

Badania nad zastosowaniem walproinianu jako leku pierwszego rzutu w padaczce ogniskowej

An observational study of first-line valproate monotherapy in focal epilepsy

J. Jędrzejczak¹, M. Kunčíková², S. Magureanu³ w imieniu *VI Pe Study Group*

¹Klinika Neurologii i Epileptologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Polska

²Neurology Clinic, Faculty Hospital Ostrava, Ostrava, Czech Republic

³Department of Pediatrics Neurology I, 'Alexandru Obregia' Hospital, Rumunia

Przedrukowano za zgodą z: *European Journal of Neurology* 2008; 15: 66–72

STRESZCZENIE

Celem tego międzynarodowego, otwartego badania prospektywnego było zebranie, w warunkach naturalnych, danych dotyczących skuteczności i tolerancji monoterapii z zastosowaniem kwasu walproinowego jako leku pierwszego rzutu u pacjentów z nowo lub niedawno rozpoznaną padaczką o ogniskowym początku. Pacjenci byli leczeni preparatem walproinianu sodu o spowolnionym uwalnianiu. Po 6 miesiącach oceniono kontrolę napadów i występowanie działań niepożądanych. Do badania włączono 1192 osób dorosłych i 792 dzieci. Średnia dzienna dawka kwasu walproinowego wynosiła 683 mg u dzieci i 987 mg u dorosłych. Odsetek chorych, którzy pozostali uczestnikami badania przez 6 miesięcy, wynosił 90%. Do tego czasu 77% pacjentów nie miało napadów (83,7% dzieci i 72,7% dorosłych). Objawy niepożądane, prawdopodobnie związane z terapią, wystąpiły u 10,2% chorych, prowadząc do zmiany leczenia u 1,7%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zwiększenie masy ciała oraz objawy żołądkowo-jelitowe, neurologiczne i skórne. Walproinian sodu

o spowolnionym uwalnianiu jest skuteczny i akceptowany w monoterapii pierwszego rzutu w padaczce o ogniskowym początku.

Polski Przegląd Neurologiczny 2008; 4 (2): 105–113

Słowa kluczowe: próba kliniczna, skuteczność, padaczka ogniskowa, bezpieczeństwo, walproinian

Wprowadzenie

Walproinian sodu jest jednym z najczęściej stosowanych leków przeciwpadaczkowych, ze względu na szerokie spektrum działania i względnie dobrą tolerancję. Przydatność walproinianu sodu jako leku pierwszego rzutu w uogólnionych zespołach padaczkowych jest dobrze znana i znajduje odzwierciedlenie w praktyce klinicznej — lek ten jest najczęściej przepisywanym preparatem w tym schorzeniu [1–3]. W zespołach padaczkowych o początku ogniskowym najczęściej stosowanym lekiem pierwszego wyboru jest karbamazepina [4].

Tym niemniej, w wielu randomizowanych i kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że walproinian jest skuteczny w leczeniu padaczek o początku ogniskowym oraz że jego skuteczność jest porównywalna ze skutecznością karbamazepiny [5–8]. Heller i wsp. [9] przeprowadzili porównawcze badanie randomizowane, w którym porównywali skuteczność walproinianu sodu, karbamazepiny, fenobarbitalu i fenytoiny w warunkach standardowej opieki lekarskiej i stwierdzili, że

Adres do korespondencji: dr med. Joanna Jędrzejczak

Klinika Neurologii i Epileptologii, CMKP
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel.: 0 22 629 43 49, faks: 0 22 625 10 14
e-mail: joannajedrzejczak6@wp.pl

Copyright © by European Federation of Neurological Societies (EFNS)

European Federation of Neurological Societies (EFNS) nie odpowiada za poprawność tłumaczenia

Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, 2, 105–113

Tłumaczenie: lek. Mariusz Siemiński

Wydanie polskie: Via Medica

wszystkie stosowane sposoby leczenia były równoważne w odniesieniu do ich skuteczności. W grupie leczonej walproinianem odnotowano mniej przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, w porównaniu z karbamazepiną czy fenobarbitem. Podobne rezultaty uzyskano później w populacji dziecięcej [10].

Jednak interpretacja wyników badań kontrolowanych wiąże się z pewnymi problemami, ponieważ najczęściej badania te trwają krótko i trudno przenieść ich wyniki do codziennej praktyki klinicznej. Jak dotąd zgromadzono niewiele danych dotyczących skuteczności i tolerowania walproinianu w leczeniu padaczki o ogniskowym początku w warunkach naturalnych [11]. Do tej pory przeprowadzono tylko jedno małe badanie, w którym porównywano preparaty walproinianu i karbamazepiny o powolnym uwalnianiu — w badaniu tym uczestniczyło 60 dorosłych pacjentów z napadami częściowymi złożonymi [12]. Z tego powodu autorzy rozpoczęli duże badanie obserwacyjne, mające na celu zebranie, w warunkach codziennej praktyki, dodatkowych danych klinicznych dotyczących stosowania preparatu walproinianu o powolnym uwalnianiu jako leku pierwszego rzutu w monoterapii u pacjentów z niedawno rozpoznaną padaczką o ogniskowym początku. Celem badania była ocena skuteczności i tolerancji tego preparatu walproinianu sodu u pacjentów z padaczką o ogniskowym początku, w warunkach codziennej praktyki. Jest to pierwsze duże badanie obserwacyjne poświęcone stosowaniu preparatu walproinianu o powolnym uwalnianiu w padaczce o ogniskowym początku oraz pierwsza próba zebrania takich danych od chorych o różnym pochodzeniu etnicznym.

Pacjenci i metody

Projekt badania

Było to międzynarodowe, otwarte, prospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w naturalnych warunkach leczenia. Trwało 6 miesięcy. Prowadzono je w 431 ośrodkach, w 16 krajach (Republika Czeska, Chorwacja, Indie, Korea, Liban, Malezja, Maroko, Polska, Portugalia, Rumunia, Rosja, Słowenia, Afryka Południowa, Tajwan, Tajlandia i Tunezja), od sierpnia 2001 roku do marca 2004 roku.

Kryteria włączenia

Do badania włączano dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat. W każdym ośrodku uczestnictwo w badaniu proponowano kolejno pierwszym

5 pacjentom, którzy spełniali kryteria włączenia. Kryteria te były następujące: niedawno rozpoznana padaczka o początku ogniskowym z napadami wtórnie uogólnionymi lub bez nich, w przebiegu której konieczne okazało się włączenie leczenia przeciwpadaczkowego. Napady definiowano zgodnie ze wskazówkami opublikowanymi przez Komisję Klasyfikacji i Terminologii Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (*Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy*) [13]. O wyłączeniu pacjenta z badania decydowało spełnienie poniższych kryteriów: przeciwwskazania i inne przyjmowane leki, sprecyzowane w narodowych informatorach farmakoterapeutycznych, ciąża, karmienie piersią, niestosowanie antykoncepcji, nadwrażliwość na walproinian, choroby wątroby, uogólnione zespoły padaczkowe i wszelkie inne ostre bądź przewlekłe choroby, które teoretycznie mogłyby zaburzyć przeprowadzenie badania. Z badania wyłączano także osoby, które w ciągu poprzedzających 30 dni uczestniczyły w badaniu klinicznym lub przyjmowały jakikolwiek testowany lek. Kobiętom w wieku rozrodczym zalecono stosowanie skutecznej metody antykoncepcyjnej. Dopuszczano wcześniejsze stosowanie benzodiazepin, pod warunkiem, że odstawiono je tydzień przed włączeniem pacjenta do badania. Przyjmowanie benzodiazepin ze wskazań psychiatrycznych, takich jak zespół lęku uogólnionego, wykluczało udział w badaniu.

Leczenie

Leczenie rozpoczynano od zastosowania preparatu walproinianu sodu o powolnym uwalnianiu (Depakine® i Chrono®, SanofiAventis, Paryż, Francja) w dowolnej dawce, jaką badacz uznał za właściwą, w zakresie dopuszczalnym przez lokalne zalecenia dotyczące przepisywania leków. Badacz mógł zdecydować o zmianie leczenia. Terapię planowano na 6 lub 12 miesięcy. Wizyty kontrolne odbywały się po 2, 3 i 6 razy w miesiącu. Jednoczesne stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych nie było dopuszczalne.

Ocena skuteczności

Głównym kryterium skuteczności był odsetek remisji po 6 miesiącach leczenia, mierzony jako odsetek pacjentów wolnych od napadów w ciągu ostatnich 3 miesięcy badania. Do wtórnych kryteriów oceny wyników badania należały odsetek reencji, definiowany jako odsetek pacjentów konty-

nuujących badanie po 6 miesiącach, i stan neurologiczny, określany na podstawie krótkiego badania neurologicznego. Przy włączeniu pacjenta do badanej grupy oraz po 6 miesiącach dokonywano globalnej oceny klinicznej (CGI, *clinical global impression*) [14], natomiast pod koniec badania odnotowywano zmianę CGI. Porównano wyniki w podgrupach, biorąc pod uwagę wiek (dzieci ≤ 15 lat lub dorośli), typ napadu (proste częściowe, złożone częściowe lub wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne), lokalizację (skroniowa, pozaskroniowa lub mieszana) i etiologię (padaczka idiopatyczna, objawowa lub kryptogenna).

Kryteria oceny bezpieczeństwa

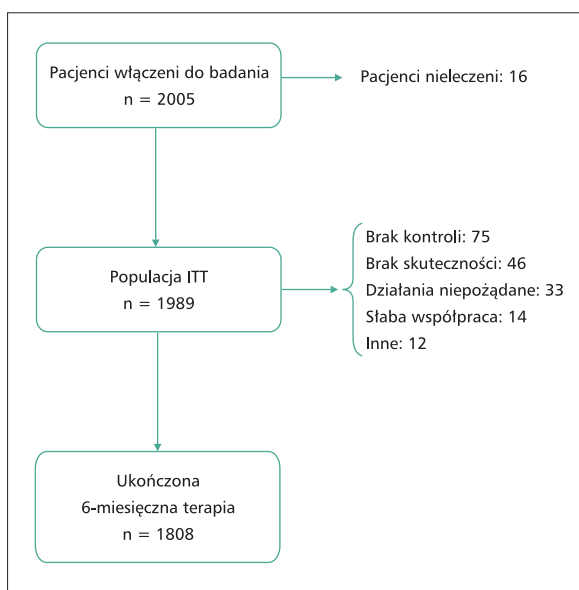
Bezpieczeństwo oceniano na podstawie odnotowanych, spontanicznie zgłaszanych przez pacjentów w trakcie badania, działań niepożądanych. Działania te klasyfikowano na podstawie ciężkości i związku z prowadzoną terapią.

Analiza statystyczna

Populację badania stanowiła populacja planowana do leczenia (ITT, *intent-to-treat*), definiowana jako wszyscy pacjenci włączeni do badania, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. Prezentacja danych jest głównie deskryptywna, choć zmienne dotyczące skuteczności w poszczególnych grupach można było porównać przy oszacowaniu 95-procentowego przedziału ufności (CI, *confidence interval*). Zmienne wyniki porównywano między dorosłymi i dziećmi za pomocą testu χ^2 . Analizy statystyczne przeprowadzono z zastosowaniem pakietu programowego SAS (SAS Institute, Cary, Stany Zjednoczone).

Kwestie etyczne

Badanie przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską (Protokół z Hong Kongu), Dobrą Praktyką Klinikzną (GCP, *Good Clinical Practice*; Zalecenia Europejskie) oraz *Pertinent National Legal and Regulatory Requirements*. Od każdego z uczestników lub od opiekunów prawnych, w przypadku dzieci, uzyskano pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu. Uczestnicy w każdym momencie badania mogli się z niego wycofać z dowolnego powodu, bez wpływu na poziom ich opieki medycznej. W krajach, w których było to wymagane, protokół badania wysłano do lokalnych komisji etycznych i uzyskano ich akceptację.



Rycina 1. Diagram ruchu pacjentów

Wyniki

Populacja badana

Do badania włączono 2005 pacjentów. Rekrutacja odbywała się od sierpnia 2001 roku do marca 2004 roku, w 431 ośrodkach, w 16 krajach (ryc. 1). Spośród nich 1989 osób (99,2%) przyjęło przynajmniej jedną dawkę leku i zostało włączonych do populacji ITT. W populacji tej znalazło się 1192 dorosłych i 792 dzieci oraz pięcioro pacjentów, w przypadku których nie odnotowano wieku. Udział w badaniu przedwcześnie zakończyło 180 chorych (9,1%). Nie dostarczono danych dotyczących ukończenia badania przez jednego pacjenta. Ostatecznie po 6 miesiącach w badaniu pozostawało 1808 pacjentów (91,0% populacji ITT). Głównymi powodami przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu były: utrata kontaktu z chorym (3,8%), brak skuteczności działania leku (2,3%) oraz wystąpienie działań niepożądanych (1,7%).

Charakterystykę demograficzną badanej populacji przedstawiono w tabeli 1. Czterdzieści procent populacji ITT stanowiły dzieci (≤ 15 lat); stwierdzono nieznaczną nadreprezentację pacjentów płci męskiej (55%). Najczęściej występującym typem napadu były wtórnie uogólnione napady toniczno-kloniczne (26%), choć 29% grupy badanej zgłaszało występowanie mieszanych typów napadów. Napady skroniowe i pozaskroniowe były re-

Tabela 1. Podstawowe dane demograficzne i kliniczne cechy pacjentów w populacji chorych planowanych do leczenia (ITT, *intent-to-treat*)

	Wiek ≤ 15 lat (n = 792)	Wiek > 15 lat (n = 1192)
Wiek (lata)		
Średni ± SD	10,3 ± 2,7	33,9 ± 16,5
Mediana	10,2	28,6
Płeć		
Mężczyźni/kobiety (% kobiet)	432/360 (45,5%)	651/539 (45,3%)
Masa ciała [kg]		
Średnia ± SD	34,2 ± 12,8	66,3 ± 14,0
Rozpoznanie padaczki (mies.)		
Średnio ± SD	3,5 ± 13,5	10,3 ± 36,3
Mediana	0,8	1,3
Typ napadu		
Napady SP	202 (25,5%)	246 (20,6%)
Napady CP	194 (24,5%)	236 (19,8%)
Napady SGTC	193 (24,3%)	333 (27,9%)
Napady SP + CP	39 (4,9%)	41 (3,4%)
Napady SP + SGTC	86 (10,9%)	152 (12,8%)
Napady CP + SGTC	63 (8,0%)	150 (12,6%)
Napady SP + CP + SGTC	15 (1,9%)	34 (2,9%)
Nieokreślone	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Podejrzewana lokalizacja topograficzna		
Skroniowa	245 (31,0%)	510 (42,9%)
Pozaskroniowa	327 (41,3%)	405 (34,0%)
Skroniowa i pozaskroniowa	15 (1,9%)	9 (0,8%)
Nieokreślona	204 (25,8%)	266 (22,4%)
Brak danych	1	2
Etiologia zespołu padaczkowego		
Idiopatyczna	286 (36,1%)	350 (29,4%)
Objawowa	232 (29,3%)	505 (42,4%)
Kryptogenna	207 (26,1%)	210 (17,6%)
Nieokreślona	67 (8,8%)	126 (10,6%)
Brak danych	0	1

Dane przedstawiono dla dzieci i dorosłych. W 5 przypadkach z Polski nie odnotowano wieku pacjentów, przypadki te nie zostały włączone do żadnej z grup; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; SP (*simple partial*) — proste częściowe; CP (*complex partial*) — złożone częściowe; SGTC (*secondary generalized tonic-clonic*) — wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne

prezentowane w podobnym stopniu. Napady najczęściej były objawowe (37%).

Stosowanie leczenia

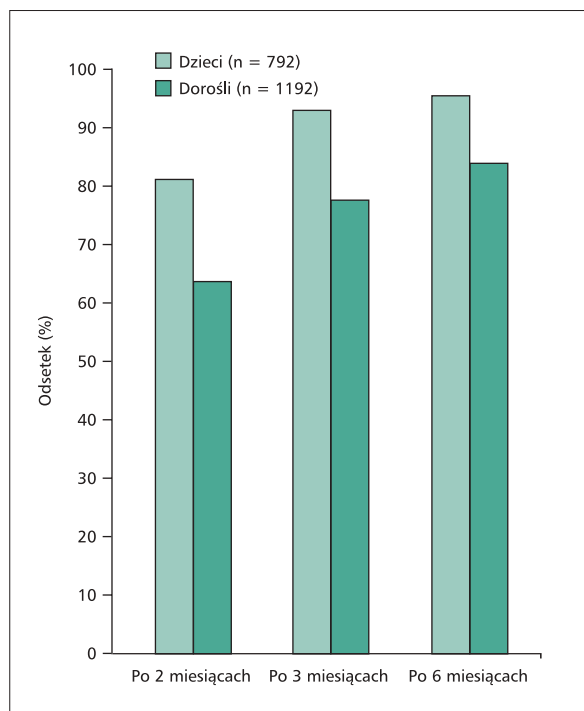
W populacji ITT średnia dzienna dawka walproinianu podczas 6 miesięcy leczenia wynosiła 683 mg (odchylenie standardowe [SD, *standard deviation*] 290 mg, mediana 597 mg, zakres 0–1995) u

dzieci (≤ 15 lat) i 987 mg (SD 403 mg, mediana 995 mg, zakres 14–3801 mg) u dorosłych (> 15 lat). Średnie dzienne dawki różniły się w zależności od typu napadów (tab. 2). Średni czas trwania terapii wynosił 193 dni (SD 46 dni, mediana 184 dni, zakres 1–393 dni) u dzieci (≤ 15 lat) i 200 dni (SD 75 dni, mediana 184 dni, zakres 1–477 dni) u dorosłych (> 15 lat).

Tabela 2. Odsetki remisji po 6 miesiącach w populacji planowanej do leczenia (ITT, *intent-to-treat*), w odniesieniu do podgrup napadów

Podgrupa	n	Średnia dawka dzienna [mg/dzień]	Odsetek remisji (%)
Typ napadu			
Napady SP	448	779	82,1 (78,6–85,7)
Napady CP	432	878	74,5 (70,4–78,7)
Napady SGTC	527	841	81,2 (77,9–84,6)
Napady SP + CP	80	885	66,3 (55,9–76,6)
Napady SP + SGTC	240	899	78,3 (73,1–83,6)
Napady CP + SGTC	213	991	69,0 (62,8–75,2)
Napady SP + CP + SGTC	49	1065	53,1 (39,1–67,0)
Lokalizacja napadu			
Skroniowa	758	928	70,7 (67,5–74,0)
Pozaskroniowa	732	813	77,9 (74,9–80,9)
Skroniowa i pozaskroniowa	24	823	66,7 (47,8–85,5)
Etiologia napadów			
Idiopatyczna	638	828	83,2 (80,3–86,1)
Objawowa	738	905	72,2 (69,0–75,5)
Kryptogenna	418	852	77,3 (73,3–81,3)
Nieokreślona	195	863	74,4 (68,2–80,5)

Dane są przedstawione w postaci procentowej z przedziałami ufności 95%; SP (*simple partial*) — proste częściowe; CP (*complex partial*) — złożone częściowe; SGTC (*secondary generalized tonic-clonic*) — wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne

**Rycina 2.** Odsetek chorych wolnych od napadów po 2, 3 i 6 miesiącach terapii w populacji pacjentów planowanych do leczenia (ITT, *intent-to-treat*); dane przedstawiono osobno dla dorosłych i dzieci jako odsetek pacjentów wolnych od napadów w momencie wizyty

Skuteczność

Głównym kryterium skuteczności był odsetek remisji po 6 miesiącach leczenia. Wynosił on 83,7% (95% CI: 81,1–86,3%) u dzieci i 72,7% (95% CI: 70,1–75,2%) u dorosłych. Odsetek remisji był istotnie wyższy u dzieci w porównaniu z dorosłymi ($p < 0,001$). Odsetek pacjentów wolnych od napadów zmieniał się w trakcie badania w ciągu 6 miesięcy obserwacji, zwiększając się konsekwentnie między kolejnymi wizytami kontrolnymi (ryc. 2). Odsetki remisji były podobne między grupami z różnymi typami napadów, chociaż stwierdzono tendencję do niższego odsetka u osób ze złożonymi napadami częściowymi niż u pacjentów z napadami prostymi częściowymi oraz u chorych z mieszanym typem napadów niż u osób z jednym lub pojedynczym typem napadu (tab. 2). Najwyższe odsetki remisji obserwowano u pacjentów z napadami pozaskroniowymi (tab. 2) lub idiopatycznymi (tab. 2), jednak dostrzeżone różnice zależne od typu napadów nie były istotne.

W przypadku wtórnych wyników skuteczności w całej populacji obserwowany odsetek retencji wynosił po 6 miesiącach 90%. Tak jak w przypadku odsetka remisji, odsetek retencji był wyższy wśród dzieci niż u dorosłych (tab. 3). Krótka ocena

Tabela 3. Miary skuteczności terapii pod koniec badania

Badany parametr	Grupa wiekowa			Wartość p
	≤ 15 lat (n = 792)	> 15 lat (n = 1192)	Łącznie (n = 1989*)	
Kontrola napadów				
Odsetek remisji (%)	83,7 (81,1–86,3)	72,7 (70,1–75,2)	77,0 (75,1–78,8)	< 0,001
Odsetek retencji (%)	92,0 (90,1–93,9)	88,7 (86,9–90,5)	90,0 (88,7–91,4)	0,02
Badanie neurologiczne	90,6% prawidłowe	85,4% prawidłowe	87,5% prawidłowe	0,001
CGI				
Brak danych	48	97	146	< 0,001
Poprawa				
Wyraźna	662 (89,0%)	908 (82,9%)	1572 (85,3%)	NS
Umiarkowana	65 (8,7%)	164 (15,0%)	229 (12,4%)	
Minimalna	8 (1,1%)	16 (1,5%)	26 (1,4%)	
Bez zmian lub pogorszenie	9 (1,2%)	7 (0,6%)	16 (0,9%)	
Działania niepożądane				
Brak	674 (90,6%)	981 (89,6%)	1658 (90,0%)	NS
Bez istotnego wpływu	62 (8,3%)	105 (9,6%)	168 (9,1%)	
Istotny wpływ	6 (0,8%)	6 (0,5%)	12 (0,7%)	
Przeważające nad korzyściami	2 (0,3%)	3 (0,3%)	5 (0,3%)	

Odsetki wyliczono w odniesieniu do całkowitej liczby pacjentów w każdej grupie, dla których dane były dostępne. Odsetki remisji i retencji podano z 95-procentowymi przedziałami ufności; *w przypadku 5 pacjentów z Polski nie zapisano wieku, z tego względu nie można ich było przypisać do żadnej grupy, ale włączono ich do populacji planowanej do leczenia (ITT); wartości prawdopodobieństwa wyliczono za pomocą testu χ^2 ; CGI (*clinical global impression*) — globalne wrażenie kliniczne; NS — nieistotne statystycznie

neurologiczna pod koniec badania miała prawidłowy wynik u 87,5% pacjentów.

Dane dotyczące wyników CGI także przedstawiono w tabeli 3. Po 6 miesiącach brakowało ich w przypadku 146 pacjentów (7,3%). W przypadku chorych, których wyniki skali CGI były dostępne, u 85,3% poprawę uznano za „wyraźną”. U 16 pacjentów nie stwierdzono zmiany stanu klinicznego lub zaobserwowano „pogorszenie” (0,9%). W 90% przypadków oceny CGI w odniesieniu do działań niepożądanych odnotowano „brak” (tab. 3).

Bezpieczeństwo

Łącznie odnotowano 349 działań niepożądanych, które wystąpiły u 245 pacjentów (tab. 4). Najczęściej zgłaszanymi objawami były przyrost masy ciała (uznawany przez badacza za istotny klinicznie) oraz łysienie, chociaż u ponad 3% pacjentów nie wystąpiły żadne niepożądane objawy. Większość działań niepożądanych (79,9%) uznano za związane z terapią, o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Leczenie przerwano z powodu tych działań u 34 osób, najczęściej z powodu łysienia (7 przypadków), wymiotów (5 przypadków) oraz nudności lub przyrostu masy ciała (3 przy-

padki). Poważne działania niepożądane wystąpiły u 15 chorych (0,8%), w 5 przypadkach nastąpiło pogorszenie przebiegu padaczki. Trzech pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia poważnych działań niepożądanych (zawał serca, ból głowy, niedokrwienie obwodowe).

Dyskusja

W opisywanym badaniu, przeprowadzonym z udziałem dużej populacji pacjentów z padaczką ogniskową, obserwowanych w warunkach naturalnych, wykazano, że walproinian sodu jest zarówno bezpieczny, jak i dobrze tolerowany w leczeniu tego rodzaju napadów padaczkowych u dorosłych i u dzieci. Celem leczenia jest uzyskanie ustąpienia napadów przy minimalnym oddziaływaniu na funkcjonowanie pacjentów. Odsetek remisji po 6 miesiącach terapii, główna zmienna oceniana w tym badaniu, uznaje się za najważniejszy parametr wyników leczenia w próbach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych [15]. Krótsze badania kliniczne, trwające zwykle 8–16 tygodni, nie wystarczają do prawidłowej oceny przeciwpadaczkowego działania leku [15]. Całościowy odsetek remisji wyniósł 84%

Tabela 4. Działania niepożądane w populacji planowanej do leczenia (ITT, *intent-to-treat*)

	Liczba działań niepożądanych	Liczba pacjentów	Liczba poważnych działań niepożądanych	Liczba pacjentów
Wszystkie działania niepożądane	349	245 (12,3%)	17	15 (0,8%)
Związane z leczeniem	279 (79,9%)	202 (10,2%)	7 (41,2%)	6 (0,3%)
Prowadzące do przerwania terapii	44 (12,6%)	34 (1,7%)	3 (17,6%)	3 (0,2%)
Ciężkość				
Łagodne	179 (51,3%)	136 (6,8%)	1 (5,9%)	1 (< 0,1%)
Umiarkowane	141 (40,4%)	107 (5,3%)	6 (35,3%)	5 (0,3%)
Ciężkie	18 (5,2%)	16 (0,8%)	10 (58,8%)	9 (0,5%)
Nie zgłoszono	11 (3,2%)	10 (0,5%)	–	–
Poszczególne działania niepożądane				
Zwiększenie masy ciała	53	51 (2,6%)	–	–
Łysienie	44	43 (2,2%)	–	–
Nudności	24	24 (1,2%)	–	–
Wymioty	21	21 (1,1%)	1	1 (< 0,1%)
Drżenie	20	20 (1,0%)	–	–
Senność	12	12 (0,6%)	–	–
Zawroty głowy	11	11 (0,6%)	–	–
Ból głowy	11	11 (0,6%)	1	1 (< 0,1%)

Odsetek działań niepożądanych i poważnych działań niepożądanych podano w odniesieniu do całkowitej liczby zdarzeń niepożądanych; odsetki pacjentów podano w odniesieniu do całkowitej populacji planowanej do leczenia (ITT) liczącej 1989 pacjentów; przedstawiono tylko te działania niepożądane, które wystąpiły u ponad 10 chorych (0,5%)

u dzieci i 73% u dorosłych. Te wartości są zbliżone do uzyskanych w populacjach dzieci i dorosłych w poprzednich badaniach obserwacyjnych przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii [9, 10] i raczej wyższe niż obserwowane w porównawczej randomizowanej próbie klinicznej przeprowadzonej z zastosowaniem walproinianu i okskarbazepiny, w której pełna remisja napadów wystąpiła odpowiednio u 53,8% i 56,6% pacjentów [6].

Zaobserwowano niewielką różnicę w wynikach leczenia, związaną z typem napadów, lokalizacją czy etiologią, chociaż odsetek remisji u pacjentów z prostymi napadami częściowymi i napadami toniczno-klonicznymi wtórnie uogólnionymi był wyższy niż odsetek remisji u pacjentów ze złożonymi napadami częściowymi. U chorych z mieszanym typem napadów remisja występowała rzadziej niż u pacjentów z jednym typem napadów. Większą skuteczność walproinianu w przypadku napadów toniczno-klonicznych wtórnie uogólnionych niż w przypadku napadów złożonych częściowych w przeszłości potwierdzono w wynikach randomizowanej próby klinicznej [5]. W dodatku uzyskanie kontroli napadów wymagało większej dawki kwasu walproinowego u pacjentów z napadami

częściowymi niż u chorych z napadami toniczno-klonicznymi [7].

Analogicznie, nieco wyższy odsetek remisji obserwowano u pacjentów z napadami pozaskroniowymi niż u chorych z napadami skroniowymi bądź o mieszanej lokalizacji, a także u osób z idiopatyczną padaczką o początku ogniskowym w porównaniu z chorymi z objawową padaczką ogniskową. Wyniki autorów sugerują, że pewne populacje mogą być szczególnie podatne na leczenie walproinianem.

Całkowite wysokie odsetki remisji obserwowane w tym badaniu po 6 miesiącach leczenia to kolejne potwierdzenie tezy, że walproinian można brać pod uwagę przy wyborze leku pierwszego rzutu w padaczkach związanych z konkretną lokalizacją. Taką samą skuteczność opisywano w wielu uogólnionych zaburzeniach padaczkowych, co sugeruje, że walproinian jest skutecznym lekiem w przypadku wszystkich rodzajów napadów [16]. Należy odnotować fakt, że w wielu krajach, w których prowadzono to badanie, nowsze leki przeciwpadaczkowe są mniej dostępne niż w Europie Zachodniej lub w Ameryce Północnej, gdzie niektóre z tych preparatów zaleca się w leczeniu nowo roz-

poznanej padaczki z napadami częściowymi [17]. Zastosowanie takich leków, jak lamotrygina, jest skutecznym i dobrze tolerowanym wyborem terapeutycznym u opisywanych pacjentów, co wykazano w niedawnym badaniu *Standard and New Antiepileptic Drugs Study*, przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii [18].

Odsetek chorych kontynuujących leczenie był w tym badaniu wysoki (90%) i odpowiadał danym pochodzącym z randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania walproinianu w padaczce o ogniskowym początku [7, 8]. Działania niepożądane występowały rzadko (rzadziej niż u 1 na 8 pacjentów), a ogólne bezpieczeństwo leczenia zostało wysoko ocenione przez badaczy posługujących się skalą CGI. Rodzaje obserwowanych działań niepożądanych są zgodne z opisanymi w randomizowanych badaniach klinicznych [16], nie stwierdzono natomiast żadnych niespodziewanych działań niepożądanych. Mniej niż 2% pacjentów przerwało badanie z powodu wystąpienia takich działań.

Badanie to umożliwiło także ocenę skuteczności leczenia u pacjentów o różnym pochodzeniu etnicznym. Ma to duże znaczenie z powodu istotnego zróżnicowania genetycznego enzymów zaangażowanych w metabolizm leków przeciwpadaczkowych, takich jak walproinian (cytochrom P450 i UDP-glukuronosyltransferaza). W poprzednich badaniach klinicznych, dotyczących zastosowania walproinianu jako leku przeciwpadaczkowego, ograniczono się do populacji europejskiej i północnoamerykańskiej. Mimo że autorzy nie porównywali odsetków remisji między poszczególnymi krajami biorącymi udział w tym badaniu, obserwowane wysokie odsetki retencji (ok. 90%) sugerują, że walproinian jest skuteczny i dobrze tolerowany we wszystkich grupach etnicznych.

Projekt tego badania i interpretacja danych mają kilka ograniczeń. Brak grupy porównawczej uniemożliwia precyzyjne określenie korzyści wiążącej się ze stosowaniem walproinianu w porównaniu z inną możliwą strategią terapeutyczną. Niewielka liczba wizyt kontrolnych (trzy) ograniczała możliwości dostosowywania dawki w przypadku nieodpowiedniej reakcji i zwiększała prawdopodobieństwo błędu anamnestycznego w zgłaszaniu działań niepożądanych. Tym niemniej ta częstość wizyt kontrolnych odpowiada standardowym warunkom opieki klinicznej. Co więcej, dane z badań niekontrolowanych mogą być mylące, ponieważ poprawa w zakresie częstości napadów może się wiązać ze spontanicznymi fluktuacjami częstości na-

padów i z wpływami psychogennymi. Ponieważ w tym badaniu nie mierzono stężenia walproinianu w surowicy, niemożliwe było upewnienie się, czy dawkowanie było właściwe.

Walproinian wyróżnia się swoim szerokim spektrum działania we wszystkich typach napadów i zespołów padaczkowych [16]. Dane uzyskane w powyższym badaniu, zaprojektowanym i prowadzonym w naturalnych warunkach standardowej opieki, potwierdzają skuteczność i dobrą tolerancję walproinianu sodu jako leku pierwszego rzutu w padaczkach o ogniskowym początku u dorosłych i u dzieci.

Podziękowania

Badanie było finansowane przez SanofiAventis — producenta walproinianu sodu.

PIŚMIENNICTWO

1. Moran N.F., Poole K., Bell G. i wsp. Epilepsy in the United Kingdom: seizure frequency and severity, anti-epileptic drug utilization and impact on life in 1652 people with epilepsy. *Seizure* 2004; 13: 425–433.
2. Semah F., Picot M.C., Derambure P. i wsp. The choice of antiepileptic drugs in newly diagnosed epilepsy: a national French survey. *Epileptic Disorders* 2004; 6: 255–265.
3. Legros B., Boon P., Dejonghe P. i wsp. Opinion of Belgian neurologists on antiepileptic drugs: Belgian study on epilepsy treatment (BESSET). *Acta Neurologica Scandinavica* 2007; 115: 97–103.
4. Sillanpää M. Carbamazepine. W: Shorvon S.D., Perucca E., Fish D., Dodson E. (red.). *The Treatment of epilepsy*. Wyd. 2. Blackwell Science Ltd., Oxford 2004: 345–357.
5. Beydoun A., Sackellares J.C., Shu V. Safety and efficacy of divalproex sodium monotherapy in partial epilepsy: a double-blind, concentration-response design clinical trial. *Depakote Monotherapy for Partial Seizures Study Group. Neurology* 1997; 48: 182–188.
6. Christie W., Kramer G., Vigonius U. i wsp. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Research* 1997; 26: 451–460.
7. Richens A., Davidson D.L., Cartledge N.E., Easter D.J. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. *Adult EPITEG Collaborative Group. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1994; 57: 682–687.
8. Verity C.M., Hosking G., Easter D.J. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy. *The Paediatric EPITEG Collaborative Group. Developmental Medicine and Child Neurology* 1995; 37: 97–108.
9. Heller A.J., Chesterman P., Elwes R.D. i wsp. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1995; 58: 44–50.
10. de Silva M., MacArdle B., McGowan M. i wsp. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet* 1996; 347: 709–713.
11. Reynolds E.H., Heller A.J., Chadwick D. Valproate versus carbamazepine for seizures. *The New England Journal of Medicine* 1993; 328: 207–208.
12. Czapinski P., Terczynski A. Open randomized comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 1996; 30: 419–426.
13. 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.
14. National Institute for Mental Health. *Clinical global impressions*. W: Guy W. (red.). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. National Institute for Mental Health, Rockville 1976: 218–222.

15. Shorvon S.D. The choice of drugs and approaches to drug treatment in partial epilepsy. W: Shorvon S.D., Perucca E., Fish D., Dodson E. (red.). Wyd. 2. Blackwell Science Ltd., Oxford 2004: 317–333.
16. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002; 16: 695–714.
17. French J.A., Kanner A.M., Bautista J. i wsp. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252–1260.
18. 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.