

KOMENTARZ KLINICZNY

Długotrwała ocena okskarbazepiny w warunkach naturalnych: badanie retrospektywne

Long-term assessment of oxcarbazepine in a naturalistic setting: a retrospective study

U. Seneviratne, W. D'Souza, M. Cook

Department of Clinical Neuroscience, St. Vincent's Hospital Melbourne, Fitzroy, Vic., Australia

Przedrukowano za zgodą z: *Acta Neurologica Scandinavica* 2008; 117: 367–369

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Pacjenci lepiej tolerują nowe leki przeciwpadaczkowe. Współczynnik retencji leków przeciwpadaczkowych może być użytecznym wskaźnikiem ich praktycznego zastosowania. **Cel.** Ocena długotrwałych wyników stosowania okskarbazepiny w warunkach naturalnych poprzez wyznaczenie współczynnika retencji. **Metoda.** Badanie retrospektywne, do którego włączono wszystkich chorych na padaczkę, leczonych okskarbazepiną w okresie 3,5 roku w referencyjnym ośrodku leczenia padaczki. Współczynnik retencji okskarbazepiny w 1. i 3. roku terapii był estymowany dla każdej grupy badawczej przy użyciu metody Kaplana-Meiera i mieścił się w 95-procentowym przedziale ufności. **Wyniki.** Przebadano grupę 98 osób. Okskarbazepinę stosowano w monoterapii u 14 pacjentów (14,3%), a jako lek dodatkowy — u 84 (85,7%). Średnia dawka dzienna wynosiła 947 ± 492 mg; 60% badanych otrzymywało 900 mg na dobę lub mniej. Stosując analizę przeżycia Kaplana-Meiera, wyznaczono retrospektywnie współczynnik retencji okskarbazepiny w 1. i 3. roku na poziomie

odpowiednio 0,853 (0,749–0,956) i 0,737 (0,570–0,904). **Wnio-
ski.** Okskarbazepina, zarówno stosowana w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym, jest lekiem dobrze tolerowanym przez pacjentów.

Polski Przegląd Neurologiczny 2009; 5 (1): 51–54

Słowa kluczowe: leki przeciwpadaczkowe, padaczka, okskarbazepina, współczynnik retencji

Stosowanie leków przeciwpadaczkowych (AED, *antiepileptic drugs*) jest podstawą leczenia pacjentów z padaczką. Od lat 90. XX wieku pojawiło się kilka nowych leków z tej grupy. Wydaje się, że są one lepiej tolerowane przez chorych niż leki starszej generacji [1].

Przy wyborze odpowiedniego leku przeciwpadaczkowego trzeba uwzględnić kilka czynników, w tym skuteczność i ogólną efektywność leku [2]. Jako skuteczność należy rozumieć zdolność leku do zmniejszania częstości napadów i/lub stopnia ich nasilenia, natomiast tolerowanie leku przez pacjenta wiąże się z wywoływaniem przez lek działaniami niepożądanymi [3]. Na ogólną efektywność leku składają się zarówno skuteczność, jak i tolerancja, wyrażona przez współczynnik retencji poszczególnych leków. Przerwanie podawania leku przeciwpadaczkowego z powodu jego działań niepożądanych można wykorzystać do porównywania tolerancji leków. Współczynnik retencji jest

Adres do korespondencji: Dr Udaya Seneviratne

Epilepsy Service, Department of Neuroscience

Alfred Hospital, Commercial Road, Prahran

Melbourne, Vic. 3181, Australia

tel.: +61 03 9276 2059

faks: +61 03 9276 6075

e-mail: wusenevi@optusnet.com.au

Copyright © 2007 The Authors

Copyright for the journal compilation © 2007 by Blackwell Munksgaard

Reproduced with permission of Blackwell Publishing Ltd.

Polski Przegląd Neurologiczny 2009, 1, 51–54

Tłumaczenie: Artur Dziadkiewicz

Wydanie polskie: Via Medica

dobrym, ogólnym wskaźnikiem użyteczności konkretnego leku przeciwpadaczkowego w praktyce klinicznej.

Skuteczność okskarbazepiny — zarówno w monoterapii [4–6], jak i w terapii skojarzonej [7–9] — wykazano w poprzednich publikacjach. Na podstawie retrospektywnego badania chorych na padaczkę leczonych okskarbazepiną stosowaną w monoterapii wyznaczono roczny współczynnik retencji na poziomie 91% w pierwszej grupie i na poziomie 77% w drugiej grupie [10]. Stosowanie tego leku w monoterapii lub w terapii skojarzonej w leczeniu napadów częściowych i uogólnionych toniczno-klonicznych, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, zatwierdził Urząd Administracji Środków Terapeutycznych (*Therapeutic Goods Administration*) w Australii. Ocena współczynnika retencji okskarbazepiny w grupach pacjentów poddanych terapii skojarzonej ma istotne znaczenie praktyczne.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono badania przeprowadzone w celu oceny długoterminowych wyników leczenia okskarbazepiną, stosowanej zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej chorych z napadami częściowymi, z wykorzystaniem oznaczenia współczynnika retencji.

Metody

Prezentowane badanie ma charakter retrospektywny; przeprowadzono je w *St. Vincent Hospital* w Melbourne — referencyjnym ośrodku leczenia padaczek. Przeanalizowano dokumentację medyczną wszystkich chorych, którzy leczyli się w przyszpitalnej poradni leczenia padaczki od 1 stycznia 2002 roku do 30 czerwca 2005 roku. Do badania włączono wszystkich dorosłych pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi, którzy byli leczeni okskarbazepiną. Na potrzeby niniejszego opracowania jako dorosłych uznano tych pacjentów, którzy mieli więcej niż 16 lat w chwili rozpoczęcia terapii okskarbazepiną. Obserwację chorych rozpoczęto w momencie pierwszego podania okskarbazepiny, a zakończono ostatniego dnia okresu badawczego (30 czerwca 2005 r.) lub w przypadku wcześniejszego przerwania terapii tym lekiem.

Kliniczne i demograficzne dane pacjentów uzyskano z dokumentacji medycznej. Dane te obejmowały: rozpoznany zespół padaczkowy, wiek w chwili wystąpienia pierwszego napadu, stosowane obecnie leki przeciwpadaczkowe, datę rozpoczęcia terapii okskarbazepiną, powód jej włączenia, datę przerwania leczenia okskarbazepiną oraz sposób

jej stosowania (w monoterapii lub w terapii skojarzonej). Ocena jakościową napadów padaczkowych, dokonywaną w ostatnim 3-miesięcznym okresie obserwacji, ujęto w czterech kategoriach: okres wolny od napadów, poprawa, brak zmian, pogorszenie.

Uzyskane dane analizowano, wykorzystując program do analizy statystycznej SPSS (SPSS Inc., Chicago, USA). Uwzględniono: średnią, medianę, odchylenie standardowe, wartości minimalne i maksymalne dla zmiennych ciągłych oraz liczbę i procent dla zmiennych kategoryalnych. Współczynnik retencji okskarbazepiny w 1. i 3. roku leczenia oceniano metodą Kaplana-Meiera, przy zgodności w 95-procentowym przedziale ufności. Analizowano następujące dwie główne podgrupy — pacjentów leczonych okskarbazepiną stosowaną w monoterapii oraz chorych poddanych terapii skojarzonej. Badanie zatwierdziła Komisja Biotyczna *St. Vincent Hospital* w Melbourne.

Wyniki

Badaniem objęto grupę 98 pacjentów (49 mężczyzn i 49 kobiet). Średnia wieku wynosiła 41,8 roku. Najczęstszym zespołem w tej grupie była padaczka skroniowa — dotyczyła 65 osób (66,3%). Średnia wieku wystąpienia pierwszego napadu wynosiła 21 lat.

U 14 chorych (14,3%) okskarbazepinę stosowano w monoterapii, natomiast u 84 (85,7%) — w terapii skojarzonej. Średnia dzienna dawka leku w całej badanej populacji wyniosła 947 ± 492 mg. W przypadku monoterapii średnia ta wynosiła 1157 ± 587 mg, zaś w przypadku terapii skojarzonej — 910 ± 468 mg. Zakres dawki dziennej stosowanego leku wahał się w przedziale 300–3000 mg. Większość badanych (60%) przyjmowała 900 mg na dobę lub mniej. Tylko 7,6% pacjentów leczono większymi dawkami niż co najmniej 1500 mg na dobę. Średni okres leczenia w przypadku monoterapii i terapii skojarzonej wyniósł odpowiednio: $15,71 \pm 8,19$ miesiąca i $13,11 \pm 8,49$ miesiąca.

Inne leki przeciwpadaczkowe, stosowane łącznie w terapii skojarzonej, to: lamotrygina (u 40 pacjentów), lewetiracetam (u 36 pacjentów), walproinian (u 30 pacjentów), karbamazepina (u 17 pacjentów), topiramat (u 15 pacjentów), fenytoina (u 15 pacjentów), klonazepam (u 12 pacjentów), gabapentyna (u 4 pacjentów), tiagabina (u 4 pacjentów), wiga-batryna (u 2 pacjentów) i prymidon (u 1 pacjenta).

Spółród badanej populacji u 85 osób (86,7%) okskarbazepinę włączono z powodu niezadowalającej kontroli napadów, u 11 chorych (11,2%) —

Tabela 1. Zmiany w zakresie częstości napadów

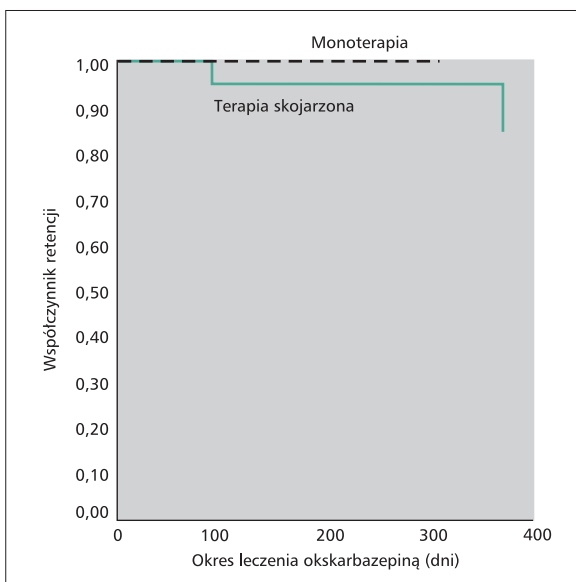
	Monoterapia n = 14 (%)	Terapia skojarzona n = 84 (%)	Populacja ogólna n = 98 (%)
Okres wolny od napadów	7 (50,0)	5 (6,0)	12 (12,2)
Poprawa	7 (50,0)	56 (66,7)	63 (64,3)
Bez zmian	0 (0,0)	22 (26,2)	22 (22,4)
Pogorszenie	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,0)

z powodu nietolerancji innych leków przeciwpadaczkowych, u jednej osoby — z powodu uczulenia na inny lek przeciwpadaczkowy. Okskarbazepinę zastosowano w monoterapii u 14 pacjentów, przy czym 13 przyjmowało wcześniej inne leki przeciwpadaczkowe. Powodem zmiany leku była nietolerancja innego leku przeciwpadaczkowego u 6 badanych, niezadowolająca kontrola napadów — u kolejnych 6; jednego pacjenta dotyczyły obie przyczyny. Jedna osoba otrzymywała okskarbazepinę jako pierwszy lek w monoterapii. Tylko u 6 chorych przerwano leczenie okskarbazepiną. Powodem zaprzestania stosowania leku były: objawy niepożądane — u 2 pacjentów, niska skuteczność — u kolejnych 2, uczulenie na lek wystąpiło w jednym przypadku oraz nasilenie napadów — także u jednego chorego (tab. 1).

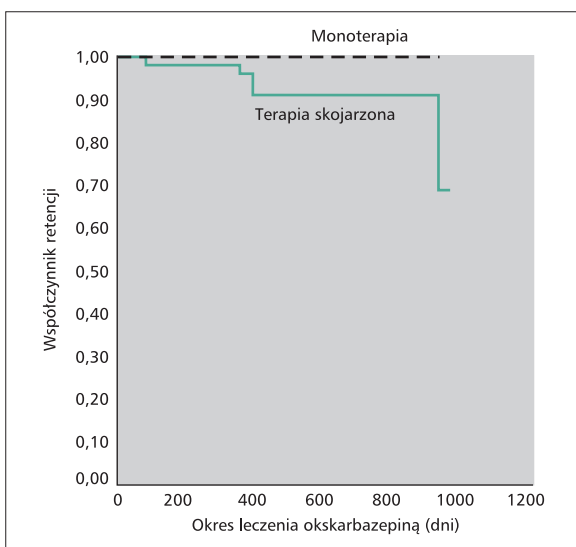
Stosując estymator Kaplana-Meiera, przy zgodności w przedziale ufności wynoszącym 95%, współczynnik retencji okskarbazepiny w pierwszym roku dla pacjentów leczonych za pomocą monoterapii, terapii skojarzonej oraz dla populacji ogólnej wyznaczono odpowiednio na poziomie 1, 0,849 (0,745–0,953) i 0,853 (0,749–0,956) (ryc. 1). W 3. roku współczynnik retencji oszacowano odpowiednio na poziomie 1, 0,677 (0,479–0,875) i 0,737 (0,570–0,904) (ryc. 2).

Dyskusja

Rainesalo i wsp. [10] dowiedli, że jednoroczny współczynnik retencji okskarbazepiny w grupie pacjentów, w której zastosowano ją po raz pierwszy w monoterapii, wyniósł 91%, a w grupie, w której była kolejnym lekiem w monoterapii — 77%. Celem badań autorów tej publikacji była ocena współczynnika retencji okskarbazepiny, stosowanej zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej w warunkach naturalnych. Wykazano wysoki współczynnik retencji w 1. i 3. roku leczenia



Rycina 1. Współczynnik retencji okskarbazepiny w pierwszym roku leczenia



Rycina 2. Współczynnik retencji okskarbazepiny w 3. roku leczenia

w obu badanych grupach. Bardzo wysoki współczynnik retencji okskarbazepiny — na poziomie 100% u pacjentów, którzy przyjmowali lek w monoterapii — należy interpretować ostrożnie, ponieważ ta grupa nie była zbyt liczna. W kilku badaniach, po rocznej terapii, współczynnik retencji gabapentyny, topiramatu, lamotryginy i lewetiracetamu oznaczono na poziomie odpowiednio: 20–25%, 40–60%, 40–60% i 60–75% [11]. Opisane w niniejszej publikacji badanie wyznaczyło wyższy,

85-procentowy, współczynnik retencji dla okskarbazepiny.

Całkowity czas bez napadów (> 3 miesiące) w opisywanym badaniu osiągnięto w 12% przypadków. Jest to wynik odpowiadający rezultatom przedstawionym w innym przeglądzie, gdzie używano 6-miesięczny okres beznapadowy podczas leczenia lamotryginą, lewetiracetamem i topiramatem odpowiednio u 4,7%, 13,2% i 16,1% chorych [11].

Warto dodać, że u 17 pacjentów okskarbazepinę stosowano w skojarzeniu z karbamazepiną. Choć, z chemicznego punktu widzenia, okskarbazepina jest strukturalną odmianą karbamazepiny, to jednak, z farmakologicznego punktu widzenia, może być odmiennym od niej, niezależnie stosowanym lekiem przeciwpadaczkowym [12]. Podsumowując, opisane badanie wskazuje, że okskarbazepina jest lekiem dobrze tolerowanym przez chorych, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej.

Podziękowanie

Praca powstała przy wsparciu finansowym grantu przyznanego przez *Novartis Pharmaceuticals Australia*.

PIŚMIENNICTWO

1. Kwan P., Brodie M.J. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology* 2003; 60 (supl. 4): S2–S12.
2. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. i wsp. ILAE treatment guidelines: evidence based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094–1120.
3. ILAE Commission on Antiepileptic Drugs. Considerations on designing clinical trials to evaluate the place of new antiepileptic drugs in the treatment of newly diagnosed and chronic patients with epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 799–803.
4. Christe W., Kramer G., Vigonius U. i wsp. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res.* 1997; 26: 451–460.
5. Guerreiro M.M., Vigonius U., Pohlmann H. i wsp. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res.* 1997; 27: 205–213.
6. Bill P.A., Vigonius U., Pohlmann H. i wsp. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res.* 1997; 27: 195–204.
7. Marson A.G., Hutton J.L., Leach J.P. i wsp. Levetiracetam, oxcarbazepine, remacemide and zonisamide for drug resistant localization-related epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Res.* 2001; 46: 259–270.
8. Barcs G., Walker E., Elger C.E. i wsp. Oxcarbazepine: placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1597–1607.
9. Glauser T.A., Nigro M., Sachdeo R. i wsp. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. *Neurology* 2000; 54: 2237–2244.
10. Rainesalo S., Peltola J., Auvinen A., Keranen T. Retention rate of oxcarbazepine monotherapy in an unselected population of adult epileptics. *Seizure* 2005; 14: 72–74.
11. Zaccara G., Messori A., Cincotta M., Burchini G. Comparison of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs: what can we learn from long-term studies? *Acta Neurol. Scand.* 2006; 114: 157–168.
12. Schmidt D., Elger C.E. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav.* 2004; 5: 627–635.