanej diety Atkinsa (zalecana zwłaszcza u starszych dzieci, młodzieży i dorosłych, ale także możliwa u pacjentów między 2. a 12. rokiem życia), bromu i rozważenie VNS. W przypadku stosowania preparatów bromu konieczne jest monitorowanie stężenia leku.

Warto jeszcze wspomnieć o opublikowanym w 2021 roku badaniu, wykonanym przez Europejską Sieć Referencyjną ERN-EPICARE, dotyczącym decyzji terapeutycznych podejmowanych przez europejskich epileptologów w rzadkich padaczkach⁽²⁾. Lekiem pierwszego wyboru w DS dla 92 proc. badanych lekarzy był kwas walproinowy. Klobazam jako lek drugiej linii wskazało 77 proc. badanych, a stiripentol jako

lek trzeciej linii – 54 proc. W leczeniu stanu padaczkowego 58 proc. lekarzy stosowało w pierwszej kolejności midazolam, w leczeniu drugiej linii odpowiedzi były bardziej zróżnicowane (31 proc. – kwas walproinowy, 23 proc. – lewetyracetam, 19 proc. – fenobarbital). Lekiem trzeciej linii dla 27 proc. był lewetyracetam.

Skandynawskie wytyczne⁽¹⁰⁾ jako najczęściej polecane leki w DS wskazują stiripentol, kwas walproinowy, następnie klobazam, topiramát, klonazepam. Rzadziej stosowane są bromki, lewetyracetam i kannabidiol. Zaleca się unikanie karbamazepiny, lamotryginy, fenytoiny, rufinamidu i wigabatryny.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych, pochodzącymi jednak sprzed 10 lat, lekiem pierwszego rzutu w terapii DS powinny być pochodne kwasu walproinowego i klobazam, w drugim rzucie należy stosować połączenie tych dwóch leków, w trzecim rzucie natomiast dodać stiripentol. Należy podkreślić, iż dopuszczone do obrotu w ostatnich latach leki dedykowane do leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet lub zespołem Lennox-Gastauta (kannabidiol i fenfluramina) nie znajdują się w tych wytycznych z uwagi na datę ich opracowania.

6.2. Zespół Lennox – Gastauta (LGS)

Opracowane w 2017 roku wytyczne grupy ekspertów (Cross, 2017) zalecają wykonanie u każdego pacjenta w trakcie początkowej diagnostyki następujących badań: EEG we śnie, neuroobrazowania metodą MRI, badania molekularnego genetycznego. Zwrócono uwagę, że u pacjentów dorosłych przed EEG we śnie może być konieczna deprywacja snu. Podkreślono także wagę diagnostyki różnicowej, w której uwzględnić należy przede wszystkim zespół Doose'go, a także padaczkę z ciągłymi wyładowaniami w czasie snu wolnofalowego.

W leczeniu farmakologicznym eksperci podkreślili niedostatek badań klinicznych w LGS oraz częstą w tym zespole zmienność nasilenia napadów, co może utrudniać ocenę skuteczności terapii. Z tymi zastrzeżeniami zalecili stosowanie kwasu walproinowego, lamotryginy, rufinamidu, topiramatu, klobazamu oraz felbamatu. Ten ostatni lek, z uwagi na znaczące ryzyko niedokrwistości aplastycznej oraz uszkodzenia wątroby, powinien być stosowany w ostatniej kolejności i z dużą ostrożnością.

Wytyczne te po raz pierwszy wskazały na potencjalne zastosowanie kannabidiolu w leczeniu LGS. Mimo bardzo skąpych dowodów, eksperci zalecali również rozważenie włączenia leków o szerokim spektrum działania, takich jak lewetyracetam, perampnel i zonisamid. W przypadku atypowych napadów nieświadomości, napadów z upadkami oraz nie drgawkowych stanów padaczkowych dopuszczono krótkotrwałe stosowanie steroidów. W leczeniu

niefarmakologicznym autorzy tych zaleceń proponowali stosowanie diety ketogennej, leczenie operacyjne (rzadko resekcyjne, kalozotomię w przypadku napadów z upadkami) oraz stymulator nerwu błędnego (*Vagus Nerve Stimulation*, VNS).

Algorytm postępowania w LGS według tej pracy obejmuje kwas walproinowy jako lek pierwszego rzutu, następnie dodanie lamotryginy, a w razie nieskuteczności tego połączenia – rufinamidu, z próbą odstawienia kwasu walproinowego lub lamotryginy. W przypadku niepowodzenia terapii po dodaniu rufinamidu należy rozważyć dodanie topiramatu lub klobazamu na krótki czas lub felbamatu. Można również rozważyć dodanie lewetyracetamu, zonisamidu, perampnelu lub terapię niefarmakologiczną. W wybranych przypadkach przydatne może być również zastosowanie etosuksymidu, innych benzodiazepin czy stiripentolu. Unikać należy karbamazepiny, okskarbazepiny, eslikarbazepiny, tiagabiny i fenytoiny z uwagi na ryzyko pogorszenia, głównie w zakresie napadów z upadkami. W leczeniu nie drgawkowego stanu padaczkowego autorzy zalecają dożylnie zastosowanie kwasu walproinowego, krótkotrwałe podanie steroidów lub włączenie benzodiazepin. Podkreślają jednocześnie, że należy unikać leczenia śpiączką barbituranową w warunkach intensywnej terapii.

Rok później opublikowany przegląd badań na temat LGS obejmuje te same zalecane leki, ale jednocześnie wskazuje na możliwe zastosowanie nowych terapii, w tym fenfluraminy i kannabidiolu (Verrotti, 2018). Opinia ekspertów z 2020 roku, dotycząca dorosłych pacjentów z LGS (Montouris, 2020) wskazuje z kolei na możliwe trudności diagnostyczne. Zaproponowany algorytm diagnostyczny obejmuje wywiad medyczny ze szczególnym zwróceniem uwagi na typy napadów padaczkowych w dzieciństwie, badanie ogólnolekarskie (w tym poszukiwanie zmian skórnych, niedowładów, zaburzeń funkcji poznawczych), EEG. Jeśli rutynowe badanie EEG nie jest rozstrzygające, autorzy proponują długotrwałe monitorowanie EEG w czasie snu oraz wideo-EEG. W leczeniu rekomendowane są: kwas walproinowy, klobazam, lamotrygina, rufinamid, topiramát, kannabidiol w pierwszej linii, w drugiej linii – lewetyracetam, perampnel i zonisamid, a w trzeciej linii – felbamát, lakozamid, cenobamat i briwaracetam. W terapii niefarmakologicznej należy rozważyć dietę ketogenną i leczenie zabiegowe. Podkreślona została rola rehabilitacji, właściwej opieki spolecznej oraz psychologicznej, również dla rodziny/opiekunów pacjenta.

Skandynawskie wytyczne (Vyas, 2022) jako najczęściej polecane leki w LGS wskazują lamotryginę i kwas walproinowy, następnie topiramát, rufinamid i felbamát. Rzadziej stosowane są: lewetyracetam, klobazam, zonisamid, etosuksymid, klonazepam i kannabidiol. Zaleca się unikać karbamazepiny, fenytoiny i wigabatryny.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych pochodzą sprzed 10 lat, nie obejmują zatem leków wprowadzonych w ostatnim czasie, m. in. zarejestrowanych we wskazaniach zespołu Dravet czy zespołu Lennoxa-Gastauta. Według tych wytycznych, lekiem pierwszego rzutu w terapii LGS powinny być pochodne kwasu walproinowego, w drugim rzucie – lamotrygina, natomiast w trzecim rzucie – topiramát i rufinamid. Unikać należy karbamazepiny, gabapentyny, tiagabiny, pregabaliny, wigabatryny i okskarbazepiny.

6.3. Wytyczne dotyczące szczepień

Wirrell i wsp. (2022) zalecają, aby chorzy z DS otrzymali wszystkie szczepionki przewidziane kalendarzem szczepień, a także przeciwko COVID-19 i co rok szczepienie przeciwko grypie. Zalecono stosowanie leków przeciwgorączkowych, aby zredukować ryzyko gorączki związanej ze szczepieniami.

6.4. Opieka wielospecjalistyczna

Większość rekomendacji i wytycznych podkreśla wagę opieki wielospecjalistycznej w opiece nad pacjentami z LGS i DS. Nie ma jednak konkretnych wskazań co do częstości i zakresu poszczególnych konsultacji i terapii wspomagających. Zalecenia opracowane przez Cross i wsp. w 2017 roku wskazują na konieczność objęcia pacjentów opieką psychiatryczną, rehabilitacyjną, żywieniową, gastroenterologiczną i pedagogiczną równoległe do neurologicznej, a także włączenie lekarza

pierwszego kontaktu do zespołu opiekującego się pacjentem. Według autorów, szczególną uwagę należy zwrócić na zaopatrzenie ortopedyczne, w tym zabezpieczenia przed upadkami (na przykład z wykorzystaniem odpowiednich wózków), zaburzenia połykania, zaburzenia snu, zaburzenia nastroju i zachowania oraz potrzeby społeczne pacjentów z LGS.

6.5. Wytyczne dotyczące przekazywania opieki z ośrodków pediatrycznych do ośrodków dla dorosłych

Wirrell i wsp. (2022) podkreślili w opracowanych wytycznych dla DS, aby zaopatrzyć pacjentów zbliżających się do wieku przekazania do ośrodków dla dorosłych w komplety dokumentów oraz aby ośrodek pediatryczny w okresie przekazywania pacjenta pozostawał w ścisłym kontakcie z ośrodkiem dla dorosłych. Strzelczyk (2022) podkreślił w opublikowanych przez siebie wytycznych wagę zapewnienia odpowiedniej antykoncepcji.

W odniesieniu do LGS, Cross i wsp. (2017) rekomendują, aby przed przekazaniem pacjenta z ośrodka pediatrycznego do ośrodka dla dorosłych wykonać ponownie badania zmierzające do ustalenia przyczyny choroby, czyli badanie neuroobrazowe oraz badanie EEG. Należy także upewnić się, czy ośrodek, do którego przekazywany jest pacjent dysponuje wszystkimi metodami terapeutycznymi, które są stosowane u pacjenta. Dotyczy to przede wszystkim diety ketogennej.

Rozdział 7.

Rozwój diagnostyki i terapii

prof. dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Betdzińska
Klinika Neurologii Rozwojowej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Padaczka, jako choroba przewlekła i występująca w populacji z dość dużą częstością (ok. 1 proc.), pozostaje w stałym kręgu zainteresowań zarówno w świecie naukowym, jak i w praktyce lekarskiej. Rozwój metod diagnostycznych pozwala na coraz lepsze poznanie jej etiologii, a stosowanie nowych leków przeciwpadaczkowych – na poprawę skuteczności leczenia oraz, co nie mniej ważne, jakości życia osób cierpiących na tę chorobę⁽¹⁾. Rozwój technik diagnostycznych, a szczególnie metod obrazowych, pozwalających na wykrywanie w mózgu zmian zarówno strukturalnych, jak i czynnościowych, pozwala nie tylko na coraz lepsze rozumienie etiologii padaczki, ale także wpływa na gwałtowny rozwój innych niż farmakologiczne sposobów leczenia, tzn. metod chirurgicznych i neurostimulacji^(2,3).

Niezwykle dynamiczny rozwój genetyki pozwolił na wykrycie mutacji genowych leżących u podłoża niektórych typów padaczek. Nowe osiągnięcia w diagnostyce ukazują coraz większą złożoność fenotypów wywołanych określonym czynnikiem etiologicznym.

Ustalenie podłoża molekularnego padaczek w szczególności encefalopatii padaczkowych i rozwojowych (DEE – *developmental epileptic encephalopathy*) ma podstawowe znaczenie dla dalszego leczenia pacjentów. Obecnie w wybranych typach DEE są już dostępne terapie spersonalizowane. Polegają one na stosowaniu określonych leków przeciwpadaczkowych w zależności od zmutowanego genu oraz rodzaju wariantu (*gain of function vs loss of function*). Dodatkowo, prowadzone są badania kliniczne z zastosowaniem terapii antysensownych oraz terapii genowych, zwłaszcza w zespole Dravet, który jest najczęstszym typem DEE. Celem tych terapii jest nie tylko kontrola napadów padaczkowych, ale również uzyskanie prawidłowego rozwoju psychomotorycznego i intelektualnego dzieci. Identyfikacja nowych genów, których warianty patogenne leżą u podłoża DEE, jest zatem kluczowa dla dalszego rozwoju nowoczesnych terapii.

Wyjaśnienie mutacji epileptogennej pozwala na ustalenie nieprawidłowości funkcjonalnej odpowiedzialnej za padaczkę u osoby dotkniętej chorobą oraz na identyfikację (lub opracowanie) leków precyzyjnej terapii, które mogą być w stanie skorygować taką nieprawidłowość. Jednym z przykładów terapii precyzyjnej jest wykorzystanie diety ketogennnej do leczenia napadów i innych objawów neurologicznych związanych z zespołem niedoboru transportera glukozy typu 1 (GLUT1).

Interesujące, choć jak dotąd słabo poznane, są przyczyny i mechanizmy epileptogenezy. Z pewnością intensywny rozwój neurobiologii doprowadzi do coraz lepszego jej rozumienia, a być może w konsekwencji pozwoli na opracowanie metod zapobiegających występowaniu padaczki (przynajmniej w grupach podwyższonego ryzyka zachorowania).

7.1. Leczenie farmakologiczne

Farmakologiczny arsenał leków przeciwpadaczkowych znacznie się rozszerzył w ciągu ostatnich trzech dekad i obecnie obejmuje ponad 30 różnych leków przeciwpadaczkowych⁽⁴⁾. Mimo tej liczby nowych leków nadal około jedna trzecia osób z padaczką nie osiąga trwałego uwolnienia od napadów. Należy jednak zaznaczyć, że dzięki zastosowaniu nowych leków przeciwpadaczkowych wyniki kliniczne dla wielu osób z padaczką poprawiły się. W szczególności lekarze mają obecnie możliwość dostosowania wyboru leczenia do charakterystyki/profilu klinicznego danej osoby, aby uzyskać jak najlepszą kontrolę napadów przy minimalizacji objawów niepożądanych.

Pierwszym zarejestrowanym do leczenia padaczki lekiem był fenobarbital, który został wprowadzony do leczenia w 1912 roku. Zastosowanie po raz pierwszy modeli zwierzęcych pozwoliło na stworzenie fenytoiny. Modele zwierzęce odegrały również kluczową rolę w późniejszym rozwoju wielu innych leków przeciwpadaczkowych. Na przestrzeni lat

Tabela 1. Rozwój farmakoterapii padaczki⁽²⁾

1900-1950	1951-1985	1986-2000	2001-2015	2016-2021
Fenobarbital Fenytoina	Karbamazepina Klobazam Klonazepam Diazepam Etosuksymid Midazolam Prymidon Kwas walproinowy	Wigabatryna Felbamat Gabapentyna Lamotrygina Lewetyracetam Okскарbazepina Tiagabina Topiramata Zonisamid	Eslikarbazepin Lakzamid Perampanel Pregabalina Rufinamid Stiripentol	Brywaracetam Kannabidiol Cenobamat Fenfluramina

powstały leki różniące się od siebie spektrum terapeutycznym, mechanizmem działania oraz profilem działań niepożądanych (Tabela 1). Stwarza to możliwości dobrania leczenia dostosowanego do indywidualnych potrzeb i cech pacjenta, takich jak na przykład wiek, płeć, rodzaj zespołu padaczkowego, typ napadów, obecność schorzeń towarzyszących i innych⁽²⁾. Opublikowano wiele badań dotyczących interakcji lekowych, zalet monoterapii, stosowania racjonalnej politerapii, wreszcie scharakteryzowano zespoły padaczkowe i ich naturalny przebieg, co pozwala na bardziej precyzyjne dobranie leków przeciwpadaczkowych i dokładniejsze przewidzenie ich skuteczności.

W najnowszej historii rozwoju terapii lekami przeciwpadaczkowym należy wymienić: brywaracetam, cenobamat, kannabidiol i fenfluraminę.

7.1.1. Brywaracetam

Brywaracetam powstał w wyniku modyfikacji strukturalnej już istniejącego leku – lewetyracetamu – w celu poprawy jego profilu farmakologicznego. Przykłady innych leków przeciwpadaczkowych opracowanych przy użyciu tej strategii obejmują metylofenobarbital i prymidon (oba strukturalnie spokrewnione z fenobarbitalem), pochodną fenytoiny – fosfenytoinę oraz okskarbazepinę i octan eslikarbazepiny, które stanowią kolejne modyfikacje struktury karbamazepiny. W rzeczywistości sam lewetyracetam został pierwotnie opracowany w celu poprawy profilu farmakologicznego piracetamu, a jego aktywność przeciwpadaczkowa została odkryta przypadkowo⁽⁵⁾.

W porównaniu z lewetyracetamem, brywaracetam ma wyższe powinowactwo do pęcherzyka synaptycznego 2A (SV2A) i podobny profil farmakologiczny⁽⁶⁾. Wykazano jego skuteczność w badaniach zarówno w terapii padaczki z napadami ogniskowymi wtórnie uogólnionymi (rejestracja dla pacjentów powyżej 16. roku życia), jak również w terapii dodanej u dzieci i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami

padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych. W Polsce jest on refundowany w obu wymienionych wskazaniach. Jednym z ograniczeń brywaracetamu jest jego brak skuteczności po dodaniu do lewetyracetamu, prawdopodobnie z powodu konkurencji między tymi dwoma lekami o miejsce wiązania SV2A. Sugeruje się, że brywaracetam rzadziej powoduje drażliwość i inne zaburzenia zachowania w porównaniu z lewetyracetamem⁽⁵⁾.

7.1.2. Cenobamat

W badaniach rejestracyjnych cenobamatu dotyczących terapii wspomagającej u pacjentów z opornymi na leczenie napadami ogniskowymi zwrócono uwagę na stosunkowo wysoki odsetek pacjentów, u których uzyskano brak napadów (21 proc. w grupie cenobamatu 400 mg/dobę w porównaniu z 1 proc. w grupie placebo)^(7,8). Takie wskaźniki nie były wcześniej osiągnięte przez inne leki przeciwpadaczkowe drugiej generacji⁽⁸⁾. Interpretacja tych badań powinna być ostrożna ze względu na różnice w warunkach klinicznych i charakterystyce pacjentów oraz ograniczonych okresów oceny. W Polsce w chwili obecnej cenobamat jest refundowany w leczeniu wspomagającym napadów ogniskowych u dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną.

7.1.3. Kannabidiol i fenfluramina

Zarówno kannabidiol, jak i fenfluramina zostały zatwierdzone dla stosowania w rzadkich zespołach padaczkowych. Kannabidiol będzie dostępny w Polsce na podstawie nowego programu lekowego, uruchomionego od stycznia 2024 roku, natomiast fenfluramina nie jest jeszcze refundowana. Kannabidiol został zatwierdzony do leczenia napadów związanych z zespołem Dravet, zespołem Lennox-Gastauta i stwardnieniem guzowatym^(9,10,11). Fenfluramina została zatwierdzona do leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i

zespołem Lennox-Gastauta jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.

Wprowadzenie leków przeciwpadaczkowych we wskazaniach chorób rzadkich, takich jak rzadkie encefalopatie padaczkowe, stało się możliwe dzięki zwiększonej świadomości niezaspokojonych potrzeb związanych z wieloma rzadkimi padaczkami. Kannabidiol jest jednym z wielu aktywnych składników zawartych w konopiach indyjskich, które były stosowane jako ziołowy środek leczniczy w Chinach już 2000 lat p.n.e. W przeciwieństwie do tetrahydrokannabinolu (THC), kannabidiol jest pozbawiony efektów psychoaktywnych. Jego skuteczność przeciwpadaczkowa w zatwierdzonych wskazaniach została wykazana w kilku randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo^(10,11). W badaniach tych wielu pacjentów otrzymywało jednocześnie leczenie klobazamem, a poprawę kontroli napadów obserwowaną po dodaniu kannabidiolu można przypisać przynajmniej częściowo istniejącej interakcji lekowej. Należy jednak podkreślić, że istnieją dowody na to, że kannabidiol zachowuje niezależną aktywność przeciwpadaczkową, niezwiązaną z jego interakcją z klobazamem⁽⁹⁾.

Innym lekiem niedawno wprowadzonym do leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat⁽¹²⁾ jest fenfluramina, która została po raz pierwszy wprowadzona do obrotu w latach sześćdziesiątych XX wieku i była szeroko stosowana w Europie i Stanach Zjednoczonych przez ponad 30 lat jako środek zmniejszający apetyt. Ze względu na kardiotoksyczność (walwulopatia serca i nadciśnienie płucne, których przyczyną mogło być stosowanie fenfluraminy w większych dawkach w celu leczenia otyłości) w 1997 roku została wycofana z użycia⁽¹³⁾.

Przed wycofaniem leku z rynku stwierdzono jednak, że fenfluramina poprawia kontrolę napadów u niewielkiej kohorty pacjentów z zespołem Dravet, którym zezwolono na kontynuowanie leczenia lekiem⁽¹³⁾. Obserwacje te doprowadziły do niedawnego przeprowadzenia randomizowanych, kontrolowanych placebo badań terapii wspomagającej, które wykazały silny efekt tłumienia napadów u pacjentów z zespołem Dravet, a następnie zatwierdzenia regulacyjnego dla tego wskazania zarówno w Europie, jak i Stanach Zjednoczonych⁽²⁹⁾. Przeprowadzono także randomizowane badania w zepole Lennox-Gastauta, które doprowadziły do zatwierdzenia fenfluraminy w leczeniu DS i LGS zarówno w Europie, jak i Stanach Zjednoczonych. Stosowane są dużo niższe dawki, a u pacjentów z zespołem Dravet lub zespołem Lennox-Gastauta, uczestniczących w badaniach klinicznych nie zgłaszano przypadków choroby zastawek serca ani tętniczego nadciśnienia płucnego.

Kannabidiol i fenfluramina są również przykładami leków zatwierdzonych początkowo dla innych wskazań.

W rzeczywistości kannabidiol został po raz pierwszy wprowadzony do obrotu w stałej kombinacji z THC jako spray do nosa w leczeniu spastyczności związanej ze stwardnieniem rozsianym, fenfluramina była początkowo stosowana jako środek hamujący apetyt. Zmiana przeznaczenia do stosowania w padaczkę leków pierwotnie zatwierdzonych do innych wskazań jest jedną z opcji podejmowanych w celu opracowania precyzyjnych metod leczenia.

7.1.4. Ewolucja leków i form ich podania

W niektórych przypadkach poprawę wyników można osiągnąć nie poprzez podawanie dodatkowych leków, ale poprzez usunięcie leków, które mogą paradoksalnie nasilać napady u tych pacjentów. Co ważne, terapie precyzyjne mają zastosowanie nie tylko w padaczkach genetycznych, ale także w padaczkach o innej etiologii, takich jak przyczyny metaboliczne, zapalne lub immunologiczne.

Postęp w leczeniu padaczki można osiągnąć nie tylko poprzez opracowywanie nowych leków, ale także poprzez poprawę formy podania leków już dostępnych. Jednym z obszarów, w którym w ciągu ostatnich 5 lat poczyniono szczególnie znaczące postępy, jest opracowanie nowych formuł leków przeciwnapadowych (*anti-seizure medication*, ASM) do leczenia napadów gromadnych i ostrych drgawek⁽¹⁴⁾. Do 2020 r. jedynym dostępnym lekiem był diazepam stosowany doodbytniczo. Od 2020 roku został wprowadzony w Polsce dopoliczkowy midazolam, który jest refundowany w wyżej wymienionych wskazaniach u dzieci i młodzieży od 1. do 18. roku życia. Stosowanie tych leków wiąże się z szybkim początkiem działania przeciwdrgawkowego, tym samym zatrzymują napady zanim przejdą one w stan padaczkowy. Droga dopoliczkowa jest ogólnie dobrze akceptowana przez pacjentów i opiekunów, ponieważ pozwala uniknąć zakłopotania spotecznego związanego ze stosowaniem drogi doodbytniczej⁽¹⁴⁾.

7.2. Diagnostyka i leczenie precyzyjne

W rozwoju diagnostyki i terapii istotne jest poszukiwanie biomarkerów. Biomarkery mogą być: genetyczne, molekularne, obrazowe i elektrofizjologiczne, mogą dotyczyć danych klinicznych, wyników badań laboratoryjnych i innych. Biomarkery mogą być potencjalnie wykorzystywane do poprawy dokładności diagnostycznej, identyfikacji trwającej epileptogenezy i jej mechanizmów, przewidywania odpowiedzi (lub jej braku) na określone leczenie, oceny prawdopodobieństwa nawrotu napadu po odstawieniu leczenia lub oceny podatności na niepożądane działania leków^(15,16). Na razie jednak nie ma danych świadczących o tym, aby pojedynczy biomarker spełniał ww. założenia. W przyszłości przetłomem mogą być algorytmy wykorzystujące kombinację biomarkerów i innych informacji klinicznych. Rozwój narzędzi opartych na sztucznej inteligencji prawdopodobnie będzie mógł ułatwić takie podejście.

W rozwoju terapii istotne będzie skoncentrowanie się na terapiach ukierunkowanych na chorobę podstawową i jej powstanie, czyli w oparciu o określone etiologie i mechanizmy molekularne związane z takimi etiologiami oraz ukierunkowanie leczenia na epileptogenezę i inne objawy choroby^(16,17). Mogą tutaj znaleźć zastosowanie innowacyjne technologie, takie jak wykorzystanie oligonukleotydów antysensownych czy terapii genowej. Takie leczenie może być potencjalnie stosowane w celu zapobiegania padaczce, hamowania jej postępu i chorób współistniejących, takich jak niepełnosprawność intelektualna czy inne zaburzenia^(15,17).

Warto zauważyć, że wiele precyzyjnych metod leczenia ukierunkowanych na konkretną etiologię padaczki może wykazywać działanie modyfikujące chorobę, chociaż możliwe jest, że każdy lek działający na pojedynczy szlak molekularny może nie uwzględniać wszystkich złożonych chorób współistniejących, związanych z nieprawidłowymi sieciami neuronowymi⁽¹⁸⁾.

Jak wspomniano powyżej, badania kliniczne nowych leków mogłyby być ułatwione dzięki opracowaniu biomarkerów wykrywających występowanie epileptogenezy na wczesnym etapie, w celu identyfikacji pacjentów reagujących na leki i monitorowania odpowiedzi na leczenie. Jednak do uzyskania jednoznacznych dowodów na to, że dany lek jest skuteczny w zapobieganiu padaczce lub ma bezpośrednio działanie modyfikujące przebieg choroby, konieczne będą naprawdę innowacyjne projekty badań⁽¹⁸⁾.

Na koniec należy wspomnieć o coraz częstszym wykorzystaniu aplikacji informatycznych w leczeniu padaczki. Powszechne wykorzystanie smartfonów do rejestrowania napadów w warunkach pozaszpitalnych oraz rosnące możliwości

oferowane przez usługi internetowe w takich obszarach, jak edukacja na odległość i telemedycyna, na pewno podnoszą jakość opieki nad pacjentem⁽¹⁹⁾. Aplikacje na smartfony są również coraz częściej wykorzystywane do pomocy osobom z padaczką w radzeniu sobie z chorobą. Większość z tych aplikacji koncentruje się na przestrzeganiu zaleceń lekarskich, przyjmowaniu leków, komunikacji z opieką zdrowotną i śledzeniu napadów.

7.3. Wnioski

Obserwujemy postęp diagnostyce elektroencefalograficznej, a w szczególności znaczne rozpowszechnienie video-EEG oraz rozwój w dziedzinie neuroobrazowania i diagnostyki genetycznej. Z jednej strony umożliwia to coraz bardziej precyzyjne rozpoznawanie padaczek i zespołów padaczkowych, z drugiej jednak strony w niektórych przypadkach podważa funkcjonującą klasyfikację lub powoduje opisywanie nowych jednostek.

Prawdopodobnie w nadchodzących latach nastąpi dalszy istotny postęp terapeutyczny. Niezwykle ważne jest, aby wszystkie nowe opcje terapeutyczne były dostępne dla pacjentów cierpiących na jedne z najcięższych zespołów padaczkowych, jakimi są zespół Dravet i zespół Lennox-Gastauta. Dzięki trwającym wielodyscyplinarnym wysiłkom, wyniki kliniczne osób z padaczką prawdopodobnie poprawią się dzięki postępowi w technologii informatycznej, rozwojowi nowych precyzyjnych terapii, identyfikacji biomarkerów w celu kierowania rozwojem leków, a także rutynowym postępowaniom klinicznym, a ostatecznie – wprowadzeniu prawdziwie innowacyjnych terapii modyfikujących chorobę.

Rozdział 8.

Koszty pośrednie i bezpośrednie opieki nad pacjentami z chorobami rzadkimi: zespół Dravet, zespół Lennoxa-Gastauta

prof. dr hab. n. med. Marcin Czech

Instytut Matki i Dziecka

Rzadkie choroby i leki sieroce stają się przedmiotem coraz większego zainteresowania przemysłu farmaceutycznego, a także organów regulacyjnych i płatników. Głównymi przyczynami są zidentyfikowane luki w dostępie do leczenia (lub jego całkowity brak), z którymi często spotykają się pacjenci cierpiący na choroby rzadkie, trudności w uzyskaniu zgody organów regulacyjnych na nowe leki oraz wysokie ceny leków sierocych. Procesy oceny technologii medycznych dotyczące leków sierocych często podlegają temu samemu podejściu, co w przypadku leków stosowanych w przypadku powszechnych chorób, co stwarza wyjątkowe sytuacje ze względu na małe i niejednorodne grupy pacjentów, brak mocnych wyników badań i wysokie ceny. Prowadzi to często do nieosiągnięcia zwrotu kosztów lub przyznania zwrotu bez odpowiednich dowodów dotyczących opłacalności.

Kwestie związane z oceną technologii medycznych nakładają się na istniejące trudności w opracowywaniu i licencjonowaniu nowych leków sierocych: mniej niż 3 proc. z szacowanych 6-8 tys. rzadkich chorób ma terapie zatwierdzone przez EMA^(1,2). Przepisy regulacyjne dotyczące leków sierocych zostały zharmonizowane w całej Unii Europejskiej, przy jednoczesnym zatwierdzeniu przez organy regulacyjne w państwach członkowskich. Jednakże nadal istnieją różnice w systemach refundacji i cen w państwach członkowskich, oparte na takich czynnikach, jak budżet przeznaczony na opiekę zdrowotną (odniesiony do PKB kraju), rodzaj systemu opieki zdrowotnej i ubezpieczenia zdrowotnego, zasady współpłacenia przez pacjenta, terminy zwrotu kosztów i wymogi dowodowe (tj. rodzaj, poziom i prezentacja). W rezultacie dostęp pacjentów jest często nieprzewidywalny i ograniczony,

a strategie refundacyjne stosowane przez producentów są fragmentaryczne i złożone. Wysokie ceny wielu leków sierocych, często w połączeniu z ograniczoną ilością dowodów klinicznych (głównie ze względu na małą populację pacjentów), mogą prowadzić do przyrostowych współczynników efektywności kosztowej (ICER), które przekraczają poziomy „gotowości do zapłaty”.

Coraz powszechniejsze są środki ograniczające budżet, szczególnie w odniesieniu do „drogich leków”, którymi często są terapie stosowane w leczeniu chorób rzadkich. Metody ustalania cen referencyjnych (tj. agencje HTA porównujące i odnoszące się do cen leków w innych krajach lub regionach) mogą wpłynąć na producentów, aby odroczyli lub nawet uniknęli wejścia na określone rynki ze względu na możliwy efekt kaskadowego spadku cen gdzie indziej. Wymienione czynniki mogą zatem powodować nierówności w dostępie pacjentów do nowych technologii medycznych i metod leczenia. Badanie przeprowadzone w 2017 r. przez EURORDIS potwierdziło, że 24 proc. pacjentów z chorobami rzadkimi nie otrzymało leczenia ze względu na brak dostępności leku w ich kraju (w porównaniu z 7 proc. w populacji ogólnej), a 15 proc. – z powodu niemożności opłacenia leczenia (w porównaniu z 6 proc. w populacji ogólnej)⁽³⁾.

Do chorób rzadkich zaliczają się rzadkie zespoły padaczkowe: zespół Dravet i zespół Lennoxa-Gastauta. Ich farmakoterapia obejmuje kilka grup leków, jednak do tej pory śmiertelność chorych jest bardzo wysoka, a jakość życia pacjentów, ich opiekunów i bliskich – znacznie obniżona. Podstawowe potrzeby chorych i ich rodzin pozostają niezaspokojone.

8.1. Zespół Lennox-Gastauta (LGS)

Zespół Lennox-Gastauta (LGS, *Lennox-Gastaut Syndrome*) jest zespołem padaczkowym, charakteryzującym się wieloma typami napadów, zaburzeniem funkcji poznawczych i specyficznym, „rozlanym” EEG. W zespole tym ponadto występuje: napadowa aktywność o wysokiej częstotliwości (ponad 10 Hz) w trakcie odpoczynku nocnego. Choroba pojawia się głównie u dzieci w wieku od 3 do 5 lat, jednak może to mieć miejsce w wieku zarówno młodszym, jak i starszym, włączając w to osoby dorosłe. Zapadalność mężczyzn jest nieznacznie większa, nie ma różnic między rasami.

U około 25-30 proc. przypadków choroby niejasne jest jej pochodzenie, u pozostałych chorych może być to guz mózgu, infekcje, wady rozwojowe, uraz okołoporodowy lub prenatalny. U części chorych zaobserwowano podłoże genetyczne choroby.

Według autorów Bourgeois⁽⁴⁾ i Arzimanoglou⁽⁵⁾, zespół Lennox-Gastauta rozpoznaje się na podstawie:

- różnorodnych rodzajów napadów padaczkowych (toniczne, z utratą świadomości, atoniczne napady padania, nie drgawkowe),
- charakterystyczne EEG,
- zaburzenia funkcji poznawczych.

Zespół Lennox-Gastauta stanowi około 2-5 proc. wszystkich padaczek dziecięcych (Borgeois). Według danych Orphanet⁽⁶⁾ rozpowszechnienie zespołu Lennox-Gastauta kształtuje się na poziomie 1 do 5 chorych na 10 000 ludności. W wyniku wieloletniej analizy baz danych z lat 1987-2018, przeprowadzonej w Wielkiej Brytanii stwierdzono, że rozpowszechnienie zespołu Lennox-Gastauta jest na poziomie 0,289 chorych na 10 tys. ludności⁽⁷⁾.

Zespół Lennox-Gastauta jest chorobą towarzyszącą całtemu okresowi życia chorego. Około 5 proc. chorych umiera w wieku dziecięcym, natomiast u prawie 90 proc. chorych napady padaczkowe występują w dorosłości. Dzieci i młodzież z zespołem Lennox-Gastauta mają zwiększone ryzyko zgonu. Badanie populacyjne dzieci z padaczką wykazało, że śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny była 14 razy większa w przypadku zespołu Lennox-Gastauta niż w populacji ogólnej⁽⁸⁾.

8.1.1. Obciążenie systemu ochrony zdrowia i rodzin

Przebieg zespołu Lennox-Gastauta ma duży wpływ na każdy aspekt chorego: fizyczny (napady), intelektualny, emocjonalny, społeczny. LGS zaburza również funkcjonowanie opiekunów i bliskich chorego – w badaniach opisują oni opiekę nad chorym jako trudną, z uwagi na obawy przed fizycznym uszkodzeniem w wyniku napadów, przez co chory wymaga ciągłej opieki.

Analiza danych amerykańskich ubezpieczeń zdrowotnych wykazała, że chorzy na LGS korzystają aż 8 razy częściej

ze świadczeń opieki medycznej oraz 7 razy częściej stosują leki w porównaniu z grupą kontrolną. Średnie koszty całkowite opieki w grupie chorych na zespół Lennox-Gastauta były znacznie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną (około 65 tys. USD vs około 3 tys. USD). Największy udział w rocznym koszcie korzystania z usług medycznych miały wizyty lekarzy ambulatoryjnych i usługi opieki zdrowotnej w domu (w kohorcie osób ubezpieczonych komercyjnie) oraz inne wizyty ambulatoryjne i usługi opieki zdrowotnej w domu (w kohorcie ubezpieczonej w ramach Medicaid). Średnie roczne całkowite koszty usług i leków były znacznie wyższe dla pacjentów z LGS (65 026 USD) niż dla grupy kontrolnej (2442 USD) w przypadku ubezpieczenia komercyjnego. Dla pacjentów ubezpieczonych w ramach Medicaid różnica była podobna – 63 930 USD dla chorych z LGS w porównaniu do 3849 USD dla innych pacjentów⁽⁹⁾.

W innej analizie wskazano, że LGS stanowił istotne obciążenie ekonomiczne w związku z częstymi wizytami lekarskimi i wysokimi kosztami związanymi z opieką. Około jedna trzecia całkowitych kosztów leczenia była związana ze zdarzeniami, które można przypisać napadom padaczkowym (średni koszt 13 038 USD spośród całkowitego średniego kosztu 29 911 USD), co podkreśla potrzebę skutecznej kontroli napadów⁽¹⁰⁾.

Zespół Lennox-Gastauta wywiera bardzo duży wpływ nie tylko na życie chorego, ale także na życie jego opiekunów i bliskich. Obciążenie opieką wymaga przeorganizowania we wszystkich aspektach życia całej rodziny⁽¹¹⁾. Zaburzenia funkcji poznawczych, funkcjonalnych i neuromotorycznych, które stwierdza się u ¾ lub nawet wszystkich pacjentów w ciągu 5 lat od diagnozy, a także utrzymujące się ryzyko urazu i śmierci w wyniku napadów padaczkowych, powodują, że chorzy na LGS wymagają stałej całodobowej opieki przez całe życie.

Ankieta jakości życia zależnej od zdrowia, przeprowadzona wśród opiekunów dzieci chorych na zespół Lennox-Gastauta wykazała, że choroba wywołała wysoki poziom lęku u rodziców. Inne badanie wskazało na wpływ choroby dziecka na organizację czasu rodziny (23 proc.), znaczne obciążenie finansowe (18 proc.) i zmniejszenie czasu poświęcanego na opiekę nad rodzeństwem chorego (17 proc.)⁽¹²⁾.

Z powodu konieczności ciągłej opieki nad chorym dzieckiem, wielu rodziców poświęca mniej uwagi pozostałym dzieciom⁽¹¹⁾. Wśród braci i sióstr chorych na zespół Lennox-Gastauta i zespół Dravet aż 35 proc. dzieci zgłosiło fakt leczenia depresji. W badaniu „Siblings of Epileptic Encephalopathy Patients Are at Risk for Depression and Anxiety: Results From the Sibling Voices Survey” rodzeństwo (w wieku 9-12 lat) chorych na padaczkę podkreśliło najtrudniejsze aspekty tej sytuacji: uczucie zmartwienia lub strachu, gdy rodzeństwo ma napady padaczkowe, brak poświęcenia mu uwagi w odpowiedniej ilości, reorganizacja planu dnia.

Starsze dzieci obawiały się o rodziców lub o chore dziecko, odczuwały większą konieczność zaangażowania się w prace domowe i zakłopotanie zachowaniem rodzeństwa. Zarówno starsze, jak i młodsze dzieci obawiały się, że ich rodzeństwo może umrzeć w wyniku choroby⁽¹³⁾.

Ze względu na wymagający dużej zaangażowania charakter opieki nad dzieckiem z zespołem Lennox-Gastauta, choroba może negatywnie wpłynąć na opiekuna i bliskich chorego w zakresie pracy zawodowej, czego skutkiem może być zmniejszony dochód rodziny, płacone podatki, a nawet problemy finansowe.

8.2. Zespół Dravet (DS)

Zespół Dravet (DS, ang. *Dravet's syndrome*), czyli ciężka padaczka miokloniczna wieku niemowlęcego – to zespół padaczki rozpoczynający się początkowo przedłużonymi, zwykle jednostronnymi drgawkami gorączkowymi, następnie rozwijającymi się wieloma rodzajami napadów, w tym ciężkimi uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi⁽¹⁴⁾. Około 80 proc. osób z klinicznymi cechami zespołu Dravet ma pozytywny wynik testu na mutacje genu SCN1A, które powodują dysfunkcję kanałów sodowych (poprzez zmniejszenie prądów sodowych) i upośledzenie pobudliwości interneuronów GABA-ergicznym hipokampa⁽¹⁵⁾. Większość mutacji występuje pierwszy raz u chorych, ale występują również dziedziczne mutacje SCN1A. Etiologia pozostałych 20 proc. pacjentów pozostaje nieznana⁽¹⁶⁾.

Typowy obraz kliniczny zespołu Dravet u małych dzieci obejmuje:

- początek wystąpienia: od 1. do 20. miesiąca życia;
- nawracające uogólnione napady toniczno-kloniczne lub drgawki jednostronne;
- napady miokloniczne są zwykle widoczne do 2. roku życia. Obecne również stany przytępienia, ogniskowe napady dyskognitywne i nietypowe napady nieświadomości, które pojawiają się już po 2. roku życia;
- podwyższona temperatura ciała, związana na przykład ze szczepieniem, wywołuje u większości pacjentów drgawki. Drgawki mogą być również wyzwolone przez migające światła, wzory wizualne, kąpiel, jedzenie i nadmierny wysiłek;
- prawidłowy rozwój, wyniki badania neurologicznego, wyniki MRI, ale nieswoiste EEG na początku wystąpienia choroby.

Charakterystyczny obraz kliniczny zespołu Dravet u starszych wcześniej niezdiagnozowanych dzieci i dorosłych obejmuje:

- utrzymujące się napady, które obejmują napady ogniskowe i/lub uogólnione napady drgawkowe oraz w wielu przypadkach napady miokloniczne, ogniskowe, atypowe napady nieświadomości i napady toniczne;

- blokery kanału sodowego nasilają napady padaczkowe i stan padaczkowy;
- niepełnosprawność intelektualna (18-60 miesięcy);
- nieprawidłowości w badaniu neurologicznym (3-4 lata);
- charakterystyczny wynik EEG: rozproszone spowolnienie tła, często z wielogniskowymi i/lub uogólnionymi wyładowaniami międzypadawymi; ewentualna odpowiedź napadowa na światło⁽¹⁵⁾.

Podtypy napadów, na które cierpią chorzy na DS, należą do najcięższych, są związane z wysokim ryzykiem stanu padaczkowego (stanu ciągłego napadu wymagającego pomocy medycznej w nagłych wypadkach) i nagłej nieoczekiwanej śmierci w padaczce (SUDEP). Szczególnie niebezpieczne napady mogące prowadzić do SUDEP mają miejsce w nocy u pacjentów w okresie dojrzewania i dorosłości⁽¹⁷⁾.

Choroba zazwyczaj zaczyna się w pierwszym roku życia od przedłużających się, powtarzających się napadów klonicznych lub jednostronnych napadów padaczkowych u prawidłowo rozwijających się dzieci, którym w wielu przypadkach towarzyszy podwyższona temperatura ciała. Z czasem napady stają się częstsze i są bardziej różnorodne – to kombinacje ciężkich napadów drgawkowych, w tym uogólnionych napadów toniczno-klonicznych i klonicznych, a także napadów mioklonicznych, nietypowych napadów nieświadomości i ogniskowych⁽¹⁸⁾.

Z powodu napadów chorzy na zespół Dravet często trafiają do szpitala – w międzynarodowym badaniu określono, że aż 50 proc. pacjentów wymagało co najmniej jednego przyjęcia do szpitala w nagłych wypadkach, a 46 proc. wymagało co najmniej jednego wezwania karetki pogotowia w ciągu minionego roku. Pacjenci z DS są też znacznie bardziej narażeni na urazy z powodu upadków związanych z napadami⁽¹⁹⁾.

Po wystąpieniu napadów u pacjentów z zespołem Dravet występuje spowolnienie rozwoju poznawczego i motorycznego, co wpływa na mówienie, chód, równowagę, koordynację ruchową i ogólne funkcje poznawcze. U dzieci może również nastąpić nadpobudliwość psychoruchowa, z deficytem uwagi, zachowaniami autystycznymi, zaburzeniami snu i brakiem rozwoju mowy od 2. roku życia⁽²⁰⁾.

Wysoka częstotliwość napadów, zwłaszcza drgawkowych, zazwyczaj poprzedza wczesny zgon pacjentów⁽²¹⁾. Przedwczesna śmiertelność jest głównym problemem w zespole Dravet⁽²²⁾, przy czym większość zgonów ma miejsce przed 10. rokiem życia⁽²³⁾.

W populacji pacjentów z DS 85 proc. osiąga wiek dorosły, jednak 15-20 proc. umiera w dzieciństwie lub w wieku nastoletnim. Najczęstszą przyczyną zgonów w populacji pacjentów z zespołem Dravet, która dotyka prawie co drugiego pacjenta jest SUDEP. Inne, najczęstsze przyczyny śmierci w tej grupie chorych to stan padaczkowy (32 proc.), wypadki podczas napadów padaczkowych (8 proc.), infekcje (5 proc.).^(34,35)

Według Orphanet⁽²⁴⁾ rozpowszechnienie zespołu Dravet kształtuje się na poziomie 1 przypadku na 30 tys. urodzin z możliwym zakresem od 1/15 tys. do 1/40 tys. Szacuje się, że 57 proc. chorych jest zdiagnozowanych i leczonych⁽²⁵⁾.

8.2.1. Obciążenie systemu ochrony zdrowia i rodziny

Zespół Dravet stanowi ogromne obciążenie dla pacjenta, jego opiekunów i bliskich. Na życie chorych i ich rodzin w bardzo dużym stopniu wpływają napady, upośledzenia funkcji poznawczych oraz behawioralnych, jak również zwiększone ryzyko przedwczesnej śmierci. Doświadczane przez chorych napady drgawkowe znacznie pogarszają jakość życia pacjentów, ich opiekunów i rodzin.

Nawet w porównaniu do innych stanów padaczkowych, zespół Dravet jest związany z największymi wydatkami rodziny pacjenta – do takich wniosków doszli autorzy badania Strzelczyk i wsp. W ramach tej analizy przeprowadzono porównanie bezpośrednich i pośrednich kosztów u dzieci i dorosłych pacjentów z zespołem Dravet (93 chorych i ich opiekunów), padaczką lekooporną (93 chorych) i remisją napadów padaczkowych (również 93 chorych) w Niemczech⁽²⁶⁾.

Średnie całkowite koszty bezpośrednie w przypadku pacjentów z DS wyniosły 4864 euro, dla padaczki lekoopornej (DRE) wyniosły 3049 euro, a dla remisji napadów (SR) – 1007 euro. Całkowita utrata produktywności w ciągu 3 miesięcy była najwyższa wśród opiekunów dzieci z DS (4757 euro) w porównaniu z opiekunami pacjentów z DRE (1541 euro) i SR (891 euro). Odsetek zatrudnionych opiekunów był podobny we wszystkich grupach (62 proc. dla DS, 63 proc. dla DRE i 63 proc. dla SR), ale opiekunowie DS częściej doświadczali zmian w swojej sytuacji zawodowej, takich jak rezygnacja z pracy (40 proc. dla DS w porównaniu z 16 proc. dla DRE i 9 proc. dla SR).

W badaniu analizowano również jakość życia kwestionariuszem KINDL – wyniki były istotnie niższe dla pacjentów z DS niż dla DRE i SR (62 vs 74 i 72) i niższe niż dla przeciętnej populacji niemieckiej (77). Wyniki opiekunów pediatrycznych w badaniu z użyciem kwestionariusza EQ-5D we wszystkich kohortach były porównywalne z normami populacyjnymi, ale więcej opiekunów z DS doświadczyło umiarkowanych do ciężkich objawów depresyjnych (24 proc. w porównaniu z 11 proc. dla DRE i 5 proc. dla SR).

Konsekwencje i choroby współistniejące związane z zespołem Dravet powodują znaczne obciążenie psychologiczne i finansowe opiekunów, ponieważ rodziny często mają trudności z zapewnieniem niezbędnych środków, w tym leków, zaopatrzenia, dodatkowej opieki lub modyfikacji stylu życia i adaptacji domu, niezbędnych do umiarkowanej poprawy jakości życia ich dziecka⁽²⁷⁾. Badanie przeprowadzone wśród opiekunów chorych z zespołem Dravet, w którym wzięło udział 584 respondentów (92 proc. z Europy) wykazało, że:

- 77 proc. opiekunów miało mniej niż 1 godzinę dziennie na relaks lub aktywność osobistą,
- 46 proc. wymagało opieki od innych członków rodziny lub krewnych,
- 19 proc. ankietowanych opiekunów otrzymało opiekę w ramach usług społecznych,
- 21 proc. finansowało prywatnych opiekunów,
- 64 proc. opiekowało się razem ze swoim partnerem,
- 12 proc. otrzymywało wsparcie w zakresie opieki od przyjaciół.

W badaniu opiekunów chorych z zespołem Dravet w Wielkiej Brytanii, Australii, USA i we Włoszech większość (90 proc.) opiekunów zgłosiła negatywny wpływ opieki na ich pracę i życie rodzinne, 80 proc. zgłosiło negatywny wpływ w zakresie ich wypoczynku i kondycji finansowej, natomiast 75 proc. opiekunów wskazało na zaburzenia snu⁽²⁸⁾. Choroba ma również duży wpływ na rodzeństwo chorych, m.in. w postaci stresu związanego z byciem świadkiem napadów. Bracia i siostry pacjentów zgłaszały poczucie częściowej odpowiedzialności za „opiekę nad swoim rodzeństwem, niezależnie od tego, czy rodzice byli w domu, czy poza nim”. Większość (61 proc.) rodziców ze 164 rodzin z dziećmi z zespołem Dravet w Wielkiej Brytanii zgłosiła, że padaczka ich dziecka miała negatywny wpływ na ich relacje z rodzeństwem^(29,30).

8.3. Koszty leczenia zespołów Dravet i Lennox-Gastauta w Polsce

Paprocka i wsp. opublikowała rezultaty badania Stowarzyszenie Na Rzecz Osób z Ciężką Padaczką Lekooporną „Dravet.pl” przeprowadzonego wśród 55 opiekunów osób chorych z zespołem Dravet. Po ustaleniu rozpoznania, politerapię stosowało 53 pacjentów (leki zalecane w zespole Dravet). Około 85 proc. pacjentów otrzymywało kwas walproinowy lub walproinian sodu, 67 proc. – styrypentol, 35 proc. – klobazam, 33 proc. – lewetyracetam, 31 proc. – topiramát i 16 proc. otrzymywało bromek potasu. Kannabidiol stosowano u 12 proc. pacjentów, a klonazepam i fenobarbital u 3 proc. badanych. Inne leki przeciwpadaczkowe obejmowały etosuksymid, zonisamid, nitrazepam, karbamazepinę i pregabalinę. Sam kwas walproinowy zastosowano u 2 pacjentów⁽³¹⁾. Autorzy stwierdzili ponadto, że grupa pacjentów, którzy w wywiadzie zgłosili pobyt na oddziale intensywnej terapii stosowała statystycznie istotnie większą liczbę leków w porównaniu z grupą pacjentów bez wywiadu hospitalizacji na OIT. Niefarmakologiczne metody leczenia napadów padaczkowych zgłosiło 18 respondentów.

W wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym znajduje się grupa leków przeciwpadaczkowych. Nie są to jednak leki dedykowane do leczenia zespołu Dravet

Tabela 1. Roczne koszty standardowego leczenia przeciwpadaczkowego (leki przeciwpadaczkowe) jednego pacjenta

Koszty roczne	Grupa wiekowa	
	Dzieci (2-17 lat)	Dorośli (powyżej 18 lat)
Zespół Lennox-Gastauta – wydatki NFZ	564,16 zł	523,88 zł
Zespół Dravet – wydatki NFZ	8 253,16 zł	13 222,76 zł

czy zespołu Lennox-Gastauta. Istnieje tylko kilka leków w tych wskazaniach, w tym zarejestrowane w ostatnich latach kannabidiol i fenfluramina. Kannabidiol będzie refundowany w ramach nowego programu lekowego, uruchomionego od stycznia 2024 roku, natomiast fenfluramina nie została jeszcze objęta refundacją. Na koniec grudnia 2023 roku na wykazie znajdowały się następujące substancje (poniżej wypisano: numery grup limitowych, nazwy grup limitowych zawierające informację o substancji czynnej oraz postaci farmaceutycznej)⁽³²⁾:

- 155.2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – fenobarbital – postaci do podawania doustnego
- 156.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – fenytoina
- 157.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – etosuksymid
- 158.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – benzodiazepiny
- 159.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – karbamazepina – stałe postaci farmaceutyczne
- 159.2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – karbamazepina – płynne postaci farmaceutyczne
- 160.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – oksykarbazepina – stałe postaci farmaceutyczne
- 160.2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – oksykarbazepina – płynne postaci farmaceutyczne
- 161.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – kwas walproinowy i jego sole – postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu
- 161.2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – kwas walproinowy i jego sole – postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu
- 162.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – wigabatryna – płynne postaci farmaceutyczne
- 162.2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – wigabatryna – stałe postaci farmaceutyczne
- 162.3, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – tiagabina – stałe postaci farmaceutyczne
- 163.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – lamotrygina – stałe postaci farmaceutyczne
- 163.2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – lamotrygina – płynne postaci farmaceutyczne
- 164.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – topiramát
- 165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – gabapentyna
- 166.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – lewetiracetam – stałe postaci farmaceutyczne
- 166.2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – lewetiracetam – płynne postaci farmaceutyczne
- 181.1, Lek przeciwłękowe – diazepam do podawania do-odbytniczego (wlewki)
- 244.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – lakoamid – stałe postaci farmaceutyczne
- 244.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – styrypentol
- 244.2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – lakoamid – płynne postaci farmaceutyczne
- 249.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – briwaracetam

Autorzy wniosku refundacyjnego leku stosowanego w DS i LGS⁽³³⁾ na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia (lewetiracetam, walproinian sodu, kwas walproinowy, topiramát, klonazepam, styrypentol)⁽³²⁾ obliczyli 3-miesięczny i roczny koszt leczenia przeciwpadaczkowego (tab. 1).

Leczenie DS i LGS wymaga stałej kontroli. Nawet w przypadku niewielkiego nasilenia objawów pacjenci wymagają stałej obserwacji lekarskiej. Po rozpoznaniu choroby chorzy powinni zgłaszać się na badania kontrolne, zwłaszcza z uwagi na opóźniony rozwój ogólny, a w ciężkich atakach padaczki – chorzy wymagają hospitalizacji. Dlatego przy analizie kosztów DS i LGS rozważane są wydatki związane z hospitalizacją, w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym (SOR), wizyty lekarskie/specjalistyczne (POZ, neurolog, psycholog, logopeda, fizjoterapeuta), kosztów diagnostyki oraz postępowania w przypadku ostrych napadów padaczkowych. W ramach analizy wpływu na budżet dla preparatu stosowanego w DS i LGS wykonano wycenę monetarną świadczeń na podstawie zarządzeń NFZ. Szczegóły dotyczące kosztów jednostkowych przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Koszty jednostkowe innych świadczeń związanych z leczeniem pacjentów z DS i LGS

Parametr użytych zasobów	Koszty jednostkowe w zł	Źródło	Opis/komentarz
Wizyta u lekarza rodzinnego/pielęgniarka POZ	nd*	Zarządzenie NFZ	Należność za świadczeniobiorcę ma miejsce bez względu czy świadczeniobiorca skorzystał z porady w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej czy też świadczenie nie zostało zrealizowane. Wobec powyższego w analizie nie uwzględniono kosztów wizyty u lekarza rodzinnego/pielęgniarki w ramach POZ, jako kosztów nieistotnych/nieróżniących.
Wizyta u neurologa/ neurologa dziecięcego	44 zł	Zarządzenie NFZ	Jako koszt pojedynczej wizyty ambulatoryjnej przyjęto koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu) w zakresie neurologii/neurologii dziecięcej.
Wizyta u chirurga ortopedy/ chirurga ortopedy dziecięcego	44 zł	Zarządzenie NFZ ⁽⁴⁵⁾	Jako koszt pojedynczej wizyty ambulatoryjnej przyjęto koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu) w zakresie ortopedii i traumatologii narządu ruchu/dla dzieci.
Wizyta u stomatologa	280,14 zł/rok (dzieci) 261,96 zł/rok (dorośli)	Sprawozdanie z działalności NFZ	Przyjęto roczny koszt obliczony w oparciu o dane ze Sprawozdania z działalności NFZ (rok 2021) o liczbie osób, którym udzielono świadczenia ogólnostomatologiczne i wartości tych świadczeń. Roczny koszt został dostosowany w modelu do przyjętej częstotliwości wizyt/cykl.
Leczenie ostrych napadów drgawkowych	0,00 (persp. NFZ) 95 zł (persp. wspólna)	Medycyna Praktyczna	Uwzględniono terapię ratunkową midazolamem. Koszt za opakowanie produktu leczniczego Buccolam jest niezależne od mocy dawki (2,5 mg; 5 mg; 7,5 mg; 10 mg).
Hospitalizacja	593,66 zł/ dzień	Statystyki NFZ za 2020 r.	Koszt hospitalizacji ustalono na poziomie średniego kosztu hospitalizacji związanej z diagnostyką i leczeniem padaczki (grupy A66 i A67).
Wizyta na oddziale ratunkowym (SOR)	593,66 zł	Statystyki NFZ za 2020 r.	Finansowanie świadczeń udzielanych w SOR odbywa się w oparciu o stawkę ryczałtu dobowego. Kalkulacji ceny jednostki rozliczeniowej w SOR dokonuje się z uwzględnieniem liczby pacjentów i rodzaju zrealizowanych procedur medycznych oraz potencjału wykonawczego, rozumianego jako: personel medyczny, wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną, a także możliwości diagnostyczno – terapeutyczne. Jak wynika z powyższego zapisu nie jest możliwe dokładne oszacowanie kosztu przyjęcia na SOR pacjenta, w związku z czym koszt ten ustalono na poziomie średniej wartości kosztów hospitalizacji związanych z diagnostyką i leczeniem padaczki (grupy A66 i A67) ważonej liczbą hospitalizacji. Przepisy nie określają maksymalnego czasu leczenia, jednak patrząc na cel i istotę działania SOR, czas hospitalizacji nie powinien przekraczać jednej doby, a zatem przyjęto taką samą wartość jak w przypadku średniego dziennego kosztu hospitalizacji.

Piśmiennictwo – rozdział 1.

- Panayiotopoulos CP. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment: Springer Healthcare Ltd; 2010.
- Wirrell E, Tinuper P, Perucca E, Moshé SL. Introduction to the epilepsy syndrome papers. *Epilepsia*. 2022;63(6):1330-2.
- Perucca P, Bahl M, Berkovic SF. The Genetics of Epilepsy. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2020;21:205-30.
- Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French JA, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1333-48.
- Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmschurst JM, Specchio N, Riney K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1349-97.
- Aicardi J, Ohtahara S. Severe neonatal epilepsies with suppression-burst pattern. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, editors. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2005.
- Olson H, Kelly M, LaCoursiere C, Pinsky R, Tambunan D, Shain C. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Annals of Neurology*. 2107;81:419-29.
- www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/epilepsy-syndrome-group-overview.html. [
- Hrachovy RA, Frost JD. Severe Encephalopathic Epilepsy in Infants: Infantile Spasm (West Syndrome). In: Pellock JM, Bourgeois B, Dodson WE, editors. *Pediatric Epilepsy 2008*. p. 249-68.
- Arzimanoglu A. Dravet syndrome: From a electroclinical characteristics to molecular biology. *Epilepsia*. 2009;50(suppl.8):3-9.
- Specchio LM, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position and statement by ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63:1398-442.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30.
- Tang S, Pal DK. Dissecting the genetic basis of myoclonic-astatic epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(8):1303-13.
- Steinborn B. Diagnostyka i terapia encefalopatii padaczkowych. *Klin Pediatr*. 2017;25(s):6041-5.
- Japaridze N, Muthuraman M, Dierck C, von Spiczak S, Boor R, Mideksa KG, et al. Neuronal networks in epileptic encephalopathies with CSWS. *Epilepsia*. 2016:n/a-n/a.
- Kramer U, Chi C-S, Lin K-L, Specchio N, Sahin M, Olson H, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Pathogenesis, treatment, and outcome. *Epilepsia*. 2011:no-no.
- Katyayan A, Diaz-Medina G. Epilepsy: Epileptic Syndromes and Treatment. *Neurol Clin*. 2021;39(3):779-95.
- Pellino G, Faggioli R, Madrassi L, Falsaperla R, Suppiej A. Operational diagnosis of epilepsy in children at undetermined risk: A meta-analysis of prognostic factors for seizure recurrence. *Epilepsy Behav*. 2022;127:108498. Epub 2021 Dec 23. .
- Gambardella A, Tinuper P, Acone B, Bonanni P, Coppola G, Perucca E. Selection of antiseizure medications for first add-on use: A consensus paper. *Epilepsy Behav*. 2021;122:108087.
- Perry MS. New and Emerging Medications for Treatment of Pediatric Epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2020;107:24-7.
- Hakami T. Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2021;41(3):336-51.
- Löscher W, Klein P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. *CNS Drugs*. 2021;35(9):935-63.
- Steinborn B. Co nowego w Leczeniu padaczki? *Forum Pediatr Praktycznej* 2021;31:38-48.
- Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan JE, Nickels KC, Lagae L, et al. Efficacy and Safety of Fenfluramine for the Treatment of Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2022;79(6):554-64.
- Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, Nikanorova M, et al. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10216):2243-54.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhotto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
- Lersch R, Jannadi R, Grosse L, Wagner M, Schneider MF, von Stülpnagel C, et al. Targeted Molecular Strategies for Genetic Neurodevelopmental Disorders: Emerging Lessons from Dravet Syndrome. *Neuroscientist*. 2022;10738584221088244.
- Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1398-442.
- Knowles JK, Helbig I, Metcalf CS, Lubbers LS, Isom LL, Demarest S, et al. Precision medicine for genetic epilepsy on the horizon: Recent advances, present challenges, and suggestions for continued progress. *Epilepsia*. 2022;63(10):2461-75.
- Krey I, Platzer K, Esterhuizen A, Berkovic SF, Helbig I, Hildebrand MS, et al. Current practice in diagnostic genetic testing of the epilepsies. *Epileptic Disord*. 2022;24(5):765-86.
- Smith L, Malinowski J, Ceulemans S, Peck K, Walton N, Sheidley BR, et al. Genetic testing and counseling for the unexplained epilepsies: An evidence-based practice guideline of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2023;32(2):266-80.
- Helbig I, Ellis CA. Personalized medicine in genetic epilepsies – possibilities, challenges, and new frontiers. *Neuropharmacology*. 2020;172:107970.
- Nabbout R, Kuchenbuch M. Impact of predictive, preventive and precision medicine strategies in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(12):674-88.
- Winczewska-Wiktor A, Hoffman-Zacharska D, Starczewska M, Kaczmarek I, Badura-Stronka M, Steinborn B. Variety of symptoms of GLUT1 deficiency syndrome in three-generation family. *Epilepsy Behav*. 2020;106:107036.
- Jarosiewicz B, Morrell M. The RNS System: brain-responsive neurostimulation for the treatment of epilepsy. *Expert Rev Med Devices*. 2021;18(2):129-38.
- McGinn RJ, Von Stein EL, Summers Stromberg JE, Li Y. Chapter Six – Precision medicine in epilepsy. In: Teplow DB, editor. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 190: Academic Press; 2022. p. 147-88.
- Specchio N, Pietrafusa N, Perucca E, Cross JH. New paradigms for the treatment of pediatric monogenic epilepsies: Progressing toward precision medicine. *Epilepsy Behav*. 2022;131(Pt B):107961.
- Chilcott E, Díaz JA, Bertram C, Berti M, Karda R. Genetic therapeutic advancements for Dravet Syndrome. *Epilepsy Behav*. 2022;132:108741.
- Goodspeed K, Bailey RM, Prasad S, Sadhu C, Cardenas JA, Holmay M, et al. Gene Therapy: Novel Approaches to Targeting Monogenic Epilepsies. *Front Neurol*. 2022;13:805007.
- Jacobs J, Zijlmans M. HFO to Measure Seizure Propensity and Improve Prognostication in Patients With Epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2020;20(6):338-47.

Przypisy i piśmiennictwo – rozdział 2

- Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WMP20210000883>
- Schieppati A, Henter J.-I, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet*. 2008;371(9629):2039-41.
- Jensen MP, Liljenquist KS, Bocell F, Gammaitoni AR, Aron CR, Galer BS, Amtmann D. Life impact of caregiving for severe childhood epilepsy: Results of expert panels and caregiver focus groups. *Epilepsy Behav*. 2017;74:135-143.
- Jensen MP, Brunklaus A, Dorris, L, Zuberi SM, Knupp KG, Galer BS, Gammaitoni AR. The humanistic and economic burden of Dravet syndrome on caregivers and families: Implications for future research. *Epilepsy Behav*. 2017;70(PtA): 104-109.
- Campbell JD, Whittington MD, Kim CH, VanderVeen GR, Knupp KG, Gammaitoni A. Assessing the impact of caring for a child with Dravet syndrome: Results of a caregiver survey. *Epilepsy Behav*. 2018;80:152-156.

- Whittington, M.D.; Knupp, K.G.; Vanderveen, G.; Kim, C.; Gammaitoni, A.; Campbell, J.D. The direct and indirect costs of Dravet Syndrome. *Epilepsy Behav.* 2018;80:109–113. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.12.034>
- Lagae L, Irwin J, Gibson E, Battersby A. Caregiver impact and health service use in high and low severity Dravet syndrome: A multinational cohort study. *Seizure.* 2019;65:72–79.
- Strzelczyk A, Schubert-Bast S, Bast T, Bettendorf U, Fiedler B, Hamer HM, Herting A, Kalski M, Kay L, Kieslich, M, Klein KM, Kluger G, Kurlmann G, Mayer T, Neubauer BA, Polster T, von Spiczak S, Stephani U, Trollmann R, Wiemer-Kruel A, Wolff M, Irwin J, Carroll J, Pritchard C, Rosenow F. A multicenter, matched case-control analysis comparing burden-of-illness in Dravet syndrome to refractory epilepsy and seizure remission in patients and caregivers in Germany. *Epilepsia.* 2019;60(8):1697–1710.
- Strzelczyk A, Kalski M, Bast T, Wiemer-Kruel A, Bettendorf U, Kay L, Kieslich M, Kluger G, Kurlmann G, Mayer T, Neubauer BA, Polster T, Herting A, von Spiczak S, Trollmann R, Wolff, M, Irwin J, Carroll J, Macdonald D, Pritchard C, Klein KM, Rosenow F, Schubert-Bast S. Burden-of-illness and cost-driving factors in Dravet syndrome patients and carers: A prospective, multicenter study from Germany. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019;23(3):392–403.
- Nabbout R, Auvin S, Chiron C, Thiele E, Cross H, Scheffer IE, Schneider AL, Guerrini R, Williamson N, Zogenix and Adelphi Values study group. Perception of impact of Dravet syndrome on children and caregivers in multiple countries: looking beyond seizures. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(10):1229–1236.
- Nabbout R, Dirani M, Teng T, Bianic F, Martin M, Holland R, Chemaly N, Coque N. Impact of childhood Dravet syndrome on care givers of patients with DS, a major impact on mothers. *Epilepsy Behav.* 2020;108:107094.
- Juandó-Prats C, James E, Bilder DA, McNair L, Kenneally N, Helfer J, Huang N, Vila MC, Sullivan J, Wirrell E, Rico S. DRAVET ENGAGE. Parent caregivers of children with Dravet syndrome: Perspectives, needs, and opportunities for clinical research. *Epilepsy Behav.* 2021;122:108198.
- Sullivan J, Deighton AM, Vila MC, Szabo SM, Maru B, Gofshteyn JS, James ES, Rico S, Zuberi SM. The clinical, economic, and humanistic burden of Dravet syndrome – A systematic literature review. *Epilepsy Behav.* 2022;130:108661.
- Wirrell EC, Nabbout R. Recent advances in the drug treatment of Dravet syndrome. *CNS Drugs.* 2019;33(9):867–881.
- Strzelczyk A, Schubert-Bast S. A practical guide to the treatment of Dravet syndrome with anti-seizure medication. *CNS Drugs.* 2022;36(3):217–237.
- Fekete C, Tough H, Siegrist J, Brinkhof MWG. Health impact of objective burden, subjective burden and positive aspects of caregiving: an observational study among caregivers in Switzerland. *BMJ Open.* 2017;7:e017369.
- Liu Z, Heffernan C, Tan J. Caregiver burden: A concept analysis. *Int J Nurs Sci.* 2020;25(7):438–445.
- Kim H, Chang M, Rose K, Kim S. Predictors of caregiver burden in caregivers of individuals with dementia. *J Adv Nurs.* 2012;68(4):846–855.
- Dravet C, Oguni H. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). *Handb Clin Neurol.* 2013;111:627–633.
- Strzelczyk A, Kurlmann G, Bast T, Bettendorf U, Kluger G, Mayer T, Neubauer BA, Polster T, von Spiczak S, Trollmann R, Wolff M, Toward T, Gruener J, Gibson E, Pritchard C, Carroll J, Rosenow F, Schubert-Bast S. Exploring the relationships between composite scores of disease severity, seizure-freedom and quality of life in Dravet syndrome. *Neurol Res Pract.* 2022;4:22.
- Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, Gibson E, Battersby A. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(1):63–72.
- Dravet C. Dravet syndrome history. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(Suppl. 2):1–6.
- Wang YQ, Fang ZX, Zhang YW, Xie LL, Jiang L. Efficacy of the ketogenic diet in patients with Dravet syndrome: A meta-analysis. *Seizure.* 2020;81:36–42.
- Domaradzki J, Walkowiak D. Caring for children with Dravet syndrome: Exploring the daily challenges of family caregivers. *Children.* 2023;10(8):1410.
- Salom R, Aras LM, Piñero J, Duñabeitia JA. The psychosocial impact of caring for children with Dravet Syndrome. *Epilepsy Behav Rep.* 2023;24:100619.
- Domaradzki J, Walkowiak D. Emotional experiences of family caregivers of children with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav.* 2023;142:109193.
- Walkowiak D, Domaradzki J. Are rare diseases overlooked by medical education? Awareness of rare diseases among physicians in Poland: an explanatory study. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16, 400.
- Walkowiak D, Domaradzki J. Needs assessment study of rare diseases education for nurses and nursing students in Poland. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;5:167.
- Domaradzki J, Walkowiak D. Knowledge and attitudes of future healthcare professionals towards rare diseases. *Front Genet.* 2021;12:639610.
- <http://www.dravet.pl>
- Statut Stowarzyszenia na rzecz osób z ciężką padaczką lekoodporną DRAVET.PL. <https://www.facebook.com/groups/284668564907035/files/files>
- DRAVET.PL grupa wspierająca rodziców i opiekunów. <https://www.facebook.com/groups/284668564907035/>
- Wheless JW. A critical evaluation of midazolam nasal spray for the treatment of patients with seizure clusters. *Expert Rev Neurother.* 2021;21(11):1195–1205.
- Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdu20111220696>
- Ustawa z dnia 7 lipca 2023 r.o świadczeniu wspierającym https://orka.sejm.gov.pl/proc9.nsf/ustawy/3130_u.htm
- Rozporządzenie Ministra Edukacji Narodowej z dnia 7 września 2017 r. w sprawie orzeczeń i opinii wydawanych przez zespoły orzekające działające w publicznych poradniach psychologiczno-pedagogicznych. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=W-DU20170001743>

Piśmiennictwo – rozdział 3

- Paprocka J, Lewandowska A, Zieliński P, Kurczab B, Emich-Widera E, Mazurczak T. Dravet Syndrome The Polish Family's Perspective Study. *J Clin Med.* 2021 Apr 28;10(9):1903
- Bosak M, Dudek D, Siwek M. Depresja u chorych z padaczką. *Psychiatria Polska*, 2012, tom XLVI, numer 5, 891–902
- Publikacje powstałe w ramach projektu EpiSchool – pokonajmy bariery razem! Raport na temat padaczki_EPISCHOOL. <https://imid.med.pl/pl/do-pobrania>
- Kasperkiewicz M Ł, Malak R E, Winczewska-Wiktor A. Aktywność fizyczna i fizjoterapia u dzieci z padaczką. https://neurologia-dzieci-ca.pl/neurologia_52-27-37.pdf

Piśmiennictwo – rozdział 4

- Balestrini S, Guerrini R, Sisodiya SM. Rare and Complex Epilepsies from Childhood to Adulthood: Requirements for Separate Management or Scope for a Lifespan Holistic Approach? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021 Nov 24;21(12):65.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A i wsp. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55: 475-482.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G i wsp. ILAE Classification of the Epilepsies Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 512-521.
- Fisher RS, Cross JH, French JA i wsp. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 522-530.
- Rejda K i wsp., Padaczka. Kompendium diagnostyki i terapii. Termedia sp. z o.o. ISBN: ISBN: 978-83-7988-398-1. Rok wydania: 2023.
- Tumienè B, Del Toro Riera M, Grikinieni J, Samaitiene-Alekniene R, Praninskiene R, Monavari AA, Sykut-Cegielska J. Multidisciplinary Care of Patients with Inherited Metabolic Diseases and Epilepsy:

Current Perspectives. *J Multidiscip Healthc.* 2022;15:553-566. doi: 10.2147/JMDH.S251863.

- UK_Strategy_for_Rare_Diseases (2023) https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a7c61d540f0b626628abaaa/UK_Strategy_for_Rare_Diseases.pdf.

Przypisy i piśmiennictwo – rozdział 5

- EU support for research and innovation in the area of the brain. Komisja Europejska, 2020 Dostępne: https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/research-area/health-research-and-innovation/brain-research_en
- Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. GBD 2016 Neurology Collaborators. *The Lancet Neurology.* Volume 18, Issue 5, May 2019, Pages 459-480 Dostępne: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147444221830499X>
- NFZ o zdrowiu. Padaczka. NFZ. 2023 <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-padaczka>
- Stan polskiej neurologii i kierunku jej rozwoju w perspektywie do 2030 r. IZWOZ 2020 https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/user_upload/Raport_neurologia_19.10.21.pdf
- Dzieci z padaczkami lekoopornymi potrzebują dostępu do nowoczesnej terapii. Termedia. 2023 <https://www.termedia.pl/neurologia/Dzieci-z-padaczkami-lekoopornymi-potrzebuj-dostepu-do-nowoczesnej-terapii,53289.html>

Piśmiennictwo – rozdział 6

- Aledo-Serrano Á, Mingorance A, Villanueva V, I wsp. The Charlotte Project: Recommendations for patient-reported outcomes and clinical parameters in Dravet syndrome through a qualitative and Delphi consensus study. *Front Neurol.* 2022 Sep 1;13:975034.
- Baumgartner T, Carreño M, Rocamora R i wsp. A survey of the European Reference Network EpiCARE on clinical practice for selected rare epilepsies. *Epilepsia Open.* 2021 Jan 13;6(1):160-170.
- Cardenal-Muñoz E, Auvin S, Villanueva V I wsp. Guidance on Dravet syndrome from infant to adult care: Road map for treatment planning in Europe *Epilepsia Open.* 2022 Mar; 7(1): 11–26.
- Chin RF, Mingorance A, Ruban-Fell B I wsp. Treatment guidelines for rare, early-onset, treatment-resistant epileptic conditions: a literature review on Dravet syndrome, Lennox-Gastaut syndrome and CDKL5 deficiency disorder. *Front Neurol.* 2021;12:734612.
- Cross H, Caraballo R, Nabbout R, I wsp. Dravet syndrome: Treatment options and management of prolonged seizures. *Epilepsia.* 2019 Dec;60 Suppl 3:S39-S48.
- Cross JH, Auvin S, Falip M, I wsp. Expert opinion on the management of Lennox-Gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations. *Front Neurol.* 2017;8:505.
- Specchio N., Wirrell E.C., Scheffer I.E. I wsp. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes

Przypisy i piśmiennictwo – rozdział 7

- Perucca E. Antiepileptic drugs: evolution of our knowledge and changes in drug trials. *Epileptic Disord.* 2019;21(4):319-29. <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1083>.
- Perucca E. The pharmacological treatment of epilepsy: recent advances and future perspectives. *Acta Epileptologica.* (2021) 3:22. <https://doi.org/10.1186/s42494-021-00055-z>.
- Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet.* 2015;385(9971):884-98. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60456-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60456-6).
- Perucca E, Brodie MJ, Kwan P, Tomson T. 30 years of second-generation antiseizure medications: impact and future perspectives. *Lancet Neurol.* 2020;19(6):544-56. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30035-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30035-1).
- Steinhoff BJ, Staack AM. Levetiracetam and Brivaracetam: a review of evidence from clinical trials and clinical experience. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12:1756286419873518.
- Subvramonian A, Farrah K. Brivaracetam versus levetiracetam for epilepsy: a review of comparative clinical safety: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa, Ontario, Canada; 2020. Available at: <http://cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2020/RC1322%20Compering%2020Antiepileptic%20Final.pdf> (accessed June 8, 2021)

- Tumiene B, Graessner H. Rare disease care pathways in the EU: from odysseys and labyrinths towards highways. *J Community Genet.* 2021 Apr;12(2):231-239.

- Fintepla (fenfluramina) we wskazaniu: leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet jako dodatek do leczenia z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022. Nr: 9/2022. AOTMiT. Data ukończenia: 10.02.2022 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Fintepla_9_2022_BIP.pdf
- https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Classif.php?lng=EN&data_id=156&Disease_Disease_Classif_diseaseGroup=Dravet-syndrome&Disease_Disease_Classif_diseaseType=Pat&PatId=10307&search=Disease_Classif_Simple&new=1
- Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastaut – pacjent pediatryczny. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4211.25.2021. AOTMiT. Data ukończenia: 9 września 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/103/RPT/103_OT.4211.25.2021%20Epidyolex%20LGS%20BIP.pdf

with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022; 63: 1398-1442

- Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication *CNS Drugs.* 2022; 36(3): 217-237.
- Verrotti A, Striano P, Iapadre G, i wsp. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure.* 2018 Dec;63:17-25.
- Vyas K, Luedke H, Ruban-Fell B. Nordic treatment guidelines for rare epileptic conditions: A literature review. *Brain Behav.* 2022 Jul;12(7):e2622.
- Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French JA, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1333-48. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta808>
- <https://dravetfoundation.org/hcp-resources/diagnosis-and-treatment/>
- Steinborn B (red). Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schorzeniach układu nerwowego u dzieci i młodzieży t.1. *BiFolium* 2013.

- Roberti R, De Caro C, Iannone LF, Zaccara G, Lattanzi S, Russo E. Pharmacology of cenobamate: Mechanism of action, pharmacokinetics, drug-drug interactions and tolerability. *CNS Drugs.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00819-8>.
- Vossler DG. Remarkably high efficacy of cenobamate in adults with focal onset seizures: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsy Curr.* 2020;20(2):85-7. <https://doi.org/10.1177/1535759720903032>.
- Patel AD, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Chin RF, Gil-Nagel A, Gunning B, Halford JJ, et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia.* 2021;62(9):2228-39.
- Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. GEPICARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018; 391(10125):1085-1096, doi:10.1016/S0140-6736(18)301136-3, indexed in Pubmed:29395273.
- Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, et al. GWPCARE6 Study Group. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial.

- JAMA Neurol. 2021; 78(3):285-292. doi:10.1001/jamaneurol.2020.4607, indexed in Pubmed: 33346789.
12. Knupp K, Scheffer I, Ceulemans B, Sullivan J, Nickels K, Lagae L, et al. Efficacy and safety of fenfluramine for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2022;79(6):554-64
 13. Agarwal A, Farfel GM, Gammaitoni AR, Wong PC, Pinto FJ, Galer BS. Long-term Cardiovascular safety of fenfluramine in patients with Dravet syndrome treated for up to 3 years: findings from serial echocardiographic assessments. *Eur J Paediatr Neurol.* 2022;39:35-9.
 14. Fedak Romanowski EM, McNamara NA, Neil EE, Gottlieb-Smith R, Dang LT. Seizure rescue medications for out-of-hospital use in children. *J. Pediatr.* 2021;229:19-25. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.10.041>.
 15. Löscher W. The holy grail of epilepsy prevention: preclinical approaches to antiepileptogenic treatments. *Neuropharmacology.* 2020;167:107605. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.04.011>.
 16. Byrne S, Enright N, Delanty N. Precision therapy in the genetic epilepsies of childhood. *Dev Med. Child Neurol.* 2021. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14929> Online ahead of print.
 17. Kearney H, Byrne S, Cavalleri GL, Delanty N. Tackling epilepsy with high definition precision medicine: a review. *JAMA Neurol.* 2019;76(9):1109-16. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2384>.
 18. Franco V, French JA, Perucca E. Challenges in the clinical development of new antiepileptic drugs. *Pharmacol Res.* 2016;103:95-104. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.11.007>.
 19. Beniczky S, Rampp S, Asadi-Pooya AA, Rubboli G, Perucca E, Sperling MR. Optimal choice of antiseizure medication: agreement among experts and validation of web-based decision support application. *Epilepsia.* 2021;62(1):220-7. <https://doi.org/10.1111/epi.16763>.

Przypisy i piśmiennictwo – rozdział 8

1. Richter T., Nestler-Parr S., Babela R., Khan ZM., Tesoro T. et al.: Value Health 18, 906 (2015).
2. Libura M., Władysław M., Małowicka M., Grabowska E., Gałązka-Sobotka M., Gryglewicz J.: Rare disease in Poland, current status and perspectives; Book, ISBN 978-83-64054-73-0, Uczelnia Łazarskiego (2016).
3. Czech M, Baran-Kooiker A, Atikeler K, Demirtshyan M, Gaitova K, Holownia-Voloskova M, Turcu-Stolica A, Kooiker C, Piniashko O, Konstandyan N, Zalis'ka O, Sykut-Cegielska J. A Review of Rare Disease Policies and Orphan Drug Reimbursement Systems in 12 Eurasian Countries. *Front Public Health.* 2020 Jan 28;7:416. doi: 10.3389/fpubh.2019.00416. PMID: 32117845; PMCID: PMC6997877.
4. Bourgeois BF, Douglass LM, Sankar R. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach to differential diagnosis. *Epilepsia.* 2014 Sep;55 Suppl 4:4-9. doi: 10.1111/epi.12567. PMID: 25284032.
5. Arzimanoglou A, Resnick T. All children who experience epileptic falls do not necessarily have Lennox-Gastaut syndrome . . . but many do. *Epileptic Disord* 2011, 13(Suppl. 1), S3-S13.
6. Orphanet. Lennox Gastaut syndrome. https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&Expert=2382
7. Chin RFM, Pickrell WO, Guelfucci F, Martin M, Holland R. Prevalence, healthcare resource utilization and mortality of Lennox-Gastaut syndrome: retrospective linkage cohort study. *Seizure.* 2021 Oct;91:159-166. doi: 10.1016/j.seizure.2021.05.025. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34161904.
8. Autry AR, Trevathan E, Van Naarden Braun K, Yeargin-Allsopp M. Increased risk of death among children with Lennox-Gastaut syndrome and infantile spasms. *J Child Neurol.* 2010;25(4):441-7.
9. Reaven NL, Funk SE, Montouris GD, Saurer TB, Story TJ. Burden of illness in patients with possible Lennox-Gastaut syndrome: A retrospective claims-based study. *Epilepsy Behav.* 2018 Nov;88:66-73.
10. Swindle JP, Song R, Liu F, Adams S. (2012). Economic burden of Lennox-Gastaut syndrome. *Value in Health* 15(4): A143. <https://www.valueinhealthjournal.com/action/showPdf?pii=S1098-3015%2812%2900837-6>.
11. Gibson PA. Lennox-Gastaut syndrome: impact on the caregivers and families of patients. *J Multidiscip Healthc.* 2014 Oct 4;7:441-8.
12. Gallop K, Wild D, Verdian L, Kerr M, Jacoby A, Baker G, Nixon A, Cramer JA. Lennox-Gastaut syndrome (LGS): development of conceptual models of health-related quality of life (HRQL) for caregivers and children. *Seizure.* 2010 Jan;19(1):23-30.
13. Bailey, L., Gammaitoni, Arnold R, et al. (2018) Siblings of Epileptic Encephalopathy Patients Are at Risk for Depression and Anxiety: Results From the Sibling Voices Survey, in European Congress on Epileptology. 29 August 2018. https://zogenix.com/wp-content/uploads/2018/11/52070-ECE-Sibling-Depression-Presentation-2018-08-15v2_FINAL.pdf
14. NICE. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline [CG137]. Published: 11 January 2012 Last updated: 12 May 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>
15. Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, Miller I, Sullivan J, Welborn M, Berg AT. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol.* 2017 Mar;68:18-34.e3.
16. Assessment report Epidyolex International non-proprietary name: cannabidiol Procedure No. EMEA/H/C/004675/0000. 2019. (LGS, DS) Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf
17. Van Dam VS, Korff CM. Dravet syndrome: an update. *Swiss Archives Of Neurology And Psychiatry.* 2013;164(5):153-7.
18. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia.* 2011;52 Suppl 2:3-9.
19. Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, Gibson E, Battersby A. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Dev Med Child Neurol.* 2018 Jan;60(1):63-72.
20. Guzzetta F. Cognitive and behavioral characteristics of children with Dravet syndrome: an overview. *Epilepsia.* 2011;52 Suppl 2:35-8.
21. Novy J, Belluzzo M, Caboclo LO, et al. The lifelong course of chronic epilepsy: the Chalfont experience. *Brain.* 2013 Oct;136(Pt 10):3187-99.
22. Shmueli S, Sisodiya SM, Gunning WB, et al. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav.* 2016 Nov;64(Pt A):69-74.
23. Skluzacek JV, Watts KP, Parsy O, et al. Dravet syndrome and parent associations: the IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. *Epilepsia.* 2011 Apr;52 Suppl 2:95-101.
24. Orphanet. Dravet syndrome. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=33069&lng=EN, dostęp 19.09.2022.
25. Dravet C., Bureau M., Oguni H., Fukuyama Y., Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv. Neurol.* 2005; 95: 71-102.
26. Strzelczyk A, Schubert-Bast S, Bast T, et al. A multicenter, matched case-control analysis comparing burden-of-illness in Dravet syndrome to refractory epilepsy and seizure remission in patients and caregivers in Germany. *Epilepsia.* 2019 Aug;60(8):1697-1710.
27. Nabbout R, Auvin S, Chiron C, et al. Development and content validation of a preliminary core set of patient- and caregiver-relevant outcomes for inclusion in a potential composite endpoint for Dravet Syndrome. *Epilepsy Behav.* 2018 Jan;78:232-242.
28. Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, Gibson E, Battersby A. DISCUSS Dravet – Key socioeconomic findings from a large multinational survey of Dravet syndrome caregivers. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2017;21:e187.
29. Hames A, Appleton R. Living with a brother or sister with epilepsy: siblings' experiences. *Seizure.* 2009 Dec;18(10):699-701.
30. Steel D, Dorris L, Zuberi S, Bruncklaus A. Caregiver burden in a large cohort of Dravet syndrome patients: impact on quality of life and association with disease severity. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/dmcn.13347>, dostęp 19.09.2022.
31. Paprocka J, Lewandowska A, Zieliński P, Kurczab B, Emich-Widera E, Mazurczak T. Dravet Syndrome-The Polish Family's Perspective Study. *J Clin Med.* 2021 Apr 28;10(9):1903.
32. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wyroku refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.
33. Produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut (LGS) lub z zespołem Dravet (DS) jako lek wspomagający w skojarzeniu z klobazamem u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Kraków 2022, <https://www.bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8070-45-2023-zlc>
34. Dravet syndrome. Cleveland Clinic. Accessed March 13, 2023. Treatments and outcomes. Dravet Syndrome UK, dostęp 13.03.2023.
35. Shmueli S, Sisodiya SM, Gunning WB, Sander JW, Thijs RD. Mortality in Dravet syndrome: a review. *Epilepsy Behav.* 2016;64:69-74. doi:10.1016/j.yebeh.2016.09.007.

© Wydawcą raportu jest
Modern Healthcare Institute sp. z o.o.

Wszelkie prawa zastrzeżone

Wydawca oraz autorzy nie ponoszą
odpowiedzialności za jakiegokolwiek ewentualne
decyzje, które zostaną podjęte na podstawie
niniejszego opracowania.

Niniejszy raport jest objęty
prawami autorskimi.

Zabronione jest powielanie i kopiowanie
oraz wykorzystywanie w takiej formie części
lub całości raportu, w tym wykresów i tabel,
na jakimkolwiek polu eksploatacji
bez pisemnej zgody wydawcy.

Cytowanie fragmentów lub danych zawartych
w raporcie powinno zawierać adnotację
o źródle.

Treści zawarte w niniejszym raporcie nie
mają na celu promowania produktów
lecznicznych. Zostały zawarte jedynie w celach
informacyjno-edukacyjnych.

MODERN HEALTHCARE INSTITUTE

Modern Healthcare Institute sp. z o.o.
ul. Zabłocińska 6 lok. 46, 01-697 Warszawa

REGON: 368041956 NIP: 5223098085
KRS: 0000690383

Prezes zarządu: Krzysztof Jakubiak

mhi@mzdrowie.pl
www.mzdrowie.pl

MODERN HEALTHCARE INSTITUTE