

Wyniki leczenia topiramatem padaczki u osób w podeszłym wieku

Epilepsy outcomes in elderly treated with topiramate

H. Stefan¹, L. Hubbertz², I. Peglau³, J. Berrouschot⁴, B. Kasper¹, A. Schreiner⁵, J. Krimmer⁶, B. Schauble⁷, w imieniu badaczy TOP-GER-13

¹Epilepsy Center, University of Erlangen, Niemcy

²Neurology Practice, Oelde, Niemcy

³Section of Neurology, Neurology Practice, Berlin, Niemcy

⁴General Hospital Altenburg, Altenburg, Niemcy

⁵Janssen-Cilag EMEA, Neuss, Niemcy

⁶ClinAssess Leverkusen, Niemcy

⁷Janssen-Cilag, Neuss, Niemcy

Przedrukowano za zgodą z: *Acta Neurologica Scandinavica* 2008; 118: 164–174

STRESZCZENIE

Cele. Ocena skuteczności, tolerancji i jakości życia u starszych pacjentów z padaczką, leczonych topiramatem. **Metody.** Otwarte, trwające rok badanie kliniczne z elastycznym dawkowaniem. **Wyniki.** Przebadano 107 pacjentów (średni wiek 69 lat; 53% mężczyzn) przez okres 273 ± 141 dni. Średnia dawka, którą osiągnęto ostatecznie w monoterapii, wynosiła 98 mg/dobę — w porównaniu z 153 mg/dobę w ramach leczenia wspomagającego. Średnia skumulowana miesięczna częstość napadów padaczkowych zmniejszyła się z $3,7 \pm 1,5$ do $1,6 \pm 0,7$ ($n = 101$; $p < 0,0001$). U 78% pacjentów z napadami padaczkowymi w momencie rozpoczęcia badania ($n = 102$) osiągnięto przynajmniej 50-procentową redukcję częstości napadów, 44% nie miało napadów w okresie badania. Całkowita punktacja w skali jakości życia osób z padaczką (QOLIE-31) poprawiła się z 57 ± 17 na 68 ± 18 ($n = 64$; $p < 0,0001$). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były drgawki, zawroty głowy i zmęczenie. **Wnioski.** Pacjenci w starszym wieku leczeni topiramatem osiągnęli wyraźne zmniejszenie liczby napadów padaczkowych i istotną poprawę w zakresie

licznych aspektów jakości życia przy dobrej tolerancji leku.

Polski Przegląd Neurologiczny 2009; 5 (2): 100–112

Słowa kluczowe: padaczka, osoby starsze, jakość życia, skala jakości życia osób z padaczką, leczenie, topiramate

Wprowadzenie

Leczenie padaczki u osób starszych pozostaje nadal dużym wyzwaniem. Z wiekiem zwiększa się nie tylko częstość padaczki oraz współwystępowanie innych schorzeń [1–3] — odmienne są także jej przyczyny. Najczęstszymi przyczynami padaczki u osób w podeszłym wieku są choroby naczyń mózgowych (udar), guzy i zaburzenia neurodegeneracyjne [2, 4, 5], co wpływa na jej patofizjologię i odpowiedź na stosowane leczenie. Jednak w przypadku 25–40% rozpoznanych padaczki rozpoczynającej się w podeszłym wieku etiologia pozostaje niejasna [6]. Poza tym obraz kliniczny może być odmienny w poszczególnych grupach wiekowych, włączając mniejszą liczbę klinicznych postaci napadów, jak również większą częstość i dłuższy czas ponapadowego stanu splątania, co niekiedy utrudnia rozpoznanie [6, 7].

Starszych pacjentów włączano tylko do kilku badań [8–10], a jeszcze mniej badań poświęcono ocenie, związanych z wiekiem, zmian w tolerancji

Adres do korespondencji: Barbara Schauble, MD
Therapeutic Area CNS, Janssen Cilag GmbH
Raiffeisenstrasse 8, 41470 Neuss, Niemcy
tel.: ++49 2137 955 398, faks: ++49 2137 955 486
e-mail: bschaeu2@jacde.jnj.com
Copyright © 2008 The Authors
Copyright for the journal compilation © 2008 by Blackwell Munksgaard
Reproduced with permission of Blackwell Publishing Ltd.
Polski Przegląd Neurologiczny 2009, 5, 100–112
Tłumaczenie: lek. Anna Gójska
Wydanie polskie: Via Medica

i skuteczności terapii lekiem przeciwpadaczkowym (AED, *anti-epileptic drug*) w starzejącej się populacji chorych z padaczką [11–13].

Zmniejszony metabolizm wątrobowy oraz klirens leków, choroby współistniejące, jak również stosowanie różnych leków recepturowych i nierecepturowych są specyficznymi dla wieku podeszłego zagrożeniami wpływającymi na stosowane AED [2, 14–17]. Prawdopodobnie w wyniku zmienionego metabolizmu osoby starsze są bardziej podatne na zdarzenia niepożądane [18] i następstwa napadów, do których można zaliczyć utratę pewności siebie oraz niezależności, a także fizyczne obrażenia związane z upadkami [19, 20]. Nie zaskakuje fakt, że osoby z padaczką zgłaszają niższą jakość życia (QOL, *quality of life*) w porównaniu z osobami zdrowymi [21]. Jednak świadomość obniżonej QOL wśród osób starszych jest niższa [22] i chociaż wpływ padaczki na QOL jest duży, praktycznie nie badano tego aspektu w czasie stosowania AED w tej grupie wiekowej [18]. Optymalizacja tolerancji i QOL są ważnymi celami w leczeniu osób starszych z padaczką [22, 23].

Zastosowanie topiramatu może stanowić opcję terapeutyczną u osób starszych z padaczką, ponieważ lek ten cechuje się stosunkowo długim okresem półtrwania, niskim potencjałem interakcji międzylekowych oraz dobrym profilem tolerancji i bezpieczeństwa [10, 24–26]. Na podstawie powyższych danych autorzy zdecydowali się na obserwację skuteczności oraz wyników w zakresie QOL u osób starszych leczonych topiramatem.

Ze względu na fakt, że klirens nerkowy topiramatu u osób w podeszłym wieku może być obniżony [27], w tym badaniu zastosowano wolniejszy tryb zwiększania dawki i mniejsze dawki podtrzymujące.

Metody

Kwalifikacja

Pacjentów włączano do badania, uwzględniając następujące kryteria włączenia: wiek co najmniej 60 lat, rozpoznanie padaczki według *International Classification of Epileptic Seizures* [28], brak wcześniejszego leczenia topiramatem w wywiadzie i brak przeciwwskazań do stosowania topiramatu oraz gotowość pacjenta lub jego prawnego przedstawiciela do podpisania świadomej zgody. Wyrażanie świadomej zgody przez bliskich pacjenta dopuszczano tylko w przypadku wybranych osób, na podstawie decyzji komisji etycznej. Do głównych kryteriów wykluczających należały: mniej niż 2 napady w życiu, klinicznie istotna,

postępująca lub poważna choroba, która mogłaby przeszkodzić pacjentowi w ukończeniu badania, obecność napadów rzekomopadaczkowych, istotne schorzenie psychiatryczne (w ocenie lekarza), choroba psychiczna w okresie ostatnich 6 miesięcy wymagająca leczenia farmakologicznego lub terapii elektrowstrząsami, znana reakcja niepożądana na topiramate lub jego składniki, stosowanie inhibitorów karboanhydrazy lub sulfonamidów, uczestnictwo w badaniu klinicznym dotyczącym nowego leku w ciągu ostatnich 30 dni.

Projekt badania

Badanie TOP-GER-13 było wieloośrodkowym, otwartym badaniem prospektywnym, z pojedynczym ramieniem. Ogółem w badaniu wzięło udział 29 ośrodków w Niemczech. Leczenie trwało 12 miesięcy, podczas których odbyło się 6 wizyt (wizyta początkowa oraz ocena po 6, 14, 26, 39 i 52 tygodniach). Pacjenci wycofywali się z badania w przypadku wystąpienia jednego z poniższych zdarzeń: wycofanie zgody, przerwanie stosowania topiramatu, niedostateczna kontrola napadów, zdarzenia niepożądane, których nie można było zaakceptować i ograniczyć, modyfikując dawkę oraz kwestie bezpieczeństwa zgłaszane przez badacza.

Lek

Topiramate był dostępny w tabletkach po 25, 50 i 100 mg, jak również w kapsułkach po 25 i 50 mg. Zalecano wolne zwiększanie dawek — o 25 mg/dobę co 1–2 tygodnie, aż do docelowej całkowitej dawki dobowej wynoszącej 100 mg w przypadku monoterapii. Jednak dawkę można było modyfikować zależnie od skuteczności i tolerancji. W przypadku, gdy topiramate dodawano do już stosowanego AED, istniała możliwość stopniowego zmniejszania dawki stosowanego leku, począwszy od 2. tygodnia stosowania topiramatu, w zależności od stanu klinicznego. Zalecano redukcję dawki wcześniej stosowanego AED o 25% dawki co 2 tygodnie, tak aby zapobiegać napadom związanym z procesem odstawiania.

Ocena

Dane demograficzne i kliniczne gromadzono w historiach chorób (CRF, *case report form*). Dokumentowano wywiad dotyczący leczenia AED w okresie 2 lat poprzedzających włączenie do badania, zdarzenia niepożądane w czasie poprzednich terapii AED oraz przyczyny zmiany leczenia na topiramate. W trakcie każdej z wizyt oceniano: częstotliwość i typ napadów, dawkę topiramatu, bezpie-

czeństwo stosowania leku, masę ciała oraz wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*). Pacjenci odnotowywali w dzienniczkach napady, które następnie były oceniane przez lekarzy. Dane wprowadzano do CRF w trakcie każdej wizyty. Wywiad dotyczący charakteru i częstości napadów w okresie 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania (wyjściowe dane retrospektywne) był dokumentowany z wykorzystaniem dzienniczek pacjenta, jeżeli były dostępne. W takich przypadkach lekarze przenosili liczbę napadów w sposób kumulacyjny do CRF i te dane można uważać za wiarygodne. W przypadku chorych, którzy nie posiadali dzienniczka przed włączeniem do badania, liczbę napadów ustalano na podstawie danych podawanych przez pacjentów, ich krewnych, innych odpowiednich osób oraz lekarzy (procedura, która może być mniej wiarygodna).

Jakość życia oraz punktację w skali *Clinical Global Impression* (CGI-*severity*) oceniano na pierwszej wizycie oraz w punkcie końcowym, w czasie którego odnotowywano zmianę w CGI (CGI-C) oraz wynik całościowy. Uwzględniając potrzebę oceny QOL w zakresie konkretnej choroby, zastosowano niemiecki przekład skali jakości życia u osób z padaczką (QOLIE-31) [29]. Wybrany kwestionariusz dotyczy głównie kwestii uważanych za najważniejsze w przypadku raportów dotyczących pacjentów z padaczką, takich jak: obawa przed napadem, ogólna QOL, dobrostan emocjonalny, energia/zmęczenie, funkcje kognitywne, efekty leku oraz funkcjonowanie społeczne. Punktacja wynosi od 0 (wartość najgorsza) do 100 (wartość najlepsza) [29].

Ocena bezpieczeństwa leku dotyczyła: ciśnienia tętniczego, tętna, masy ciała, jak również zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie stosowanego leczenia, odnotowanych w trakcie uzyskiwania niestrukturalnego wywiadu i/lub badania przedmiotowego. Na końcu leczenia pacjenci i lekarze oceniali również tolerancję — jako niesatysfakcjonującą/złą, umiarkowaną, dobrą lub bardzo dobrą.

Analiza i statystyka

Grupę docelową zaplanowano na minimum 100 pacjentów, opierając się na założeniu, że taka wielkość próby dostarczy odpowiednich danych naukowych dotyczących tolerancji i skuteczności topiramatu u starszych pacjentów z padaczką. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę topiramatu. Populację *intent-to-treat* (ITT), do analizy wyników dotyczących skuteczności, zdefiniowano jako grupę wszystkich pacjentów, w od-

niesieniu do których była dostępna przynajmniej jedna obserwacja dotycząca skuteczności dokonana po włączeniu do badania. Analizę *per-protocol* (PP) przeprowadzono u osób leczonych przynajmniej przez 48 tygodni.

Pierwotne parametry końcowe to zmiana częstości napadów w miesiącu oraz odsetek osób, które odpowiedziały na leczenie (*responder rate*). Do drugorzędowych parametrów końcowych zaliczono CGI, QOLIE oraz ocenę tolerancji. Aby ocenić częstość napadów w miesiącu, jej zmianę oraz odsetek osób, które zareagowały na leczenie, napady zliczono w sposób kumulacyjny z okresu leczenia — od początku do punktu końcowego oraz rozłożono na liczbę napadów przypadających na miesiąc (znormalizowany do 28 dni). Wyjściową częstość napadów w miesiącu oparto na retrospektywnych danych dotyczących napadów w okresie 3 miesięcy. Odsetki osób reagujących na leczenie obliczano jako proporcje pacjentów osiągających przynajmniej 50-procentowe zmniejszenie średniej liczby napadów w okresie miesiąca, w porównaniu z wartościami wyjściowymi, przynajmniej 75-procentowe zmniejszenie oraz uwolnienie od napadów, uwzględniając cały okres badania. Analizę napadów przeprowadzono również w podgrupie pacjentów z przynajmniej jednym napadem w miesiącu przed włączeniem do badania (co korespondowało z przynajmniej 3 napadami w zakresie 3-miesięcznych danych retrospektywnych dostępnych wyjściowo), a także pod kątem rodzaju napadu, uwzględniając cały okres badania.

Zmiany QOL, parametrów życiowych, masy ciała oraz BMI oceniano w porównaniu z wartościami wyjściowymi uzyskiwanymi przy włączeniu do badania. Zmiany QOL porównywano również między pacjentami bez napadów oraz chorymi z przynajmniej jednym napadem w trakcie leczenia topiramatem. Zdarzenia niepożądane oznaczano według Terminologii Zdarzeń Niepożądanych (*Adverse Reaction Terminology*) Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Wszystkie dane sprawdzono pod kątem dokładności i kompletności oraz wprowadzono do bazy danych metodą podwójnego wprowadzania danych.

Jako opisowe metody statystyczne stosowano dystrybucje częstości i sumacyjne metody statystyczne ze średnią arytmetyczną \pm odchylenie standardowe oraz wartości mediany. Zliczanie punktów w QOLIE-31 przeprowadzono według instrukcji zliczania punktów (*Scoring Manual*), z wy-

korzystaniem średnich ważonych dla pozycji, na które nie udzielono odpowiedzi. Istotność statystyczną w zakresie zmian w grupach oceniano za pomocą testu Wilcozona dla prób zależnych (linia odcięcia dla istotności statystycznej $p < 0,05$; testowanie dwustronne) bez uwzględniania porównań wielokrotnych. Różnice między podgrupami oceniano za pomocą testu U Manna-Whitneya dla prób niezależnych lub dokładnego testu Fishera w zależności od poziomu skali.

Zasady etyczne

Badanie przeprowadzono według zaleceń Komisji Europejskiej (CPMP, *Committee for Proprietary Medicinal Products*), włączając szczegółowe monitorowanie dobrej praktyki klinicznej. Pacjenci lub ich upoważnieni opiekunowie musieli podpisać świadomą zgodę. Możliwość wyrażenia zgody przez bliskich istniała tylko w wybranych ośrodkach. Zgodę na badanie uzyskiwano od komisji etycznej każdego ośrodka.

Wyniki

Pacjenci

Ogółem przebadano 109 pacjentów. Dwóch pacjentów wyłączono z analizy — jednego ze względu na problemy z przeprowadzeniem obserwacji w badaniu, a drugiego z powodu wycofania zgody przed przyjęciem topiramatu. Całkowita grupa ITT i na potrzebę analizy bezpieczeństwa składała się z 107 chorych. U 6 z nich nie odnotowano żadnego napadu w okresie badania, a kolejnych 5 nie miało napadów w okresie ocenianym retrospektywnie w momencie rozpoczęcia badania. Wobec powyższego, bezwzględne zmiany w zakresie liczby napadów mogły zostać policzone jedynie u 101 badanych, a odsetki pacjentów reagujących na leczenie opierały się na danych dotyczących 102 osób. Sześciu pacjentów bez napadów w trakcie badania uznano za chorych niereagujących na leczenie (*non-responders*) w obliczaniu liczby pacjentów, którzy na leczenie zareagowali. Przez cały okres badania chorych, którzy z niego „wypadli”, uwzględniano, biorąc pod uwagę ostatnie dane uzyskane na ich temat.

Analizę *per-protocol* przeprowadzono u 65 pacjentów leczonych przynajmniej przez 48 tygodni. Dane dotyczące QOL z początku i końca badania były dostępne w przypadku 64 chorych. Mediana okresu leczenia wynosiła 273 ± 141 dni (zakres, 2–557 dni).

Wyjściowe dane demograficzne oraz charakterystykę chorobową populacji ITT ($n = 107$) umieszczono w tabelach 1 i 2. Mężczyźni stanowili 53%

Tabela 1. Dane demograficzne pacjentów i charakterystyka choroby (populacja ITT, $n = 107$)

Parametr	Wartość
Dane demograficzne	
Płeć, mężczyźni, n (%)	57 (53,3)
Średni wiek, lata (\pm SD)	69,4 (6,9)
Mediana wieku (zakres), lata	68 (60–89)
Liczba pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych w momencie włączenia do badania, n (%)	
< 65 lat	32 (29,9)
65–75 lat	54 (50,5)
75–85 lat	18 (16,8)
\geq 85 lat	3 (2,8)
Średni BMI [kg/m^2] (\pm SD)	26,3 (3,5)
Przynajmniej jedna współistniejąca choroba, n (%)	91 (85)
Przynajmniej jeden stosowany jednocześnie lek, n (%)	62 (57,9)
Charakterystyka padaczki	
Czas trwania padaczki, lata	
Średnio (\pm SD)	9,5 \pm 16,8
Mediana (zakres)	0,7 (0–65,8)
Pacjenci, u których padaczka trwała krócej niż rok, n (%)	52 (48,6)
Pacjenci, u których padaczka trwała rok lub dłużej, n (%)	55 (51,4)
Etiologia padaczki, n (%)	
Idiopatyczna	19 (17,8)
Kryptogenna	19 (17,8)
Objawowa	67 (62,6)
Nieznana	2 (1,9)
Pochodzenie (możliwość kilku odpowiedzi)	
Naczyniowe, n (%)	50 (46,7)
Pourazowe, n (%)	7 (6,5)
Zapalne, n (%)	6 (5,6)
W przebiegu guza, n (%)	5 (4,7)
W chorobie neurozwyrodnieniowej, n (%)	1 (0,9)
Klasyfikacja napadów, n (%)	
Częściowe	64 (59,8)
Uogólnione	38 (35,5)
Niesklasyfikowane	4 (3,7)
Inne	1 (0,9)
Częstość stosowania najpopularniejszych AED w okresie ostatnich 2 lat, n (%)	
Brak (<i>therapy-naive</i>)	32 (29,9)
Przynajmniej jeden AED	75 (70,1)
Karbamazepina	33 (30,8)
Kwas walproinowy	29 (27,1)

ITT — *intent-to-treat*; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; AED (*anti-epileptic drug*) — lek przeciwpadaczkowy

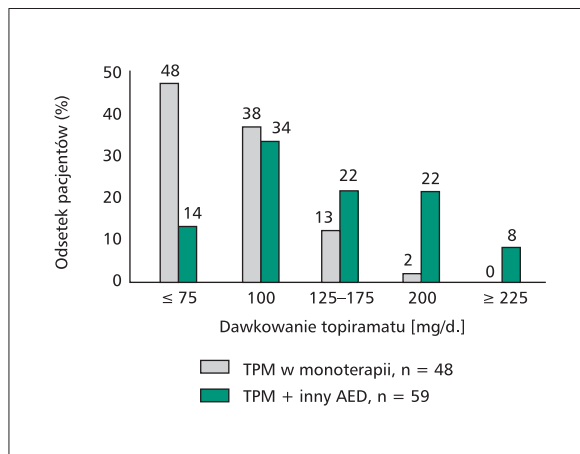
Tabela 2. Przyczyna rozpoczęcia leczenia topiramatem oraz liczba innych stosowanych równocześnie leków

Przyczyna zastosowania topiramatu (możliwość kilku odpowiedzi)	n (%)
Niewystarczająca skuteczność	45 (42)
Niewystarczająca tolerancja	41 (38)
Rozpoczynanie leczenia przeciwpadaczkowego	35 (33)
Inne	8 (7)
Brak informacji	1 (1)
Liczba innych leków stosowanych jednocześnie	n (%)
Brak	45 (45)
Jeden	10 (10)
Dwa	8 (7)
Trzy	6 (6)
Cztery	8 (7)
Pięć lub więcej	26 (24)

badanych. Średni wiek wynosił 69,4 roku. Średnia częstość napadów wynosiła $3,5 \pm 15$ na miesiąc w okresie retrospektywnym ocenianym w momencie włączania do badania, z dużym zakresem częstości napadów wynoszącym 0–150 u 107 pacjentów; 84% badanych podawało do 5 napadów na miesiąc w okresie objętym oceną retrospektywną. Wobec powyższego, duży zakres częstości wynika ze stosunkowo małej liczby pacjentów w badaniu. W momencie włączenia do badania 85% pacjentów miało przynajmniej jedną współistniejącą chorobę, większość — 1–4 (zakres 0–9). U większości chorych opisywano je jako utrzymujące się problemy zdrowotne. Zgodnie z powyższym, stosowano średnio $2,68 \pm 3,46$ (mediana 1, zakres 0–13) innych leków u każdego pacjenta. Najczęściej występującymi czynnymi chorobami były: zaburzenia sercowo-naczyniowe (u 49% pacjentów), schorzenia neurologiczne (u 47%), zaburzenia endokrynne i metaboliczne (u 35%), choroby mięśni i układu kostno-szkieletowego (u 21,5%), zaburzenia psychiatryczne oraz laryngologiczne (każde u 15% chorych). Zgodnie z tymi obserwacjami 43% pacjentów wykazywało nieprawidłowości w badaniu neurologicznym.

Leki przeciwpadaczkowe

W okresie ostatnich 2 lat 70% pacjentów otrzymywało przynajmniej jeden AED inny niż topiramat. W przypadku 42% tych chorych przyczyną zamiany na topiramat była niewystarczająca sku-



Rycina 1. Całkowita dawka dobową topiramatu w punkcie końcowym (ostatnia obserwacja w badaniu) u pacjentów poddanych monoterapii w porównaniu z innym lekiem przeciwpadaczkowym (AED, *anti-epileptic drug*). Wykres przedstawia dawki u pacjentów, którzy rozpoczęli stosowanie topiramatu w ramach monoterapii i nie przedstawia dawek w monoterapii, po zmianie z terapii dodanej; TPM — topiramat

teczność leczenia, u 38% — nietolerancja. Stosowanie topiramatu w ramach monoterapii rozpoczęło 48 pacjentów (tab. 2). Liczba osób stosujących monoterapię zwiększyła się w punkcie końcowym do 70 (65% pacjentów).

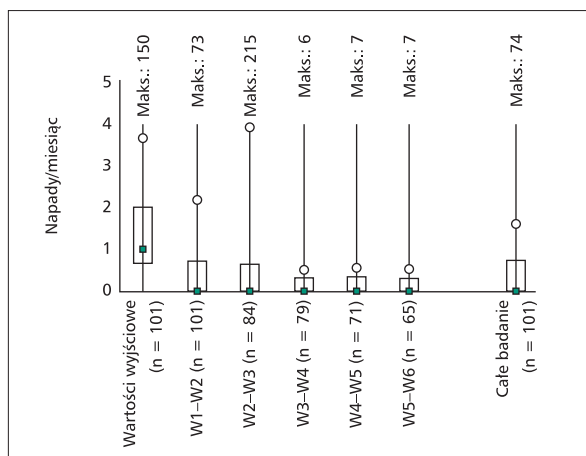
Głównymi AED u 37 chorych stosujących terapię dodaną w momencie zakończenia leczenia były karbamazepina (n = 15) oraz kwas walproinowy (n = 9).

W punkcie końcowym średnia dawka topiramatu w terapii łączonej wynosiła 153 ± 87 mg/dobę (mediana 150, zakres 25–400 mg/d.), w przypadku chorych stosujących monoterapię — średnio 98 ± 50 mg/dobę (mediana 100, zakres 25–200 mg/d.). Rycina 1 przedstawia dawki topiramatu w monoterapii i terapii dodanej.

Odpowiedź na leczenie

Średnia miesięczna kumulacyjna częstość napadów w całej grupie zmniejszyła się z $3,7 \pm 15$ w punkcie początkowym do $1,6 \pm 7,7$ w czasie leczenia topiramatem (u 101 pacjentów z wcześniejszymi napadami ($p < 0,0001$; ryc. 2)). Spośród 102 chorych z napadami w retrospektywnym okresie przed badaniem 78% osiągnęło przynajmniej 50-procentowe zmniejszenie częstości napadów. Co więcej, 44% chorych nie miało napadów przez cały okres badania (tab. 3).

Porównując wyniki dotyczące napadów między pacjentami ze świeżo rozpoznaną padaczką (okres trwania padaczki krócej niż rok) oraz pacjentami



Rycina 2. Częstość napadów przypadających na miesiąc w retrospektywnym okresie przed badaniem oraz w przebiegu badania. Przedstawiono obserwowane przypadki dla każdej wizyty. Punkt końcowy (całe badanie) prezentuje średnią z wszystkich wizyt, tak jak wartość wyjściowa dla wszystkich pacjentów z jakimikolwiek danymi sprzed badania ($n = 101$). Kwadraty oznaczają medianę, kółeczka — średnią, ramki — zakres międzykwartylowy, a linia pionowa — minimum (zawsze 0) oraz maksimum (nieprzedstawione, liczba podana jako „maks.”). Jeden pacjent miał częste napady częściowe w długim czasie, co powodowało zwiększenie średniej częstości napadów między wizytami 2. i 3. Stosunkowo niewielka liczba chorych miała wpływ na wartość średnią, jednak wyniki utrzymują swoją istotność poza kalkulacją; W — wizyta

z dłuższym okresem trwania choroby (ponad rok), różnica między grupami w zakresie wyjściowej częstości napadów, jak również bezwzględna zmiana częstości napadów, nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$; test U Manna-Whitneya). Jednak odsetek chorych uzyskujących uwolnienie od napadów różnił się istotnie między grupami; 58,8% pacjentów z niedawnym początkiem padaczki nie miało napadów w okresie badania w porównaniu z 29,4% pacjentów bez napadów w grupie z dłuższym czasem trwania choroby ($p = 0,005$; dokładny test Fishera) (tab. 3, 4).

Tabela 3. Odsetek pacjentów, którzy zareagowali na leczenie (wszyscy chorzy z przynajmniej jednym napadem w okresie retrospektywnym; badanych bez napadów w okresie leczenia oceniano jako chorych niereagujących na leczenie [non-responders])

Odsetek odpowiedzi na leczenie (%)	Wszyscy pacjenci (ITT), $n = 102$	Pacjenci, padaczka krócej niż rok, $n = 51$	Pacjenci, padaczka rok lub dłużej, $n = 51$
≥ 50	78,4	78,4	78,4
≥ 75	69,6	74,5	64,7
100	44,1	58,8	29,4 ¹

¹Różnica między grupami istotna w zakresie uwolnienia od napadów, porównując pacjentów z niedawnym początkiem padaczki oraz badanych z dłuższą trwającą chorobą ($p = 0,005$; dokładny test Fishera); ITT — *intent-to-treat*

Analizując pod kątem rodzaju napadów, 50% pacjentów z napadami ogniskowymi (częściowe proste, częściowe złożone lub wtórnie uogólnione) w momencie włączania do badania oraz 48% z 21 pacjentów z napadami uogólnionymi toniczno-klonicznymi (raportowanymi jako pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne) w momencie wyjściowym badania osiągnęło uwolnienie od napadów w okresie badania (ryc. 3). Siedmiu z 11 pacjentów, u których rozpoznawano tak zwane napady nieświadomości, uzyskało uwolnienie od napadów w okresie badania.

Analizowano również dane pacjentów, którzy mieli przynajmniej jeden napad w miesiącu w okresie retrospektywnym ($n = 63$). Spośród tych chorych 81% osiągnęło przynajmniej 50-procentowe zmniejszenie częstości napadów, a 37% nie miało napadów przez cały okres badania.

QOLIE-31

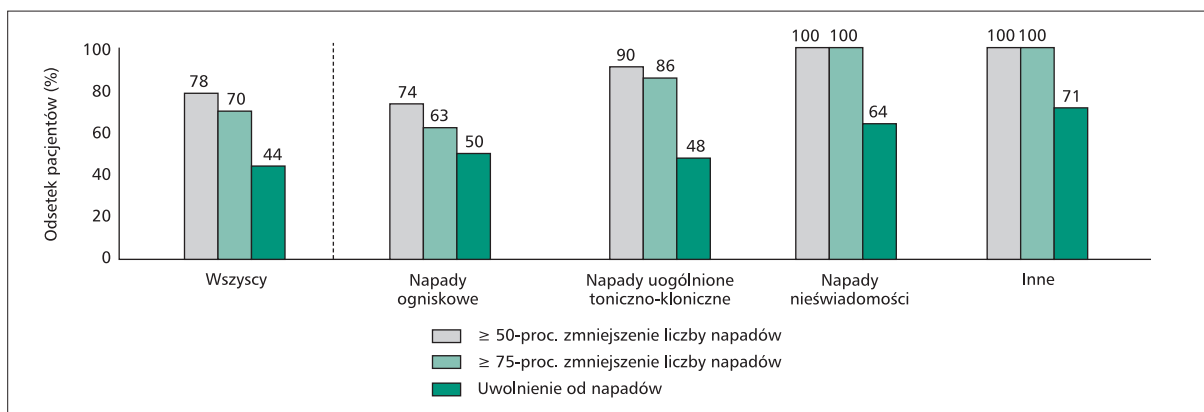
Na początku badania i w trakcie ostatniej wizyty 64 pacjentów (59,8% całej populacji) wypełniło kwestionariusz QOLIE. Średnia punktacja w QOLIE-31 uległa poprawie z 57 ± 17 na początku do 68 ± 18 na końcu badania ($p < 0,0001$). Poprawa nastąpiła w zakresie wszystkich obszarów (ryc. 4; $p < 0,005$ – $0,0001$), z wyjątkiem dobrostanu emocjonalnego oraz energii/zmęczenia ($p = 0,096$ i $0,056$, odpowiednio). Średnia zmiana w ogólnej punktacji QOLIE była istotnie wyższa u pacjentów bez napadów w porównaniu z chorymi, którzy mieli przynajmniej jeden napad w trakcie leczenia topiramatem (17 ± 19 v. 5 ± 17 ; $p = 0,04$).

W przypadku 43 badanych dane dotyczące QOLIE były niekompletne, co wynikało z przedwczesnego zakończenia badania przez 34 pacjentów. Chorzy najczęściej przerywali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych lub ominięcia wizyt kontrolnych (*follow-up*). Porównanie wyjściowej charakterystyki

Tabela 4. Częstość napadów padaczkowych

	Częstość			
	Napady w okresie 4 tygodni	Napady u wszystkich pacjentów (n = 101)	Napady, padaczka krócej niż rok (n = 50)	Napady, padaczka dłużej niż rok (n = 51)
Okres 12 tygodni ocenianych retrospektywnie na początku badania	Średnia ± SD	3,7 ± 15	5,3 ± 21	2,0 ± 2,1
	Mediana (zakres)	1 (0–150)	0,83 (0–150)	1,33 (0–8,7)
Okres leczenia	Średnia ± SD	1,6 ± 7,7	2,4 ± 10,65	0,9 ± 2,5
	Mediana (zakres)	0,1 (0–73,8)	0 (0–73,8)	0,1 (0–16,9)
Zmiana przed–po	Średnia ± SD	–2,0 ± 16,9	–2,9 ± 23,8	–1,2 ± 2,7
	Mediana (zakres)	–0,9 (–149–72,8)	–0,7 (–148,9–72,8)	–1 (–7,3–12,9)
Wilcoxon przed–po		p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

Porównanie między grupami (niedawny początek v. dłużej trwająca padaczka) nie wykazało istotnych różnic (test U Manna-Whitneya). Wszyscy pacjenci ITT z danymi z fazy leczenia ocenianej prospektywnie; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; ITT — *intent-to-treat*



Rycina 3. Odpowiedź na leczenie w zakresie napadów (wszystkie, częściowe, uogólnione toniczno-kloniczne, nieświadomości i in.) u pacjentów leczonych topiramatem do roku (średni okres leczenia 273 dni); odsetek chorych uzyskujących uwolnienie od napadów oraz przynajmniej 75- i 50-procentowe zmniejszenie częstości napadów, porównując cały okres badania z 3-miesięcznym okresem retrospektywnie ocenianym w momencie włączenia do badania (populacja *intent-to-treat*, włączając pacjentów z przynajmniej jednym napadem w ich okresie retrospektywnym, n = 102; 6 chorych bez napadów w okresie leczenia oceniano jako niereagujących na leczenie [*non-responders*]). Napady „nieświadomości” są mało prawdopodobne w tej populacji pacjentów, jednak by uwzględnić dane źródłowe, rodzaje napadów przedstawiono w formie, w jakiej były zapisane w historiach chorób

między grupami z lub bez QOLIE-31 na końcu badania nie wykazało istotnych różnic.

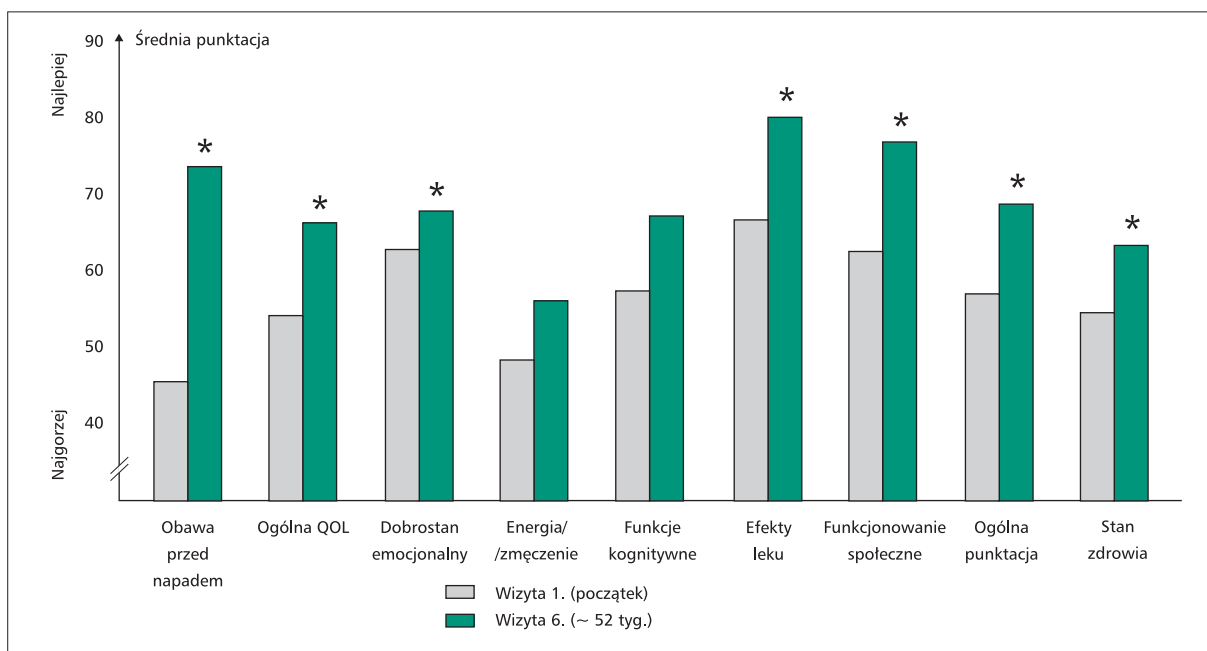
Ocena globalna (CGI i CGI-C)

Dane pozwalające na ocenę ciężkości choroby w momencie wyjściowym były dostępne w przypadku 107 pacjentów. W czasie ostatniej oceny dostępne były dane dotyczące 92 pacjentów. Przed włączeniem do badania 26% badanych oceniano jako chorych w stopniu łagodnym, 51% — jako umiarkowanie i 23% — jako ciężko chorych. Na końcu badania odsetek pacjentów ocenianych jako

zdrowi lub łagodnie chorzy wzrósł do 44%. W zakresie CGI-C w punkcie końcowym dostępne były dane dotyczące 93 pacjentów; u 7 ocena nie była możliwa. Poprawę w zakresie CGI-C obserwowano u 59% osób.

Tolerancja

Spośród 75 pacjentów przyjmujących AED przed włączeniem do badania 83% zgłosiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w trakcie poprzedzającego leczenia wymieniono w tabeli 5.



Rycina 4. Zmiana jakości życia (QOL, *quality of life*) w czasie leczenia topiramatem u 64 starszych pacjentów z padaczką: średnia punktacja w QOLIE-31 na początku (wizyta 1.) oraz w punkcie końcowym (wizyta 6.) w zakresie ocenianych obszarów ($p < 0,001$ dla ogólnej punktacji); *minimum $p < 0,005$

W czasie leczenia topiramatem 67% pacjentów zgłaszało nagle zdarzenia niepożądane związane z przyjmowanym lekiem, przy czym 43% oceniono jako możliwe, prawdopodobnie lub bardzo prawdopodobnie związane ze stosowaniem topiramatu. Głównymi zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (występowanie u min. 5% pacjentów) były drgawki będące powodem hospitalizacji; wobec powyższego zgłaszano je jako poważne zdarzenia niepożądane. Innymi zdarzeniami niepożądanymi były: zawroty i bóle głowy, zaburzenia pamięci, depresja, parestezje i nudności (więcej szczegółów w tab. 5). Porównując monoterapię i terapię łączoną, uzyskano następujące wyniki: 77,1% pacjentów stosujących monoterapię zgłaszało nagle zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem leku, a 43,8% doświadczyło zdarzeń związanych z leczeniem, jak to udokumentowali badacze. W grupie objętej terapią dodaną 59,3% chorych zgłosiło nagle zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem leku, a 42,4% doświadczyło zdarzeń związanych z terapią (tab. 5).

Ogółem 13 pacjentów (12%) zgłosiło nagle działania niepożądane związane z przyjmowaniem leku dotyczące funkcji kognitywnych, które oceniono następująco: w przypadku 2 osób zgłoszonych zdarzeń nie powiązано z leczeniem (zaburzone funkcje kognitywne w wyniku hipoglikemii oraz jako wynik

udar mózgu); w przypadku pozostałych 11 pacjentów zgłoszone zdarzenia niepożądane uznano za związane z leczeniem. Ośmiu chorych doświadczyło zaburzeń pamięci, a u 2 z tych 8 pacjentów dodatkowo rozwinęły się zaburzenia językowe. U 2 chorych stwierdzono spowolnienie psychoruchowe, dodatkowo u jednego z nich wystąpiła apraksja. Poza tym zgłoszono pojedynczy przypadek zaburzeń koncentracji. Upadki miały miejsce u 5 pacjentów, ale nie wiązały się ze stosowaniem topiramatu.

Ogółem zgłoszono 66 poważnych zdarzeń niepożądanych u 28 pacjentów (łącznie 26,2%). Zdarzenia te rozpatrywano jako „poważne” w przypadku: zgonu (3 badanych), hospitalizacji (25 chorych), medycznej istotności zdarzenia (2 osoby), stałej niepełnosprawności (1 pacjent). Więcej niż jednego zdarzenia niepożądanego doświadczyło 16 pacjentów, a 6 wymagało przynajmniej dwóch hospitalizacji w trakcie obserwacji.

Zapalenie płuc, niewydolność serca lub wstrząs septyczny były powodem śmierci 3 chorych leczonych topiramatem. Jednak, na podstawie oceny badaczy, zdarzenia te nie wiązały się z terapią topiramatem lub związek ten był wątpliwy.

Dziewięć poważnych zdarzeń niepożądanych, o przynajmniej „możliwym związku” ze stosowaniem topiramatu, według dokumentacji badaczy, dotyczyło 4 pacjentów. Istotność zdarzeń niepożądanych

Tabela 5. Występowanie najczęstszych zdarzeń niepożądanych: (po lewej) zgłaszane w przypadku wcześniej stosowanych leków przeciwpadaczkowych (AED, *anti-epileptic drugs*) (n = 75)¹ oraz (po prawej) w czasie leczenia topiramatem (n = 107)

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane w czasie leczenia topiramatem (n = 107)					
	W czasie poprzedniego leczenia AED ¹ (n = 75)	Wszystkie ²	Związane z topiramatem ³	Powodujące przerwanie leczenia	Związane z leczeniem AED w mono-terapii (n = 48)	Związane z leczeniem AED w terapii dodanej (n = 59)
Drgawki	— ⁴	12,2	2,8	1,9	0	5,1
Zawroty głowy	[44,0]	10,3	7,5	2,8	6,3	8,5
Zmęczenie	[56,0]	10,3	9,4	1,9	10,4	8,5
Ból głowy	[17,3]	8,4	4,7	0	0	8,5
Zaburzenia pamięci	[46,7]	7,5	5,6	0	2,1	8,5
Depresja	[18,7]	6,5	5,6	0,9	2,1	8,5
Parestezje	[6,7]	6,5	5,6	0,9	6,3	5,1
Nudności	—	5,6	3,7	1,9	4,2	3,4
Oslabienie apetytu	—	4,7	4,7	0,9	6,3	3,4
Splątanie	—	4,7	3,7	1,9	2,1	5,1
Upadki	—	4,7	0	0	0	0
Biegunka	[8,0]	3,7	1,9	0,9	2,1	1,7
Utrata masy ciała	—	3,7	3,7	0	6,3	1,7
Ból brzucha	—	2,8	0,9	0	2,1	0
Zaburzenia mózgowo-naczyniowe	[16,0]	2,8	0	0	0	0
Bezsennaść	—	2,8	0,9	0,9	2,1	0
Złe samopoczucie	[10,7]	2,8	0,9	0	0	1,7
Nieprawidłowości widzenia	—	2,8	1,9	0	2,1	1,7
Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane	[82,7]	67,3	43,0	15,8	43,8	42,4

¹Ponieważ zdarzenia te były zgłaszane w sposób retrospektywny z okresu wcześniejszego leczenia AED, nie mogą być bezpośrednio porównywane; zamieszczono je w celu zilustrowania problemu tolerancji AED u osób starszych; ²nagle lekowe zdarzenia niepożądane, występowanie > 2%; ³zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (oceniano jako możliwe, prawdopodobne lub bardzo prawdopodobne); ⁴„drgawki” nie mogły być „zaznaczone” jako „działania niepożądane w trakcie poprzedniego leczenia”

wynikała z hospitalizacji pacjentów. Badacze obserwowali [w ramach 9 zdarzeń niepożądanych — przyp. tłum.]: depresję, zmniejszony apetyt, utratę masy ciała, nasilenie drgawek (2 razy), stan padaczkowy, nasilenie choroby, pobudzenie psychoruchowe oraz ból głowy (po jednym każde, jeżeli nie wskazano inaczej). Na końcu leczenia 52% pacjentów i 64% lekarzy oceniło ogólną tolerancję topiramatu jako „dobrą” albo „bardzo dobrą”.

Masa ciała, BMI i parametry życiowe

Masa ciała zmniejszyła się o $1,8 \pm 4,6$ kg między wartością wyjściową a 4. wizytą (wizyta w 6. miesiącu, n = 74) oraz $1,9 \pm 5,0$ kg między wartością

wyjściową a 6. wizytą (n = 79). Zmiany te były istotne statystycznie (p < 0,001).

Ukończenie badania

Ogółem 61% chorych ukończyło badanie, 39% przerwało je z różnych przyczyn; odsetek wyłączenia z badania z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 21% (zgłaszanych w przypadku 15,9% pacjentów, jednak po uwzględnieniu zdarzeń niepożądanych z „innych powodów” odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu w wyniku zdarzeń niepożądanych, wyniósł 21,5%), z powodu braku wizyt kontrolnych (12,2%), niestosowania się do zaleceń (8,4%), wycofania zgody

(8,4%), niewystarczającej skuteczności (4,7%) i z innych przyczyn (8,4%). Dokonując rozróżnienia między wynikami w grupie poddanej monoterapii i w grupie objętej terapią dodaną, stwierdzono, że 45,8% chorych stosujących monoterapię ukończyło badanie, co kontrastuje z 72,9% pacjentów z grupy stosującej terapię dodaną.

Dyskusja

W powyższym wielośrodkowym badaniu klinicznym oceniano skuteczność topiramatu w leczeniu starszych pacjentów z padaczką. Odsetek pacjentów, którzy pozostali w tym 12-miesięcznym badaniu (61%) był niższy niż w poprzednio przeprowadzonych krótszych badaniach otwartych (79% w okresie 7 miesięcy w badaniu Guerrini [30] oraz 86% w okresie 6 miesięcy w badaniu Runge [24]). Jednak zakładając, że czas do wyłączenia z badania jest eksponentalnie rozłożony z dystrybucją parametru λ , autorzy wykryli, że te dwa oraz uzyskane przez autorów ogólne odsetki wyłączenia z badania bardzo dobrze pasują do modelu regresji nieliniowej z $\lambda = 0,036$ ($R^2 = 0,86$), co potwierdza wyniki tego badania.

Przyglądając się odsetkom rezygnacji w przypadku innych badań w populacji osób w podeszłym wieku z padaczką, można stwierdzić, że zdarzenia niepożądane stanowią najczęstszą przyczynę przerwania badania w krótszych badaniach klinicznych (np. okres 6 miesięcy) [13]. W badaniach trwających dłużej (np. 12 miesięcy) wzrasta częstość innych przyczyn [11, 12]. Na przykład, w trwającym 12-miesięcy badaniu Rowana w populacji osób starszych z padaczką wykazano odsetki przerwania badania wynoszące 44,2% (lamotrygina), 51% (gabapentyna) i 64,5% (karbamazepina), chociaż przerwanie badania z przyczyn związanych ze zdarzeniami niepożądanymi było porównywalnie niskie (lamotrygina — 12%, gabapentyna — 22% i karbamazepina — 31%). Przypatrując się, na przykład, ramieniu karbamazepiny w badaniu, można zauważyć, że 21,8% pacjentów „wyczołgało się dobrowolnie”, 17% — z powodu „innych przyczyn”, 7,6% — z powodu „śmierci” oraz 7,1% — z powodu „niestosowania się do zaleceń” (możliwość kilku przyczyn) [12]. Nawet gdy uzna się różnice między badaniami, odsetek rezygnacji z udziału w przedstawionym w niniejszej pracy badaniu prezentuje się korzystnie. W trwającym rok badaniu SANAD wykazano podobne odsetki rezygnacji wynoszące 40% w ramieniu A (padaczka napadów częściowych) oraz B (padaczka napadów uogólnionych lub nieskla-

syfikowanych), wynikające z różnych przyczyn. Jednak, biorąc pod uwagę różnice w populacji pacjentów, porównanie wyników nie jest łatwe ze względu na włączanie chorych w wieku co najmniej 6 lat. Powoduje to trudności w ekstrapolowaniu wyników terapeutycznego badania lekowego dotyczącego młodszych osób z padaczką na populację osób starszych [11, 31, 32].

W dalszych analizach autorzy porównali rezygnację z badania wśród pacjentów stosujących monoterapię oraz stosujących terapię dodaną. Przyjmowanie leku przez rok kontynuowało 46% pacjentów stosujących monoterapię, co kontrastuje z 72,9% chorych w grupie objętej terapią dodaną. Większość pacjentów (65%) z grupy poddanej monoterapii nie przyjmowała wcześniej AED, w porównaniu z tylko jednym takim chorym w grupie terapii dodanej. Pacjenci ze świeżo rozpoznaną padaczką są wrażliwi na wstępne leczenie, co jasno wykazano w kilku badaniach lekowych poświęconych początkowej monoterapii u osób starszych [12]. Zgodnie z tym wyjaśnieniem odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane związane z leczeniem, był wyższy w przypadku stosowania monoterapii (77%) niż w grupie objętej terapią dodaną (59%), chociaż liczba zdarzeń niepożądanych była podobna. Trzeba jednak pamiętać, że 83% z 75 pacjentów zgłaszało zdarzenia niepożądane w okresie stosowania wcześniej przyjmowanego leku. Mimo różnic w metodologii — strukturyzowany wywiad wyjściowo *versus* spontaniczne raportowanie w opisywanym badaniu — te dane potwierdzają, że chorzy, którzy ze względu na zdarzenia niepożądane zmienili lek na topiramate, mogą istotnie skorzystać dzięki lepszej tolerancji i zwiększonej kontroli napadów.

Dane prezentowane w zakresie zmniejszenia liczby napadów zgadzają się z wcześniejszymi obserwacjami i badaniami poświęconymi topiramatomu stosowanemu u starszych pacjentów [24, 30]. W badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, dotyczącym zmniejszenia liczby napadów w zależności od dawki, nie wykazano statystycznie istotnych różnic w zakresie pierwotnych wyników końcowych między grupami stosującymi dawki topiramatu wynoszące 50 mg/dobę i 200 mg/dobę. Jednak, ponieważ w badaniu podawano stałe dawki i w ustalony sposób je zwiększano, pacjenci, którzy mieli stosować monoterapię przez 12 tygodni, pozostawali w badaniu odpowiednio w 34% i 46% [33]. Zmienny sposób zwiększania dawek i zmienne dawki w badaniu autorów mogły poprawić tolerancję i wyniki w zakresie liczby na-

padów, umożliwiając stosowanie mniejszych dawek 98 mg/dobę (mediana 100) w grupie poddanej monoterapii oraz 153 mg/dobę (mediana 150) w grupie objętej leczeniem łączonym.

Porównanie wyników leczenia z wynikami innych badań klinicznych jest utrudnione ze względu na różnice w doborze pacjentów. W przypadku ramion A i B badania SANAD w odniesieniu do topiramatu raportowano odsetek 12-miesięcznych remisji w pierwszym roku leczenia (ITT), wynoszący odpowiednio 33% i 39% [31, 32]. W badaniu Rowana, na przykład, odsetek pacjentów uwolnionych od napadów przez rok wynosił 47,4–64,3%, bez istotnych różnic między trzema porównywanymi lekami. W badaniu SANAD, dla topiramatu, wykazano niższe odsetki pacjentów bez napadów w porównaniu z badaniem autorów, co może się wiązać z różnicami we włączaniu chorych do badania. W tym ostatnim badaniu wykazano podobne dane dotyczące napadów w porównaniu z badaniem autorów, jeżeli przeanalizuje się wyniki osób z niedawno rozpoznaną padaczką [12]. W tej analizie porównano wyniki pacjentów z niedawno rozpoznaną padaczką (krócej niż rok temu) z pozostałymi chorymi. Różnice między odsetkami pacjentów uwolnionych od napadów (58,8% v. 29,4%) były istotne statystycznie, tak jak oczekiwano. Pacjenci z dłużej trwającą padaczką mają mniejsze szanse na uwolnienie od napadów, chociaż wyniki nie wydają się aż tak złe, jak sugerują Kwan i Brodie [34]. Niedawno opublikowane przez Luciano [35] dane sugerują, że zmiana leczenia u chorych, u których nie udało się uzyskać kontroli napadów za pomocą poprzednio stosowanego sposobu leczenia, może powodować uwolnienie od napadów u prawie 30% osób. Kontrastuje to z danymi zgromadzonymi przez Callaghana [36], który stwierdził 15-procentowy odsetek remisji w grupie pacjentów obserwowanych prospektywnie przez 6 miesięcy, co może się wiązać z różnicami w populacji pacjentów. Podsumowując, zarówno dane prezentowane w badaniu autorów, jak i wyżej wymienionych wydają się potwierdzać przekonanie, że nawet w przypadku dłużej trwającej, aktywnej padaczki można osiągnąć istotne zmniejszenie liczby napadów lub uwolnienie od napadów u dużej liczby chorych.

W sumie, na końcu badania 65% pacjentów otrzymywało topiramate w ramach monoterapii. Odsetek ten jest odpowiedni, ponieważ 70% pacjentów otrzymywało przynajmniej jeden AED inny niż topiramate (głównie karbamazepinę i kwas walproinowy) przed badaniem. Przyczynami zmiany na topiramate były nieskuteczność leczenia

u 42% oraz nietolerancja w przypadku 38% chorych. Ze względu na potencjalnie szkodliwe interakcje międzylekowe, wynikające z jednoczesnego przyjmowania kilku leków, należy unikać polipragmatyki u osób starszych [14].

Konstrukcja kwestionariusza QOLIE-31 była stosowana i została zatwierdzona dla padaczki, zatem poprawa w tej skali istotnie koreluje ze zmniejszeniem częstości napadów [37]. W opisywanym badaniu w QOLIE-31 najgorzej wyjściowo prezentowała się punktacja w zakresie obawy przed napadem oraz energii/zmęczenia (< 50 pkt. w 100-punktowej skali). Wyniki wskazały na poprawę we wszystkich obszarach QOL, osiągając istotność w przypadku 7 z 9 obszarów ($p < 0,001$). Największą poprawę obserwowano w odniesieniu do obawy przed napadem, efektów leczenia oraz funkcjonowania społecznego. Kilka aspektów ma duży wpływ na QOLIE — uwolnienie od napadów, nastrój i tolerancja [18, 22, 38]. W trakcie tego badania nie oceniano, jak poprawa w zakresie tolerancji lub kontroli napadów przekłada się na wyniki badania.

W trwającym 12 miesięcy badaniu Ruggles i wsp. [1] wykryli istotnie lepszą QOL u pacjentów z pierwszym napadem w wieku 50 lat lub więcej niż w referencyjnej grupie w zakresie podskal dotyczących obawy przed napadem, efektów leczenia i punktacji ogólnej. Brak istotności w zakresie pozostałych obszarów mógł wynikać z raczej małej próby pacjentów, z jedynie 31 chorymi w podeszłym wieku. Analiza punktacji QOLIE-31 w badaniu autorów wykazała, że punktacja zmieniała się istotnie pod wpływem pojawiania się napadów w czasie leczenia topiramatem, co dodatkowo potwierdza wiarygodność tego narzędzia oceny oraz wysoko negatywny wpływ napadów na QOL u starszych pacjentów z padaczką.

Zdarzenia niepożądane związane z ośrodkowym układem nerwowym (OUN) to częsty problem u starszych chorych leczonych AED, co potwierdza ich występowanie w czasie leczenia AED przed terapią topiramatem. Wszystkie AED wydają się wpływać na funkcje kognitywne [23, 39]. Chociaż podawano, że topiramate wpływa na uwagę i funkcje werbalne, obserwowana częstość zaburzenia funkcji kognitywnych, jako niepożądanego działania leczenia topiramatem, była niska w tej populacji pacjentów i zbliżona do efektów w zakresie OUN lub funkcji kognitywnych obserwowanych w czasie poprzedzającego leczenia AED (obecnie u > 40%). Może się to wiązać z wolniejszym zwiększaniem dawek, ponieważ wielkość dawki i tempo jej zwiększania może stanowić zmienną

zaburzającą funkcje kognitywne. Jednak autorzy nie szukali swoiście, za pomocą odpowiednio czułych testów, jakichkolwiek subklinicznych zaburzeń kognitywnych, tym samym potencjalnie nie doceniając problemu.

Masa ciała u osób w podeszłym wieku może być zwiększona, co nie dotyczyło badania autorów, w którym akceptowano wyższe wartości BMI u osób starszych, ale częstszym problemem w starzejącej się populacji jest niedożywienie. W badaniu tym rzadko i niezależnie od przyczyny obserwowano osłabiony apetyt (4,7%) i utratę masy ciała (3,4%), co korespondowało z przerwaniem badania przez tylko 2 pacjentów zgłaszających utratę masy ciała lub apetytu. Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, takie efekty mogą być korzystne w porównaniu ze starszymi i innymi nowymi AED, których stosowanie wiąże się z przyrostem masy ciała (kwas walproinowy, prawdopodobnie karbamazepina, gabapentyna lub pregabalina; patrz praca pogładowa [40]).

Opisywane badanie ma kilka ograniczeń. Gdy uwzględnimy klasyfikację napadów padaczkowych i zespołów padaczkowych, odsetek chorych z rozpoznaniem padaczki uogólnionej i napadami nieświadomości jest wyjątkowo wysoki. Rozróżnienie między złożonymi napadami częściowymi i napadami nieświadomości oraz między napadami z szybkim wtórnym uogólnieniem i pierwotnie uogólnionymi może być trudne bez przeprowadzenia śródnapadowych zapisów EEG [7]. Jednak, biorąc pod uwagę rozkład wiekowy pacjentów, obydwie rozpoznania są mało prawdopodobne. Należy przyjąć, że większość lub nawet wszyscy chorzy mieli napady częściowe. Ponieważ badanie odzwierciedla praktykę kliniczną, autorzy starali się rzetelnie uwzględnić dane źródłowe i przedstawili wyniki oddzielnie.

Kolejne ograniczenie dotyczy niedokładności retrospektywnych danych na temat częstości napadów. W celu zminimalizowania tego zjawiska wykorzystano dane z dzienników pacjentów, od bliskich, innych istotnych osób lub od samych pacjentów. Zjawisko to stanowi potencjalne ograniczenie, nie jest jednak problemem tylko i wyłącznie tego badania, ale wszystkich innych badań fazy IV poświęconych padaczce. Wykorzystanie prospektywnych danych wyjściowych w przypadku potencjalnie groźnej choroby, w której leczenie farmakologiczne musi zostać zmienione ze względu na działania niepożądane lub niewystarczającą skuteczność, wydaje się wyzwaniem dla badań niekomercyjnych (nieprowadzących do rejestracji

leku [*non-registration*]) w kwestii zasad etyki. Co więcej, istnieją przekonujące dane, że pacjenci są w stanie rozpoznawać jedynie około 60% zdarzeń napadowych, których doznają [9]. Samo zliczanie liczby napadów jest dużym problemem dla osób z padaczką. Podsumowując, za pomocą wyżej wymienionych środków autorzy starali się tak bardzo zniwelować problem, jak było to możliwe.

Ogółem, dane dotyczące QOLIE są nieznane w przypadku blisko 1/3 pacjentów. Wobec tego interpretacja danych jest ograniczona. Autorzy porównali charakterystykę wyjściową między grupami z danymi QOLIE i bez takich danych na końcu badania i nie znaleźli istotnych różnic. Wypełnianie kwestionariuszy może sprawiać trudność osobom starszym. Zazwyczaj kwestionariusze nie są swoiście przygotowane dla tej grupy wiekowej i chorzy mogą czuć się przytłoczeni przy ich wypełnianiu, szczególnie nie uzyskując pomocy. Wobec powyższego, prezentowane dane mają jedynie charakter badawczy.

Mimo tych ograniczeń powyższe otwarte badanie wskazuje, że topiramate może być z powodzeniem stosowany jako AED o szerokim spektrum u pacjentów w podeszłym wieku w ramach monoterapii lub terapii dodanej, powodując istotne zmniejszenie częstości napadów oraz poprawę w zakresie kilku aspektów jakości życia.

Podziękowania

Autorzy składają serdeczne podziękowania za udział badaczom i personelowi biorącym udział w badaniu TOP-GER 13: Dr Bast, Berlin, Dr Berrouschot, Altenburg, Dr Böhringer, Bielefeld, Dr Erbguth, Norymberga, Dr Fetter, Karlsbad, Dr Freier, Frankfurt nad Odrą, Dr Frieling, Hamburg, Dr Gläscher, Osnabrück, Dr Griewing, Bad Neustadt a. d. Saale, Dr Hirsch, Lipsk, Dr Horn, Bad Honnef, Dr Hubbertz, Oelde, Dr Hufnagel, Essen, Dr Ites, Osnabrück, Dr Keidel, Bayreuth, Dr Kotzian, Fürth, Dr Lechner, Dachau, Dr Linsa, Cottbus, Dr Lüdecke, Oberhausen, Dr Malessa, Weimar, Dr Meierkord, Berlin, Dr Müllner, Straubing, Dr Nadjafi, Altötting, Dr Peglau, Berlin, Dr Peltz, Hattingen, Dr Prange, Nübel, Dr Rimpau, Berlin, Dr Rütther, Oberursel/Ts., Dr Rüttgers, Düren, Dr Schmitz, Berlin, Dr Schreiber, Ulm, Dr Schreiner, Monachium, Dr Sommer, Köthen, Dr Spieker, Dessau, Dr Stahl, Norderstedt, Dr Stefan, Erlangen, Dr Stock, Fulda, Dr Storch, Leipzig, Dr Straub, Bernau, Dr Töpfer, Hamburg, Dr Wencker, Dortmund, Dr Westers, Sögel, Dr Wieden, Gransee, Dr Wild, Eilenburg. Dodatkowo autorzy chcieliby podzięko-

wać koordynatorom badania z firmy Janssen-Cilag za ich olbrzymi wysiłek, jak również Pani Martinie Strobel za pomoc redakcyjną. Badanie było sponsorowane przez firmę Janssen-Cilag.

PIŚMIENNICTWO

- Ruggles K.H., Haessly S.M., Berg R.L. Prospective study of seizures in the elderly in the Marshfield Epidemiologic Study Area (MESA). *Epilepsia* 2001; 42: 1594–1599.
- Brodie M.J., Kwan P. Epilepsy in elderly people. *BMJ* 2005; 331: 1317–1322.
- Leppik I.E., Birnbaum A. Epilepsy in the elderly. *Semin. Neurol.* 2002; 22: 309–320.
- Mohanraj R., Brodie M.J. Outcomes in newly diagnosed localization-related epilepsies. *Seizure* 2005; 14: 318–323.
- Hauser W.A. Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia* 1992; 33 (supl. 4): S6–S14.
- Cloyd J., Hauser W., Towne A. i wsp. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res.* 2006; 68 (supl. 1): S39–S48.
- Kellinghaus C., Loddenkemper T., Dinner D.S., Lachhwani D., Luders H.O. Seizure semiology in the elderly: a video analysis. *Epilepsia* 2004; 45: 263–267.
- Ferrendelli J.A., French J., Leppik I. i wsp. Use of levetiracetam in a population of patients aged 65 years and older: a subset analysis of the KEEPER trial. *Epilepsy Behav.* 2003; 4: 702–709.
- Gilliam F.G., Veloso F., Bomhof M.A. i wsp. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 196–202.
- Privitera M.D., Brodie M.J., Mattson R.H., Chadwick D.W., Neto W., Wang S. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 2003; 107: 165–175.
- Saetre E., Perucca E., Isojarvi J., Gjerstad L. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2007; 48: 1292–1302.
- Rowan A.J., Ramsay R.E., Collins J.F. i wsp. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005; 64: 1868–1873.
- Brodie M.J., Overstall P.W., Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomized comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res.* 1999; 37: 81–87.
- Perucca E., Berlowitz D., Birnbaum A. i wsp. Pharmacological and clinical aspects of antiepileptic drug use in the elderly. *Epilepsy Res.* 2006; 68 (supl. 1): S49–S63.
- Trinka E. Epilepsy: comorbidity in the elderly. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 2003; 180: 33–36.
- Birnbaum A.K. Pharmacokinetics of antiepileptic drugs in elderly nursing home residents. *Int. Rev. Neurobiol.* 2007; 81: 211–220.
- Birnbaum A.K. The pharmacology of AEDs pertaining to the treatment of the elderly in chronic care facilities. *Geriatrics* 2005; (supl.): 13–16, 19.
- Martin R., Vogtle L., Gilliam F., Faught E. Health-related quality of life in senior adults with epilepsy: what we know from randomized clinical trials and suggestions for future research. *Epilepsy Behav.* 2003; 4: 626–634.
- Tallis R., Boon P., Perucca E., Stephen L. Epilepsy in elderly people: management issues. *Epileptic Disord.* 2002; 4 (supl. 2): S33–S39.
- Perucca E., Richens A. Trials in the elderly. *Epilepsy Res.* 2001; 45: 149–151.
- Theodore W.H., Spencer S.S., Wiebe S. i wsp. Epilepsy in North America: a report prepared under the auspices of the global campaign against epilepsy, the International Bureau for Epilepsy, the International League Against Epilepsy, and the World Health Organization. *Epilepsia* 2006; 47: 1700–1722.
- Devinsky O. Quality of life in the elderly with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005; 6: 1–3.
- Velez L., Selwa L.M. Seizure disorders in the elderly. *Am. Fam. Physician* 2003; 67: 325–332.
- Runge U., Schauble B., Rettig K., Schreiner A. Topiramate — Initiale Monotherapie bei älteren Patienten mit Epilepsie. *Aktuelle Neurologie* 2007; 34: 272–275.
- Arroyo S., Dodson W.E., Privitera M.D. i wsp. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 2005; 112: 214–222.
- Bialer M., Dose D.R., Murthy B. i wsp. Pharmacokinetic interactions of topiramate. *Clin. Pharmacokinet.* 2004; 43: 763–780.
- Dose D.R., Larsson K.L., Natarajan J., Neto W. Comparative single dose pharmacokinetics of topiramate in elderly versus young men and women. *Epilepsia* 1998; 39: 56.
- Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–399.
- May T.W., Pfafflin M., Cramer J.A. Psychometric Properties of the German Translation of the QOLIE-31. *Epilepsy Behav.* 2001; 2: 106–114.
- Groeselj J., Guerrini R., Van O.J., Lahaye M., Schreiner A., Schwalen S. Experience with topiramate monotherapy in elderly patients with recent-onset epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 2005; 112: 144–150.
- Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. i wsp. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassified epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016–1026.
- Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. i wsp. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1000–1015.
- Ramsay R.E., Rowan A.J., Spitz M. i wsp. A double-blind study of topiramate (TPM) monotherapy in older patients with with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2004; 45: 127.
- Kwan P., Brodie M.J. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001; 42: 1255–1260.
- Luciano A.L., Shorvon S.D. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann. Neurol.* 2007; 62: 375–381.
- Callaghan B.C., Anand K., Hesdorffer D., Hauser W.A., French J.A. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann. Neurol.* 2007; 62: 382–389.
- Sachdeo R.C., Gates J.R., Bazil C.W. i wsp. Improved quality of life in patients with partial seizures after conversion to oxcarbazepine monotherapy. *Epilepsy Behav.* 2006; 9: 457–463.
- Gilliam F., Hecimovic H., Sheline Y. Psychiatric comorbidity, health, and function in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003; 4 (supl. 4): S26–S30.
- Aldenkamp A.P., de K.M., Reijns R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia* 2003; 44 (supl. 4): 21–29.
- Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy — a review. *Epilepsia* 2007; 48 (supl. 9): 42–45.