

Magdalena BOSAK

## Czy wyniki nowych badań wpłyną na miejsce walproinianów w terapii padaczki?

Do results of the recent clinical trials change the place of valproate in treatment of epilepsy?

Katedra i Klinika Neurologii,  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Kraków  
Kierownik Kliniki :  
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Szczudlik

### Dodatkowe słowa kluczowe:

walproinian  
padaczka  
leczenie  
napady uogólnione  
napady ogniskowe

### Additional key words:

valproate  
epilepsy  
treatment  
generalized seizures  
focal seizures

**Walproinian jest obecnie jednym z najczęściej stosowanych leków przeciwpadaczkowych o szerokim spektrum działania i stosunkowo dobrej tolerancji. Wyniki dwóch ostatnio przeprowadzonych badań (SANAD, VIPe) wskazują, że powinien on nadal pozostać lekiem pierwszego rzutu u większości pacjentów z napadami pierwotnie uogólnionymi, jak też, ze względu na wysoką skuteczność, należy rozważyć stosowanie go jako leku pierwszego rzutu u pacjentów z napadami o ogniskowym początku.**

Padaczka jest jedną z najczęstszych poważnych chorób neurologicznych. Zachorowalność wynosi 30-50 na 100 000 na rok, chorobowość 6-8 na 1000, około 3% populacji ogólnej będzie chorowało na padaczkę w jakimś okresie życia [11, 12]. Padaczka nie jest jednolitą jednostką chorobową, lecz grupą heterogennych schorzeń, spowodowanych przez wiele przyczyn – od zaburzeń genetycznych po nabyte uszkodzenia mózgu. Również przebieg padaczki jest zmienny. Leczenie nefarmakologiczne (zabiegi operacyjne, stymulacja nerwu błędnego, dieta ketogenna) może być stosowane tylko w wybranych grupach pacjentów [26]. W rzadkich przypadkach unikanie czynników prowokujących napady padaczkowe może być wystarczającą terapią [16]. Terapia lekami przeciwpadaczkowymi pozostaje nadal złym standardem w leczeniu padaczki. Celem leczenia przeciwpadaczkowego jest osiągnięcie całkowitej remisji napadów bez występowania objawów niepożądanych oraz poprawa jakości życia. Właściwa terapia lekami przeciwpadaczkowymi powoduje ustąpienie napadów u prawie 70% pacjentów, u pozostałych 30% napady padaczkowe pozostają lekooporne [14]. U większości pacjentów remisję napadów padaczkowych udaje się uzyskać po zastosowaniu monoterapii [4]. Monoterapia jest obecnie najlepszą opcją farmakoterapii padaczki i jest obowiązkowa przy rozpoczęciu leczenia [2]. Czynniki warunkujące wybór leków przeciwpadaczkowych to przede wszystkim ich skuteczność, następnie tolerancja, profil farmakokinetyczny i łatwość stosowania. Należy wprowadzić lek przeciwpadaczkowy odpowiedni dla typu napadów czy rodzaju zespołu padaczkowego, obciążony niewielkim ryzykiem wystąpienia objawów ubocznych, stosując odpowiednią dawkę, powoli

**Valproate is one of the most extensively used antiepileptic drugs with a broad spectrum of efficacy and a relatively good tolerance. Results of two recently performed clinical trials (SANAD, VIP-e) indicate that valproate should remain first-line treatment in most patients with generalized seizures, and for its high efficacy valproate should be also considered as first-line therapy in patients with focal onset seizures.**

zwiększając, aż do uzyskania efektu klinicznego [15]. Większość pacjentów stosunkowo szybko osiąga remisję napadów padaczkowych po wprowadzeniu niewielkich dawek leków przeciwpadaczkowych [1].

Do początku lat 90-tych dostępnych było sześć leków przeciwpadaczkowych: karbamazepina, etosuksymid, fenobarbital, fenytoina, primidon oraz kwas walproinowy. W ciągu ostatnich kilkunastu lat zarejestrowano wiele nowych cząsteczek (wigabatrynę, gabapentynę, lamotryginę, topiramę, tiagabinę, okskarbazepinę, levetiracetam, zonisamid, pregabalinę, lacosamid). Od wprowadzenia do terapii padaczki bromków przed około 150 laty klinicyści wybierali lek przeciwpadaczkowy dla pacjenta z nowo zdiagnozowaną padaczką opierając się przede wszystkim na typie napadów padaczkowych czy rodzaju zespołu padaczkowego. Jednak przez większość tego okresu brak było naukowej oceny skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji leków przeciwpadaczkowych. Niektóre starsze leki przeciwpadaczkowe, nadal powszechnie stosowane, jak fenobarbital i fenytoina, zostały zarejestrowane i wprowadzone na rynek bez przeprowadzenia jakichkolwiek randomizowanych badań klinicznych, oceniających ich skuteczność w terapii padaczki. Wprowadzenie karbamazepiny w latach 60-tych i kwasu walproinowego w latach 70-tych było początkiem bardziej sformalizowanej oceny skuteczności i tolerancji leków przeciwpadaczkowych. Wszystkie nowe leki przeciwpadaczkowe były początkowo oceniane w badaniach randomizowanych, podwójnie ślepych z kontrolą *placebo* jako terapia dodana do stosowanego już leczenia przeciwpadaczkowego u pacjentów z lekoopornymi napadami o ogniskowym początku bez

Adres do korespondencji:  
Lek. med. Magdalena Bosak  
31-503 Kraków, ul. Botaniczna 3  
Tel: 12 4248600; Fax: 124248626  
e-mail: magdalenabosak@wp.pl

lub z wtórnym uogólnieniem i w tym wskazaniami zostały później zarejestrowane. Badania mające na celu rejestrację leku są jednak przeprowadzane w warunkach innych niż codzienna praktyka lekarska. Są to badania krótkie (okres podawania leku to z reguły kilkanaście tygodni), obejmują niewielu (150-300) pacjentów, obowiązują w nich sztywne kryteria włączenia i wyłączenia, istnieje niewielka możliwość zmiany dawki ocenianego leku w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych, nie można modyfikować dawki pozostałych stosowanych leków przeciwpadaczkowych. Te ograniczenia utrudniają m.in. ocenę długoterminowej skuteczności leków przeciwpadaczkowych oraz ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych, związanych z przewlekłym podawaniem leku.

U około 1/3 pacjentów z padaczką występują napady pierwotnie uogólnione (napady nieświadomości, napady miokloniczne oraz napady toniczno-kloniczne). Napady te występują u pacjentów z idiopatycznymi padaczkami uogólnionymi, charakteryzującymi się genetycznym podłożem, wczesnym początkiem (okres dzieciństwa i młodości) i podobnym obrazem elektroencefalograficznym (uogólnione wyładowania zespołów iglica – fala wolna lub wieloiglica-fala wolna, prawidłowa czynność podstawowa). Do najczęstszych zespołów padaczek pierwotnie uogólnionych należą dziecięca padaczka nieświadomości, młodzieńcza padaczka nieświadomości, młodzieńcza padaczka miokloniczna, padaczka z napadami uogólnionymi toniczno-klonicznymi okresu budzenia.

Przeprowadzono niewiele badań oceniających skuteczność leków przeciwpadaczkowych u pacjentów z napadami pierwotnie uogólnionymi. Wśród leków klasycznych za skuteczne w terapii napadów pierwotnie uogólnionych uważa się walproinian i etosuksymid, natomiast z grupy nowych leków przeciwpadaczkowych jedynie lamotrygina (napady nieświadomości i napady toniczno-kloniczne) i topiramata (napady toniczno-kloniczne), a ostatnio lewetiracetam (lekooporne napady miokloniczne i napady toniczno-kloniczne) są zalecane w leczeniu napadów pierwotnie uogólnionych [8,9,10,21]. Przeprowadzono jednak niewiele badań z randomizacją i grupą kontrolną przemawiających za takim postępowaniem. Metaanalizy badań randomizowanych z grupą kontrolną u pacjentów z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi nie wykazały różnicy w skuteczności pomiędzy walproinianem, karbamazepiną a fenytoiną [17,27]. Również metaanaliza badań dotyczących napadów nieświadomości nie wykazała różnicy pomiędzy skutecznością walproinianu, lamotryginy i etosuksymidu [21]. Ponieważ większość pacjentów z padaczką osiąga remisję po wprowadzeniu pierwszego, właściwie dobranego leku przeciwpadaczkowego i wymaga z reguły wieloletniego leczenia, konieczne jest porównanie leków standardowych i nowych, aby ustalić, które z nich są lekami pierwszego rzutu w odpowiednich grupach pacjentów. W tym celu profesor Marson i wsp. [18].

przeprowadzili wielośrodkowe badanie z randomizacją w grupach równoległych, bez ślepej próby, porównujące standardowe i nowe leki przeciwpadaczkowe (badanie *Standard and New Antiepileptic Drugs – SANAD*), w którym oceniano kontrolę napadów padaczkowych, tolerancję, jakość życia i ekonomiczne aspekty terapii. Badanie SANAD było przeprowadzone na zlecenie *National Health Service Health Technology Assessment Programme* w Wielkiej Brytanii. Zaletą tego badania był wieloletni okres obserwacji, duża grupa obserwowanych pacjentów (zrandomizowano 2400 pacjentów) oraz zbliżenie do rzeczywistych warunków klinicznych (dawkowanie i modyfikacja dawki było zgodne z codzienną praktyką lekarza prowadzącego, chorzy rozpoczynają leczenie jednym lekiem przeciwpadaczkowym mogli zmienić go na inny, itp.). Badanie to składało się z dwóch części. W badaniu SANAD A oceniano skuteczność i tolerancję karbamazepiny, gabapentyny, lamotryginy, okskarbazepiny i topiramatu u pacjentów z napadami ogniskowymi. Badanie SANAD B dotyczyło chorych z napadami uogólnionymi i niesklasyfikowanymi, porównywano walproinian, lamotryginę i topiramata u pacjentów, u których walproinian uznano za optymalny lek pierwszego wyboru w porównaniu z karbamazepiną. Do tej grupy włączono 716 pacjentów powyżej 4 roku życia, których losowo w stosunku liczbowym 1:1:1, przydzielono do grup otrzymujących walproinian, lamotryginę lub topiramata od 12 stycznia 1999 roku do 31 sierpnia 2004 roku, a dalszą obserwację prowadzono do stycznia 2006 roku. Do badania byli rekrutowani pacjenci, u których w ciągu ostatniego roku wystąpiły co najmniej dwa niesprowokowane napady padaczkowe a lekarz uznał, że walproinian będzie lepszym lekiem standardowym niż karbamazepina. Lekarze byli proszeni o ustalenie rodzaju napadów padaczkowych i zespołów padaczkowych zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej [6,7]. U 63% chorych w trakcie randomizacji rozpoznano padaczkę idiopatyczną z napadami uogólnionymi. Napadów padaczkowych u 27% pacjentów nie udało się sklasyfikować. Lek był przydzielany losowo, lekarze stosowali natomiast preparat i dawkę leku zgodną z ich codzienną praktyką kliniczną. Decyzję o dawce początkowej, szybkości jej zwiększania lub zmniejszania podejmował lekarz wspomagając się wytycznymi. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie dwóch zmiennych: (1) czasu od randomizacji do stwierdzenia niepowodzenia terapeutycznego (przerwanie stosowania przydzielonego leku z powodu niedostatecznej kontroli napadów i/lub nietolerowanych objawów niepożądanych lub konieczności podania innych leków przeciwpadaczkowych; i (2) czasu od randomizacji do momentu upłynięcia roku bez napadów padaczkowych. Dodatkowymi punktami końcowymi były: czas od randomizacji do pierwszego napadu padaczkowego; czas do osiągnięcia dwuletniej remisji oraz częstość występowania klinicznej istotnych zdarzeń niepożądanych. Biorąc pod uwagę czas do stwierdzenia niepowodzenia terapeutycznego walproinian osiągnął istotną statystycznie przewagę nad to-

piramatem, nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic pomiędzy walproinianem i lamotryginą. W grupie chorych z idiopatyczną padaczką z napadami uogólnionymi walproinian okazał się bardziej skuteczny niż lamotrygina i topiramata. W odniesieniu do czasu uzyskania 12-miesięcznej remisji, walproinian okazał się znamienne bardziej skuteczny niż lamotrygina we wszystkich grupach oraz w podgrupie chorych z idiopatyczną padaczką z napadami uogólnionymi. Nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy pomiędzy walproinianem a topiramatem, zarówno w analizie wszystkich podgrup, jak i w podgrupie z idiopatyczną padaczką z napadami uogólnionymi. W podsumowaniu badania SANAD B autorzy uznali, że walproinian powinien pozostać lekiem pierwszego wyboru u większości chorych na idiopatyczną padaczkę z napadami uogólnionymi lub z napadami trudnymi do sklasyfikowania, natomiast na ogół należy unikać lamotryginy z powodu jej gorszej skuteczności oraz topiramatu z powodu jego gorszej tolerancji. Niemniej jednak, z uwagi na potencjalne działanie niepożądane walproinianu w ciąży, należy rozważyć stosunek korzyści z kontroli napadów u kobiet w wieku rozrodczym leczonych walproinianem do ewentualnych objawów niepożądanych.

W grupie pacjentów z nowo zdiagnozowanymi napadami ogniskowymi zaleca się (AAN, 2004; NICE, 2004; SIGN, 2003) stosowanie karbamazepiny i walproinianu jako leków pierwszego rzutu. Jedynie Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (ILAE, 2006) uznaje walproinian za lek drugiego rzutu, po karbamazepinie i fenytoinie, w przypadku nowo rozpoznanych napadów ogniskowych. Jednak w praktyce klinicznej karbamazepina jest częściej stosowana w monoterapii pierwotnej napadów o ogniskowym początku [25]. Wyniki z wielu z przeprowadzonych do tej pory randomizowanych, kontrolowanych badań wskazują, na porównywalną do karbamazepiny, skuteczność walproinianu w leczeniu napadów ogniskowych [3,5,22,28], zarówno u pacjentów dorosłych jak i u dzieci. Ze względu na pewne problemy w interpretacji powyższych danych przeprowadzono ostatnio badanie obserwacyjne, oceniające skuteczność monoterapii pierwotnej walproinianem w padaczkę ogniskowej [13]. Było to badanie wielośrodkowe, wielonarodowe, otwarte, prospektywne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo walproinianu jako leku pierwszego rzutu w świeżo lub niedawno rozpoznanej zdiagnozowanej padaczkę z napadami ogniskowymi. Do badania włączono bardzo dużą grupę pacjentów: 1192 dorosłych i 792 dzieci powyżej 6 roku życia, którzy byli obserwowani przez 6 miesięcy. Stosowano walproinian sodu w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu (Depakine chrono, SanofiAventis), wybór wielkości dawki oraz szybkość jej zwiększania lub zmniejszania pozostawał w gestii lekarza prowadzącego. Średnia dzienna dawka walproinianu wynosiła 683 mg u dzieci i 987 mg u dorosłych. Walproinian okazał się lekiem skutecznym w leczeniu napadów ogniskowych, u 77% pacjentów po 6 miesiącach

występowała remisja napadów. Był on nieco bardziej skuteczny u dzieci (83,7% pacjentów z remisją) niż u dorosłych (72,7%). Aż u 90% chorych po 6 miesiącach możliwa była kontynuacja leczenia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności leczenia pomiędzy różnymi typami napadów padaczkowych, jednak tendencja do wyższego procentu remisji występowała w przypadku napadów prostych oraz wtórnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych w porównaniu do napadów częstotliwości złożonych, jak też u pacjentów z pozaskroniową lokalizacją ogniska i padaczką idiopatyczną. Również bezpieczeństwo leczenia było wysokie; objawy niepożądane wystąpiły u 10,2% pacjentów i prowadziły do modyfikacji leczenia jedynie w 1,7% przypadków. Do najczęstszych objawów niepożądanych należały: wzrost masy ciała, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wypadanie włosów oraz zmiany skórne. Dane uzyskane na podstawie tego badania wskazują na skuteczność oraz dobrą tolerancję walproinianu w leczeniu napadów o ogniskowym początku u dorosłych i dzieci.

Walproinian jest obecnie jednym z najczęściej stosowanych leków przeciwpadaczkowych o szerokim spektrum działania i stosunkowo dobrej tolerancji. Wyniki dwóch ostatnio przeprowadzonych, wyżej omówionych badań wskazują, że powinien on nadal, pomimo wprowadzenia wielu nowych cząsteczek do terapii padaczki, pozostać lekiem pierwszego rzutu u większości pacjentów z napadami pierwotnie uogólnionymi, jak też, ze względu na wysoką skuteczność, należy rozważyć stosowanie go jako leku pierwszego rzutu u pacjentów z napadami o ogniskowym początku. Oczywiście u każdego pacjenta należy również rozważyć pewne indywidualne okoliczności, jak np. planowanie rodziny czy potencjalne interakcje z innymi lekami, przemawiające za wyborem leku alternatywnego.

#### Piśmiennictwo

- Annegers J.F., Hauser W.A., Elveback L.R.:** Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979, 20, 729.
- Beghi E., Perucca E.:** The management of epilepsy in the 1990s: acquisitions, uncertainties and priorities for future research. *Drugs* 1995, 49, 680.
- Beydoun A., Sackellares J.C., Shu V.:** safety and efficacy of divalproex sodium monotherapy in partial epilepsy: double-blind, concentration-response design trial. *Depakote Monotherapy for Partial Seizures Study Group. Neurology* 1997, 48, 182.
- Brodie M.J., Kwan P.:** The star system: overview and use in determining antiepileptic drug choice. *CNS Drugs* 2001, 15, 1.
- Christie W., Kramer G., Vigonius U.:** A double-blind, controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res.* 1997, 26, 451.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981, 22, 489.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989, 30, 389.
- French J.A., Kanner A.M., Bautista J.:** Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, American Epilepsy Society: 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.
- French J.A., Kanner A.M., Bautista J.:** Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, American Epilepsy Society: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory 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, 1261.
- Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B.:** LAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006, 47, 1094.
- Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T.:** Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota 1935-1984. *Epilepsia* 1993, 34, 453.
- Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T.:** Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota 1940-1980. *Epilepsia* 1991, 32, 429.
- Jędrzejczak J., Kuncikowa M., Magureanu S.:** The VIPE Study Group. An observational study of first-line valproate monotherapy in focal epilepsy. *Eur. J. Neurology* 2008, 15, 66.
- Kwan P., Brodie M.J.:** Early identification of refractory epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2000, 34, 314.
- Leppik I.E.:** Monotherapy and polypharmacy. *Neurology* 2000, 55 Supp.13, 25.
- Loiseau P.:** Seizure precipitants. In: Engel Jr. J., Pedley T.A. (eds.) *Epilepsy: a comprehensive textbook.* Lippincott Raven Publishers, Philadelphia 1997.
- Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M.:** The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassified epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007, 369, 1016.
- Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M.:** 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.
- Marson A.G., Williamson P.R., Clough H.:** Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia* 2002, 43, 505.
- National Institute for Health and Clinical Excellence:** The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care 2004 [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
- Posner E.B., Mohamed K., Marson A.G.:** Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane database Syst. Rev.* 2005, 4, CD003032.
- Richens A., Davidson D.L., Cartlidge N.E.:** A multicenter, comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. *Adult EPILEG Collaborative Study Group. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994, 57, 682.
- Sander J.W.:** The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr. Opin. Neurol.* 2003, 16, 165.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
- Sillanpaa M.:** Carbamazepine. [W:] Shorvon S.D., Perucca E., Fish D., Dodson E. (eds.) *The Treatment of Epilepsy.* 2nd edn. Blackwell Science Ltd., Oxford 2004.
- Stefan H., Halasz P., Gil-Nagel A., et al.:** Recent advances in the diagnosis and treatment of epilepsy. *Eur. J. Neurol.* 2001, 8, 519.
- Tudur Smith C., Marson A.G., Williamson P.R.:** Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001, 4, CD001769.
- Verity C.M., Hosking G., Easter D.J.:** A multicenter comparative trial of sodium valproate in children epilepsy. *Children EPILEG Collaborative Study Group. Dev. Med. Child Neurol.* 1995, 37, 97.