

Leczenie nowo zdiagnozowanej padaczki

Joanna Jędrzejczak

Klinika Neurologii i Epileptologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

STRESZCZENIE

Standardy medyczne stają się ogólnie przyjętą strategią praktyki lekarskiej. Mają one na celu pomoc w optymalizacji leczenia. Określają także minimum procesu diagnostyczno-terapeutycznego. Celem leczenia padaczki jest pomoc choremu w uzyskaniu zadawalającego dostosowania się do wymogów życia. W szczególności chodzi o ustąpienie bądź zmniejszenie częstości napadów, zmniejszenie ich ciężkości, zapobieganie nawrotom oraz uzyskanie dobrego efektu terapeutycznego przy jak najmniejszych objawach toksycznych.

Wybór leku przeciwpadaczkowego dla określonej postaci napadów padaczkowych nie jest łatwy. Nie ma bowiem dobrych badań porównawczych na temat stosowania określonych leków w różnych postaciach klinicznych napadów. Zatem porównanie toksyczności leków jest głównym czynnikiem wpływającym na wybór leku pierwszego rzutu. Napady padaczkowe u około 70–75% chorych są dobrze kontrolowane jednym lekiem. Pozostałe 20–25% chorych należy do grupy opornych na leczenie, to znaczy wymagają stosowania więcej niż jednego leku. W ciągu ostatnich kilku lat na rynek polski wprowadzono wiele nowych leków przeciwpadaczkowych. Idealny lek przeciwpadaczkowy powinien się cechować szerokim spektrum terapeutycznym, a z drugiej strony — być wolnym od działań niepożądanych i teratogennych, łatwym do monitorowania i niewchodzącym w interakcje z innymi lekami. Nowe leki nie spełniają wszystkich tych właściwości idealnego leku, nie mniej jednak ostatnie badania wykazują pewną ich przewagę w stosunku do leków starszej generacji. Coraz większego znaczenia nabiera leczenie oparte na dowodach. Przedstawiony raport Amerykańskiej Akademii Neurologii

wychodzi naprzeciw wielu zasadniczym pytaniom: jaki lek należy włączyć w nowo rozpoznanej padaczce, a jaki wybrać w leczeniu padaczek lekoopornych?

Omówiono siedem nowych leków przeciwpadaczkowych, które znalazły zastosowanie w leczeniu nowo rozpoznanej padaczki z napadami częściowymi lub uogólnionymi.

Słowa kluczowe: nowo rozpoznana padaczka, leki przeciwpadaczkowe, postępowanie

Przystępując do leczenia padaczki, należy pamiętać o zasadniczej i nadrzędnej zasadzie lekarskiej — indywidualnym traktowaniu każdego chorego. Standardy mogą być jedynie ogólnymi wskazaniami, ale nie zestawem obowiązkowych, sztywnych reguł. W Polsce, w 2000 roku, Komisja Polskiego Towarzystwa Epileptologii opracowała i opublikowała w kwartalniku „Epileptologia” Standardy Diagnostyki i Leczenia Chorych z Padaczką w Polsce [1].

Zasadnicza poprawa standardu i jakości życia chorych na padaczkę łączy się z odczuwalnym przez pacjenta zmniejszeniem liczby napadów. Jednocześnie wiadomo, że osoby z padaczką w swoim codziennym otoczeniu borykają się z ogromem różnorodnych obiektywnych i subiektywnych problemów wynikających z ich choroby. Stanowisko klinicystów zajmujących się padaczką powinno się więc w równie poważnym stopniu koncentrować na zmniejszeniu liczby napadów, jak i na poprawie funkcjonowania psychospołecznego chorych na padaczkę. Coraz częściej podnosi się kwestie konieczności wzmocnienia poczucia niezależ-

Adres do korespondencji: dr hab. med. Joanna Jędrzejczak
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP
SPSK im. prof. W. Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel. 0 22 629 43 49
Polski Przegląd Neurologiczny 2005, tom 1, 2, 65–70
Wydawca: Wydawnictwo Via Medica

ności i samodzielności osób cierpiących na padaczkę w pokonywaniu rozmaitych psychosocjalnych barier i przesądów.

Wybór leku przeciwpadaczkowego dla określonej postaci napadów padaczkowych nie jest łatwy. Nie ma bowiem dobrych badań porównawczych, które dotyczą tego zagadnienia. Czynnikiem wpływającym na wybór leku pierwszego rzutu jest najczęściej stopień jego toksyczności, wynikający z badań porównawczych.

Podstawowe znaczenie w ukierunkowaniu leczenia ma jednak ustalenie rozpoznania typu napadu lub zespołu padaczkowego. W tym zakresie najważniejszą rolę odgrywa dokładny wywiad od chorego i naocznych świadków. Ustalenie wszystkich zachowań, odczuć pacjenta przed, w trakcie i po napadzie pozwala w wielu przypadkach na rozpoznanie rodzaju napadu padaczkowego i ewentualne ustalenie jego etiologii. Potwierdzenie rozpoznania wymaga badań pomocniczych, spośród których cenne narzędzie diagnostyczne stanowi przede wszystkim elektroencefalografia, a zwłaszcza nowoczesne techniki długotrwałego monitorowania. Kliniczny obraz napadu może być wynikiem szerszenia się wyładowań na struktury odległe od ogniska padaczkorodnego. Jeśli skuteczność danego leku byłaby związana z topografią okolicy padaczkorodnej, klasyfikacja lokalizacyjna napadów częściowych mogłaby mieć zastosowanie w postępowaniu farmakologicznym. Niestety nie ma takich danych. Ostatnie badania sugerują, że w padaczkach kryptogennych i objawowych lokalizacja strefy padaczkorodnej nie jest głównym czynnikiem wpływającym na rokowanie [2], jednak w badaniach Bazila i wsp. [3] wykazano, że niektóre subpopulacje pacjentów z lokalizacyjnie zdefiniowanym ogniskiem mogą charakteryzować się lepszą odpowiedzią na dany lek. Stosując levetiracetam w grupie pacjentów z napadami skroniowymi, uzyskano lepszą kontrolę napadów niż w grupie chorych z napadami czółowymi. Wymaga to dalszego potwierdzenia w dużych populacjach. Badania te dobrze ilustrują kierunek poszukiwań i są próbą tworzenia zasad czy kryteriów wyboru leku.

Z wielu prac wynika, że stosowane leki przeciwpadaczkowe są równie skuteczne w napadach częściowych prostych i wtórnie uogólnionych, niezależnie od typu wrażliwości zespołu padaczkowego. Pozorny brak różnic w zakresie skuteczności różnych leków może świadczyć o braku możliwości wychycenia tych różnic w kontrolowanych badaniach klinicznych.

Jest oczywiste, że na wybór leku ma wpływ znacznie więcej czynników niż tylko dane z prób klinicznych, zwłaszcza że żadne kontrolowane badania nie wykazały zdecydowanie, jaki rodzaj leku jest najlepszy w leczeniu padaczek. Decydując się na dany lek, bierze się pod uwagę charakterystykę pacjenta, jego oczekiwania, wiek, aktywność życiową oraz współistnienie innych chorób. Istotne są też: charakterystyka farmakologiczna leku, mechanizm jego działania, skuteczność i tolerancja, łatwość stosowania i wreszcie koszt.

Istniejące już od dłuższego czasu zmodyfikowane formy znanych, podstawowych leków, a mianowicie preparaty o powolnym wchłanianiu, jak na przykład sole kwasu walproinowego — VPA (*Depakine-chrono*, *Orfiril-retard*), karbamazepina — CBZ (*Neurotop retard*, *Tegretol CR*, *Timonil retard*, *Amizepin prolongatum*) oraz leki o opóźnionym wchłanianiu — VPA (*Convulex caps*), pozwalają na podawanie ich 2 razy na dobę, co zwiększa zgodność zaleceń lekarza z faktycznym przyjmowaniem leku, a tym samym poprawia jego skuteczność. Ponadto, podawanie leku 2 razy na dobę zmniejsza ilość działań niepożądanych.

Ogromnym postępowaniem było wprowadzenie oceny stężenia leku w surowicy krwi. Badania wykazały, że 50% osób ze słabo kontrolowanymi napadami stężenie leku w surowicy nie osiąga wartości terapeutycznej, co może oznaczać, że pacjenci nie zażywają leków zgodnie z zaleceniami lekarza. Uzasadnienie i wartość monitorowania leczenia padaczki wynika z ogromnej zmienności farmakokinetyki leków przeciwpadaczkowych. Kliniczny efekt działania leku bardziej koreluje z jego stężeniem w surowicy krwi niż z dzienną dawką leku. Istnieje kilka pojęć o znaczeniu praktycznym dotyczących farmakokinetyki leków przeciwpadaczkowych, które mogą być użyteczne we właściwym leczeniu padaczki.

Jednym z takich pojęć jest **zakres poziomu terapeutycznego**. Jest to pojęcie statystyczne, które określa górną i dolną granicę stężenia dla danego leku niezbędną dla skutecznego, optymalnego leczenia statystycznej większości chorych. Stężenia poniżej dolnej granicy zwykle nie kontrolują napadów padaczkowych. Jednak u niektórych pacjentów, szczególnie u tych, którzy rozpoczynają leczenie, niższe stężenia mogą się okazać skuteczne. Przekroczenie górnej granicy stężenia terapeutycznego może spowodować wystąpienie objawów toksycznych.

Kolejnym pojęciem jest **okres półtrwania leku**. Określa ono, w jakim czasie po zażyciu leku jego stężenie maleje do połowy swojej najwyższej wartości. Okres półtrwania leku decyduje więc o częstotliwości jego podawania.

Bardzo ważnym pojęciem jest **stałe stężenie leku w surowicy krwi**. Nie można bowiem określać skuteczności danego leku przed osiągnięciem jego stałego stężenia w surowicy. Uważa się, że stałe stężenie lek osiąga dopiero po czasie równym pięciu okresom półtrwania leku. **Czas pojawienia się maksymalnego stężenia leku** pozwala ocenić skuteczność stosowanej dawki i czas, w którym mogą się pojawić objawy toksyczne. Znajomość tego parametru pozwala na lepsze kontrolowanie napadów z tendencją do występowania o stałej porze, poprzez podanie leku tak, aby jego maksymalne stężenie przypadało na ten okres.

U około 70–75% chorych napady padaczkowe są dobrze kontrolowane jednym lekiem. Pozostałe 20–25% chorych należy do grupy opornych na leczenie, to znaczy wymagają stosowania więcej niż jednego leku. Przyjmując 1-procentowy wskaźnik rozpowszechnienia padaczki, liczba chorych, którzy mogą być traktowani jako oporni na leczenie, wynosi w Polsce 100 000–120 000.

Należy podkreślić, że istnieje grupa chorych z rzekomą opornością na leki. Są to chorzy z napadami rzekomopadaczkowymi, traktowani i leczeni jak chorzy na padaczkę, chorzy nieprzestrzegający zaleceń lekarza i wreszcie pacjenci, którzy przyjmują leki nieodpowiednie do postaci napadów lub stosowane dawki leku właściwego są zbyt małe.

Pojawienie się w ostatnich latach na rynku farmaceutycznym serii nowych leków przeciwpadaczkowych (lpp) [**wigabatryna (VGB)**, **lamotrygina (LTG)**, **felbamat (FBM)**, **okskarbazepina (OCBZ)**, **topiramamat (TPM)**, **gabapentyna (GBP)**, **tiagabina (TGB)** i **levetiracetam (LEV)**] stworzyło epileptologom wspaniałe pole do działania terapeutycznego. W obecnej fazie nowy lek jest dodawany na ogół do leku podstawowego w celu tworzenia bardziej racjonalnej politerapii. Taka koncepcja jest oparta na teoretycznej możliwości uzyskania lepszej kontroli napadów poprzez kombinację dwóch lub więcej leków, bez nasilenia objawów toksycznych, które często występowały przy łączeniu leków starszej generacji. Nowe leki są wyzwaniem dla lekarzy i nadzieją dla chorych na padaczkę. Uważa się, że cechuje je większa swoistość mechanizmu działania, bardziej racjonalny wzór chemiczny i słabsze działania niepożądane. Nowa generacja leków przeciwpadaczkowych

oparta jest na biochemicznej koncepcji zaburzonej równowagi między neurotransmiterami pobudzającymi (kwas glutaminowy) i hamującymi (GABA) w obszarze padaczkorodnym.

Część z wymienionych wyżej leków jest już zarejestrowana do stosowania w monoterapii. Jakkolwiek nowe leki nie spełniają wszystkich właściwości idealnego leku, ostatnie badania wykazują jednak pewną ich przewagę nad lekami starszej generacji. Leki nowej generacji wykazują pewne cechy, które mogą być pomocne w leczeniu niektórych grup pacjentów; na przykład u osób starszych i/lub z zaburzeniami psychicznymi, szczególnie ze względu na brak interakcji z innymi lekami oraz fakt, że nie wpływają one na nastrój i funkcje poznawcze.

Skuteczność leczenia, jak już wspomniano, zależy od klinicznej postaci padaczki, częstości i ciężkości napadów, rozległości współistniejących uszkodzeń mózgu, wieku chorego i czasu trwania padaczki. Aby osiągnąć sukces terapeutyczny, trzeba przyjąć pewne reguły postępowania:

- generalną zasadą powinno być rozpoczęcie leczenia od podawania jednego leku w małych dawkach i stopniowe ich zwiększanie; celem jest osiągnięcie kontroli częstości napadów przy stosowaniu jak najmniejszej dawki leku, który powinien być dostosowany do danego typu napadu;
- jeśli za pomocą jednego leku nie osiąga się wystarczającej kontroli napadów, stopniowo wprowadza się drugi lek; pierwszy lek można zacząć stopniowo wycofywać dopiero wtedy, gdy drugi lek jest już podawany w pełnej dawce;
- lek należy podawać w określonej liczbie dawek dziennych i o stałych, ustalonych porach;
- pacjenci powinni mieć świadomość, że są aktywną stroną w procesie leczenia, wiedzieć, dlaczego przyjmują dany lek, czego mogą oczekiwać po leczeniu i o jakich objawach niepożądanych powinni powiedzieć lekarzowi.

Przy rozpoczynaniu terapii powinno się unikać stosowania leków o działaniu sedatywnym, takich jak fenobarbital (PB), primidon (PRM) czy benzodiazepiny. Fenytoinę (DPH) trzeba stosować bardzo ostrożnie, ze względu na jej specyficzny, nieliniowy metabolizm i częste objawy toksyczne. Dlatego wymagane jest monitorowanie jej stężenia we krwi pacjenta, co jest kosztowne i niestety nie zawsze możliwe. Jest więc zrozumiałe, że w większości przypadków lekarz wybiera między karbamazepiną, okskarbazepiną oraz kwasem walproinowym i jego solami.

W przypadku występowania jako pierwszych nocnych, uogólnionych napadów toniczno-klonicz-

nych należy podawać leki o szerszym spektrum działania i jednoczesnym braku przeciwwskazań do stosowania w jakimkolwiek typie napadu. Należy pamiętać, że lek niedostosowany do typu napadu nie tylko nie przynosi spodziewanej poprawy, ale może spowodować pogorszenie [4].

Grupą wymagającą szczególnej uwagi i indywidualnego podejścia są kobiety z padaczką. Na decyzję o wyborze leczenia ma jego wpływ na skuteczność hormonalnej antykoncepcji oraz hormonalnej terapii zastępczej. Szczególnego znaczenia nabiera wpływ leków przeciwpadaczkowych na funkcje reprodukcyjne, powikłania ciąży i ryzyko teratogenności. U młodych kobiet z padaczką należy zwrócić uwagę na zwiększony odsetek niepowodzeń antykoncepcji hormonalnej w przypadku stosowania leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy wątrobowe. Szczególnie dotyczy to stosowania fenobarbitalu, fenytoiny oraz karbamazepiny, etosuksymidu (ESM). Niepowodzenia w antykoncepcji u kobiet przyjmujących jednocześnie doustne środki antykoncepcyjne i leki przeciwpadaczkowe indukujące aktywność enzymów wątrobowych przekraczają 6% [5]. Lekami, które nie przyczyniają się do niepowodzeń w antykoncepcji bądź wyraźnie zmniejszają ryzyko takich niepowodzeń, są preparaty kwasu walproinowego, okskarbazepina oraz leki trzeciej generacji: wigabatryna, lamotrygina, felbamat, topiram, tiagabina, gabapentyna i levetiracetam. Nowe leki (GBP, LTG, LEV) wykazują brak wpływu na egzogenne hormony steroidowe lub wpływ ten jest niewielki (FBM, OCBZ, TPM) w porównaniu z lekami starszymi, indukującymi cytochrom P450. Mimo że badania teratogenności u zwierząt wskazują na względnie korzystne działanie tych leków, jest jednak zbyt wcześnie, by mówić o ich bezpiecznym stosowaniu u kobiet w ciąży. Z analizy wyników Ogólnopolskiego Centrum Padaczki dla Kobiet w Cięży wynika, że w Polsce w latach 2003–2004 leki nowej generacji otrzymywało 42% kobiet w ciąży, przy czym monoterapia stosowana była tylko u 61% pacjentek.

Okskarbazepina i lamotrygina wykazują wiele pozytywnych cech farmakokinetycznych, które przemawiają za ich stosowaniem jako leku pierwszego wyboru u kobiet w wieku rozrodczym. Duże znaczenie ma niski stopień łączenia się ich z białkami, gdyż pozwala na utrzymanie stałej, aktywnej formy leku mimo ewentualnych zmian w stężeniu białek we krwi. Mają one również korzystny metabolizm, który nie stymuluje tworzenia wolnych rodników, wpływając pozytywnie na przebieg ciąży.

Przy dużym obecnie wyborze leków przeciwpadaczkowych i możliwości ich łączenia, konieczna jest analiza przebiegu bardzo dużej liczby ciąż, aby można było ocenić poziom bezpieczeństwa każdego z tych połączeń. Tylko dokładne raporty dotyczące oceny noworodków pozwolą na stwierdzenie, czy nowe leki przeciwpadaczkowe mogą być bezpiecznie stosowane u kobiet w ciąży.

Zadaniem podstawowym jest optymalizacja leczenia, z preferowaniem monoterapii i stosowania mniejszych dawek terapeutycznych, kontrolujących napady oraz nowoczesnych form leków — *retard* i *chrono*. Wielu autorów porusza problem zwiększonego ryzyka uszkodzenia płodu w wyniku politerapii. Jest to związane z liczbą leków, ich specyfiką i dawką. Ryzyko wystąpienia wad płodu zwiększa się wraz ze wzrostem liczby przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych; 2-krotnie u kobiet stosujących dwa leki, do blisko 10-krotnie u kobiet przyjmujących cztery leki przeciwpadaczkowe [6]. Zwiększone ryzyko działania teratogenego wynika najprawdopodobniej z interakcji metabolitów tych leków.

Planując leczenie lekami przeciwpadaczkowymi u osób starszych, należy wziąć pod uwagę następujące odrębności związane z wiekiem:

- współistnienie innych chorób;
- częstą polipragmazję prowadzącą do interakcji;
- zmiany fizjologiczne, które mogą zaburzać absorpcję leku;
- zmiany w połączeniach z białkami;
- metabolizm oraz wydalanie leku ze względu na złożoną i specyficzną farmakokinetykę;
- często konieczność politerapii.

Ponadto, stosowanie nowych leków u pacjentów w starszym wieku jest jednym z trudniejszych zadań farmakologii klinicznej. Pacjenci ci są szczególnie narażeni na działania niepożądane, związane zwłaszcza z ośrodkowym układem nerwowym. Wieloczynnikowe obniżenie funkcji umysłowych może nasilać dodatkowe stosowanie leków. Pogarszające się pamięć i funkcje intelektualne mogą ponadto negatywnie wpływać na zgodność przyjmowania leku z zaleceniami.

Mimo że nowe leki przeciwpadaczkowe z reguły są zarezerwowane do stosowania w terapii dodanej, to niektóre z nich oferują teoretyczną przewagę w stosunku do leków starszej generacji, składając do ich podawania chorym w podeszłym wieku. Lek właściwy do stosowania w wieku starszym powinien charakteryzować się dobrą skutecznością, ale przede wszystkim — odpowiednim profilem farmakokinetycznym; długim okresem półtrwania,

pozwalającym na 2-krotne podawanie w ciągu dnia, brakiem lub minimalnymi interakcjami oraz niewielkimi działaniami niepożądanymi. Jednak na obecnym etapie wiedzy dane dotyczące stosowania nowej generacji leków przeciwpadaczkowych w niedawno zdiagnozowanej padaczce u osób starszych są jeszcze bardzo skromne.

Przy wyborze preparatu lekarz musi rozważyć ewentualne ryzyko stosowania leku indywidualnie u każdego pacjenta. Z kolei pacjent musi uzyskać od lekarza informację o naturze działań niepożądanych i mieć możliwość zawiadomienia o nich lekarza prowadzącego. Należy pamiętać, że efekty toksyczne mogą nie być związane z wysokim stężeniem leku w surowicy oraz że występujące rzadko reakcje idiosynkrazji mogą być groźne dla życia chorego. Rutynowe badania parametrów funkcji wątroby wykazały podwyższone wartości enzymów wątrobowych u 5–15% pacjentów leczonych karbamazepiną. Niska liczba leukocytów, nawet rzędu $2 \times 10^9/l$, nie ma zwykle klinicznego znaczenia. Zmiany w obrazie krwi występują u 10% pacjentów leczonych karbamazepiną oraz fenytoiną i są zwykle przejściowe. Nie wskazują one na zagrożenie wystąpienia anemii aplastycznej lub agranulocytozy. Podobnie liczba płytek krwi poniżej $100\ 000/cm^3$ nie musi być wskaźnikiem rozwoju trombocytopenii wymagającej interwencji hematologicznej. Muszą być jednak przeprowadzane kontrolne badania oraz obserwacja pod kątem występowania ewentualnych objawów klinicznych. Zawsze należy pamiętać o bezwzględnej liczbie granulocytów wielojądrazastych, których liczba nie powinna być mniejsza niż $2500/cm^3$. Niektóre grupy pacjentów są bardziej narażone na występowanie działań niepożądanych, ze względu na niewystarczający metabolizm, względnie — niedojrzałość lub starzenie się szlaków metabolicznych. Należą do nich noworodki i osoby w starszym wieku, a także kobiety w ciąży, z powodu zwiększonego metabolizmu wątroby. Tak więc badanie stężenia leku we krwi, przede wszystkim kontrola morfologii i parametrów biochemicznych, należą do podstawowych zadań przy prowadzeniu chorych na padaczkę.

Historia wprowadzenia felbamaty jest dobrą lekcją, ukazującą niebezpieczeństwa, na jakie mogą być narażeni chorzy, lekarze i sam producent leku. Wynika z niej, jak ważna jest znajomość farmakokinetyki, interakcji lekowych, wskazań i działań kontrolnych. Felbamat, wprowadzony na rynek w Ameryce Północnej w 1993 roku, był pierwszym nowym lekiem przeciwpadaczkowym od 15 lat. Jednakże po roku ogromnego sukcesu praktycznie

został wycofany z rynku z powodu groźnych objawów toksycznych; anemii aplastycznej i niewydolności wątroby.

Około 50% pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką po włączeniu pierwszego leku przeciwpadaczkowego jest wolnych od napadów. Jak wynika z wielu badań kontrolowanych, tolerancja leku jest istotnym czynnikiem w ocenie jego skuteczności.

W opublikowanej w 2005 roku pracy Mohanraj i Brodie [7] podają wyniki badań, przeprowadzonych u 780 dorosłych z nowo zdiagnozowaną padaczką. Karbamazepinę otrzymywało 312, VPA — 315 i LTG — 249 pacjentów. W przypadku napadów ogniskowych więcej pacjentów wolnych od napadów było w grupie leczonych LTG (63%) niż CBZ (45%, $p = 0,006$) lub VPA (42%, $p = 0,006$). W przypadku padaczki idiopatycznej większą kontrolę napadów uzyskali pacjenci otrzymujący VPA (68%) niż CBZ (31%) lub LTG (45%). Jednak w przypadku padaczki mioklonicznej okresu dojrzenia pacjenci otrzymujący VPA odpowiedzieli lepszą kontrolą napadów (75%) w porównaniu do przyjmujących LTG (39%, $p = 0,014$). Co warto podkreślić, pełną kontrolę napadów uzyskano przy stosowaniu średnich dziennych dawek leku (średnio CBZ — 400 mg, VPA — 1000 mg, LTG — 150 mg). Biorąc pod uwagę inny parametr skuteczności leku, czyli czas do wystąpienia pierwszego napadu, nie różnił się on w przypadku stosowania tych trzech leków, jeśli każdy z nich był podany jako pierwszy lek. Działania niepożądane prowadzące do odstawienia leku częściej występowały przy stosowaniu CBZ (16%) niż VPA (7%, $p = 0,03$) lub LTG (7%, $p = 0,018$) [7].

Przykładem wyboru leku przeciwpadaczkowego, w zależności od rodzaju zespołu padaczkowego oraz płci, są ustalenia francuskich epileptologów. Kwas walproinowy i lamotrygina są lekami z wyboru w przypadku padaczek uogólnionych i niezdiagnozowanych. Lamotrygina jest często podawana jako lek kobietom w wieku rozrodczym. Lekami pierwszego wyboru w padaczce częściowej są karbamazepina (szczególnie dla mężczyzn), lamotrygina (dla kobiet) i gabapentyna (u osób starszych) [8].

Coraz większego znaczenia nabiera leczenie oparte na dowodach. Przedstawiony poniżej raport Amerykańskiej Akademii Neurologii wychodzi naprzeciw zasadniczym pytaniom: jaki lek należy włączyć w nowo zdiagnozowanej padaczce, a jaki wybrać w leczeniu padaczek lekoopornych? Autorzy poddali ocenie siedem nowych leków przeciw-

padaczkowych, które znalazły zastosowanie w leczeniu nowo zdiagnozowanej padaczki z napadami częściowymi lub uogólnionymi [9].

Podjęto próbę odpowiedzi na pytanie: jaka jest skuteczność i tolerancja nowych leków przeciwpadaczkowych w porównaniu z lekami konwencjonalnymi w nowo zdiagnozowanej padaczce? Na podstawie zaledwie jednego badania dotyczącego gabapentyny, dwóch badań dotyczących topiramatu, trzech — lamotryginy i czterech — okskarbazepiny stwierdzono, że nowe leki przeciwpadaczkowe wykazują podobną skuteczność jak leki konwencjonalne, lecz są znacznie lepiej tolerowane. Znajduje to potwierdzenie również w licznych, przeprowadzonych również w Polsce, badaniach otwartych o może mniejszej wartości rejestracyjnej, ale na pewno znacznej wartości klinicznej. Potwierdzono zasadność stosowania OCBZ w monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki z napadami częściowymi [10], LTG — w monoterapii napadów częściowych i uogólnionych [11], TPM — w monoterapii padaczek częściowych [12, 13]. Mniej jest dowodów na skuteczność nowych leków przeciwpadaczkowych w nowo diagnozowanej padaczce z napadami pierwotnie uogólnionymi. Dostępne jest jedynie badanie analizujące zastosowanie LTG w nowo diagnozowanej padaczce z napadami nieświadomości. Nie istnieją jak do tej pory badania oparte na dowodach potwierdzające skuteczność innych nowych lpp w nowo diagnozowanej padaczce z napadami pierwotnie uogólnionymi.

Raport nie zawiera odniesienia do zastosowania nowych leków w zespołach padaczkowych wieku dziecięcego i młodzieńczego. Około 75% padaczek rozpoczyna się w tym okresie, a znaczne różnice w zakresie farmakokinetyki leków, rodzajów działań niepożądanych oraz specyfiki zespołów padaczkowych wieku dziecięcego wymagają prawdopodobnie przygotowania odrębnych rekomendacji.

W wielu krajach europejskich, także i w Polsce, wiagabryna ma wysoką pozycję w leczeniu lekoopornych padaczek częściowych, a jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu napadów zgięciowych.

Mimo prób tworzenia różnego rodzaju algorytmów leczenia padaczki, obecnie nie jest jednoznacznie określona kolejność stosowania czy też dodawania leków przeciwpadaczkowych. Dlatego też nadal istnieje konieczność ustalenia konkretnych wskazań do stosowania danego leku. Konieczne są także badania nowych leków do stosowania w monoterapii w nowo zdiagnozowanej padaczce u dzieci i dorosłych oraz badania porównujące nowe leki przeciwpadaczkowe między sobą i w relacji do preparatów starszej generacji.

PIŚMIENNICTWO:

1. Standardy diagnostyki i leczenia chorych z padaczką w Polsce. Raport Komisji Polskiego Towarzystwa Epileptologii. *Epileptologia* 2002; 10: 109–130.
2. Semah F., Picot M.C., Adam C. i wsp. Is the underlying causa of epilepsy a major prognostic factor recurrence? *Neurology* 1998; 51 (5): 1256–1262.
3. Bazil C.W., Rose A., Resor S. i wsp. Levetiracetam may be more effective for late-onset partial epilepsy. *Arch. Neurol.* 2002; 59 (12): 1905–1908.
4. Jędrzejczak J., Zwoliński P. Nowe leki przeciwpadaczkowe. Fundacja Epileptologii, Warszawa 2000.
5. Liporace J.D. Women's issues in epilepsy. *Postgraduate Medicine* 1997; 1: 123–135.
6. Nakane Y., Okuma T., Takahashi R. i wsp. Multi-institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs: a report of a collaborative study in Japan. *Epilepsia* 1980; 21: 663–680.
7. Mohanraj R., Brodie M.J. Pharmacological outcomes in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005; 6 (3): 382–387.
8. Semah F., Picot M.C., Derambure P. i wsp. The choice of antiepileptic drugs in newly diagnosed epilepsy: a national French survey. *Epileptic Disord.* 2004; 6 (4): 255–265.
9. French J.A., Kanner A.M., Bautista J. i wsp. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 1252–1260.
10. Mazurkiewicz-Beldzińska M., Matheisel A., Mańkowska B. Oxcarbazepine monotherapy in childhood epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43 (supl. 8): 184.
11. Mazurkiewicz-Beldzińska M., Matheisel A., Wendorff J., Ircha G. Factors influencing successful topiramate monotherapy in childhood epilepsy. *Brain and Development* 2002; 24 (6): 630.
12. Emich-Widera E., Marszał E., Wendorff J. i wsp. Międzyośrodkowe badania nad oceną skuteczności lamotryginy w padaczce wieku rozwojowego. *Epileptologia* 1998; 6 (supl. 1): 15–21.
13. Wendorff J., Nadolski M., Pórola P. i wsp. Alternative monotherapy in girls with epilepsy—preliminary study. *Arch. Perinat Med.* 2003; 9 (3): 19–22.