

*Maria Barańska-Gieruszczak, Iwona Kurkowska-Jastrzębska,  
Krystyna Niedzielska, Anna Członkowska*

## **Nowe leki przeciwpadaczkowe w monoterapii**

II Klinika Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie  
Zakład Elektrofizjologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### **Streszczenie**

Monoterapia jest podstawową metodą leczenia padaczki. Około 70% pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką uzyskuje dobrą kontrolę napadów po włączeniu jednego dobrze wybranego leku, a połowa tych, którzy nie zareagowali dobrze, uzyskuje dobry efekt przy zmianie pierwotnego leku przeciwpadaczkowego (LPP) na inny. Podstawową korzyścią monoterapii jest mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (również tych wynikających z interakcji dwóch LPP), łatwiejsza współpraca z pacjentem i dobór dawki, oraz mniejsze koszty leczenia. Jakkolwiek monoterapia lekami klasycznymi, jak karbamazepina, kwas walproinowy, fenobarbital czy fenytoina daje dobre efekty leczenia, niektóre nowe LPP okazały się skuteczne w monoterapii alternatywnej, a nawet pierwotnej. Wiadomo powszechnie, że leki nowej generacji mają niezbyt nasilone objawy niepożądane przy prawidłowym wprowadzaniu leku. Podczas stosowania leków tej grupy nie obserwuje się upośledzenia zdolności poznawczych, zespołu policystycznych jajników, przyrostu masy ciała, czy zaburzeń hormonalnych. Bardzo niewielkie są również interakcje farmakokinetyczne. W tej sytuacji leki nowej generacji, poza padaczką lekooporną, powinny być stosowane w monoterapii padaczki nowo zdiagnozowanej oraz u osób, u których istnieją specjalne wskazania.

### **Summary**

Monotherapy remains the mainstay for treatment of epilepsy. On average, approximately 70% of patients with newly diagnosed epilepsy have seizures effectively controlled with one appropriately selected antiepileptic drug (AED). Moreover a significant proportion up to 50% of patients whose seizures are not effectively controlled by the initial AED treatment can be successfully managed by an alternative AED. The main benefits of monotherapy are less frequency of adverse effects, easier dosage, better compliance and less cost of treatment. Monotherapy with classic AED is efficacious but new AED occur to be equally effective and are better tolerated. The very serious adverse events as impairment of concentration and attention, polycystic ovary syndrom, hormonal disturbances are not reported with new AED. They have also very small number of pharmacokinetic interactions with other AED. Beside refractory epilepsy new AED should be considered for treatment of new diagnosed epilepsy especially for children, elderly patients, woman in reproductive age etc.

Pomimo możliwych korzyści dla pacjenta wynikających z łączenia leków przeciwpadaczkowych (LPP), monoterapia pozostaje podstawową metodą leczenia padaczki. Oczywiście istnieją przypadki, w których terapia dwoma lub nawet kilkoma lekami jest konieczna, dotyczy to jednak mniej licznej grupy pacjentów. Około 70% pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką uzyskuje dobrą kontrolę

napadów po włączeniu jednego dobrze wybranego leku, a połowa tych, którzy nie zareagowali dobrze, uzyskuje dobry efekt przy zmianie pierwszego LPP na inny (Heller 1995, De Silva 1996). Podstawową korzyścią monoterapii jest mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (również tych wynikających z interakcji dwóch LPP), łatwiejsza współpraca z pacjentem i dobór dawki oraz mniejsze koszty leczenia. Jakkolwiek monoterapia lekami klasycznymi jak karbamazepina, kwas walproinowy, fenobarbital czy fenytoina daje dobre efekty leczenia w 70% przypadków, znaczy to również, że ok. 30% przypadków nowo rozpoznanej padaczki ma źle kontrolowane napady i wymaga bądź zmiany leku bądź dodania drugiego LPP. Co więcej do grupy tej należą w przeważającej części pacjenci z napadami częściowymi, których około 50% źle odpowiada na pierwszy wprowadzony LPP. Dla tych pacjentów jedynym wyjściem jest politerapia lub monoterapia innym LPP, niekoniecznie klasycznym (Kramer 1997).

Wprowadzenie nowych LPP pozwoliło na większą możliwość wyboru terapii dodanej. Do leków nowej generacji zarejestrowanych w Polsce zalicza się: okskarbazepinę (OCBZ), lamotryginę (LTG), topiramát (TPM), gabapentynę (GBP), tiagabinę (TGB), wigaбатыnę (VGB), lewetiracetam (LVT), felbamat (FBM). Powyższe leki są stosowane z dobrym efektem głównie w padaczce lekoopornej w terapii dodanej. Niektóre z nich, jak np. OCBZ, LTG, TGB, TPM, i GBP okazały się skuteczne w monoterapii alternatywnej a nawet pierwotnej. Wiadomo powszechnie, że leki nowej generacji mają niezbyt nasilone objawy niepożądane przy prawidłowym wprowadzaniu leku. Podczas stosowania leków tej grupy nie obserwuje się upośledzenia zdolności poznawczych, zespołu policystycznych jajników, przyrostu masy ciała, czy zaburzeń hormonalnych. Bardzo niewielkie są również interakcje farmakokinetyczne. W tej sytuacji leki nowej generacji, poza padaczką lekooporną, powinny być stosowane w monoterapii padaczki nowo zdiagnozowanej oraz u osób, u których istnieją specjalne wskazania. Do tej grupy należy zaliczyć: młodzież uczącą się i osoby, których aktywność zawodowa wymaga nie zaburzonej uwagi i koncentracji, kobiety w wieku dojrzewania, w ciąży i podczas karmienia piersią.

Osobną grupę stanowią osoby w podeszłym wieku, niejednokrotnie obciążone licznymi schorzeniami somatycznymi i przyjmujące z tego powodu wiele różnych leków. Padaczka u osób wieku podeszłego stanowi znaczący problem społeczny i zajmuje trzecie miejsce w zachorowalności wśród chorób oun, po chorobach naczyniowych i ośpieniu (Stephen 2000). Napady padaczkowe u osób w podeszłym wieku wymagają różnicowania z chorobami krążenia, zaburzeniami metabolicznymi, schorzeniami psychicznymi. Częściej u tych chorych dochodzi do urazów w przebiegu napadów; zmieniona farmakokinetyka leków powoduje większe niż w innych grupach wiekowych występowanie objawów niepożądanych. Stąd konieczność doboru jednego, odpowiedniego leku (Perruca 2001, Stephen 2000).

Znane jest teratogenne działanie klasycznych leków przeciwpadaczkowych. Wady wrodzone występują u 4–8 % dzieci matek leczonych na padaczkę, tj. 2 razy częściej niż w populacji ogólnej (Crawford 2002). Jednakże działanie teratogenne leków nowej generacji nie jest dostatecznie poznane. Badania doświadczałne

wskazują, że topiramata powoduje agenezję kończyn, gabapentyna zaburzenia kostnienia i poronienia u gryzoni, pozostałe nowe LPP nie wykazują własności teratogennych (Morrel 1996). Istnieje więc konieczność oceny nowych LPP u kobiet w ciąży. Obecnie prowadzone są badania, między innymi również w Polsce, w ramach programu EURAP (europejski rejestr leków przeciwpadaczkowych), które mają na celu ocenę występowania wad wrodzonych przy stosowaniu monoterapii LTG i OCBZ. Krótki czas obserwacji oraz zbyt mała liczba przypadków nie pozwala jeszcze na ostateczną ocenę badania.

Wiadomo, że monoterapia klasyczna daje znaczny odsetek popraw, jednakże ze względu na liczne objawy niepożądane istnieje konieczność stosowania nowych LPP w monoterapii, zarówno w pierwotnej, jak i alternatywnej. U większości pacjentów dochodzi do monoterapii alternatywnej, tj. stopniowego odstawienia leku podstawowego – najczęściej klasycznego, utrzymuje się natomiast przyjmowanie nowego LPP. Jednakże w padaczkę nowo zdiagnozowanej stosowanie nowych LPP w monoterapii pierwotnej jest coraz częstsze. Zaletami monoterapii nowymi LPP jest: lepsza tolerancja leku, mniej nasilone objawy niepożądane, brak lub niewielkie interakcje z innymi lekami (Perruca 1997). Niekorzystne jest za to małe doświadczenie kliniczne w leczeniu nowymi LPP i za mało niezależnych badań klinicznych (nie prowadzonych przez firmy farmaceutyczne). Monoterapia nowym LPP pozwala również na prawdziwą ocenę skuteczności pojedynczych leków, wybranie leku, który da najlepszą kontrolę napadów i mniejszy koszt leczenia w stosunku do politerapii (Majkowski 2001). W Polsce do monoterapii pierwotnej nowo zdiagnozowanych padaczek lub do monoterapii wtórnej są zarejestrowane: OCBZ, LTG, TPM, GBP i TGB, pozostałe LPP są jeszcze w fazie badań klinicznych.

## **Okskarbazepina**

Preparat jest znany od 1990 roku. Był przebadany na dużych grupach pacjentów i jest zatwierdzony do monoterapii napadów częściowych. OCBZ jest lekiem skutecznym w napadach częściowych prostych, złożonych i wtórnie uogólnionych. Może być stosowana u dorosłych i u dzieci. W porównaniu z CBZ jest znacznie lepiej tolerowana, daje mniej objawów niepożądanych. Poziom OCBZ w surowicy nie musi być monitorowany ze względu na liniową farmakokinetykę. OCBZ jest bardzo dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego, szybko metabolizowana do 10-monohydroksy pochodnej, również czynnej farmakologicznie i następnie metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych glukuronianów. Ponieważ nie wiąże się w znaczącym stopniu z białkami i nie wpływa na cytochrom P450 wykazuje niewiele interakcji z innymi lekami (Baruzzi 1994). Metabolizm OCBZ zależy od izoenzymów układu CYP2C19, co może wyjaśnić podwyższenie w niewielkim stopniu poziomu fenytoiny podawanej z dużymi dawkami OCBZ. Nie wymaga stopniowego włączania, może być podawana 2 razy dziennie. Skuteczność tego preparatu jest porównywana ze skutecznością innych klasycznych

leków przeciwpadaczkowych (Schachter 1999, Baydoun 2000). Najniższa skuteczna dawka terapeutyczna wynosi 600 mg, maksymalnie można ją zwiększyć do 2400 mg. Leczenie można rozpocząć od dawki terapeutycznej bez konieczności stopniowego wprowadzania. Osoby z chorobą nerek powinny przyjmować dawkę o połowę mniejszą.

Skuteczność leku w monoterapii była oceniana w kontrolowanych badaniach klinicznych. Wysoką skuteczność OCBZ stwierdzono w kontrolowanym badaniu z placebo. Czas do pierwszego napadu od początku leczenia był istotnie dłuższy u chorych leczonych OCBZ, jak również częstość występowania napadów oceniana przez 28 dni od początku leczenia zmniejszała się u chorych leczonych OCBZ o 89%, gdy w grupie placebo o 37% (Sachdeo 1999). Prowadzono badania porównawcze skuteczności i tolerancji OCBZ z VPA, CBZ, PHT. Uzyskano zbliżoną redukcję napadów w okresie leczenia, objawy niepożądane wystąpiły jednak częściej u pacjentów leczonych PHT i gorsza tolerancja u pacjentów leczonych CBZ niż OCBZ. Częstość przerywania leczenia pacjentów leczonych OCBZ była niższa niż w przebiegu leczenia lekami klasycznymi. Pozytywne wyniki leczenia OCBZ uzyskano również w monoterapii alternatywnej w padaczkę lekoopornej, w przypadkach, w których nie obserwowano dostatecznej kontroli napadów przy stosowaniu innego leku. Z badań wynika że wyższa dawka OCBZ jest bardziej skuteczna niż niższa. OCBZ jest lekiem bezpiecznym, dobrze tolerowanym, jednakże nagłe zwiększenie dawki przy przejściu na monoterapię może wywołać objawy uboczne, co może być wynikiem przejściowej politerapii. Najczęstszym objawem niepożądanym przy stosowaniu OCBZ jest hiponatremia i obejmuje od kilku do kilkunastu procent leczonych. Nie wykluczone, że OCBZ ma mechanizm działania podobny do hormonu antydiuretycznego. Mimo tego, nie ma konieczności monitorowania stężenia sodu we krwi, ponieważ spadek jego poziomu jest nieistotny klinicznie i zwykle bezobjawowy (Sachdeo 1999). Potrzeba taka istnieje jeżeli leczenie dotyczy osób starszych lub przyjmujących leki moczopędne, gdzie zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej mogą mieć wpływ na stan kliniczny pacjentów. Obniżenie dawki OCBZ i ograniczenie spożycia płynów powoduje ustąpienie hiponatremii. Ponadto wystąpić mogą inne niezbyt nasilone objawy niepożądane np.: wysypka, bóle i zawroty głowy, senność, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (Bialer 2001).

OCBZ rzadziej niż klasyczne LPP wchodzi w interakcję z innymi lekami. Należy jednak zwrócić uwagę na istotną klinicznie interakcję ze środkami antykoncepcyjnymi. Stąd konieczność stosowania środków antykoncepcyjnych z dużą zawartością estrogenów. U osób starszych objawy niepożądane są podobne, nie mniej należy zwrócić uwagę na częstsze występowanie hiponatremii, być może w wyniku częstszego przyjmowania leków moczopędnych. Wydaje się, że występowanie objawów niepożądanych pojawia się tylko na początku leczenia, a nie wiąże się z przewlekłym przyjmowaniem leku. OCBZ ma więc szereg pozytywnych efektów, pozwalających na stosowanie jej w monoterapii padaczki: dobrą skuteczność potwierdzoną randomizowanymi badaniami klinicznymi, mało działań niepożądanych i co bardzo ważne, szybkie osiągnięcie dawki leczniczej.

## Lamotrygina

Lamotrygina jest pochodną fenylotriazyny i pod względem budowy należy do zupełnie innej grupy związków niż klasyczne leki przeciwdrgawkowe. Mechanizm działania przeciwdrgawkowego polega prawdopodobnie na blokowaniu zależnych od potencjału kanałów sodowych i w ten sposób na stabilizacji błony komórkowej neuronów i hamowaniu w części presynaptycznej uwalniania neurotransmiterów – głównie glutaminianu. Lamotrygina hamuje również bezpośrednio rozchodzenie się potencjałów czynnościowych.

Metabolizowana jest w wątrobie poprzez układ cytochromu P450, sprzęgana z kwasem glukuronowym do nieaktywnych metabolitów i wydalana z moczem. Ze względu na metabolizm lamotryginy jej czas półtrwania zmienia się w zależności od działania innych leków indukujących bądź hamujących enzymy wątrobowe, wymagając zmniejszenia bądź zwiększenia dawki leku. Interakcje te dotyczą głównie stosowania innych LPP – indukujących cytochrom P450, jak CBZ, PHT i PHB oraz hamujących – VPA.

Najgroźniejszymi działaniami niepożądanymi lamotryginy są reakcje uczuleniowe: wysypka z gorączką, limfadenopatia, u dzieci zespół Stevens-Johnsona, obrzęki twarzy, zaburzenia czynności wątroby. Rzadziej niż w przypadku innych LPP dochodzi natomiast do działań neurotoksycznych (atakseja, podwójne widzenie, widzenie jak za mgłą, zawroty głowy, bóle głowy), choć obok wysypki są to najczęściej zgłaszane działania niepożądane.

Lamotrygina jest stosowana głównie w leczeniu napadów częściowych, jako terapia dodana do innych LPP, w leczeniu zespołu Lennox-Gastaut, oraz w monoterapii u osób powyżej 16 r.ż. do leczenia napadów częściowych. Wiele badań klinicznych wykazało skuteczność lamotryginy w terapii dodanej, w różnych typach napadów, u dzieci i dorosłych (Messenheimer 1998, Richens 1991). W badaniach klinicznych lamotrygina wykazywała również, że jest dobrze tolerowana i stosunkowo mało pacjentów przerywa leczenie z powodu działań niepożądanych. Lamotrygina była również porównywana z klasycznymi LPP w monoterapii u pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką. Porównanie monoterapii lamotryginy z karbamazepiną wykazało podobną skuteczność obu leków w kontrolowaniu napadów częściowych i uogólnionych u pacjentów powyżej 12 r.ż. w kilku randomizowanych, wielośrodkowych badaniach (Reunanen 1996, Brodie 1999a, Nieto-Barrera 2001). Poza dobrą, aczkolwiek podobną skutecznością (LTG 200 mg/dobę – 60,4% bez napadów przez rok vs CBZ 600 mg/dobę – 54,7% bez napadów) lamotrygina wykazała znacznie mniejszy odsetek działań niepożądanych i odstawień leku z tego powodu, szczególnie u starszych pacjentów (LTG 18% vs CBZ 42%) (Reunanen 1996). Podobnie wypadła w porównaniu z VPA i PHT (Akyol 1998, Steiner 1999, Gazda 2000).

Pomimo podobnej skuteczności, w stosunku do leków klasycznych, monoterapia LTG zasługuje na szczególną uwagę ze względu na dobrą tolerancję i mniej działań niepożądanych. Ponieważ nie wpływa na cytochrom P450 nie zmienia stężenia hormonów płciowych, również doustnych środków antykoncepcyjnych.

Zamiana VPA na LTG zmniejsza ryzyko wystąpienia zespołu policystycznych jajników (Isojarvi 2001). Biton i wsp. (2001) stwierdzili, że przyjmowanie LTG nie zmienia masy ciała oraz nie wpływa na poziom lipoprotein we krwi. Nie zwiększa również częstości wad wrodzonych u dzieci matek leczonych LTG, aczkolwiek dotychczas obserwowana grupa pacjentek nie jest duża. LTG nie wpływa na rozwój niemowląt karmionych piersią przez matki leczone, choć stężenie leku we krwi niemowlęcia jest wysokie (Ohman 2000). Dalszych badań wymaga również wpływ LTG na wyższe czynniki nerwowe. 12-dniowa randomizowana obserwacja małej grupy zdrowych ochotników wykazała, że LTG (50 mg/kg) ma działanie pobudzające oun. Choć LTG wymaga jeszcze dalszych obserwacji, obecnie wydaje się, że LTG jest dobrym kandydatem do monoterapii pierwotnej szczególnie u młodych kobiet (brak wpływu na płodność i antykoncepcję doustną, mniejsze ryzyko zespołu policystycznych jajników), jak i u osób starszych (mało działań niepożądanych).

## Tiagabina

Tiagabina należy do leków pobudzających układ gabaergiczny poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego kwasu g-aminomasłowego. Metabolizm tiagabiny zachodzi z udziałem systemu CYP3A4, dlatego też leki aktywujące enzymy wątrobowe, jak np. CBZ, PHT, PHB, skracają czas półtrwania leku o połowę, tj. do 2–3 godzin. Do najczęstszych działań niepożądanych TGB należą zawroty głowy (zwykle przemijające), senność, bóle głowy, osłabienie ogólne, nudności, nieźborność. Objawy te mają zwykle małe nasilenie. U osób z zaburzeniami psychicznymi TGB może wywołać depresję. Tiagabina jest stosowana głównie w leczeniu dodatkowym padaczki lekoopornej u dorosłych i dzieci powyżej 12 r.ż., w napadach częściowych i wtórnie uogólnionych. Zwykle dawka początkowa wynosi od 5–15 mg/dobę, a przeciętna dobową dawkę w monoterapii 15–30 mg (choć można stosować do 70 mg/dobę). Rola TGB w monoterapii jest niejasna. Badania wykazujące skuteczność tego leku w monoterapii, najczęściej pod postacią zaprzestania leczenia osób, które dobrze zareagowały na lek, są bardzo nieliczne. Od ok. 10 lat prowadzone próby leczenia TGB nie pozwoliły jednak na ustalenie jednolitych kryteriów stosowania leku. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, że badane grupy pacjentów są niewielkie, różna jest wielkość stosowanych dawek, szybkość ich zwiększania, a objawy uboczne, aczkolwiek niegroźne powodują zmniejszanie się grup badanych. W 1993 Cahill i wsp. podali TGB w monoterapii u 11 pacjentów, w 1995 Schachter (1995) oceniał skuteczność w monoterapii wysokiej (36 mg) i niskiej (6 mg) dawki TGB u 198 pacjentów; w 1997 Berkowicz w pracy pogładowej przytoczył badania z Finlandii na temat wolnego i szybkiego wprowadzania leku; Schachter i wsp. (1998) pisał, że 61% pacjentów z napadami częściowymi złożonymi w padaczkę lekoopornej może przejść na monoterapię TGB. Genton i wsp. (2001) podkreślali bezpieczeństwo stosowania TGB i konieczność prowadzenia dalszych badań. Pedersen i wsp. (2001) podnosił brak badań TGB u osób

powyżej 60 r.ż. Genton i wsp. (2001) nawołuje do rozpoczęcia otwartych badań klinicznych. Biorąc pod uwagę nieliczne próby stosowania TGB w monoterapii można wysunąć następujące argumenty za podaniem tego leku w nowo zdiagnozowanej padaczce z napadami częściowymi i w monoterapii alternatywnej:

- lek nie pogarsza funkcji poznawczych – wskazane szczególnie u osób młodych
- brak istotnych klinicznie interakcji, np. z cymetydyną, digoksyną, teofiliną i warfaryną
- lek mógłby być stosowany u osób starszych aczkolwiek brak danych z piśmiennictwa (Leach, 1998)
- niewielka częstość występowania działań niepożądanych, szczególnie reakcji alergicznych – lek wskazany u osób z wywiadem zmian skórnych
- może być stosowany u osób z niewydolnością nerek.

Pewną niedogodnością stosowania leku jest konieczność powolnego włączania leku w ciągu kilku tygodni, co ogranicza jego stosowanie w monoterapii padaczki nowo zdiagnozowanej do przypadków padaczki o łagodnym przebiegu z niezbyt częstymi napadami. Poza tym, przy przechodzeniu z politerapii na monoterapię TGB, wymagane jest powolne odstawianie leku towarzyszącego i ewentualnie redukcja dawki TGB, o ile lek towarzyszący indukuje enzymy wątrobowe. Również w przypadku uszkodzenia wątroby metabolizm TGB ulega spowolnieniu, co wymaga zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy dawkami (Lau 1997).

## Topiramát

Topiramát jest strukturalnie nowym związkiem wśród LPP, który w modelach zwierzęcych i badaniach klinicznych wykazał się szerokim działaniem przeciwdrgawkowym. Działanie przeciwdrgawkowe TPM obejmuje: nasilenie transmisji GABA-ergicznej poprzez działanie na receptor GABA-A, blokowanie napięciowo zależnych kanałów sodowych, hamowanie receptorów nie-NMDA, blokowanie kanałów wapniowych oraz zmniejszenie aktywności anhidrazy węglanowej. TPM jest stosowany zarówno w terapii dodanej napadów częściowych, wtórnie i pierwotnie uogólnionych, w zespole Lennox-Gastaut, jak i w monoterapii napadów częściowych i wtórnie uogólnionych. Jako jedyny nowy LPP może być stosowany w monoterapii pierwotnej u dzieci od 2 r.ż. i wykazuje się jedną z najwyższych skuteczności wśród LPP.

TPM wywołuje szereg działań niepożądanych, które choć nie występują często (u ok. 5% pacjentów) powodują nierzadko odstawianie leku podczas terapii. Najczęściej obserwuje się zawroty głowy, senność, zmęczenie, parestezje, spadek masy ciała. Z poważniejszych objawów niepożądanych występują: zaburzenia mowy, zaburzenia pamięci, spowolnienie psychomotoryczne, dezorientacja, ataksja, podwójne widzenie. Ponieważ w monoterapii TPM działania te występują rzadziej, można przypuszczać, że część z nich jest spowodowana interakcjami leku

z drugim LPP (Gilliam 1999). Dotychczasowe badania tolerancji TPM nad dużą grupą (ok. 600 tys.) leczonych wykazały jednak, że TPM jest lekiem bezpiecznym, ponieważ nie wykazuje ciężkich, groźnych dla życia działań niepożądanych, jak również toksyczności związanej z idiosynkrazją (Gilliam 1999). Zaobserwowano również, że powolne włączanie leku, długotrwała terapia i redukcja dawki, pozwala zmniejszyć znacząco częstość i nasilenie działań niepożądanych. Marson i wsp. (1997) dokonali analizy 28 randomizowanych badań dotyczących LPP i stwierdzili, że wśród LPP TPM ma bardzo wysoką skuteczność i mały współczynnik odstawienia leku. W 1999 r. zakończyło się wielośrodkowe randomizowane badanie dotyczące monoterapii topiramatem w padaczce z napadami częściowymi (Gilliam 1999). 252 pacjentów (dorosłych i dzieci) z nowo zdiagnozowaną padaczką otrzymało małe (25–50 mg) lub duże (100–200 mg) dawki leku. Obserwacja trwała 2,5 roku. Wyższe dawki TPM okazały się bardziej skuteczne od małych dawek, wykazując dłuższy odstęp czasu do pierwszego napadu oraz większą liczbę pacjentów ze zmniejszoną >50% częstością napadów (54% vs 39%). W innym badaniu TPM zmniejszył także częstość napadów wtórnie uogólnionych w monoterapii w dawce 100 i 200 mg/dobę u pacjentów z padaczką lekooporną (Wang 2002). TPM wykazał się również dobrą skutecznością w leczeniu padaczki u dzieci.

PHT i CBZ zmniejszają stężenie TPM w osoczu, co wymaga modyfikowania jego dawki przy włączaniu tych leków u pacjentów leczonych TPM. Z innych ważniejszych interakcji, TPM zmniejsza skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych, dlatego wymagana jest zmiana na środki zawierające więcej estrogenów lub zmiana rodzaju antykoncepcji.

## Gabapentyna

Gabapentyna jest nowym LPP strukturalnie podobnym do kwasu gamma-amino masłowego. Mechanizm jej działania nie jest znany i nie wiąże się z pobudzeniem receptorów GABA, nie jest metabolizowana do GABA lub substancji będących agonistami receptorów GABA. Nie wpływa również na transport i metabolizm GABA. Sugeruje się, że na neuronach istnieje miejsce wiążące gabapentynę i związane z transportem błonowym L-aminokwasy. Jest bardzo dobrze tolerowana i zmniejsza częstość występowania napadów częściowych w terapii dodanej w dawkach od 600 do 1800 mg/dobę. Jest stosowana w monoterapii napadów częściowych u dorosłych i dzieci powyżej 12 r.ż. W napadach pierwotnie uogólnionych jest nieskuteczna. GBP ma bardzo mało działań niepożądanych. Do najczęstszych należą zawroty głowy, senność, zmęczenie, ataksja (może być zależna od dawki) i oczopląs, przyrost masy ciała. U dzieci częściej występują zaburzenia zachowania, lęk, zachowania agresywne, hiperkinezja, zaburzenia koncentracji i uwagi. Rzadko może wystąpić bezsenność, nudności, amnezja, depresja, leukopenia. Należy zaznaczyć, że działania niepożądane występują stosunkowo rzadko i są zwykle o małym nasileniu.



GBP nie wykazuje interakcji z innymi LPP, jak również nie wpływa na metabolizm i skuteczność działania doustnych środków antykoncepcyjnych. Istotne jest zmniejszenie wchłaniania GBP po podaniu leków zobojętniających pH soku żołądkowego. Nadal istnieje za mało danych na stosowanie GBP u dzieci poniżej 3 r.ż. i osób w wieku podeszłym. Tak samo nie znane jest bezpieczeństwo stosowania leku w ciąży i w okresie karmienia piersią, choć w badaniach na zwierzętach stwierdzono opóźnione kostnienie, wodonercze i większy odsetek poronień po podawaniu GBP. Innym ograniczeniem stosowania GBP jest cukrzyca wymagająca przy podawaniu GBP częstszej kontroli glikemii (GBP podwyższa poziom cukru we krwi).

GBP była badana w wielu wielośrodkowych randomizowanych badaniach, klinicznych dotyczących terapii dodanej i monoterapii wtórnej u około 2 mln pacjentów w samym USA (Morris 1999). W przeprowadzonym w 1997 r. przez Beydoun i wsp. badaniu GBP w monoterapii wtórnej u pacjentów z padaczką lekooporną z napadami częściowymi (dawki od 600–2800 mg), stwierdzono dobrą skuteczność leku, aczkolwiek tylko 20% pacjentów ukończyło 6 miesięczną obserwację (Beydoun 1997). Monoterapia wtórna dotyczyła jednak pacjentów z padaczką lekooporną, którzy przyjmowali 2 lub więcej LPP lub, u których inne LPP okazały się nieskuteczne. Wykazanie skuteczności GBP w takiej grupie pacjentów pozwoliło jednak u dość licznej grupy na rezygnację z politerapii i zmniejszenie kosztów leczenia, a jednocześnie na uzyskanie lepszej kontroli napadów niż przy leczeniu dotychczasowym. Dodatkowe działania niepożądane GBP nie były poważną przyczyną nie ukończenia badania. Niepokój budził tylko brak różnic w skuteczności różnych dawek leku (od 600–2800 mg/dobę). W innym badaniu stosując wyższe dawki leku wykazano, że wysokie dawki GBP (3000–4800 mg/dobę) są skuteczniejsze niż małe i nadal dobrze tolerowane (Beydoun 1998). W padaczkę nowo zdiagnozowanej GBP w dawce 900–1800 mg/dobę okazała się skuteczna i uzyskiwała podobny efekt jak CBZ (600 mg/dobę) (Chadwick 1998). W innej randomizowanej próbie klinicznej pacjenci przygotowujący do operacji padaczki z napadami częściowymi mieli odstawiane lub zmniejszane pierwotne LPP, pod kontrolą video-EEG i włączaną monoterapię gabapentyną 300 lub 3600 mg. Skuteczność GBP wyznaczał czas do odstawienia leczenia (z powodu, np. napadu uogólnionego, stanu padaczkowego, działań niepożądanych) oraz liczba osób, które ukończyły badanie. W grupie osób leczonych dawką 3600 mg stwierdzono dwukrotnie dłuższy czas do odstawienia leczenia niż w grupie otrzymującej 300 mg GBP, jak również znacznie większa grupa osób ukończyła badanie (Bergey 1997).

GBP powinna być rozważana w monoterapii, zarówno pierwotnej, jak i wtórnej u osób dorosłych z napadami częściowymi i wtórnie uogólnionymi, ponieważ jest lekiem dobrze tolerowanym, nie wchodzącym w interakcje z innymi lekami, skutecznym i w porównaniu z klasycznymi LPP nie wpływa znacząco na koncentrację i uwagę (Dougherty 2001).

Inne nowe LPP, jak: VGB, FB, zonisamid, nie zostały zaakceptowane do monoterapii głównie ze względu na brak wystarczających badań. Wigabatryna (VGB) w monoterapii pierwotnej i wtórnej wykazała się podobną skutecznością, jak CBZ

i VPA i była podobnie tolerowana (Brodie 1999b, c). Niewielka liczba nowych badań nad monoterapią VGB prawdopodobnie wynika z powodu doniesień o nie-licznych przypadkach trwałego ograniczenia pola widzenia po stosowaniu tego leku (Kalviainen 2001).

Badania kliniczne nowych LPP powinny być prowadzone nie tylko by wykazać ich skuteczność w monoterapii padaczki, ale także by znaleźć inne korzyści ze stosowania tych leków w stosunku do klasycznych LPP. Wielokrotnie prowadzone badania porównujące monoterapię nowym (np. LTG, VGB, OCBZ) i klasycznym LPP wykazywały podobną skuteczność działania. Jakkolwiek nie wystarczyły one by, np. amerykańska Food and Drug Administration uznała nowe LPP w monoterapii. Stanowisko FDA wyklucza zarejestrowanie nowego leku do monoterapii po badaniu porównawczym z klasycznym LPP, o ile nie wykaże się on lepszą skutecznością bądź nie zostaną udowodnione inne korzyści ze stosowania nowego LPP. Liczne obecnie badania kliniczne wykazują jednak, że monoterapia nowymi LPP jest skuteczna co najmniej tak samo jak klasycznymi LPP, na pewno lepiej tolerowana, obciążona mniejszą częstością występowania działań niepożądanych (szczególnie ze strony oun, takich, jak: senność, zaburzenia koncentracji i uwagi), co jest niezwykle ważne w grupie chorych uczących się, pracujących umysłowo, i u których w pracy wymagana jest nie zaburzona uwaga i czas reakcji. Nowe LPP mają znacznie mniej interakcji z innymi lekami, nie indukują enzymów wątrobowych, co pozwala z większym bezpieczeństwem stosować je u osób przyjmujących wiele innych leków. Nowe LPP są jednak drogie i choć zarejestrowane do monoterapii pierwotnej, nie są powszechnie stosowane, ponieważ nie mają refundacji kas chorych. Kasy chorych refundują terapię nowymi LPP tylko w monoterapii wtórnej w padaczce lekoopornej. W monoterapii pierwotnej obecnie pacjent ponosi sam dość wysokie koszty leczenia. Nadal więc monoterapia nowymi LPP pozostaje tylko alternatywą po wyczerpaniu innych możliwości leczenia.

## Piśmiennictwo

- Akyol A, Yoldas T, Baydas G, Mungen B: Lamotrigine versus valproate in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 1998, 39: suppl. 2:23.
- Baruzzi A, Albani F, Riva R. Oxcarbazepine: pharmacokinetics, interactions and their clinical relevance. *Epilepsia* 1994, 35 (suppl. 3): 14–19.
- Berkovic SF. Adult with epilepsy: is monotherapy the only answer. *Epilepsia* 1997, 38: S9–12.
- Beydoun A, Sachdeo RC, Rosenfeld WE, Krauss GL, Sessler L i wsp. Oxcarbazepine monotherapy for partial-onset seizures: multicentre, double blind clinical trial. *Neurology* 2000, 54: 2245–51.
- Beydoun A, Fakhoury T, Nesredine W, Abou-Khalil B. Conversion to high dose gabapentin monotherapy in patients with medically refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1998, 39: 188–193.
- Beydoun A, Fisher J, Labar DR, Harden C i wsp. Gabapentin monotherapy: a 26-week, double-blind, dose-controlled, multicenter study of conversion from polytherapy in from polytherapy in outpatients with refractory complex partial or secondarily generalized seizures. *Neurology* 1997, 49: 746–752

- Bergey GK, Morris HH, Rosenfeld W i wsp. Gabapentin monotherapy: an 8 day double blind, dose-controlled, multicenter study in hospitalized patient with refractory complex partial or secondary generalized seizures. *Neurology* 1997, 49: 746–745.
- Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy LH, Loiseau P, Perruca E. Progress report on new antiepileptic drugs a summary of the fifth Eilat Conference. *Epilepsy Res.* 2001, 43: 11–58.
- Biton V, Mirza W, Montouris G, Vuong A, Hammer AE, Barret PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001, 56: 172–177.
- Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre double blind randomized comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res.* 1999a, 37: 81–87.
- Brodie MJ, Mumford JP. Double blind substitution of vigabatrin and valproate in carbamazepine-resistant partial epilepsy. 012 Study group. *Epilepsy Res.* 1999b, 34: 199–205.
- Brodie MJ. Monostars: an aid to choosing an antiepileptic drug as monotherapy. *Epilepsia* 1999c, 40 (suppl. 6): S17–22.
- Cahill WT, Sachdeo RC, Schachter S. Dose-ranging study to determine the safety and tolerability of tiagabine administered as monotherapy. *Epilepsia*, 1993, 34 (suppl. 6): 36–41.
- Chadwick DW, Anhut H, Greiner MJ, Alexander J, Murray GH i wsp. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. *Neurology* 1998, 51: 1282–1288.
- Crawford P. Epilepsy and pregnancy. *Seizure* 2002, 11 (suppl. A): 212–219.
- Dougherty JA, Rhoney DH. Gabapentin: a unique anti-epileptic agent. *Neurological Res.* 2001, 23: 821–829.
- De Silva M, MacArdle B, McGowan M i wsp. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine or sodium valproate in newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet* 1996, 347: 709–713.
- Gazda S, Fakhoury T, Nanry KP, Hammer AE, Barret PS. Comparison of monotherapy with lamotrigine versus valproate in patients with uncontrolled epilepsy with a broad spectrum of seizures types. *Epilepsia*, 2000, 41: suppl. 7: 107.
- Genton P, Guerrini R, Perruca E. Tiagabine in clinical practice. *Epilepsia* 2001, 42 (suppl. 3): 42–45.
- Gilliam FG, Reife FA, Wu FC. Topiramate monotherapy: randomised controlled trial in patient with recently diagnosed localization related epilepsy. *Neurology* 1999, 52 (suppl. 2): A 248
- Heller AJ, Chesterman P, Elwes RDC, i wsp. Phenobarbiton, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1995, 58: 44–50.
- Isojarvi J, Taubol E, Tapanainen JS, Pakarinen AJ, Laatikainen TJ, Knip M, Myllyla VV. On the association between valproate and polycystic ovary syndrom a response and an alternative view. *Epilepsia* 2001, 42: 305–310.
- Kalviainen R, Nousiainen I. Visual fields defects with vigabatrin: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001, 15: 217–230.
- Kramer G. The limitations of antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia*, 1997, 38 (suppl. 5): S9–S13.
- Leach JP, Brodie MJ. Tiagabine. *Lancet* 1998, 30: 31–40.
- Lau AH, Gustavson LE, Sperelakis R, Lam NP, El-Shourbagy, Qian JX, Layden T. Pharmacokinetics and Safety of tiagabine in subject with various degrees of hepatic function. *Epilepsia* 1997, 38: 445–451.
- Marson AG, Kadir ZA, Chadwick DW. New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *BMJ*, 1997, 313: 1169–1174.
- Majkowski, *Epileptologia* 2001, 3: 209–216.
- Messenheimer J, Mullens EL, Giorgi L, Young F: Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug safety* 1998, 18: 281–296.
- Morrell MJ. The antiepileptic drugs and women: efficacy, reproductive health, pregnancy, and fetal outcome. *Epilepsia* 1996, 37: S34–S44.
- Morris GL. Gabapentin. *Epilepsia* 1999, 40 (suppl. 5): S63–S70.

- Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G, Christe W, Pedersen B, Kane K, O'Neill F. A comparison of monotherapy with lamotrigine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res*, 2001, 46:145–155.
- Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate and during lactation. *Epilepsia* 2000, 41: 709–713.
- Pedersen B. Epilepsy in the elderly: the use of tiagabine. *Epilepsia* 2001, 42 (suppl.3): 52–54.
- Perucca E, Richens A. Trials in elderly. *Epilepsy Res*. 2001, 45: 149–151.
- Perruca E. Pharmacologic advantages of antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia* 1997, 38 (suppl. 5): S6–8.
- Reunanen M, Dam M, Yuen AWC. A randomised, multicenter comparative trail of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or reccurent epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996, 23: 149–155.
- Richens A, Yuen AWC. Overview of clinical efficacy of lamotrygine. *Epilepsia* 1991, 32: S13–16.
- Sachdeo R Safety and efficacy of 1200 mg/day of oxcarbazepine monotherapy versus placebo with recent-onset partial epilepsy. *Neurology* 1999, 52: A391.
- Schachter SC, Vazquez B, Fisher RS, laxer KD i wsp. Oxcarbazepine: double blind, randomized, placebo-control, monotherapy trial for partial seizures. *Neurology* 1999, 52: 732–737.
- Schachter SC, Cahill WT, Wannamaker BB, Shu VS, Sommerville KW. Open-label dosage and tolerability study of tiagabine monotherapy in patients with refractory complex partial seizures. *J. Epilepsy* 1998, 11: 248–255.
- Schachter SC. Tiagabine monotherapy in the treatment of partial epilepsy. *Epilepsia* 1995, 36 (suppl. 6): S2–6.
- Stephen LJ, Brodie MJ. Epilepsy in elderly people. *Lancet* 2000, 355: 1441–1446.
- Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ, Gross M, Gibberd FB, Perkin GD, Park DM, Abbott R. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double blind comparison with phenytoin. *Epilepsia* 1999, 40: 601–607.
- Wang Y, Zhou D, Wang B, Kirchner A, Hopp P, Kerling F, Pauli E, Stefan H. Clinical effects of topiramate against generalised tonic clonic seizures. *Epilepsy Res*. 2002, 49:121–130.