

# Skuteczność i tolerancja nowych leków przeciwpadaczkowych. Część II. Leczenie padaczki lekoopornej

## Raport Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee i Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology oraz American Epilepsy Society

J.A. French, MD\*; A.M. Kanner, MD†; J. Bautista, MD; B. Abou-Khalil, MD; T. Browne, MD;  
C.L. Harden, MD; W.H. Theodore, MD; C. Bazil, MD, PhD; J. Stern, MD; S.C. Schachter, MD;  
D. Bergen, MD; D. Hirtz, MD; G.D. Montouris, MD; M. Nespeca, MD; B. Gidal, PharmD;  
W.J. Marks, Jr., MD; W.R. Turk, MD; J.H. Fischer, MD; B. Bourgeois, MD; A. Wilner, MD;  
R.E. Faught, Jr., MD; R.C. Sachdeo, MD; A. Beydoun, MD i T.A. Glauser, MD

**Streszczenie** – *Cel*: Ocena danych naukowych dotyczących skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa stosowania siedmiu nowych leków przeciwpadaczkowych (gabapentyny, lamotryginy, topiramatu, tiagabiny, okskarbazepiny, lewetiracetamu i zonisamidu) w leczeniu dzieci i dorosłych z lekooporną padaczką częściową lub uogólnioną. *Metody*: Zespół autorów składający się z 23 członków, w tym neurologów ogólnych, neurologów dziecięcych, epileptologów i farmaceutów, dokonał analizy dostępnych danych naukowych na podstawie systematycznego przeglądu piśmiennictwa. Artykuły dotyczące badanego tematu wyszukano w bazach danych MEDLINE, Current Contents i Cochrane wśród prac opublikowanych od 1987 roku do marca 2003 roku. *Wyniki*: Wszystkie nowe leki przeciwpadaczkowe nadają się do stosowania w terapii wspomagającej lekoopornych napadów częściowych u dorosłych. Gabapentyna może być skuteczna w leczeniu padaczki z mieszanymi typami napadów, a gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina i topiramet w leczeniu lekoopornych napadów częściowych u dzieci. Ograniczone dane wskazują, że lamotrygina i topiramet są również skuteczne w leczeniu wspomagającym idiopatycznej padaczki uogólnionej u dzieci i dorosłych oraz zespołu Lennox’a i Gastauta. *Wnioski*: Wybór leku przeciwpadaczkowego zależy od typu napadów i (lub) zespołu padaczkowego, wieku chorego, stosowanego równocześnie leczenia oraz tolerancji, bezpieczeństwa i skuteczności leku przeciwpadaczkowego. Na podstawie wyników analizy danych naukowych sformułowano wytyczne dotyczące stosowania leków przeciwpadaczkowych u chorych na padaczkę lekooporną. Określono także typy napadów i zespołów padaczkowych, które wymagają dalszych badań, ponieważ dostępne dane są niewystarczające do sformułowania zaleceń.

### Pierwsza część wytycznych ukazała się w poprzednim numerze polskiej edycji *Neurology*

Z: University of Pennsylvania (Dr French), Filadelfia; Department of Neurological Sciences (Dr Kanner i Dr Bergen), Rush Medical College, Chicago, IL; The Cleveland Clinic Foundation (Dr Bautista), OH; Vanderbilt University Medical Center (Dr Abou-Khalil), Nashville, TN; Boston University Medical Center (Dr Browne i Dr Montouris), MA; Weill Medical College of Cornell University (Dr Harden), New York, NY; National Institutes of Neurological Disorders and Stroke (Dr Theodore i Dr Hirtz), National Institutes of Health, Bethesda, MD; Columbia Presbyterian Medical Center (Dr Bazil), New York, NY; Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School (Dr Stern i Dr Schachter), Boston, MA; Children’s Hospital San Diego (Dr Nespeca), CA; School of Pharmacy and Department of Neurology (Dr Gidal), University of Wisconsin Hospital and Clinics, Madison; University of California San Francisco Epilepsy Center (Dr Marks); Nemours Children’s Clinic Div. of Neurology (Dr Turk), Jacksonville, FL; University of Illinois College of Pharmacy (Dr Fischer), Dept. of Pharmacy Practice and Neurology, Colleges of Pharmacy and Medicine, Chicago; Department of Neurology (Dr Bourgeois), Children’s Hospital, Boston, MA; Private practice (Dr Wilner), Providence, RI; Department of Neurology (Dr Faught), University of Alabama School of Medicine, Birmingham; Dept. of Neurology (Dr Sachdeo), University of Medicine and Dentistry of New Jersey, New Brunswick; Dept. of Neurology (Dr Beydoun), University of Michigan, Ann Arbor; Dept. of Neurology (Dr Glauser), Children’s Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA.

Zaakceptowane przez QSS 26 lipca 2003 r. Zaakceptowane przez TTA 17 października 2003 r. Zaakceptowane przez Practice Committee 16 listopada 2003 r. Zaakceptowane przez AAN Board of Directors 18 stycznia 2004 r.

Stanowisko zaaprobowane przez Epilepsy Foundation i Child Neurology Society.

Praca wpłynęła 3 września 2003 r.; przyjęto do druku 24 stycznia 2004 r.

Korespondencję i prośby o kopie oryginału kierować do: TTA and QSS subcommittees, American Academy of Neurology, 1080 Montreal Ave., St. Paul, MN 55116, USA.

**Definicja celów i zadań.** Zadaniem Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee i Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology jest opracowywanie praktycznych wytycznych postępowania dla neurologów, dotyczących procedur diagnostycznych, sposobów leczenia i jednostek klinicznych. Wybór przedmiotu wytycznych zależy od częstości występowania, częstości stosowania, znaczenia ekonomicznego, zaangażowania członków, kontrowersji, pilności i aktualności zagadnienia, ograniczeń zewnętrznych oraz potrzebnych źródeł informacji. Przedstawiane wytyczne podsumowują wyniki analizy danych naukowych dotyczących skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa stosowania 7 nowych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu padaczki lekoopornej. Do leków tych należą: gabapentyna (Neurontin i Gabax), lamotrygina (Lamitrin, Lamitrin S i Plexxo), topiramata (Topamax), tiagabina (Gabitril), okskarbazepina (Trileptal i Apydan), lewetiracetam (Keppra) i zonisamid (w Polsce na razie niedostępny). Wymienione leki zostały w ciągu ostatnich 10 lat dopuszczone do stosowania przez Food and Drug Administration. Zdajemy sobie sprawę, że leki te mają działanie nie tyle przeciwpadaczkowe, co „przeciwnapadowe”. Biorąc jednak pod uwagę powszechne stosowanie określenia „leki przeciwpadaczkowe”, zdecydowaliśmy się go używać również w tym artykule.

**Wprowadzenie i uzasadnienie.** W Stanach Zjednoczonych na padaczkę chorują prawie dwa miliony osób. W krajach rozwiniętych skorygowana względem wieku zapadalność waha się od 24 do 53 na 100 000 osób.<sup>1,2</sup> U 70–80% chorych skuteczny jest jeden z ponad 20 dostępnych obecnie leków przeciwpadaczkowych. Skuteczność leczenia zależy w pierwszej kolejności od etiologii padaczki. U 20–30% chorych napady nie poddają się jednak leczeniu lub są trudne do opanowania albo terapia powoduje poważne działania niepożądane. W ciągu ostatnich 10 lat Food and Drug Administration (FDA) dopuściła do stosowania felbamata i 7 innych wymienionych wyżej leków przeciwpadaczkowych. Celem tego artykułu jest dostarczenie lekarzom wiarygodnych danych naukowych na temat skuteczności, bezpieczeństwa i sposobów stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych. Mamy nadzieję, że przedstawiane wytyczne ułatwią wybór odpowiednich leków w leczeniu dzieci i dorosłych z lekooporną padaczką częściową lub uogólnioną albo zespołem Lennox’a i Gastaut’a.

Analizą postanowiono objąć 7 z 8 nowych leków przeciwpadaczkowych dopuszczonych do stosowania po 1990 roku (terapii felbamatem poświęcono już osobne wytyczne).<sup>3</sup> Podjęcie takiej decyzji uzasadniało kilka powodów. Po pierwsze uznaliśmy, że nowe leki przeciwpadaczkowe, mniej znane lekarzom praktykom, stosowane są w bardzo różny sposób, co może być źródłem znacznego zamieszania. Po drugie zaś, mimo wielu danych naukowych dotyczących starszych leków przeciwpadaczkowych, większość z nich stanowią opisy przypadków lub serii przypadków

i inne artykuły spełniające kryteria wiarygodności klasy IV. Nową generację leków przeciwpadaczkowych opracowano w epoce badań z randomizacją, kierując się bardziej rygorystycznymi wymogami FDA. Uznaliśmy zatem, że dane dotyczące nowych leków przeciwpadaczkowych dają większą nadzieję na sformułowanie wiarygodnych i przydatnych zaleceń.

W tym artykule dokonano przeglądu dostępnych danych naukowych dotyczących skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu padaczki lekoopornej. Leki przeciwpadaczkowe omówiono w takiej kolejności, w jakiej zostały dopuszczone do stosowania przez FDA. Nie znaleźliśmy niestety danych spełniających kryteria wiarygodności klasy I, porównujących skuteczność nowych i starych leków przeciwpadaczkowych lub nowych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu padaczki lekoopornej. Z tego powodu wybór leku odpowiedniego dla danego chorego musi się opierać na wiedzy dotyczącej farmakologii, działań niepożądanych i ryzyka stosowania określonego preparatu.

Nie opracowano jak dotąd jednej powszechnie uznawanej definicji padaczki lekoopornej. Opornymi na leczenie określa się często chorych, u których nieskuteczne okazały się co najmniej 3 leki przeciwpadaczkowe. W badaniach leków przeciwpadaczkowych uczestniczą bardziej ograniczone populacje chorych, zwykle z powodu trudności w prowadzeniu badań klinicznych. Każda część artykułu zawiera krótką charakterystykę badanej populacji.

Przedstawione opracowanie stanowi drugą część praktycznych wytycznych dotyczących nowych leków przeciwpadaczkowych. Pierwszą część poświęcono stosowaniu nowych leków przeciwpadaczkowych u chorych ze świeżo rozpoznaną padaczką. Zawarto w niej również podstawowe informacje na temat starszych leków przeciwpadaczkowych.

**Opis analizy danych.** Dokonano przeglądu piśmiennictwa skatalogowanego w bazach danych MEDLINE i Current Contents, poszukując artykułów mających związek z analizowanym tematem, opublikowanych od stycznia 1987 roku do września 2001 roku. Drugie, ręczne przeszukiwanie, obejmujące okres od września 2001 roku do maja 2002 roku, przeprowadzili członkowie zespołu autorów. Wyniki ręcznego przeszukiwania uaktualniono, wyszukując badania spełniające kryteria wiarygodności klasy I opublikowane do marca 2003 roku. W celu znalezienia dodatkowych prawidłowo zaplanowanych badań klinicznych z randomizacją, dotyczących leczenia padaczki, we wrześniu 2002 roku przeszukano bibliotekę Cochrane; wszystkie wyszukane w ten sposób artykuły uwzględniono w analizie.

**Kryteria wyboru artykułów.** Do analizy zakwalifikowano wszystkie wyszukane artykuły, które zawierały określenia „epilepsy” (padaczka) oraz „gabapentin” (gabapentyna), „lamotrigine” (lamotrygina), „levetiracetam” (lewetiracetam), „oxcarbazepine” (okskarbazepina), „tiagabine” (tiagabina), „topiramate” (topiramata) lub „zonisamid” (zonisamid) i spełniały następujące kryteria: 1) dotyczyły klinicz-

nych zagadnień skuteczności, bezpieczeństwa, tolerancji lub sposobu stosowania, 2) dotyczyły wyłącznie ludzi, 3) przedstawiały wyniki badań z randomizacją, kohortowych, kliniczno-kontrolnych, obserwacyjnych lub stanowiących opis serii przypadków i 4) były dostępne w jakimkolwiek języku, jeżeli przedstawiały wyniki badań z randomizacją i nie były napisane po angielsku.

Kryteria wykluczające. Z analizy wykluczono prace: a) o charakterze artykułów przeglądowych i metaanaliz, b) dotyczące stosowania leków przeciwpadaczkowych z innymi wskazań niż padaczka i nieopisujące istotnych reakcji idiosynkratycznych ani innych problemów związanych z bezpieczeństwem terapii oraz c) przedstawiające podstawowe mechanizmy działania leków przeciwpadaczkowych.

Uzyskano łącznie 1462 artykuły: 240 na temat gabapentyny, 433 lamotryginy, 244 topiramatu, 17 lewetiracetamu, 212 okskarbazepiny, 177 tiagabiny i 146 zonisamidu. Informacje niezbędne do ustalenia stopnia wiarygodności danych uzyskano z 353 artykułów: w 91 omawiano gabapentynę, 63 lamotryginę, 65 topiramat, 46 tiagabinę, 45 okskarbazepinę, 33 zonisamid i 11 lewetiracetam. Artykuły podzielono następnie na dotyczące leczenia padaczki lekoopornej lub świeżo rozpoznanej. Wyniki analizy artykułów zakwalifikowanych do tej drugiej grupy przedstawiono w osobnym artykule (opublikowanym w poprzednim numerze polskiej edycji *Neurology* – *przyp. red.*).

Skuteczność i zależne od dawki działania niepożądane oceniono na podstawie wyników badań przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, obejmujących 20 lub więcej pacjentów. Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii pochodziły również z badań przeprowadzonych metodą próby otwartej i opisów przypadków. W analizie uwzględniono wszystkie 82 artykuły dotyczące badanego tematu.

Dane dotyczące każdego leku przeciwpadaczkowego analizowało trzech członków zespołu autorów; każdym lekiem zajmowała się oddzielna grupa robocza. Trzej autorzy klasyfikowali badania pod względem wiarygodności danych (tab. 1.). Ewentualne spory dotyczące klasyfikacji poszczególnych artykułów rozwiązywano poprzez dyskusję i uzgodnienie wspólnego stanowiska.

*Dobór autorów.* W skład zespołu autorów weszli neurologi ogólni, neurologi dziecięcy, epileptolodzy i farmakolodzy, którzy mają doświadczenie w badaniach farmakokinetycznych leków przeciwpadaczkowych. Autorzy, którzy byli doradcami firmy farmaceutycznej produkującej dany lek, otrzymywali granty badawcze od tej firmy (udział w badaniach wielośrodkowych nie był powodem wykluczenia) lub byli z nią związani finansowo (posiadając jej akcje lub byli w niej zatrudnieni), nie uczestniczyli w analizie danych dotyczących tego leku.

**Padaczka częściowa.** Padaczką częściową określa się nabytą padaczkę zlokalizowaną (ogniskową), cechującą się napadami częściowymi prostymi, częściowo-

wymi złożonymi i wtórnie uogólnionymi tonicznoklonicznymi. Padaczka częściowa może się ujawnić klinicznie w dzieciństwie lub wieku dorosłym.

*Dorośli. Pytanie 1. Jakie dane przemawiają za skutecznością nowych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu wspomagającym lekoopornej padaczki częściowej?* Opracowując nowe leki przeciwpadaczkowe, ich skuteczność ocenia się początkowo u chorych z padaczką lekooporną, którzy nadal mają napady mimo stosowania wielu „skutecznych” leków. Kryteria włączenia do badań dotyczących leczenia padaczki lekoopornej są zazwyczaj tak skonstruowane, że uczestnikami mogą zostać chorzy, u których występują 3–4 napady w miesiącu, u których nieskuteczne okazały się co najmniej 3 leki przeciwpadaczkowe. W rzeczywistości chorzy uczestniczący w tych badaniach przyjmowali bez powodzenia średnio ponad 8 różnych leków przeciwpadaczkowych, a mediana częstości napadów w chwili przystąpienia do badania wynosi u nich najczęściej 8–10 na miesiąc. Z tego powodu miarą skuteczności leczenia u tych chorych jest „znamiennie” większe zmniejszenie częstości napadów w porównaniu z placebo, wyrażone w postaci odsetka chorych, u których liczba napadów zmniejszyła się o >50% (odsetek osób korzystnie odpowiadających na leczenie), albo mediany zmniejszenia częstości każdego typu napadów. W niektórych badaniach podaje się odsetek chorych, u których w okresie obserwacji uzyskano całkowite ustąpienie napadów. Ten parametr nie odzwierciedla jednak długookresowego opanowania napadów.

*Gabapentyna.* Przeprowadzono 4 badania spełniające kryteria wiarygodności klasy I poświęcone ocenie skuteczności gabapentyny u chorych z opornymi na leczenie napadami częściowymi.<sup>4-7</sup> Badano dawki od 600 do 1800 mg na dobę. Autorzy trzech z tych badań<sup>2-4</sup> podali odsetek chorych, którzy korzystnie odpowiedzieli na leczenie. Wahał się on od 8,4 do 26,4%, a najskuteczniejsza była dawka największa (1800 mg na dobę). Autorzy czwartego badania podali medianę zmniejszenia częstości napadów, wynoszącą 56% (w porównaniu z placebo) przy stosowaniu gabapentyny w dawce 1200 mg na dobę.<sup>7</sup> Z powodu działań niepożądanych udział w omawianych badaniach zakończyło przedwcześnie 3–11,5% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: nadmierna senność, zawroty głowy i zmęczenie. W badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy I wykazano, że podanie w 1. dobie leczenia 900 mg gabapentyny wiązało z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (zawrotów głowy) niż stopniowe zwiększanie dawki przez 3 dni.<sup>8</sup> Rzadszym działaniem niepożądanym było zwiększenie masy ciała obserwowane częściej wśród przyjmujących gabapentynę niż placebo.<sup>5</sup> Zwiększenie masy ciała pod wpływem leczenia obserwowano również w badaniach prowadzonych metodą próby otwartej. Badania te i opisy przypadków dostarczają również informacji o występowaniu ruchów mimowolnych, takich jak mioklonie<sup>9</sup> lub choreoatetoz, <sup>10-12</sup> oraz nietrzymaniu stolca i moczu.<sup>13</sup>

**Tab. 1.** Klasyfikacja wiarygodności danych i siły zaleceń

Siła zaleceń	Wiarygodność danych	Klasyfikacja badań klinicznych
A = Potwierdzona skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość terapii w określonej jednostce chorobowej w danej populacji chorych	Stopień A. Przekonujące wyniki co najmniej 1 badania klasy I lub przekonujące i zgodne wyniki przynajmniej 2 badań klasy II.	Klasa I. Badanie z randomizacją, w którym punkty końcowe oceniano bez znajomości przynależności do grupy, obejmujące odpowiednią grupę pacjentów. Muszą być spełnione następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) jednoznacznie określone główne punkty końcowe,</li> <li>b) jednoznacznie określone kryteria włączające i wykluczające,</li> <li>c) prawidłowy opis losu osób, które przedwcześnie ukończyły badanie lub otrzymały leczenie niezgodnie z wyjściowym przydziałem do grupy; odpowiednio mała liczba takich osób, by ryzyko błędu systematycznego było jak najmniejsze,</li> <li>d) przedstawione wyjściowe cechy demograficzne i kliniczne badanych grup; brak znamiennej różnicy tych cech lub wprowadzenie odpowiedniej statystycznej poprawki na nierównowagę czynników zakłócających.</li> </ul>
B = Prawdopodobna skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość terapii w określonej jednostce chorobowej w danej populacji chorych	Stopień B. Przekonujące wyniki co najmniej 1 badania klasy II lub zgodne wyniki przynajmniej 3 badań klasy III.	Klasa II. Prospektywne badanie kohortowe, w którym punkty końcowe oceniano bez znajomości przynależności do grupy, obejmujące odpowiednią grupę pacjentów i spełniające wszystkie wymienione wyżej kryteria lub badanie z randomizacją, obejmujące odpowiednią grupę pacjentów, niespełniające jednego z wymienionych powyżej kryteriów a-d.
C = Możliwa skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość terapii w określonej jednostce chorobowej w danej populacji chorych	Stopień C. Przekonujące i zgodne wyniki co najmniej 2 badań klasy III.	Klasa III. Wszystkie pozostałe badania z grupą kontrolną (także przeprowadzone metodą grup naprzemiennych lub te, w których grupę kontrolną stanowiła kohorta osób z dokładnie określonym naturalnym przebiegiem choroby), obejmujące odpowiednią grupę pacjentów, w których wyniki oceniano niezależnie od stosowanego leczenia.
U = Niepełne lub sprzeczne dane. Nie można sformułować wiarygodnych zaleceń, ponieważ w świetle dostępnej wiedzy terapia jest niesprawdzona.		Klasa IV. Dane z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków, serii przypadków lub stanowisko ekspertów.

W analizowanych badaniach nie stwierdzono znamienych zmian stężenia w surowicy równocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych, co wskazuje na brak interakcji gabapentyny z tymi lekami. Chociaż mierzono stężenia gabapentyny w surowicy, nie ustalono zakresu stężeń terapeutycznych.

**Lamotrygina.** Znalaziono 3 badania spełniające kryteria wiarygodności klasy I.<sup>14-16</sup> W 2 z nich lamotryginę lub placebo dodawano do leczenia prowadzonego wyłącznie lekiem indukującym enzymy.<sup>14,15</sup> W trzecim badaniu uczestniczyli również chorzy przyjmujący lek indukujący enzymy i kwas walproinowy. Maksymalną dawkę lamotryginy podawaną chorym leczonym kwasem walproinowym zmniejszono jednak o 50% w stosunku do dawki podawanej chorym otrzymującym tylko lek indukujący enzymy.<sup>16</sup> W jednym badaniu<sup>14</sup> porównywano placebo z lamotryginą stosowaną w dawce 300 mg albo 500 mg na dobę. Odsetek osób, którzy korzystnie odpowiedzieli na leczenie, wynosił odpowiednio: 18, 20 i 34%, a mediana zmniejszenia częstości napadów – 8, 20 i 36%. Odsetek osób, które przedwcześnie zakończyły udział w badaniu z powodu działań niepożądanych, wynosił 1,4% w grupie otrzymującej placebo, 4,2% wśród przyjmujących lamotryginę w dawce 300 mg na dobę i 14% wśród przyjmujących 500 mg lamotryginy na dobę.

W dwóch innych badaniach porównywano placebo z lamotryginą podawaną w dawkach 300 mg na dobę (lub 150 mg na dobę u zażywających równocześnie kwas walproinowy)<sup>16</sup> albo 400 mg na dobę.<sup>15</sup> Odsetek chorych, u których częstość napadów zmniejszyła się co najmniej o 50%, wynosił 20–22% wśród przyjmujących lamotryginę i 0% w grupach otrzymujących placebo. Udział w jednym z tych badań<sup>15</sup> zakończyło przedwcześnie z powodu działań niepożądanych 1% przyjmujących placebo i 5% przyjmujących lamotryginę. W drugim badaniu wszyscy chorzy przyjmowali placebo albo lamotryginę w ciągu całego okresu obserwacji.<sup>16</sup> Pięcioma najczęstszymi działaniami niepożądanymi w trzech przedstawionych badaniach były ataksja, zawroty głowy, podwójne widzenie, nadmierna senność i bóle głowy. W jednym badaniu działania niepożądane występowały częściej wśród otrzymujących karbamazepinę. Osutkę obserwowano u 6–10% przyjmujących placebo i 10–17% leczonych lamotryginą. U chorych przydzielonych losowo do grupy otrzymującej lamotryginę leczenie zaczynano od dawki 100 mg na dobę, dwukrotnie większej od zalecanej obecnie chorym przyjmującym równocześnie lek indukujący enzymy (50 mg na dobę). Do działań niepożądanych obserwowanych w trzech omawianych badaniach i innych badaniach przeprowadzonych metodą próby otwar-

tej, w których lamotryginę stosowano w terapii dodanej, należały także wymioty i drżenie.

**Topiramát.** Znaleziono 8 badań spełniających kryteria wiarygodności klasy I, oceniających skuteczność topiramatu stosowanego w terapii dodanej opornych na leczenie napadów częściowych.<sup>17-24</sup> Dawki docelowe topiramatu wynosiły w tych badaniach 200–800 mg na dobę. Odsetek chorych, u których częstotliwość napadów zmniejszyła się co najmniej o 50%, wynosił od 27% stosujących dawkę 200 mg na dobę do 50,6% przyjmujących średnio 450 mg leku na dobę. W 2 badaniach porównywano skuteczność trzech różnych dawek topiramatu. W jednym badaniu<sup>19</sup>, w którym porównywano placebo z topiramatem stosowanym w dawkach 200, 400 albo 600 mg na dobę, wykazano znamienne różnicę pod względem odsetka chorych korzystnie odpowiadających na leczenie między przyjmującymi lek w dawkach 200 mg (27%) i 400 mg na dobę (49%). Nie stwierdzono natomiast różnicy między otrzymującymi 400 i 600 mg na dobę (48%). Obserwację tę potwierdziły wyniki drugiego badania,<sup>20</sup> w którym odsetki chorych korzystnie odpowiadających na leczenie wśród przyjmujących lek w dawkach 600, 800 i 1000 mg na dobę znamienne się nie różniły i były podobne do grupy otrzymującej topiramát w dawce 400 mg na dobę w poprzednim badaniu.

Inne badanie, porównujące topiramát w dawce 600 mg na dobę i placebo,<sup>22</sup> wykazało zmniejszenie częstości napadów co najmniej o 50% u 47,8% chorych przyjmujących topiramát i tylko 13% otrzymujących placebo. Stosowanie dawek przekraczających 400 mg na dobę nie wiązało się w omawianych badaniach ze znamiennej zmianą odsetka chorych, u których częstość napadów zmniejszyła się co najmniej o 50%. Badanie spełniające kryteria wiarygodności klasy I<sup>25</sup> wykazało, że zależne od dawki działania niepożądane występowały rzadziej, kiedy dawkowanie zwiększano wolno (dawka początkowa 50 mg zwiększana stopniowo o 50 mg) niż szybko (dawka początkowa 100 mg zwiększana co tydzień o 100 mg). Z powodu działań niepożądanych omawianych badań nie ukończyło 8–26% chorych leczonych topiramatem i 0–7% otrzymujących placebo. Odsetek chorych, którzy przedwcześnie przestali uczestniczyć w jednym z 2 badań porównujących skuteczność i tolerancję 3 różnych dawek topiramatu (200, 400 i 600 mg na dobę), wynosił 4% wśród leczonych dawką 200 mg na dobę, 9% wśród przyjmujących 400 mg na dobę i 13% wśród stosujących 600 mg na dobę.<sup>19</sup> Drugie badanie porównujące placebo i topiramát w dawkach 600, 800 i 1000 mg zakończyło przedwcześnie proporcjonalnie więcej chorych: 21% stosujących 600 mg na dobę, 10,5% przyjmujących 800 mg na dobę i 17% zażywających 1000 mg na dobę.

Do najczęściej obserwowanych w tych badaniach działań niepożądanych należały: nadmierna senność, zmęczenie, nudności, brak apetytu i utrata masy ciała, parestezje, spowolnienie psychoruchowe i splątanie oraz zawroty i bóle głowy. U niektórych chorych na lekooporną padaczkę częściową uczest-

niczących w omawianych badaniach i innych badaniach prowadzonych metodą próby otwartej, w których topiramát stosowano w terapii dodanej, oraz przedstawianych w opisach przypadków obserwowano także kamice nerkową, chwiejność emocjonalną, nerwowość, lęk, zaburzenia zachowania i trudności w znajdowaniu słów.

**Tiagabina.** Przeprowadzono dwa badania spełniające kryteria wiarygodności klasy I<sup>26,27</sup> i jedno badanie spełniające kryteria klasy II<sup>28</sup> poświęcone ocenie skuteczności tiagabiny w terapii dodanej lekoopornych padaczek częściowych. Badane dawki mieściły się w zakresie od 16 do 56 mg na dobę. Odsetek chorych, u których częstość napadów zmniejszyła się co najmniej o 50%, wynosił 20–36%, mediana zmniejszenia częstości napadów zaś 12–36%. Odsetek chorych wykazujących korzystną odpowiedź na leczenie był większy wśród przyjmujących większe dawki leku. Chociaż okres półtrwania tiagabiny waha się od 4 do 8 godzin, w jednym badaniu<sup>26</sup> nie stwierdzono różnicy między chorymi przyjmującymi lek dwa albo trzy razy dziennie pod względem odsetka korzystnie odpowiadających na leczenie. We wszystkich 3 badaniach odsetek chorych, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu z powodu działań niepożądanych, wynosił 8–20% wśród przyjmujących tiagabinę i 8–9% wśród otrzymujących placebo. Pięć najczęstszych działaniami niepożądanymi obserwowanymi w tych badaniach były zawroty głowy, drżenie, zaburzenia procesów myślowych, nerwowość i bóle brzucha. U niektórych chorych uczestniczących w tych 3 badaniach i innych badaniach prowadzonych metodą próby otwartej obserwowano także drżenie, niedrgawkowy stan padaczkowy, chwiejność emocjonalną, wymioty, zmęczenie, bóle głowy i psychozę. W jednym badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy II<sup>29</sup> wykazano za pomocą testów psychometrycznych, że stosowanie tiagabiny w terapii dodanej nie wiązało się ze zmianami czynności poznawczych.

**Okskarbazepina.** Dotychczas przeprowadzono jedno badanie, obejmujące dużą grupę pacjentów, spełniające kryteria wiarygodności klasy I, w którym oceniano okskarbazepinę stosowaną w terapii dodanej u dorosłych chorych na lekooporną padaczkę częściową.<sup>30</sup> W badaniu tym porównywano 3 różne dawki okskarbazepiny (600, 1200 i 2400 mg na dobę) i placebo w populacji 694 chorych w wieku 15–65 lat. Chorzy, u których stwierdzono zmniejszenie częstości napadów co najmniej o 50%, stanowili 12,7% otrzymujących placebo, 26,8% przyjmujących okskarbazepinę w dawce 600 mg na dobę, 41,2% stosujących ją w dawce 1200 mg na dobę i 50% przyjmujących 2400 mg na dobę. Mediana zmniejszenia częstości napadów wynosiła odpowiednio 6,8, 22, 40 i 50%. Badanie przedwcześnie zakończyło 3% otrzymujących placebo, 12% przyjmujących okskarbazepinę w dawce 600 mg na dobę, 36% stosujących 1200 mg na dobę i 67% przyjmujących 2400 mg na dobę. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nadmierna senność, zawroty i bóle głowy, ataksja oraz

nudności i wymioty. U niektórych uczestników tego badania i innych badań prowadzonych metodą próby otwartej stwierdzono także podwójne widzenie, nieostre widzenie, zawroty głowy, drżenie i hiponatremię.

**Zonisamid.** Dotychczas opublikowano wyniki dwóch badań spełniających kryteria wiarygodności klasy I: w jednym z nich porównywano skuteczność zonisamidu w dawce 20 mg/kg m.c. (lub maksymalnym stężeniu w surowicy wynoszącym 40 mg/l) i placebo,<sup>31</sup> w drugim zaś skuteczność 3 różnych dawek leku (100, 200 i 400 mg na dobę) i placebo.<sup>32</sup> Częstość napadów zmniejszyła się w pierwszym badaniu o co najmniej 50% u 30% przyjmujących zonisamid i 9,4% otrzymujących placebo. W drugim badaniu odsetek chorych, którzy osiągnęli przynajmniej 50% zmniejszenie częstości napadów pod wpływem zonisamidu, wynosił 25% zarówno wśród przyjmujących lek w dawce 100 mg na dobę, jak i stosujących go w dawce 200 mg na dobę (podobne zmniejszenie częstości napadów uzyskało odpowiednio 9,8 i 11,3% otrzymujących placebo). Wśród leczonych dawką 400 mg na dobę odsetek ten wynosił 43%, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo tylko 9%. Z powodu działań niepożądanych badanie przedwcześnie zakończyło 10% leczonych zonisamidem i 10% otrzymujących placebo. Stężenie zonisamidu w surowicy nie różniło się między chorymi, którzy korzystnie odpowiedzieli na leczenie (zmniejszenie częstości napadów co najmniej o 50%), i tymi, u których było ono nieskuteczne (zmniejszenie częstości napadów o mniej niż 50%). Pięcioma najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zmęczenie, zawroty głowy, nadmierna senność, brak apetytu i zaburzenia procesów myślowych. U niektórych uczestników omawianych badań i innych badań prowadzonych metodą próby otwartej obserwowano także kamice nerkowa, zapalenie błony śluzowej nosa, osutkę, paranoję i depresję.

**Lewetiracetam.** Przeprowadzono 3 badania spełniające kryteria wiarygodności klasy I oceniające skuteczność lewetiracetamu w terapii dodanej lekoopornej padaczki częściowej.<sup>33-35</sup> W jednym z nich oceniono również wpływ lewetiracetamu stosowanego w terapii dodanej na jakość życia chorych.<sup>36</sup> Badano dawki od 1000 do 3000 mg na dobę. Odsetek chorych, u których stwierdzono korzystną odpowiedź na leczenie, wynosił 22–33% wśród leczonych dawką 1000 mg na dobę, 31 i 34% wśród przyjmujących 2000 mg na dobę i 39,8% wśród stosujących 3000 mg na dobę; w grupach otrzymujących w poszczególnych badaniach placebo odsetek ten mieścił się w zakresie od 10 do 17%. Przedstawiono również dane dotyczące odsetka chorych, u których napady ustąpiły całkowicie. Odsetek ten zależał od dawki i był największy (8%) w grupie chorych przyjmujących maksymalną dawkę 3000 mg na dobę. Z powodu działań niepożądanych omawiane badania ukończyło przedwcześnie 7–13% przyjmujących lewetiracetam i 5–8% otrzymujących placebo. Nie stwierdzono związku między dawką leku a odsetkiem chorych, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu.

W jednym badaniu, w którym chorzy od razu rozpoczęli leczenie od dawki 2000 albo 4000 mg na dobę, u przyjmujących większą dawkę zamiennie częściej obserwowano nadmierną senność i astenię. Niemniej jednak odsetek chorych, którzy przedwcześnie przestali uczestniczyć w badaniu z powodu działań niepożądanych, nie był w tej grupie większy.<sup>37</sup> Pięcioma najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy, nadmierna senność, astenia, bóle głowy i zakażenia. U niektórych uczestników tych badań i innych badań prowadzonych metodą próby otwartej obserwowano także zaburzenia zachowania, depresję i psychozę.

**Wnioski.** Wszystkie leki okazały się skuteczne w terapii dodanej u chorych na lekooporną padaczkę częściową. Chociaż analizowane badania były podobne pod względem metodologii, uzyskanych w nich wyników nie da się porównać, nie można zatem ustalić względnej skuteczności poszczególnych leków. Przyczyną tego jest zróżnicowanie badanych populacji, o czym świadczą różne odsetki chorych, którzy odnotowali poprawę w grupach otrzymujących placebo. Należy również zwrócić uwagę, że niektóre leki nie były stosowane w maksymalnych dawkach, inne zaś stosowano w dawkach przekraczających optymalne, na co wskazuje częste występowanie działań niepożądanych i duży odsetek chorych przedwcześnie kończących udział w badaniu. Stosowanie większej dawki zazwyczaj wiązało się z poprawą skuteczności, ale także częstszym występowaniem działań niepożądanych. We wszystkich przypadkach, w których porównywano różne prędkości zwiększania dawki, lepiej tolerowane było wolniejsze tempo zwiększania dawki. Uzasadnione wydaje się zatem zalecenie rozpoczynania leczenia od małej dawki i powolnego jej zwiększania aż do pojawienia się działań niepożądanych (innymi słowy chodzi o osiągnięcie maksymalnej tolerowanej dawki).

**Podsumowanie danych naukowych: Napady częściowe u dorosłych.** Gabapentyna (w dawce 600–1800 mg na dobę), lamotrygina (w dawce 300–500 mg u leczonych lekami indukującymi enzymy i w dawce 150 mg na dobę u leczonych lekami indukującymi enzymy i kwasem walproinowym), lewetiracetam (w dawce 1000–3000 mg na dobę), okskarbazepina (w dawce 600–2400 mg na dobę), tiagabina (w dawce 16–56 mg na dobę), topiramát (w dawce 300–1000 mg na dobę) i zonisamid (w dawce 100–400 mg na dobę) stosowane w terapii wspomagającej skutecznie zmniejszają częstość opornych na leczenie napadów częściowych.

Gabapentyna, lamotrygina, tiagabina, topiramát, okskarbazepina i zonisamid są skuteczniejsze w większych dawkach. Nie wiadomo natomiast dokładnie, czy wraz ze zwiększaniem dawki lewetiracetamu zwiększa się jego skuteczność. Wśród chorych przyjmujących lek w dawce 3000 mg na dobę odnotowano jednak większy odsetek chorych bez napadów niż wśród przyjmujących dawkę 1000 mg na dobę. Niezależnie od leku chorzy otrzymujący większe dawki częściej wykazywali działania niepożąda-

ne i częściej kończyli przedwcześnie z tego powodu udział w badaniu.

W badaniu, w którym okskarbazepinę stosowano w terapii dodanej, zwiększając jej dawkowanie z taką samą prędkością, jaką zaleca producent w informacji o leku, obserwowano szczególnie dużą, zależną od dawki toksyczność. Sześćdziesiąt siedem procent chorych przyjmujących największą dawkę leku przedwcześnie zakończyło udział w badaniu, w większości w pierwszych kilku tygodniach leczenia.

Mniejsza dawka początkowa i wolniejsze zwiększanie dawki ograniczają częstość występowania działań niepożądanych gabapentyny i topiramatu. Podobnie może być w przypadku pozostałych leków przeciwpadaczkowych, nie przeprowadzono jednak badań spełniających kryteria wiarygodności klasy I lub II, które by to przypuszczenie potwierdziły.

**Zalecenie.** Uzasadnione jest stosowanie gabapentyny, lamotryginy, tiagabiny, topiramatu, okskarbazepiny, lewetiracetamu lub zonisamidu w terapii dodanej u chorych na lekooporną padaczkę częściową (Siła zalecenia – A) (tab. 2.).\*

**Pytanie 2.** *Jakie dane naukowe przemawiają za skutecznością nowych leków przeciwpadaczkowych w monoterapii lekoopornej padaczki częściowej?* Przeprowadzono badania zaplanowane w różny sposób, usiłując wykazać skuteczność nowego leku w monoterapii padaczki lekoopornej bez narażania chorych na niepotrzebne ryzyko. Nie mogąc zastosować placebo, w niektórych badaniach wykorzystywano grupę otrzymującą tzw. rzekome placebo. Przydzieleni do tej grupy chorzy otrzymują leczenie zapobiegające najcięższym napadom lub znacznemu nasileniu objawów, niewystarczające jednak do wyeliminowania napadów częściowych złożonych, będących przedmiotem oceny w takim badaniu. Leczenie to polega zwykle na podawaniu małej dawki kwasu walproinowego albo bardzo małej dawki leku badanego. Chory kończy udział w badaniu po wystąpieniu określonej uprzednio liczby napadów lub jakiegoś typu napadu („niepowodzenie terapii”) albo, jeśli takie napady nie wystąpiły, uczestniczy w badaniu do końca planowanego okresu obserwacji („powodzenie terapii”). Wyniki badania ocenia się, porównując odsetki chorych, u których leczenie się powiodło, wśród otrzymujących placebo (lub rzekome placebo) i przyjmujących badany lek w pełnej dawce. Takie badania można przeprowadzać u chorych przyjętych do szpitala w celu oceny przed rozważaniem zabiegiem chirurgicznym lub u leczonych ambulatoryjnie. Badania obejmujące chorych przed zabiegiem chirurgicznym trwają bardzo krótko (8–10 dni). Badania prowadzone w warunkach ambulatoryjnych trwają do 6 miesięcy, zgłaszane są jednak wątpliwości dotyczące przydatności uzyskiwanych w ich toku wyników w praktyce klinicznej. Badania te mają przede wszystkim znaczenie regulacyjne.

\*Opublikowane wcześniej wytyczne zalecały stosowanie felbamaru „u chorych powyżej 18. roku życia z lekoopornymi napadami częściowymi, u których próby terapii standardowymi lekami przeciwpadaczkowymi okazały się nieskuteczne”.

FDA wymaga bowiem wykazania przewagi leku w badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem grupy kontrolnej. Ponieważ większość chorych (zwykle ponad 80%) otrzymujących rzekome placebo kończy przedwcześnie udział w badaniu z powodu pogorszenia, lek może zostać uznany za skuteczny nawet w przypadku pogorszenia się stanu ponad połowy chorych, u których zmieniono leczenie na monoterapię badanym lekiem przeciwpadaczkowym. Opracowując przedstawiane wytyczne, za mniej wiarygodne uznaliśmy badania, które z powodu nasilenia napadów lub wystąpienia działań niepożądanych ukończyła przedwcześnie ponad połowa przyjmujących badany lek (w analizie ITT).

W przeprowadzonych badaniach stosowano stałe i ustalone przed rozpoczęciem badania dawki leków, nie można zatem określić optymalnej dawki umożliwiającej skuteczne opanowywanie napadów.

Uczestniczący w tych badaniach chorzy byli podobni pod względem częstości napadów i liczby przyjmowanych uprzednio bez powodzenia leków do populacji chorych z padaczką lekooporną biorących udział w badaniach dotyczących terapii dodanej.

**Gabapentyna.** Przeprowadzono dwa badania spełniające kryteria wiarygodności klasy I, w których oceniano skuteczność gabapentyny w monoterapii lekoopornych napadów częściowych.<sup>38,39</sup> W jednym badaniu<sup>38</sup> porównywano dawki 300 i 3600 mg na dobę. Uczestniczyli w nim chorzy na lekooporną padaczkę, u których odstawiono inne leki przeciwpadaczkowe, przyjęci do szpitala w celu przeprowadzenia badania wideo-EEG. Parametrem skuteczności leczenia był czas udziału w badaniu trwającym 8 dni. Chorzy przyjmujący dużą dawkę gabapentyny cechowali się większą medianą czasu udziału w badaniu (151 vs 85 godzin) ( $p = 0,0001$ ). W grupie przyjmujących dawkę 3600 mg na dobę większy był również odsetek chorych, którzy dotrwali do końca okresu obserwacji ( $p = 0,002$ ).

W drugim badaniu<sup>39</sup> 275 chorych ambulatoryjnych, będących w trakcie zamiany politerapii na monoterapię gabapentyną, przydzielono losowo do jednej z 3 grup otrzymujących gabapentynę w dawce 600, 1200 albo 2400 mg na dobę. Badanie ukończyło tylko 20% chorych. Nie stwierdzono różnic pod względem czasu udziału w badaniu między poszczególnymi grupami. Tylko 3% chorych przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Działania niepożądane obserwowane w obu badaniach poświęconych ocenie monoterapii gabapentyną były podobne do stwierdzanych w badaniach, w których stosowano ten lek w terapii dodanej.

**Lamotrygina.** Dotychczas opublikowano wyniki jednego badania spełniającego kryteria wiarygodności klasy I,<sup>40</sup> w którym porównywano lamotryginę z kwasem walproinowym stosowanym w małych dawkach. U chorych przyjmujących w monoterapii fenytoinę lub karbamazepinę w postaci o natychmiastowym uwalnianiu dotychczasowe leczenie zamieniano losowo na terapię lamotryginą (w dawce 500 mg na dobę) albo kwasem walproinowym (w dawce 1000 mg na dobę).



**Tab. 2.** Podsumowanie zaleceń American Academy of Neurology dotyczących stosowania omawianych leków (siła zaleceń A lub B)\*

Lek	Padaczka częściowa – terapia wspomagająca u dorosłych	Padaczka częściowa – monoterapia	Idiopatyczna padaczka uogólniona	Objawowa padaczka uogólniona	Padaczka częściowa u dzieci
gabapentyna	tak	nie	nie	nie	tak
lamotrygina	tak	tak	nie	tak	tak
topiramamat	tak	tak†	tak (tylko uogólnione napady tonicznie-kloniczne)	tak	tak
tiagabina	tak	nie	nie	nie	nie
okskarbazepina	tak	tak	nie	nie	tak
lewetiracetam	tak	nie	nie	nie	nie
zonisamid	tak	nie	nie	nie	nie

\*Opublikowane wcześniej wytyczne zalecały stosowanie felbamatu w leczeniu lekoopornych napadów częściowych u chorych powyżej 18. roku życia, a w przypadku chorych z zespołem Lennoxa i Gastauta powyżej 4. roku życia. Leczenie felbamatem jest obciążone znaczącym i swoistym dla tego leku ryzykiem; rozważając leczenie felbamatem należy ocenić stosunek ryzyka do korzyści.<sup>3</sup>

† Lek nie jest zarejestrowany do stosowania w tym wskazaniu przez Food and Drug Administration.

Skuteczność leczenia oceniano na podstawie odsetka chorych w każdej grupie, którzy spełnili kryteria przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu kiedokolwiek w okresie odstawiania dotychczas stosowanego leku, oraz tych, którzy kontynuowali monoterapię lamotryginą przez 3 miesiące. Kryteria warunkujące przedwczesne odejście z badania obejmowały podwojenie częstości napadów w stosunku do początku badania, podwojenie największej częstości napadów w ciągu kolejnych dwóch dni, pojawienie się nowego, cięższego typu napadów padaczkowych lub wydłużenie czasu trwania uogólnionych napadów tonicznie-klonicznych. Spośród chorych poddanych ocenie badanie ukończyło 56% leczonych lamotryginą i 20% leczonych kwasem walproinowym. W analizie ITT (zgodnej z zaplanowanym leczeniem) badanie ukończyło jednak tylko 37% przyjmujących lamotryginę. Czas do zakończenia udziału w badaniu był znacznie dłuższy wśród chorych leczonych lamotryginą (mediana = 168 dni) niż otrzymujących kwas walproinowy (mediana = 57 dni). Odsetek chorych, którzy przedwcześnie zostali wykluczeni z badania z powodu działań niepożądanych, wynosił 5% w grupie przyjmujących kwas walproinowy i 11% wśród leczonych lamotryginą. Osutkę stwierdzono u 8% leczonych kwasem walproinowym i 11% otrzymujących lamotryginę, z których u jednego występował zespół Stevensa i Johnsona. Należy zwrócić uwagę, że tempo zwiększania dawki było większe od zalecanego obecnie. Pięć najczęstszych działaniami niepożądanymi były zawroty głowy, nudności, wymioty, niestrawność i zaburzenia koordynacji.

Chociaż omawiane badanie wykazało skuteczność monoterapii lamotryginą, jego wyniki wydają się mało przydatne dla lekarza rozważającego u chorego zmianę politerapii na monoterapię. Badanie to nie dostarczyło również wiarygodnych danych dotyczących zamiany terapii kwasem walproinowym lub innymi lekami przeciwpadaczkowymi nieindukującymi enzymów na monoterapię lamotryginą; do udziału w nim zakwalifikowano bowiem tylko chorych przyjmujących leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy.

*Topiramamat.* W jednym badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy I,<sup>41</sup> przeprowadzonym w pojedynczym ośrodku, oceniano skuteczność monoterapii topiramatem w dawce 100 albo 1000 mg na dobę u 48 chorych z lekoopornymi napadami częściowymi. U chorych zakwalifikowanych do badania dotychczasowe leczenie zamieniano najpierw na monoterapię topiramatem w dawce 100 mg na dobę. Następnie chorych poddawano randomizacji, przydzielając ich do grupy kontynuującej leczenie małą dawką leku (100 mg na dobę) albo otrzymującej dużą dawkę (1000 mg na dobę). Zmniejszenie częstości napadów co najmniej o 50% uzyskano u 13% przyjmujących topiramamat w dawce 100 mg na dobę i 46% otrzymujących go w dawce 1000 mg na dobę. U 13% chorych otrzymujących 1000 mg topiramatu na dobę napady ustąpiły całkowicie; nie zdarzyło się to natomiast u nikogo z leczonych dawką 100 mg na dobę. Do końca planowanego okresu obserwacji dotrwało 62% chorych otrzymujących 1000 mg na dobę, jedynie zaś 25% wśród przyjmujących 100 mg na dobę. Chorzy otrzymujący dużą dawkę leku cechowali się także dłuższym czasem udziału w badaniu ( $p = 0,002$ ). Z powodu działań niepożądanych z badania odeszło przedwcześnie 8,3% chorych przyjmujących 1000 mg na dobę, ale ani jeden z otrzymujących 100 mg na dobę. Działania niepożądane obserwowane w czasie monoterapii topiramatem były podobne do stwierdzanych w badaniach, w których ten lek stosowano w terapii dodanej, ale występowały rzadziej.

*Okskarbazepina.* Przeprowadzono trzy badania spełniające kryteria wiarygodności klasy I,<sup>42-44</sup> w których oceniano skuteczność monoterapii okskarbazepiną u chorych na lekooporną padaczkę częściową. W jednym badaniu<sup>42</sup> okskarbazepinę porównywano z placebo u chorych, u których odstawiono leki przeciwpadaczkowe w ramach oceny przed rozważaniem leczeniem chirurgicznym. Pełnego, 10-dniowego okresu obserwacji nie ukończyło 84% chorych otrzymujących placebo i 47% przyjmujących okskarbazepinę. Badanie trwało zbyt krótko, aby można było wykazać trwałą poprawę u otrzymujących okskarbazepinę w monoterapii.



W drugim badaniu<sup>43</sup> porównywano dwie dawki okskarbazepiny – 300 i 2400 mg na dobę. Pełnego okresu obserwacji, trwającego 126 dni, nie ukończyło 93,3% chorych przyjmujących mniejszą dawkę leku i 41,2% leczonych większą dawką. Całkowite ustąpienie napadów stwierdzono u 12% chorych leczonych dawką 2400 mg na dobę; wśród przyjmujących lek w dawce 300 mg na dobę nie było ani jednego takiego chorego. W trzecim badaniu<sup>44</sup> porównywano te same dawki okskarbazepiny (300 i 2400 mg na dobę). U chorych otrzymujących mniejszą dawkę mediana czasu udziału w badaniu wynosiła 28 dni, u przyjmujących większą dawkę – 68 dni. Pięcioma najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy, sedacja, nudności, podwójne widzenie i zmęczenie. W badaniu obejmującym chorych przed rozważanym zabiegiem chirurgicznym<sup>42</sup> hiponatremia wystąpiła u 21,6% leczonych okskarbazepiną i 2% otrzymujących placebo.

**Lewetiracetam.** W jednym badaniu<sup>35</sup> oceniano skuteczność monoterapii lewetiracetamem u chorych z lekooporną padaczką częściową. Chociaż niektóre fazy badania spełniały kryteria wiarygodności klasy I, trudno jest jednoznacznie zakwalifikować dane dotyczące monoterapii lewetiracetamem. Do tej fazy badania, w której oceniano monoterapię lewetiracetamem, zakwalifikowano chorych, u których stwierdzono „korzystną odpowiedź na leczenie” lewetiracetamem albo placebo we wcześniejszej fazie badania. Zachowując warunki podwójnie ślepej próby, podawano im nadal lewetiracetam w dawce 1500 mg albo placebo dwa razy dziennie przez 12 tygodni lub do chwili spełnienia określonych wcześniej kryteriów przedwczesnego wykluczenia z badania z powodu nasilenia napadów. Do końca zaplanowanego okresu obserwacji dotrwało zamiennie więcej leczonych lewetiracetamem niż otrzymujących placebo (42,1% vs 16,7%;  $p < 0,001$ ). Należy jednak zwrócić uwagę, że tylko 49 chorych kontynuowało monoterapię w całym okresie badania. Chociaż uzyskane wyniki są bardzo ciekawe, z powodu nietypowego planu badania są niewystarczające do wykazania skuteczności monoterapii lewetiracetamem. Działania niepożądane obserwowane w tym badaniu nie różniły się od występujących w badaniach dotyczących stosowania lewetiracetamu w terapii dodanej.

**Wnioski.** Wyniki badań przeprowadzanych w celu wykazania skuteczności nowych leków przeciwpadaczkowych w monoterapii lekoopornych napadów częściowych są trudne do interpretacji. Badania te planowano bowiem w taki sposób, aby spełniały wymogi FDA, nakazujące wykazanie przewagi danego leku nad placebo lub rzekomym placebo. Celu nie stanowiły natomiast odpowiedzi na pytania kliniczne. Dawki stosowane w tych badaniach były często większe niż możliwe do zastosowania w praktyce, podstawowym celem było bowiem ukończenie pełnego okresu obserwacji przez możliwie największą liczbę chorych i uzyskanie znamienych wyników. Najważniejsze zaś było to, że nie starano się ustalić, czy po zmianie leczenia na monoterapię stan chorych się poprawił. Badania te zmierzały raczej do wykazania mniejszego pogorszenia w stosunku do grupy kontrolnej.

**Podsumowanie: Monoterapia lekoopornej padaczki częściowej.** Lamotrygina w dawce 500 mg na dobę jest skuteczniejsza niż kwas walproinowy w dawce 1000 mg na dobę (pełniący rolę rzekomego placebo); jest zatem skuteczna w tej dawce w monoterapii lekoopornej padaczki częściowej.

Okskarbazepina jest skuteczniejsza w dawce 2400 mg na dobę niż 300 mg na dobę; jest zatem skuteczna w dawce 2400 mg na dobę w monoterapii lekoopornej padaczki częściowej.

Topiramata jest skuteczniejszy w dawce 1000 mg na dobę niż 100 mg na dobę; jest zatem skuteczny w dawce 1000 mg na dobę w monoterapii lekoopornej padaczki częściowej.

Dostępne obecnie dane są niewystarczające do wykazania skuteczności lewetiracetamu, tiagabiny lub zonisamidu w tej populacji chorych.

W jednym badaniu gabapentyna stosowana w dawkach 1200 mg i 2400 mg na dobę nie była skuteczniejsza niż podawana w charakterze rzekomego placebo w dawce 600 mg w tej populacji chorych. Dane uzyskane w tym badaniu są jednak niewystarczające do sformułowania zalecenia dotyczącego stosowania gabapentyny w monoterapii lekoopornej padaczki częściowej.

**Zalecenia.** 1. W monoterapii lekoopornej padaczki częściowej można stosować okskarbazepinę i topiramata (siła zalecenia – A).

2. W monoterapii lekoopornej padaczki częściowej można stosować lamotryginę (siła zalecenia – B; kategorię zmniejszono z powodu dużej liczby chorych, którzy przedwcześnie ukończyli badanie).

3. Nie ma wystarczających danych uzasadniających stosowanie gabapentyny, lewetiracetamu, tiagabiny lub zonisamidu w monoterapii lekoopornej padaczki częściowej (siła zalecenia – U) (tab. 2.).

**Padaczka uogólniona.** Padaczki uogólnione dzieli się na idiopatyczne i objawowe. Przyczyną idiopatycznej padaczki uogólnionej są prawdopodobnie czynniki genetyczne; nie stwierdza się natomiast strukturalnych zmian mózgu. Typy napadów ograniczone są do mioklonicznych, uogólnionych toniczno-klonicznych i napadów nieświadomości (*petit-mal*). Na podstawie wieku ujawnienia się choroby i typu napadów wyróżnia się swoiste zespoły padaczkowe. Idiopatyczna padaczka uogólniona łatwo poddaje się leczeniu, ale odpowiedź na leczenie w dużym stopniu zależy od leku; niektóre leki, takie jak kwas walproinowy, są skuteczne u ponad 80% chorych, podczas gdy inne, nawet takie, które są skuteczne w napadach częściowych, mogą być nieskuteczne. Padaczka objawowa jest natomiast ciężką chorobą, powodującą zwykle opóźnienie rozwoju psychoruchowego; jej przyczyną są wykryte lub podejrzewane zmiany strukturalne mózgu. Jednym z najczęstszych objawowych zespołów padaczkowych jest zespół Lennox i Gastauta, cechujący się opóźnieniem umysłowym, wieloma różnymi typami napadów i charakterystycznymi wolnymi zespołami iglicy i fali w zapisie EEG. Ponieważ większość badań dotyczących zespołu Lennox i Gastauta obejmuje dzieci i doro-

słych, wyniki badań oceniających skuteczność nowych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu objawowej padaczki uogólnionej uwzględniono w podrozdziale poświęconym dzieciom.

Dane wskazujące na skuteczność nowych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu padaczek uogólnionych są znacznie mniej liczne niż w przypadku padaczek częściowych. Większość dostępnych danych spełnia kryteria wiarygodności klasy IV.

*Idiopatyczna padaczka uogólniona u dorosłych. Pytanie 3. Jakie dane świadczą o skuteczności nowych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu lekoopornej idiopatycznej padaczki uogólnionej? Gabapentyna.* Przeprowadzono jedno badanie spełniające kryteria wiarygodności klasy I poświęcone ocenie skuteczności gabapentyny w zwalczaniu lekoopornych uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u chorych na idiopatyczną lub objawową padaczkę uogólnioną.<sup>45</sup> Chorych z lekoopornymi uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi w wieku co najmniej 12 lat przydzielono losowo do jednej z 2 grup otrzymujących placebo albo gabapentynę w dawce 1200 mg na dobę. Nie stwierdzono znamiennych różnic między obiema grupami. Patrząc wstecz z perspektywy czasu, można przypuszczać, że zastosowana dawka była zbyt mała. Dostępne są ponadto dane z jednego badania spełniającego kryteria wiarygodności klasy I i 4 spełniających kryteria wiarygodności klasy IV, w których skuteczność gabapentyny oceniano w „mieszanych” grupach, obejmujących maksymalnie 361 chorych na padaczkę częściową i uogólnioną.<sup>46-50</sup> Wyników tych badań nie można wykorzystać do oceny skuteczności gabapentyny w leczeniu padaczki uogólnionej, chorych nie podzielono bowiem na odpowiednie podgrupy.

*Lamotrygina.* Znalezione jedno badanie spełniające kryteria wiarygodności klasy I,<sup>51</sup> obejmujące niewielką liczbę uczestników w wieku 15–50 lat, przeprowadzone w układzie naprzemiennym. Częstość uogólnionych napadów toniczno-klonicznych zmniejszyła się co najmniej o 50% u 50% chorych, natomiast częstość napadów nieświadomości zmniejszyła się w tym samym stopniu u 33%. Udział w badaniu zakończyło przedwcześnie 8% leczonych lamotryginą; wśród otrzymujących placebo nie było ani jednego takiego chorego. Osutka wystąpiła u 27% chorych leczonych lamotryginą; u jednego uznano to za poważne działanie niepożądane. Pozostałymi czterema częstymi działaniami niepożądanymi były ataksja, podwójne widzenie, zawroty głowy i nadmierna senność. Dawkowanie zwiększono stosunkowo szybko, w ciągu 2 tygodni osiągając dawki 75 mg albo 150 mg na dobę.

W dwóch badaniach spełniających kryteria wiarygodności klasy II i dwóch spełniających kryteria klasy IV<sup>52-55</sup> oceniano skuteczność lamotryginy u chorych na lekooporną padaczkę częściową lub uogólnioną. Opublikowane dane były jednak niewystarczające, aby ustalić oddzielnie skuteczność leku w leczeniu padaczki uogólnionej.

*Lewetiracetam.* Przeprowadzono jedno badanie spełniające kryteria wiarygodności klasy I,<sup>37</sup> oceniające tolerancję i skuteczność dwóch dawek lewetira-

cetamu (2000 i 4000 mg na dobę) u chorych na padaczkę częściową lub uogólnioną. Wymienione dawki podawano od początku terapii. Uzyskane wyniki wskazywały na skuteczność leku, nie osiągnęły jednak istotności statystycznej z powodu małej liczby chorych na padaczkę uogólnioną.

*Okskarbazepina.* Przeprowadzono jedno badanie spełniające kryteria wiarygodności klasy II,<sup>56</sup> obejmujące 56 chorych otrzymujących w układzie naprzemiennym karbamazepinę w postaci preparatu o natychmiastowym uwalnianiu albo okskarbazepinę. Dziewięciu chorych miało wyłącznie napady uogólnione, pozostałych 29 chorych – uogólnione i częściowe. W porównaniu z leczeniem karbamazepiną w czasie stosowania okskarbazepiny częstość wszystkich typów napadów zmniejszyła się u 25 chorych, zwiększyła zaś u 17. Działania niepożądane okskarbazepiny były podobne do opisanych w omawianych wcześniej badaniach.

*Topiramata.* Przeprowadzono jedno badanie spełniające kryteria wiarygodności klasy I<sup>57</sup> obejmujące dorosłych i dzieci powyżej 3. roku życia z opornymi na leczenie napadami toniczno-klonicznymi i (lub) innymi typami napadów. Chorych przydzielono losowo do jednej z 2 grup otrzymujących topiramata (docelowo w dawce około 6 mg/kg mc. na dobę) albo placebo. U 56% leczonych topiramatem i 20% otrzymujących placebo częstość napadów zmniejszyła się co najmniej o 50%. Wyniki badania obserwacyjnego spełniającego kryteria wiarygodności klasy IV, prowadzonego metodą próby otwartej po zakończeniu badania z randomizacją, wskazywały na utrzymującą się skuteczność topiramatu. Z powodu działań niepożądanych udział w badaniu z randomizacją<sup>57</sup> zakończyło przedwcześnie 2,6% leczonych topiramatem i 2,4% otrzymujących placebo. Działania niepożądane obserwowane w tym badaniu były podobne do stwierdzanych w omawianych wcześniej badaniach dotyczących topiramatu. W 10 badaniach kohortowych przeprowadzonych bez zastosowania grupy kontrolnej i opisach serii przypadków (wszystkie spełniały kryteria wiarygodności klasy IV) uczestniczyli chorzy z napadami częściowymi i uogólnionymi.<sup>58-67</sup> Niemożliwe było uzyskanie na podstawie tych badań danych dotyczących wyłącznie napadów uogólnionych.

Nie przeprowadzono jak dotąd badań dotyczących skuteczności tiagabiny lub zonisamidu w leczeniu idiopatycznej padaczki uogólnionej.

*Wnioski.* Badania dotyczące odpornej na leczenie padaczki uogólnionej poddano krytyce, ponieważ do udziału w nich dopuszczano chorych bez uogólnionych zmian w zapisie EEG. W większości badań uczestniczyli chorzy, u których stwierdzono prawidłowy zapis EEG. Nie można zatem wykluczyć, że u niektórych z tych chorych występowały w rzeczywistości wtórnie uogólnione napady toniczno-kloniczne.

Ponieważ u większości chorych na idiopatyczną padaczkę uogólnioną napady można łatwo opanować za pomocą odpowiedniego leku, przypadki lekooporności zdarzają się rzadko. Nie wiadomo dokładnie, w jakim stopniu wyniki badań dotyczących tej populacji cho-

rych mogą się odnosić do chorych z podobnymi zespołami padaczkowymi, ale wykazującymi oporność na leczenie.

Podsumowanie: Lekooporna idiopatyczna padaczka uogólniona. Topiramamat w dawce 6 mg/kg mc. na dobę jest skuteczny w zwalczaniu lekoopornych uogólnionych napadów toniczno-klonicznych i (lub) innych typów napadów.

Gabapentyna w dawce 1200 mg na dobę nie jest skuteczna w zwalczaniu opornych na leczenie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u chorych na padaczkę idiopatyczną lub objawową uogólnioną.

Nie przeprowadzono jak dotąd badań, które dostarczyłyby jednoznacznych danych na temat skuteczności innych nowych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu padaczki uogólnionej.

**Zalecenia.** 1. Topiramamat może być stosowany w leczeniu lekoopornych uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u dorosłych i dzieci (siła zalecenia – A).

2. Dostępne dane są niewystarczające, aby zalecać stosowanie gabapentyny, lamotryginy, okskarbazepiny, tiagabiny, lewetiracetamu lub zonisamidu w leczeniu lekoopornych uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u dorosłych lub dzieci (siła zalecenia – U) (tab. 2.).

#### **Leczenie padaczki lekoopornej u dzieci. Pytanie 4.**

*Jakie dane przemawiają za skutecznością nowych leków przeciwpadaczkowych w terapii wspomagającej lekoopornej padaczki częściowej u dzieci? Gabapentyna.* Znalaziono jedno badanie spełniające kryteria wiarygodności klasy I<sup>68</sup>, w którym oceniano skuteczność gabapentyny u 247 dzieci w wieku 3–12 lat. Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo; okres obserwacji wynosił 12 tygodni. Dawkowanie gabapentyny zwiększano stopniowo do dawki 23–35 mg/kg mc. na dobę. Parametrem skuteczności leczenia była procentowa zmiana częstości napadów częściowych złożonych i wtórnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych. Wśród dzieci leczonych gabapentyną mediana zmniejszenia częstości napadów częściowych złożonych wynosiła 35%, a wtórnie uogólnionych toniczno-klonicznych – 28%. Częstość napadów częściowych złożonych zmniejszyła się również wśród dzieci otrzymujących placebo (mediana 12%), zwiększyła się jednak częstość wtórnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych (mediana 13%). Udział w badaniu zakończyło przedwcześnie 5% leczonych gabapentyną i 2% otrzymujących placebo. Pięcioma najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zakażenia wirusowe, gorączka, wrogość, zmęczenie i zwiększenie masy ciała.

*Lamotrygina.* Przeprowadzono jedno badanie<sup>69</sup> spełniające kryteria wiarygodności klasy I, porównujące skuteczność lamotryginy i placebo u 199 dzieci w wieku 2–16 lat. Docelowe dawki lamotryginy różniły się w zależności od leków przeciwpadaczkowych przyjmowanych przez dziecko w chwili randomizacji (1–3 mg/kg mc. na dobę, jeżeli dziecko przyjmowało jedynie kwas walproinowy; 1–5 mg/kg mc. na dobę, jeżeli otrzymywało lek indukujący enzymy, taki jak fenyto-

ina, karbamazepina lub fenobarbital, w połączeniu z kwasem walproinowym; 5–15 mg/kg mc. na dobę, jeżeli przyjmowało wyłącznie leki indukujące enzymy). Korzystną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 45% dzieci przyjmujących lamotryginę i 25% otrzymujących placebo. Zmniejszenie częstości napadów w ciągu tygodnia było znamienne większe wśród leczonych lamotryginą (44%) niż otrzymujących placebo (12,8%). Z powodu działań niepożądanych przedwcześnie badanie zakończyło 5% dzieci leczonych lamotryginą i 6% otrzymujących placebo. Pięcioma najczęstszymi działaniami niepożądanymi były ataksja, zawroty głowy, drżenie, nudności i astenia. U jednego dziecka wystąpiła nasilona osutka w postaci zespołu Stevensa i Johnsona.

*Topiramamat.* W jednym badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy I porównano skuteczność topiramamatu i placebo u 86 dzieci w wieku 2–16 lat w czasie 16-tygodniowej obserwacji.<sup>70</sup> Dawkę topiramamatu zwiększano stopniowo do 125–400 mg na dobę w zależności od masy ciała. Dawka początkowa wynosiła 25 mg na dobę. Zmniejszenie częstości napadów co najmniej o 50% uzyskano u 39% dzieci leczonych topiramatem i 20% otrzymujących placebo. Mediana zmniejszenia częstości napadów wynosiła 33% wśród przyjmujących topiramamat i 10,5% w grupie placebo. Ani jedno dziecko leczone topiramatem nie zakończyło przedwcześnie udziału w badaniu; wśród przyjmujących placebo było dwoje takich dzieci. Pięcioma najczęstszymi działaniami niepożądanymi były chwiejność emocjonalna, trudności w skupieniu uwagi, zmęczenie, zaburzenia pamięci i zmniejszenie masy ciała. W badaniach klinicznych nie stwierdzano przypadków zmniejszonej potliwości. Opublikowano natomiast opis serii 3 przypadków dzieci w wieku 17 miesięcy, 9 i 16 lat, u których w czasie monoterapii topiramatem wystąpiło upośledzenie potliwości.<sup>71</sup>

*Okskarbazepina.* Znalaziono jedno badanie spełniające kryteria wiarygodności klasy I, oceniające skuteczność okskarbazepiny u 267 dzieci w wieku 3–17 lat. Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo.<sup>72</sup> Maksymalne dawki okskarbazepiny mieściły się w granicach od 30 do 46 mg/kg mc. na dobę. Zmniejszenie częstości napadów co najmniej o 50% stwierdzono u 41% dzieci leczonych okskarbazepiną i 22% otrzymujących placebo. Mediana zmniejszenia częstości napadów wynosiła 35% wśród leczonych okskarbazepiną i 8,9% w grupie przyjmujących placebo. Z powodu działań niepożądanych udział w badaniu zakończyło przedwcześnie 10% leczonych okskarbazepiną i 3% otrzymujących placebo. Pięcioma najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nadmierna senność, ból głowy, zawroty głowy, wymioty i nudności. Osutka wystąpiła u 4% leczonych okskarbazepiną i 5% otrzymujących placebo.

*Lewetiracetam.* Przeprowadzono jedno badanie metodą próby otwartej spełniające kryteria wiarygodności klasy IV,<sup>73</sup> obejmujące 24 dzieci, w którym oceniano skuteczność lewetiracetamu w dawce maksymalnej 40 mg/kg mc. na dobę, osiąganą stopniowo w ciągu 6 tygodni. Korzystną odpowiedź na leczenie uzyskano u 52% dzieci. Żadne dziecko przedwcześnie nie prze-

stało uczestniczyć w badaniu z powodu działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nadmierna senność, ataksja, bóle głowy, anoreksja i nerwowość. W innych badaniach prowadzonych metodą próby otwartej obserwowano także zaburzenia zachowania, depresję i psychozę.

*Zonisamid.* Nie prowadzono jak dotąd badań poświęconych ocenie skuteczności zonisamidu w leczeniu napadów częściowych u dzieci. Opisano pojedynczy przypadek zmniejszonej potliwości w przebiegu terapii zonisamidem.<sup>74</sup>

*Pytanie 5. Jakie dane przemawiają za skutecznością nowych leków przeciwpadaczkowych w monoterapii lekoopornych napadów częściowych u dzieci?* Dotychczas nie przeprowadzono badań dotyczących monoterapii w tej populacji chorych.

*Wnioski.* Uczestnicy konferencji uzgodnieniowej National Institutes of Health, która odbyła się kilka lat temu, doszli do wniosku, że napady częściowe u dzieci i dorosłych wykazują podobną patofizjologię, a zatem poddają się prawdopodobnie leczeniu tymi samymi lekami.<sup>75</sup> Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań wskazują, że skuteczność każdego badanego leku przeciwpadaczkowego w terapii wspomagającej u dzieci starszych niż dwa lata z lekoopornymi napadami częściowymi jest taka sama jak w terapii wspomagającej lekoopornych napadów częściowych u dorosłych. Oba spostrzeżenia sugerują, że lek przeciwpadaczkowy o udowodnionej skuteczności w terapii wspomagającej lekoopornych napadów częściowych u dorosłych będzie równie skuteczny w terapii wspomagającej u dzieci po 2. roku życia. Niemniej jednak konieczne jest jak najpilniejsze przeprowadzenie badań klinicznych u dzieci w celu: a) ustalenia skuteczności nowych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu padaczki częściowej i innych swoistych dla dzieci zespołów padaczkowych, b) określenia skuteczności tych leków u dzieci młodszych niż 2-letnie, c) poznania swoistych problemów bezpieczeństwa terapii w tej grupie wiekowej oraz d) ustalenia dawkowania i farmakokinetyki u dzieci. Konieczna jest także ocena bezpieczeństwa terapii w całej populacji dziecięcej.

*Podsumowanie: Lekooporne napady padaczkowe u dzieci.* Gabapentyna w dawce 23–35 mg/kg mc. na dobę, lamotrygina w dawce 1–5 mg/kg mc. na dobę stosowana z lekami indukującymi enzymy lub 1–3 mg/kg mc. na dobę stosowana z kwasem walproinowym, okskarbazepina w dawce 30–46 mg/kg mc. na dobę i topiramát w dawce 125–400 mg/kg mc. na dobę skutecznie zmniejszają częstość opornych na leczenie napadów częściowych u dzieci w terapii wspomagającej. Jak dotąd nie przeprowadzono badań spełniających kryteria wiarygodności klasy I lub II dotyczących skuteczności lewetiracetamu, tiagabiny lub zonisamidu. Dane spełniające kryteria wiarygodności klasy III i IV wskazują na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dzieci, zwłaszcza nasilonej osutki w czasie leczenia lamotryginą i zmniejszonej potliwości w czasie terapii zonisamidem i topiramatem.

*Zalecenia.* 1. Gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina i topiramát mogą być stosowane w terapii

wspomagającej opornych na leczenie napadów częściowych u dzieci (siła zalecenia – A) (tab. 2.).

2. Dostępne dane są niewystarczające, aby zalecać lewetiracetam, tiagabinę lub zonisamid w terapii wspomagającej opornych na leczenie napadów częściowych u dzieci (siła zalecenia – U) (tab. 2.).

*Lekooporna idiopatyczna padaczka uogólniona.*  
*Pytanie 6. Jakie dane przemawiają za skutecznością nowych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu lekoopornej idiopatycznej padaczki uogólnionej u dzieci?* Omówione powyżej badania poświęcone ocenie skuteczności topiramatu i gabapentyny w leczeniu idiopatycznych uogólnionych napadów toniczno-klonicznych dotyczyły również dzieci.

*Objawowa padaczka uogólniona lub zespół Lennox'a i Gastauta.* U chorych z zespołem Lennox'a i Gastauta może wystąpić w ciągu doby wiele napadów padaczkowych; niektóre z nich, np. nietypowe napady nieświadomości, trudno jest nawet policzyć. Dlatego za główny parametr skuteczności leczenia często przyjmuje się zmniejszenie częstości napadów powodujących upadek (tonicznych lub atonicznych). Parametr ten uznaje się za istotny klinicznie, ponieważ napady przebiegające z upadkami należą do najniebezpieczniejszych, często powodując obrażenia ciała.

*Pytanie 7. Jakie dane świadczą o skuteczności nowych leków przeciwpadaczkowych u dzieci i(lub) dorosłych z zespołem Lennox'a i Gastauta? Gabapentyna.* Nie przeprowadzono stosownych badań klinicznych. Jeden opis serii przypadków i jeden opis przypadku świadczą o możliwości nasilenia napadów mioklonicznych w tej populacji w czasie terapii gabapentyną.<sup>9,10,76</sup>

*Lamotrygina.* Znalezione jedno badanie spełniające kryteria wiarygodności klasy I<sup>77</sup> i jedno spełniające kryteria klasy II<sup>78</sup>. Dawki stosowane w badaniu klasy I zależały od masy ciała i przyjmowania kwasu walproinowego. Najmniejsze dawki lamotryginy (50–100 mg na dobę) otrzymywali chorzy o masie ciała <25 kg przyjmujący równocześnie kwas walproinowy, największe zaś (300–400 mg na dobę) chorzy o masie >25 kg nieprzyjmujący kwasu walproinowego. Częstość napadów zmniejszyła się co najmniej o 50% u 33% leczonych lamotryginą i 16% przyjmujących placebo. Z powodu działań niepożądanych z badania wykluczono przedwcześnie 5% leczonych lamotryginą i 6% otrzymujących placebo. Osutka wystąpiła u 16% leczonych lamotryginą i 18% przyjmujących placebo. U jednego dziecka uczestniczącego w tym badaniu rozwinął się zespół Stevensa i Johnsona. Badanie klasy II, obejmujące również chorych z innymi postaciami padaczki uogólnionej, prowadzono początkowo metodą próby otwartej, a następnie metodą podwójnie ślepej próby. Tę drugą fazę osiągnęło jednak tylko 17 z 30 chorych zakwalifikowanych do udziału w badaniu. Korzystną odpowiedź na leczenie stwierdzono w tej fazie u 60% chorych. Z powodu działań niepożądanych przedwcześnie badanie zakończyło 4% leczonych lamotryginą i 8% otrzymujących placebo. Osutka wystąpiła u 9% leczonych lamotryginą (w 2 przypadkach uznano ją za poważną) i 7% przyjmujących placebo.

Jedno badanie spełniające kryteria wiarygodności klasy IV wykazało skuteczność lamotryginy w leczeniu zespołu Lennox'a i Gastauta.<sup>79</sup> Opublikowano jeden opis przypadku nasilenia się mioklonii u chorego na objawową padaczkę uogólnioną leczonego lamotryginą.<sup>80</sup>

**Topiramát.** Przeprowadzono jedno badanie spełniające kryteria wiarygodności klasy I<sup>81</sup> i jedno spełniające kryteria wiarygodności klasy IV,<sup>82</sup> w których oceniano skuteczność topiramatu w terapii wspomagającej zespołu Lennox'a i Gastauta. W badaniu klasy I<sup>81</sup> stosowano dawkę 6 mg/kg mc. na dobę. Częstość napadów powodujących upadki (główny parametr skuteczności leczenia) zmniejszyła się w grupie leczonej topiramatem o 14%, zwiększyła zaś o 5,1% wśród otrzymujących placebo (różnica była istotna statystycznie). Obie grupy nie różniły się jednak znamienne pod względem odsetka chorych, u których częstość napadów zmniejszyła się co najmniej o 50% (28% wśród leczonych lamotryginą i 14% wśród otrzymujących placebo;  $p = 0,071$ ). W badaniu przeprowadzonym metodą próby otwartej spełniającym kryteria wiarygodności klasy IV, stanowiącym kontynuację badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo, u każdego chorego oceniono częstość napadów w ciągu poprzednich 6 miesięcy. Odsetek chorych, u których częstość napadów zmniejszyła się co najmniej o 50%, wyniósł 55%, a mediana zmniejszenia częstości napadów powodujących upadki – 56%.

Nie prowadzono badań spełniających kryteria wiarygodności klasy I lub II, w których oceniano by skuteczność lewetiracetamu, okskarbazepiny, tiagabiny lub zonisamidu.

**Wnioski.** Leczenie chorych z zespołem Lennox'a i Gastauta jest trudne i wymaga stosowania leków o szerokim zakresie działania. Chorzy ci są także obciążeni największym ryzykiem nasilenia napadów pod wpływem leków przeciwpadaczkowych. Opisano u nich na przykład nasilenie napadów w następstwie leczenia karbamazepiną. U tych chorych należy rozważyć zastosowanie topiramatu lub lamotryginy, które wydają się skuteczne w leczeniu zespołu Lennox'a i Gastauta.

**Podsumowanie: Objawowa padaczka uogólniona.** Lamotrygina w dawkach dobranych w zależności od masy ciała i stosowania kwasu walproinowego w granicach 50–400 mg na dobę zmniejsza częstość napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennox'a i Gastauta.

Topiramát w dawce 6 mg/kg mc. na dobę skutecznie zmniejsza częstość napadów powodujących upadki (tonicznych i atonicznych) u chorych z zespołem Lennox'a i Gastauta.

Obecnie nie ma danych spełniających kryteria wiarygodności klasy I lub II świadczących o skuteczności gabapentyny, tiagabiny, okskarbazepiny, lewetiracetamu lub zonisamidu.

Opisano przypadki nasilenia napadów mioklonicznych u niektórych chorych leczonych lamotryginą lub gabapentyną.

**Zalecenia\*:** *Zespół Lennox'a i Gastauta.* W leczeniu napadów powodujących upadki w przebiegu zespołu Lennox'a i Gastauta u dzieci i dorosłych można zastosować topiramát lub lamotryginę (siła zalecenia – A) (tab. 2.).

*Jakie jest ryzyko działań teratogennych nowych leków przeciwpadaczkowych w porównaniu ze starszymi? FDA dzieli leki przeciwpadaczkowe na dwie kategorie – C i D. Kategoria C obejmuje leki, których działanie teratogenne wykazano u zwierząt, nie znane jest natomiast ryzyko takiego działania u ludzi. Nowe leki przeciwpadaczkowe zalicza się do kategorii C. Do kategorii D należą fenytoina, karbamazepina i kwas walproinowy. Kategoria ta obejmuje leki o znanym działaniu teratogennym u zwierząt i ludzi. Zalecenia dotyczące stosowania leków należących do kategorii C i D są takie same: podstawą wyboru leku przeciwpadaczkowego dla kobiety w ciąży powinna być ocena stosunku ryzyka do korzyści.*

**Zalecenia dotyczące przyszłych badań.** Jedynym jak dotąd sposobem porównania skuteczności nowych leków przeciwpadaczkowych u chorych z padaczką lekooporną była metaanaliza badań z randomizacją przeprowadzonych z zastosowaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo.<sup>83</sup> Taka metoda porównywania leków może być obciążona błędem wynikającym z połączenia na potrzeby metaanalizy wszystkich badanych dawek. Duży może się z tego powodu wydawać odsetek chorych, którzy przedwcześnie przestali uczestniczyć w badaniach leków stosowanych w większych dawkach (np. topiramatu lub okskarbazepiny). Z drugiej zaś strony na pozór mała może być skuteczność leków stosowanych w mniejszych dawkach (np. gabapentyny). Błędne może być również założenie, że badane populacje były do siebie podobne. Nawet badając ten sam lek, może się okazać, że jego skuteczność jest różna w Europie i Stanach Zjednoczonych. Konieczne jest przeprowadzenie badań bezpośrednio porównujących nowe leki przeciwpadaczkowe.

W celu zarejestrowania nowego leku przeciwpadaczkowego należy przeprowadzić badanie kliniczne potwierdzające jego skuteczność w terapii dodanej u chorych z lekoopornymi napadami częściowymi. Takie badania nie są jednak optymalne, ponieważ: a) trwają krótko, b) obejmują chorych, którzy nie są reprezentatywni dla praktyki neurologicznej, i c) stosowane w nich tempo zwiększania dawkowania i dawki docelowe często odbiegają od uznawanych ostatecznie za najlepsze. W konsekwencji przedstawiane wytyczne wskazują co prawda leki, które są skuteczne, zawierają jednak niewiele informacji na temat schematów zwiększania dawkowania, dawek docelowych, optymalnego stężenia leku w surowicy, wyników leczenia w typowych przypadkach i, co najważniejsze, porównania bezpieczeństwa i skuteczności poszczególnych leków. Badania mające na celu spełnienie kryteriów rejestracyjnych muszą być uzupełnione badaniami prowadzonymi z zastosowaniem grupy kontrolnej, zmierzającymi do ustalenia optymalnego stosowania danego leku w praktyce klinicznej. Należy przeprowadzić badania porównawcze podobne do kooperatyw-

\*W poprzednich wytycznych opracowanych przez American Academy of Neurology zalecano stosowanie felbamatu „u chorych powyżej 4. roku życia z zespołem Lennox'a i Gastauta, u których leki przeciwpadaczkowe pierwszego wyboru okazały się nieskuteczne”<sup>83</sup>.

nych badań weteranów wojennych z lat 80. ubiegłego wieku, w których chorych ze świeżo rozpoznaną padaczką przydzielano losowo do grup otrzymujących jeden z czterech dostępnych wówczas leków przeciwpadaczkowych, dawkowanie tych leków zwiększano stopniowo do uzyskania dawki optymalnej, a obserwację kontynuowano przez wiele lat. Najlepiej byłoby porównać stare i nowe leki przeciwpadaczkowe. Jeśli tylko jest to możliwe, należy stosować leki w postaci preparatów o przedłużonym uwalnianiu.

W większości omawianych w tym artykule badań głównym parametrem skuteczności leczenia było zmniejszenie częstości napadów. W pewnym sensie parametr ten może pełnić rolę zastępczego wskaźnika poprawy klinicznej. Stosowane powszechnie kryterium poprawy – zmniejszenie częstości napadów co najmniej o 50% – nie musi się wiązać ze znacząco lepszym funkcjonowaniem chorego lub istotną poprawą jakości jego życia. Częstość napadów nie zawsze odzwierciedla poprawę kliniczną, która może nastąpić także poprzez zmniejszenie ciężkości napadów lub zmianę pory ich występowania (na przykład z godzin dziennych na nocne). Dostępne obecnie narzędzia oceny jakości życia nie są wystarczająco czułe, aby wykryć poprawę związaną ze zmianami terapii. Przyczyną tego może być fakt, że w dużym stopniu mierzą one niepełnosprawność – stosunkowo stały wskaźnik, który w większym stopniu zależy od choroby niż związanej z nią niesprawności. Należy opracować nowe skale, lepiej oceniające poprawę kliniczną, uwzględniające inne czynniki niż częstość napadów.

Badania dotyczące nowych leków przeciwpadaczkowych, spełniające kryteria wiarygodności klasy I lub II, obejmowały większość chorych z napadami częściowymi lub zespołem Lennoxa i Gastauta. Prawie wszystkie badania dotyczące chorych na idiopatyczną padaczkę uogólnioną, taką jak padaczka z napadami nieświadomości i młodzieńcza padaczka miokloniczna, były opisami serii przypadków bez grupy kontrolnej. Należy przeprowadzić więcej badań z zastosowaniem grupy kontrolnej dotyczących tej populacji chorych.

Badania oceniające skuteczność nowych leków przeciwpadaczkowych w monoterapii stanowią złożone zagadnienie, będące przyczyną sporów. Wiele pytań pozostaje bez odpowiedzi: Czy konieczne jest wykonywanie badań klinicznych oceniających skuteczność leków przeciwpadaczkowych w monoterapii i czy wykazanie skuteczności leku w terapii dodanej nie wystarczyłoby do uznania, że będzie on skuteczny także w monoterapii? Jeżeli badania kliniczne oceniające skuteczność leków w monoterapii są potrzebne, czy należy objąć nimi zarówno chorych z padaczką oporną na leczenie, jak i świeżo rozpoznaną? Które badanie jest naukowo i klinicznie bardziej uzasadnione: porównujące badany lek z rzekomym placebo, czy porównujące różne leki?

**Uwaga.** Przedstawione wytyczne zostały opracowane przez American Academy of Neurology w celach edukacyjnych. Ich podstawą była analiza aktualnych i wiarygodnych danych naukowych oraz klinicznych. Auto-

rzy nie usiłowali uwzględnić wszystkich możliwych i właściwych metod leczenia omawianych zaburzeń neurologicznych lub wszystkich stosownych kryteriów wyboru swoistych procedur terapeutycznych. Nie pominieli jednak celowo żadnej z uzasadnionych alternatywnych metod leczenia. American Academy of Neurology uznaje, że podejmowanie decyzji dotyczących wyboru określonego sposobu postępowania jest prawem pacjenta i opiekującego się nim lekarza, przy uwzględnieniu wszystkich stosownych okoliczności.

## Podziękowania

Autorzy dziękują Andrew Wilnerowi, MD, za pomoc w przygotowaniu i napisaniu tej pracy.

## Dodatek

Członkowie AAN Quality Standards Subcommittee: Gary Franklin, MD, MPH (współprzewodniczący); Gary Gronseth, MD (współprzewodniczący); Charles Argoff, MD; Christopher Bever, Jr, MD; Jody Corey-Bloom, MD, PhD; John England, MD; Gary Friday, MD; Michael Glantz, MD; Deborah Hirtz, MD; Donald Iverson, MD; David Thurman, MD; Samuel Wiebe, MD; William Weiner, MD; Stephen Ashwal, MD; Jacqueline French, MD i Catherine Zahn, MD.

Członkowie AAN Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee: Douglas Goodin, MD (przewodniczący); Yuen So, MD, PhD (wiceprzewodniczący); Carmel Armon, MD, MHS; Richard Dubinsky, MD; Mark Hallett, MD; David Hammond, MD; Chung Hsu, MD, PhD; Andres Kanner, MD; David Lefkowitz, MD; Janis Miyasaki, MD; Michael Sloan, MD i James Stevens, MD.

Członkowie AES Guidelines Task Force: Jacqueline French, MD; Andres Kanner, MD; Mimi Callanan, RN; Jim Cloyd, PhD; Pete Engel, MD, PhD; Ilo Leppik, MD; Martha Morrell, MD i Shlomo Shinnar, MD, PhD

## Piśmiennictwo

1. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453–468.
2. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia* 1991; 32: 429–445.
3. French J, Smith M, Faught E, Brown L. Practice Advisory: The use of felbamate in the treatment of patients with intractable epilepsy—Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 1999; 52: 1540–1545 and *Epilepsia* 1999; 40: 803–808.
4. Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, et al. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind, placebo-controlled study. The International Gabapentin Study Group. *Epilepsia* 1999; 35: 795–801.
5. UK Gabapentin Study Group. Gabapentin in partial epilepsy. *Lancet* 1990; 335: 1114–1117.
6. The US Gabapentin Study Group No. 5. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1993; 43: 2292–2298.
7. Sivenius J, Kalviainen R, Ylilin A, Riekkinen P. Double-blind study of gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia* 1991; 32: 539–542.
8. Fisher RS, Sachdeo RC, Pellock J, et al. Rapid initiation of gabapentin: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2001; 56: 743–748.
9. Asconape J, Diedrich A, DellaBadia J. Myoclonus associated with the use of gabapentin. *Epilepsia* 2000; 41: 479–481.
10. Bueteifisch CM, Gutierrez A, Gutmann L. Choreoathetotic movements: a possible side effect of gabapentin. *Neurology* 1996; 46: 851–852.
11. Reeves AL, So EL, Sharbrough FW, Krahn LE. Movement disorders associated with the use of gabapentin. *Epilepsia* 1996; 37: 988–990.
12. Norton JW, Quarles E. Gabapentin-related dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 623–624.
13. Gil-Nagel A, Gapany S, Blesi K, Villanueva N, Bergen D. Incontinence during treatment with gabapentin. *Neurology* 1997; 48: 1467–1468.
14. Matsuo F, Bergen D, Faught E, et al. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. US Lamotrigine Protocol 05 Clinical Trial Group. *Neurology* 1993; 43: 2284–2291.
15. Messenheimer J, Ramsay RE, Willmore LJ, et al. Lamotrigine therapy for partial seizures: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, cross-over trial. *Epilepsia* 1994; 35: 113–121.

16. Schapel GJ, Beran RG, Vajda FJ, et al. Double-blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 448–453.
17. Korean Topiramate Study Group. Topiramate in medically intractable partial epilepsies: double-blind placebo-controlled randomized parallel group trial. *Epilepsia* 1999; 40: 1767–1774.
18. Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 1996; 37: 539–543.
19. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group. *Neurology* 1996; 46: 1684–1690.
20. Privitera M, Fincham R, Penry J, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000 mg daily dosages. Topiramate YE Study Group. *Neurology* 1996; 46: 1678–1683.
21. Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 25: 217–224.
22. Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 763–768.
23. Yen DJ, Yu HY, Guo YC, et al. A double-blind, placebo-controlled study of topiramate in adult patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1162–1166.
24. Wang Y, Zhou D, Pauli E, Stefan H. Topiramate on ictal seizure semiology: a quantitative, randomized, low and medium dose-controlled study. *Epilepsy Res* 2001; 46: 271–277.
25. Biton V, Edwards KR, Montouris GD, et al. Topiramate titration and tolerability. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 173–179.
26. Sachdeo RC, Leroy RF, Krauss GL, et al. Tiagabine therapy for complex partial seizures. A dose-frequency study. The Tiagabine Study Group. *Arch Neurol* 1997; 54: 595–601.
27. Uthman BM, Rowan AJ, Ahmann PA, et al. Tiagabine for complex partial seizures: a randomized, add-on, dose-response trial. *Arch Neurol* 1998; 55: 56–62.
28. Richens A, Chadwick DW, Duncan JS, et al. Adjunctive treatment of partial seizures with tiagabine: a placebo-controlled trial. *Epilepsy Res* 1993; 21: 37–42.
29. Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW, Shu V. Cognitive and quality of life effects of differing dosages of tiagabine in epilepsy. *Neurology* 1997; 48: 1025–1031.
30. Barcs G, Walker EG, Elger CE, et al. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1597–1607.
31. Schmidt D, Jacob R, Loiseau P, et al. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. *Epilepsy Res* 1993; 15: 67–73.
32. Faught E, Ayala R, Montouris GG, et al. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2001; 57: 1774–1779.
33. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000; 55: 236–242.
34. Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia* 2000; 41: 1179–1186.
35. Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia* 2000; 41: 1276–1283.
36. Cramer JA, Arrigo C, Van Hamme G, Gauer LJ, Cereghino JJ. Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life. N132 Study Group. *Epilepsia* 2000; 41: 868–874.
37. Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 80–87.
38. Bergey GK, Morris HH, Rosenfeld W, et al. Gabapentin monotherapy: I. An 8-day, double-blind, dose-controlled, multicenter study in hospitalized patients with refractory complex partial or secondarily generalized seizures. The US Gabapentin Study Group 88/89. *Neurology* 1997; 49: 739–745.
39. Beydoun A, Fischer J, Labar DR, et al. Gabapentin monotherapy: II. A 26-week, double-blind, dose-controlled, multicenter study of conversion from polytherapy in outpatients with refractory complex partial or secondarily generalized seizures. The US Gabapentin Study Group 82/83. *Neurology* 1997; 49: 746–752.
40. Gilliam F, Vazquez B, Sackellares JC, et al. An active-control trial of lamotrigine monotherapy for partial seizures. *Neurology* 1998; 51: 1018–1025.
41. Sachdeo RC, Reife RA, Lim P, Pledger G. Topiramate monotherapy for partial onset seizures. *Epilepsia* 1997; 38: 294–300.
42. Schachter SC, Vazquez B, Fisher RS, et al. Oxcarbazepine: double-blind, randomized, placebo-control, monotherapy trial for partial seizures. *Neurology* 1999; 52: 732–737.
43. Beydoun A, Sachdeo RC, Rosenfeld WE, et al. Oxcarbazepine monotherapy for partial-onset seizures: a multicenter, double-blind, clinical trial. *Neurology* 2000; 54: 2245–2251.
44. Sachdeo R, Beydoun A, Schachter S, et al. Oxcarbazepine (Trileptal) as monotherapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2001; 57: 864–871.
45. Chadwick D, Leiderman DB, Sauermann W, Alexander J, Garofalo E. Gabapentin in generalized seizures. *Epilepsy Res* 1996; 25: 191–197.
46. Bhaumik S, Branford D, Duggirala C, Ismail IA. A naturalistic study of the use of vigabatrin, lamotrigine and gabapentin in adults with learning disabilities. *Seizure* 1997; 6: 127–133.
47. Crawford P, Ghadiali E, Lane R, Blumhardt L, Chadwick D. Gabapentin as an antiepileptic drug in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 682–686.
48. Langan Y, Duncan JS, Sander JW. An audit of the perceived efficacy and tolerability of gabapentin therapy in an out-patient cohort with chronic epilepsy. *Eur Neurol* 1999; 41: 111–113.
49. Thisj RD, Kerr MP. The outcome of prescribing novel anticonvulsants in an outpatient setting: factors affecting response to medication. *Seizure* 1998; 7: 379–383.
50. Wong IC, Chadwick DW, Fenwick PB, Mawer GE, Sander JW. The long-term use of gabapentin, lamotrigine, and vigabatrin in patients with chronic epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 1439–1445.
51. Beran RG, Berkovic SF, Dunagan FM, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of lamotrigine in treatment-resistant generalised epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 1329–1333.
52. Boas J, Dam M, Friis ML, et al. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for treatment-resistant partial seizures. *Acta Neurol Scand* 1996; 94: 247–252.
53. Marciari MG, Spanedda F, Bassetti MA, et al. Effect of lamotrigine on EEG paroxysmal abnormalities and background activity: a computerized analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 621–627.
54. Sander JW, Patsalos PN, Oxley JR, Hamilton MJ, Yuen WC. A randomized double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy. *Epilepsy Res* 1990; 6: 221–226.
55. Trenite DG, Rentmeester TW, Scholtes FB, et al. Perimarketing surveillance of lamotrigine in The Netherlands: doctors' and patients' viewpoints. *Pharm World Sci* 2001; 23: 1–5.
56. Houtkooper MA, Lammertsma A, Meyer JW, et al. Oxcarbazepine (GP 47.680): a possible alternative to carbamazepine? *Epilepsia* 1987; 28: 693–698.
57. Biton V, Montouris GD, Ritter F, et al. A randomized, placebocontrolled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Topiramate YTC Study Group. *Neurology* 1999; 52: 1330–1337.
58. Crawford P. An audit of topiramate use in a general neurology clinic. *Seizure* 1998; 7: 207–211.
59. Dooley JM, Camfield PR, Smith E, Langevin P, Ronen G. Topiramate in intractable childhood onset epilepsy: a cautionary note. *Can J Neurol Sci* 1999; 26: 271–273.
60. Tatum WO, French JA, Faught E, et al. Postmarketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia* 2001; 42: 1134–1140.
61. Abou-Khalil B. Topiramate in the long-term management of refractory epilepsy. Topiramate YOL Study Group. *Epilepsia* 2000; 41: S72–76.
62. Lhatoo SD, Wong IC, Sander JW. Prognostic factors affecting long-term retention of topiramate in patients with chronic epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 338–341.
63. Tartara A, Sartori I, Manni R, et al. Efficacy and safety of topiramate in refractory epilepsy: a long-term prospective trial. *Ital J Neurol Sci* 1996; 17: 429–432.
64. Baker GA, Currie NG, Light MJ, et al. The effects of adjunctive topiramate therapy on seizure severity and health-related quality of life in patients with refractory epilepsy: a Canadian study. *Seizure* 2002; 11: 6–15.
65. Singh BK, White-Scott S. Role of topiramate in adults with intractable epilepsy, mental retardation, and developmental disabilities. *Seizure* 2002; 11: 47–50.
66. Kelly K, Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ. Topiramate in patients with learning disability and refractory epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 399–402.
67. Kellett MW, Smith DF, Stockton PA, Chadwick DW. Topiramate in clinical practice: first year's postlicensing experience in a specialist epilepsy clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 759–763.
68. Appleton R, Fichtner K, LaMoreaux L, et al. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 12-week, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. Gabapentin Paediatric Study Group. *Epilepsia* 1999; 40: 1147–1154.
69. Duchowny M, Pellock JM, Graf WD, et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. Lamictal Pediatric Partial Seizure Study Group. *Neurology* 1999; 53: 1724–1731.



70. Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Topiramate YP Study Group. *Neurology* 1999; 52: 1338–1344.
71. Arcas J, Ferrer T, Roche MC, et al. Hypohidrosis related to the administration of topiramate to children. *Epilepsia* 2001; 42: 1363–1365.
72. Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R, et al. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures: The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. *Neurology* 2000; 54: 2237–2244.
73. Glauser TA, Pellock JM, Bebin M, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open trial. *Epilepsia* 2002; 43: 518–524.
74. Shimizu T, Yamashita Y, Sato M, et al. Heat stroke-like episode in a child caused by zonisamide. *Brain Dev* 1997; 19: 366–368.
75. Sheridan, PH, Jacobs MP. The development of antiepileptic drugs for children. Report from the NIH workshop, Bethesda, Md, Feb 17–18, 1994. *Epilepsy Res* 1996; 23: 87–92.
76. Vossler DG. Exacerbation of seizures in Lennox-Gastaut syndrome by gabapentin. *Neurology* 1996; 46: 852–853.
77. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1807–1812.
78. Eriksson AS, Nergardh A, Hoppu K. The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Epilepsia* 1998; 39: 495–501.
79. Donaldson JA, Glauser TA, Olberding LS. Lamotrigine adjunctive therapy in childhood epileptic encephalopathy (the Lennox Gastaut syndrome). *Epilepsia* 1997; 38: 68–73.
80. Janszky J, Rasonyi G, Halasz P, et al. Disabling erratic myoclonus during lamotrigine therapy with high serum level—report of two cases. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 86–89.
81. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology* 1999; 52: 1882–1887.
82. Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F, Sachdeo RC. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. Topiramate YL Study Group. *Epilepsia* 2000; 41: S86–90.
83. Marson AG, Kadir ZA, Chadwick DW. New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *BMJ* 1996; 313: 1169–1174.

Reklama TRILEPTAL (kolor)  
do montážu