



## Postępy w farmakologicznym leczeniu padaczki

### *Advancements in the pharmacotherapy of epilepsy*

JOANNA JĘDRZEJCZAK, KRZYSZTOF OWCZAREK

Z Kliniki Neurologii i Epileptologii  
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

**STRESZCZENIE.** Wyniki badań dotyczących skuteczności leczenia padaczki świadczą, że ok. 30–60% pacjentów nie jest leczonych z zadowalającym efektem. Nowe leki przeciwpadaczkowe dzięki nowym, bardziej swoistym mechanizmom działania, otworzyły nowe możliwości w leczeniu padaczek lekoopornych. Przy wyborze leku należy kierować się znajomością farmakologicznego profilu leku, jego skutecznością oraz należy znać jego interakcje oraz objawy niepożądane. W pracy przedstawiono podstawowe kryteria wyboru leku przeciwpadaczkowego podkreślając rolę diagnostyki różnicowej w terapii. Opisane zostały mechanizmy działania leków nowej generacji. Na podstawie dotychczasowych obserwacji i badań klinicznych zgromadzono dane pozwalające na ocenę przydatności tych leków w leczeniu określonych typów napadów padaczkowych. Leki nowej generacji mają właściwości, które mogą być szczególnie cenne w najtrudniejszych przypadkach, przede wszystkim u osób z zaburzeniami psychicznymi, ze względu na brak interakcji z innymi lekami oraz faktem, że nie wpływają one ujemnie na nastrój i funkcje poznawcze. Kolejną grupą specjalnej troski, wymagającą specyficznego podejścia, są kobiety cierpiące na padaczkę. Pomimo, że dane dotyczące stosowania leków przeciwpadaczkowych nowej generacji u kobiet w ciąży nie są liczne, to dotychczasowe doświadczenia wskazują, że niektóre z nich mogą być stosowane z mniejszym ryzykiem teratogenności. Zmniejszona liczba objawów ubocznych i brak interakcji nowych leków mogą stać się niezwykle ważnymi i pożądanymi właściwościami w terapii szybko rosnącej populacji osób z padaczką w zaawansowanym wieku.

**SUMMARY.** Outcome studies of the treatment of epilepsy have revealed unsatisfactory results in 30–60% of patients. Thanks to their new, more specific pharmacodynamics, new antiepileptic drugs have brought new promise of treatment to drug-resistant epileptic patients. When selecting a drug it is necessary to consider its pharmacological profile, effectiveness, interactions and adverse effects. The authors list the basic criteria for antiepileptic drug selection and pay special attention to the significance of differential diagnosis in therapy. The pharmacodynamics of new generation antiepileptic drugs are discussed. On the basis of numerous observations and clinical tests the authors have gathered data which allow them to evaluate the usefulness of these drugs for the treatment of various types of epileptic attacks. Because they do not interact with other drugs and also because they do not have an adverse effect on mood and cognitive functions, new generation antiepileptic drugs may be extremely valuable in very difficult cases and particularly in the treatment of mentally disturbed patients. Female patients with epilepsy are another group which needs to be given special attention. Although very little is still known about the use of new generation antiepileptic drugs in pregnant women, the experience gathered so far suggests that some of these drugs may be administered with little teratogenic risk. Finally, the fact that new generation antiepileptic drugs have few side effects and do not interact with other drugs renders these AEDs particularly useful and desirable in the treatment of the rapidly increasing population of elderly epileptic patients.

---

**Słowa kluczowe:** padaczka / nowe leki przeciwpadaczkowe / leczenie / niepożądane skutki uboczne  
**Key words:** epilepsy / new antiepileptic drugs / treatment / adverse side effects

---

Wyniki badań dotyczących klinicznej skuteczności współcześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych (lpp) wskazują,

że prawidłowe leczenie u znaczącej większości pacjentów może spowodować poprawę ich losu [Devinsky i Cramer 1995, Devinsky

i Penry 1995]. Jednym z wyznaczników postępu epileptologii jest wzrost świadomości w środowisku lekarzy, że najważniejszym i ostatecznym celem leczenia padaczki jest poprawa jakości i zadowolenia z życia osób dotkniętych tą chorobą. Podstawowym kryterium powodzenia farmakologicznej terapii przyczyniającej się do poprawy funkcjonowania osób z padaczką w społeczeństwie jest znaczące zmniejszenie liczby napadów, redukcji ich dotkliwości oraz wyeliminowania poważnych działań ubocznych stosowanych leków [Baker i wsp. 1997]. Należy zatem kierować się zasadami optymalizacji leczenia padaczkowego, polegającymi na właściwym doborze leku lub leków i dostosowania takich dawek, by przy jak najmniejszych niepożądanym skutkach leczenia osiągnąć najbardziej zadawalający efekt kliniczny.

Napady padaczkowe u ok. 70–75% chorych są dobrze kontrolowane jednym lekiem [Majkowski 1996], pozostałe 20–25% chorych należy do grupy opornych na leczenie i wymaga stosowania więcej niż jednego leku [Kramer 1997]. Przyjmując jednoprotowy wskaźnik rozpowszechnienia padaczki szacuje się, że odsetek pacjentów opornych na leczenie wynosi w Polsce od 100 tys. do 120 tys. [Majkowski 1996]. Należy jednak podkreślić, że istnieje grupa chorych z rzekomą lekoopornością. Są to pacjenci nieprzestrzegający zaleceń lekarza, u których lekooporność wynika z przyjmowania niewłaściwych leków lub stosowania właściwego leku w nieodpowiednich dawkach [Wolańczyk i Jędrzejczak 1994, Jędrzejczak i wsp. 1996]. Badania polegające na analizie stężeń leku w surowicy wykazały, że 50% osób ze słabo kontrolowanymi napadami nie bierze leków zgodnie z zaleceniami lekarza [Owczarek i wsp. 1995]. Ponadto, do grupy osób opornych na farmakologiczne leczenie przeciwpadaczkowe błędnie zaliczani są chorzy z nierozpoznanymi napadami rzekomopadaczkowymi, najczęściej psychogennymi, traktowanymi i leczonymi jako padaczkowe [Jędrzejczak i wsp. 1999, Jędrzejczak i Owczarek 1999].

## ZASADY WYBORU WŁAŚCIWEGO LEKU

Wyniki prospektywnych badań 1102 pacjentów z napadami częściowymi wskazują, że jedynie u 23–26% udało się kontrolować napady przy pomocy standardowych leków. W przypadku napadów wtórnie uogólnionych do toniczno-klonicznych odsetek ten wynosił 48–55 [Mattson i wsp. 1996]. Wyniki innych badań dotyczących skuteczności leczenia padaczki świadczą, że ok. 30–60% pacjentów nie jest leczonych w zadawalający sposób [Pimentel 1997, Blum 1998, Curry i Kulling 1998]. Brak zadawalających efektów leczenia wynika bądź to z powodu niedostatecznej kontroli napadów padaczkowych, bądź z powodu działania niepożądanych skutków ubocznych leków. Idealny lek przeciwpadaczkowy powinien mieć szerokie spektrum terapeutyczne, być wolny od niepożądanych objawów ubocznych i teratogennych, łatwy do monitorowania oraz wolny od interakcji z innymi lekami. Nowe leki nie spełniają wszystkich tych wymogów, jednak ostatnie badania wykazują przewagę tych nowych preparatów nad lekami starszej generacji. W porównaniu z dotychczas stosowanymi, nowe preparaty charakteryzują się podobną bądź większą skutecznością kliniczną oraz mniejszymi działaniami niepożądanymi. W okresie ostatnich dziesięciu lat wprowadzono kilka nowych preparatów, które charakteryzuje swoisty mechanizm działania i mniejsza toksyczność [Mattson 1995]. W Polsce zarejestrowano siedem leków nowej generacji: wigabatryna (VGB), lamotrygina (LTG), felbamat (FBM), gabapentyna (GBP), okskarbazepina (OCBZ), topiramata (TPM), tiagabina (TGB). Wstępne badania i obserwacje kliniczne dowiodły, że właściwe stosowanie tych preparatów u osób opornych na dotychczasowe leczenie, w co najmniej 10% przypadków uwalnia od napadów padaczkowych, wywołując przy tym znacznie rzadziej występujące i mniej nasilone skutki niepożądane [Blum 1998]. U pozostałych pacjentów

nowe preparaty w znacznym stopniu obniżają częstość występowania napadów padaczkowych, stanowiąc szansę na poprawę poziomu i jakości życia. Tak duży postęp w leczeniu farmakologicznym został osiągnięty dzięki obserwacjom klinicznym oraz badaniom doświadczalnym, które umożliwiły ocenę leków przeciwpadaczkowych na zwierzęcych modelach padaczki. Posługiwanie się takimi procedurami pozwala na określenie skuteczności działania poszczególnych leków na różne postaci padaczki. Zastosowanie wielu modeli padaczki umożliwiło w przypadku każdego nowego leku określenie profilu farmakologicznego oraz trafnej, empirycznej oceny przydatności tych preparatów. Weryfikacja kliniczna zasad stosowania nowych leków przyczyniła się do znacznego postępu w leczeniu padaczki i terapia farmakologiczna staje się w coraz większym stopniu swoista i ukierunkowana na leczenie określonych diagnostycznie typów napadów padaczkowych. Ponadto, sformułowane zostały teoretyczne podstawy nowoczesnego leczenia przeciwpadaczkowego, które opierają się na trzech założeniach:

- 
- 
- znajomości diagnostyki różnicowej napadów o charakterze padaczkowym i niepadaczkowym,
  - znajomości patomechanizmu poszczególnych typów napadów padaczkowych i ich form klinicznych,
  - wiedzy o charakterystyce farmakologicznej leków przeciwpadaczkowych.
- 
- 

Wybór optymalnego leku zależy od wieku, płci, sytuacji ekonomiczno-społecznej pacjenta, ale pierwszorzędne znaczenie ma prawidłowe rozpoznanie klinicznej postaci napadów padaczkowych lub występującego zespołu padaczkowego. Jest to niezwykle istotne zagadnienie w leczeniu padaczki, bowiem od typu napadu, czy zespołu padaczkowego, zależy zarówno sposób leczenia, jak i ostateczny skutek.

## MECHANIZMY DZIAŁANIA NOWYCH LEKÓW PRZECIWPADACZKOWYCH

Mechanizm działania leków przeciwpadaczkowych polega na:

- podnoszeniu progu drgawkowego,
- ograniczaniu szerzenia się odogniskowych wyładowań i zapobieganiu tym samym procesowi uogólnienia napadu padaczkowego.

Leki przeciwpadaczkowe wydają się bardziej skuteczne w hamowaniu odogniskowej propagacji wyładowań niż w tłumieniu napadowej czynności samego ogniska, dlatego łatwiej jest uzyskać kontrolę nad napadami wtórnie uogólnionymi niż nad częściowymi – zwłaszcza nad napadami prostymi. Z chwilą ustalenia rozpoznania padaczkowego charakteru napadu oraz jego rodzaju należy podjąć decyzję co do leku, jaki będzie w tym przypadku stosowany, dziennej dawki i częstości podawania. Koncepcja racjonalnej politerapii, która stała się w ostatnich latach wykładnikiem rozwoju epileptologii, ma na celu poprawę stopnia kontroli napadów przez stosowanie kombinacji dwóch lub więcej leków, bez ryzyka zwiększenia objawów toksycznych, które często występowały w politerapii z udziałem leków starszych generacji. Nowy lek obecnie jest na ogół dołączany do uprzedniego leczenia, początkowo jako uzupełnienie. Potem, jeśli efekt leczenia jest pozytywny, należy dążyć do monoterapii. Uważa się, że nowe leki cechuje większa swoistość działania, lepsza możliwość oceny klinicznych skutków i słabsze objawy niepożądane [Jędrzejczak 1998, Mojs i Galas-Zgorzałewicz 1998, Monaco 1996].

Nowe leki przeciwpadaczkowe charakteryzują się wieloczynnikowymi mechanizmami działania – przywracają biochemiczną równowagę hamujących i pobudzających neurotransmiterów, której zaburzenia wywołują napad padaczkowy. Działają poprzez kanały sodowe i wapniowe oraz przez hamujące i pobudzające działanie synaptyczne. Przedłużenie inaktywacji kanałów sodowych zależnych od różnicy potencjałów zapobiega depolaryzacji komórki i blokuje fazę toniczną

– na tym mechanizmie jest oparte działanie okskarbazepiny, lamotryginy, topiramatu i gabapentyny. Lamotrygina i okskarbazepina wpływa również na presynaptyczne kanały wapniowe. Większość nowych leków działa poprzez podnoszenie stężenia hamującego neurotransmitera, GABA, aczkolwiek odbywa się to na drodze różnych mechanizmów – w przypadku wigabatryny poprzez nieodwracalny inhibitor GABA-transaminazy, natomiast tiagabina hamuje zwrotny wychwyt GABA. Gabapentyna zwiększa uwalnianie GABA, topiramatu potęguje działanie GABA na receptor GABA-a zwiększając częstotliwość otwierania kanałów chlorowych. Felbamat blokuje czynność receptora NMDA, topiramatu natomiast blokuje aktywację receptora AMPA.

*Gabapentyna* jest aminokwasem, który pierwotnie został zsyntetyzowany jako strukturalny analog hamującego neuroprzekaźnika GABA [Goa i Sorkin 1993]. Z jednej strony zwiększa przemianę GABA, z drugiej strony łączy się w specyficznych miejscach z błoną komórkową neuronu [Petroff i wsp. 1996].

*Felbamat* należy do grupy leków przeciwpadaczkowych, których mechanizm działania jest wieloczynnikowy. Obecnie można wyodrębnić przynajmniej trzy. FBM blokuje czynność receptora NMDA poprzez miejsce glicynowe [Johnson i Ascher 1987], mechanizm ten może być odpowiedzialny nie tylko za działanie przeciwpadaczkowe felbamaty, ale również wykazuje działanie neuroprotektoryjne w zwierzęcych modelach hipoksji i ischemii [Shuaib i wsp. 1996]. Po drugie, zwiększa hamujące działanie GABA. W badaniach hodowli tkankowej wykazano zwiększenie hamującego działania GABA w komórkach hipokampa [Rho i wsp. 1994]. Po trzecie, FBM przedłuża inaktywację zależnych od różnicy potencjałów kanałów sodowych zapobiegając depolaryzacji komórki [Palmer i McTavish 1993, Leppik i Wolf 1995].

*Lamotrygina* wykazuje działanie polegające na stabilizowaniu presynaptycznej błony neuronu na drodze blokowania zależnych od róż-

nicy potencjałów kanałów sodowych. W ten sposób hamuje nadmierne uwalnianie neuroprzekaźników pobudzających – głównie glutamianu. W ten sposób zwiększa proces hamowania przez obniżanie poziomu neuroprzekaźników pobudzających, w odróżnieniu do leków działających na układ neuroprzekaźników hamujących procesy pobudzenia neuronu przez GABA [Leach i wsp. 1986].

*Okskarbazepina i karbamazepina*, pomimo podobnej budowy, różnią się pod względem metabolizmu i indukcji szlaków metabolicznych. OCBZ jest 10-ketoanalogiem karbamazepiny i jest całkowicie oraz szybko metabolizowana do aktywnego metabolitu 10-monohydroksy 10, 11-dihydroksykarbazepina (MHD). Okskarbazepina i MHD działają przeciwdrgawkowo poprzez blokowanie wrażliwych na napięcie kanałów sodowych w komórkach mózgowych [Rogawski i Porter 1990].

*Tiagabina* jest lekiem selektywnie hamującym zwrotny wychwyt GABA przez neurony i komórki astrogleju z przestrzeni synaptycznej. Dzięki obecności łańcucha lipofilnego jest możliwa penetracja leku przez barierę krew–mózg. Działanie przeciwpadaczkowe realizowane jest poprzez wzrost aktywności GABA [Suzdak i Jansen 1995].

*Topiramatu* jest również lekiem o kilku mechanizmach działania: blokuje napięciowe kanały sodowe i wapniowe, wzmacnia działanie GABA w receptorach GABA-a w miejscach nie regulowanych przez barbiturany lub benzodiazepiny. TPM jest też antagonistą receptorów AMPA. Są to receptory, przez które działa kwas glutaminowy – aminokwas pobudzający. Topiramatu blokuje też anhydryzę węglanową [Dichter i Brodie 1996].

*Wigabatryna* jest lekiem zwiększającym w ośrodkowym układzie nerwowym stężenie kwasu gamma-aminomasłowego (GABA); dzieje się to na drodze hamowania działania enzymu rozkładającego GABA-transaminazy (GABA T) [Lippert i wsp. 1977].

Podstawowe dane określające farmakokinetykę leków nowej generacji przedstawione zostały w tablicy 1.

Tablica 1. Farmakokinetyka nowych leków przeciwpadaczkowych

Porównywana cecha	Gaba-pentyna	Felba-mat	Lamotry-gina	Okskar-bazepina	Tiaga-bina	Topira-mat	Wigaba-tryna
Absorpcja	2-3 h	2-6 h	1-3 h	1-2 h	1-2 h	1-4 h	1-2 h
Biodostępność	30-60%	>90%	>98%	96%	90-95%	60-80%	>80%
Łączenie z białkami	0%	22-25%	55%	40%	98%	0%	15%
Okres półtrwania	6-7 h	15-23 h	15-60 h	10-12 h	5-8 h	5-7 h	18-23 h
Indukcja enzymów	nie	tak	nie	>CBZ	nie	nie	nie
Interakcje	0	CBZ (-) CBZ-E (+) PB (+) VPA (+) PHT (+)	CBZ-E (+)	CBZ	0	DPH (?)	DPH (-) CBZ (+)

## WSKAZANIA DO STOSOWANIA NLPP

Większość leków nowej generacji ma dłuższy okres półtrwania, co umożliwia przyjmowanie leków dwa razy, a nawet raz dziennie. Większość nowych preparatów ze względu na brak indukcji enzymatycznej redukuje potencjalne ryzyko interakcji lekowej [Mattson 1996]. Wybierając lek, lekarz powinien kierować się:

- danymi z badań leku w monoterapii z uwzględnieniem skuteczności i ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych,
- wynikami badań porównawczych danego leku z lekiem starszej generacji oraz
- danymi porównującymi nowe leki przeciwpadaczkowe między sobą.

Interpretacja wyników badań przedklinicznych nastęrcza czasem pewne trudności ze względu na ograniczenia metodologiczne. Jak wiadomo, prowadzone badania głównie dotyczą terapii dodanej w grupie pacjentów z napadami lekoopornymi i są to najczęściej mężczyźni z napadami częściowymi. Pacjenci z napadami uogólnionymi, niemowlęta, noworodki, dzieci, kobiety w wieku rozrodczym, osoby upośledzone i chorzy w star-

szym wieku są z reguły wykluczani z badań nad oceną leków. Należy jednak podkreślić, że właśnie te osoby stanowią większość populacji chorych na padaczkę.

Ze względu na brak interakcji z innymi lekami, przeciwpadaczkowe leki nowej generacji nie wpływają ujemnie na nastrój i funkcje poznawcze i z tego względu mogą być szczególnie pomocne w leczeniu napadów padaczkowych u osób z zaburzeniami psychicznymi [Mattson 1996]. Następną grupą specjalnej troski i wymagającą specyficznego podejścia są kobiety z padaczką. Decyzja o wyborze leczenia ma wpływ na skuteczność hormonalnej terapii zastępczej, antykoncepcji, na leczenie przeciwastmatyczne i na przebieg terapii stosowanej w kolagenozach. Leczenie przeciwpadaczkowe ma szczególne znaczenie dla kobiet planujących ciążę lub będących w ciąży, dotyczy to przede wszystkim obaw powikłania ciąży i ryzyka teratogenności. Zmniejszenie wzrostu wewnątrzmacicznego oraz opóźnione kostnienie są obserwowane zarówno przy stosowaniu leków starej, jak i nowej generacji. Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach wykazują, że nowe leki przeciwpadaczkowe w mniejszym stopniu wpływają na prawidłowy przebieg ciąży niż leki starszej generacji. Rozszczep twarzoczaszki, malformacje układu sercowego, moczowego

oraz zaburzenia cewy nerwowej nie były obserwowane w badaniach zwierzęcych w trakcie podawania leków nowej generacji. Aby jednak leki te mogły być bezpiecznie stosowane u kobiet w ciąży trzeba poczekać, aż zostanie zebrana odpowiednia liczba obserwacji.

Większość nowych leków przeciwpadaczkowych ma mały lub żaden wpływ na hormony sterydowe. FBM hamuje cytochrom P450 i przez to nie zmniejsza stężenia sterydów. OCBZ pomimo, że wpływa pobudzająco na system enzymów P450, to jednak w mniejszym stopniu niż CBZ. TPM również indukuje P450 zmniejszając poziom estradiolu o ok. 30% [Rosenfeld i wsp. 1997]. GBP i TGP nie wpływają na stężenie doustnych środków antykoncepcyjnych. LTG nie jest metabolizowana przez układ enzymów P450, przez co nie wpływa na hormonalną antykoncepcję. Również pomiędzy VGB a hormonalną antykoncepcją nie ma interakcji.

Badania epidemiologiczne przeprowadzone na dużej populacji w Wielkiej Brytanii wykazały wyraźny wzrost rozpowszechnienia padaczki u osób powyżej 60 roku życia, stawiając padaczkę na trzecim miejscu po udarach i otępieniu [Tallis i wsp. 1991]. Występowanie padaczki u osób powyżej 75 roku życia jest częstsze niż w najliczniejszej grupie pacjentów w pierwszej dekadzie życia [Willmore 1996]. Brak interakcji lekowych oraz mniej nasilone objawy uboczne nowych leków mogą być niezwykle ważną i korzystną właściwością dla szybko wzrastającej liczebnie populacji chorych z padaczką w zaawansowanym wieku. Lekarze mają możliwość wyboru z arsenału leków nowej generacji, uwzględniając różnorodne mechanizmy działania leków oraz optymalne profile farmakokinetyczne. Nie można jednak wskazać jednego z nowych leków, który pod każdym względem miałby zdecydowaną przewagę nad innymi. Powstaje więc pytanie: jakimi kierować się kryteriami przy wyborze leku? Zróznicowanie tych preparatów pozwala na bardziej indywidu-

alne podejście do pacjenta, jego potrzeb z uwzględnieniem jego sytuacji życiowej. Naturalną drogą rozwoju leku i określenia jego przydatności w terapii jest stosowanie leków w grupach klinicznie homogennych. Pomimo, że historia stosowania leków nowej generacji jest krótka, to na podstawie dotychczasowych obserwacji i badań klinicznych zebrano dane wskazujące na przydatność tych leków w niektórych zespołach padaczkowych (tabl. 2).

Tablica 2. Skuteczność nowych leków przeciwpadaczkowych w zespołach padaczkowych

	Zespół Lennox-Gastauta	Zespół Westa
wigabatryna	? +	+
lamotrygina	+	? +
gabapentyna	?	?
okskarbazepna	?	?
felbamat	+	? +
topiramata	?	?
tiagabina	?	?

Dokładne spektrum działania nowych leków nie jest jednak ostatecznie zdefiniowane. Lamotrygina ma potencjalnie szersze spektrum działania w zakresie napadów pierwotnie uogólnionych. Wigabatryna jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu zespołu Westa, szczególnie spowodowanego stwardnieniem guzowatym, jak również w przypadkach ciężkich zespołów dziecięcych. W zespole Lennox-Gastauta wydaje się być skuteczny felbamat oraz topiramata, z którym nie zakończono jeszcze badań klinicznych. Istotnym zagadnieniem wymagającym osobnego omówienia jest porównanie skuteczności nowych leków między sobą. Jednym ze sposobów porównania skuteczności leków jest zestawienie publikowanych danych dotyczących leków i przedstawienie wyników w postaci wskaźnika liczby pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby osiągnąć określony efekt terapeutyczny. Jeżeli za kryterium poprawy uznamy co naj-

mniej 50% zmniejszenie częstości występowania napadów, to wskaźnikiem skuteczności leku jest liczba pacjentów, którym należy podać dany lek, aby jeden pacjent osiągnął 50% kryterium poprawy [Chadwick i wsp. 1996]. Jeśli weźmiemy pod uwagę lamotryginę, musimy średnio poddać leczeniu 9 pacjentów, aby jeden z nich osiągnął wyznaczone kryterium poprawy, podobnie jest w przypadku gabapentyny. W porównaniu opartym na takim wskaźniku najlepiej wypadają topiramatem i wigabatryna. Leczeniu tymi preparatami należy poddać tylko trzech pacjentów, aby jeden osiągnął zakładane kryterium [Elerink 1997]. Wyniki te są statystycznie znamienne. Z drugiej strony jednak, w podobny sposób przeprowadzona analiza wskaźników tolerancji nowych leków przeciwpadaczkowych wykazała, że gabapentyna i lamotrygina są znacznie lepiej tolerowane niż tiagabina, topiramatem i wigabatryna [Chadwick 1997].

## WYSTĘPOWANIE NIEPOŻĄDANYCH DZIAŁAŃ UBOCZNYCH

Najbardziej istotne działania niepożądane związane ze stosowaniem nowych leków przeciwpadaczkowych dotyczą ośrodkowego układu nerwowego i polegają na senności, zmęczeniu, zawrotach, bólach głowy, podwójnym widzeniu, ataksji i wymiotach. Występowanie niektórych objawów niepożądanych może być zależne od dawki przyjmowanego leku. Również mogą wystąpić różne objawy w zależności od stosowanego leku podstawowego. Zawroty głowy, podwójne widzenie i ataksja częściej były obserwowane w przypadkach połączenia LTG z karbamazepiną niż z fenytoiną. Generalnie należy jednak stwierdzić, iż w przypadku nowych leków przeciwpadaczkowych działania niepożądane mają głównie łagodne i przejściowy charakter. Ich występowanie zmniejsza się w kolejnych etapach leczenia. W licznych badaniach kontrolowanych placebo działania uboczne były przyczyną odstawienia LTG u 6,9% w porównaniu

z 2,9% pacjentów otrzymujących placebo [Richens 1994]. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia *lamotryginą* była wysypka (2,8% chorych). Wysypka może charakteryzować się dużym nasileniem i opisywana była w postaci rumienia wielopostaciowego, a nawet zespołu Stevens-Johnsona. Należy podkreślić, że wysypce może sprzyjać wysoka dawka początkowa leku, szybkie zwiększanie dawki, czy łączenie tego leku z kwasem walproinowym. Sennaść, ból głowy, wzrost wagi ciała często występują w pierwszym okresie włączenia *wigabatryny*. U niektórych pacjentów obserwuje się zmianę nastroju, zwykle pobudzenie psychoruchowe [Grant i Heel 1991]. W przypadku stosowania *OCBZ* niekiedy obserwowano większe obniżenie stężenia sodu w osoczu w porównaniu z *CBZ*, przy klinicznie równoważnych dawkach [Dam 1994]. *OCBZ* jest jednak znacznie lepiej tolerowana niż karbamazepina. Dane dotyczące najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z podawaniem *topiramatu* zbliżone są do obserwowanych w przypadku stosowania innych nowych lpp: zawroty głowy, ospałość, ataksja, trudności w koncentracji i spadek wagi ciała. Większość z tych działań okazała się jednak zależna od dawki leku. Ponieważ topiramatem jest inhibitorem anhidryzy węglanowej, zarejestrowano przypadki występowania parestezji oraz kamicy nerkowej [Shorvon 1996]. *Tiagabina*, wg dostępnych danych, jest lekiem bezpiecznym. Nie obserwowano dotychczas niepożądanych objawów narządowych. Do najczęściej zgłaszanych skarg należą zawroty głowy, nerwowość, drżenie, parestezje [Chadwick i wsp. 1996]. Występowanie tych objawów ma ścisły związek z szybkością wprowadzania i podnoszenia dawki leku. *Gabapentyna* jest bardzo dobrze tolerowanym lekiem, a nieliczne objawy uboczne są niewielkiego stopnia i polegają na bólach głowy i senności. Objawy niepożądane obserwowane podczas leczenia *felbamatem* są zwykle łagodne i umiarkowane, i nie wymagają leczenia. Najczęstsze z nich

występują w badaniach klinicznych. Są to objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego i układu pokarmowego. Stosowanie felbamatu związane jest ze wzrostem częstości występowania nieprawidłowego składu morfologicznego krwi, w tym niedokrwistości aplastycznej oraz hepatotoksyczności [Jędrzejczak 1998]. Biorąc pod uwagę przypadki toksyczności felbamatu, a jednocześnie dobre, a niekiedy bardzo dobre, efekty terapeutyczne [Czochańska i wsp. 1995] poleca się podawanie felbamatu tym chorym z lekooporną padaczką, u których występuje wysoki stosunek korzyści do ponoszonego ryzyka. Są to przede wszystkim dzieci z zespołem Lennox-Gastauta powyżej czwartego roku życia oraz chorzy z ciężkimi i częstymi napadami częściowymi i uogólnionymi objawowymi [Schmidt 1997].

## PODSUMOWANIE

Obserwowany w ostatnich latach postęp w farmakologicznym leczeniu padaczki jest wynikiem intensywnych badań naukowych nad mechanizmami padaczki, które pozwalają na dobranie bardziej specyficznych składników leków o właściwościach przeciwpadaczkowych. W porównaniu z dotychczas stosowanymi lekami, nowe preparaty charakteryzują się większą skutecznością kliniczną oraz mniejszym poziomem niepożądanych działań ubocznych. Ponadto, brak indukcji enzymatycznej i interakcji z innymi lpp, większe spektrum stosowania oraz prostoliniowa farmakokinetyka tych preparatów, czyni leczenie padaczki znacznie bezpieczniejszym niż przy stosowaniu dotychczas używanych lpp. Skuteczność tych preparatów oraz ich profil kliniczny zbliża się w coraz to większym stopniu do wymogów, które stawia się idealnemu leкови przeciwpadaczkowemu. Niewątpliwie oznacza to, że farmakologiczne leczenie padaczki nowymi lekami stwarza potencjalne możliwości skuteczniejszej poprawy stanu klinicznego wielu pacjentów, u których dotychczas nie udało się osiągnąć zadawalającej poprawy.

Wiodące ośrodki zajmujące się terapią padaczki szybko włączyły nowe leki przeciwpadaczkowe do arsenału metod leczenia i zbierają doświadczenia dotyczące stosowania tych preparatów jako leków dodanych do uprzednio stosowanych. Szybko też sformułowano zasady optymalnego i bezpiecznego posługiwania się tymi nowymi możliwościami leczenia zmniejszającymi częstość występowania napadów padaczkowych. Badania kliniczne, mające na celu określenie warunków optymalnej skuteczności i bezpieczeństwa leków, pozwoliły na lepsze wykorzystanie dostępnych i stosowanych już powszechnie preparatów. Biorąc pod uwagę liczbę pacjentów z napadami lekoopornymi oraz nasilenie i częstość występowania towarzyszących leczeniu objawów ubocznych należy uznać, że nadal aktualna jest potrzeba tworzenia nowych leków, jak również modyfikacja już istniejących. Dla tej grupy pacjentów badania nad lekami o lepszym profilu i większej skuteczności, a jednocześnie znikomej toksyczności, są nadzieją na zdecydowaną poprawę jakości życia.

## PIŚMIENNICTWO

1. Baker G.A., Nashef L., van Hout B.A.: Current issues in the management of epilepsy: the impact of frequent seizures on cost of illness, quality of life, and mortality. *Epilepsia* 1997, supl. 1, 1–8.
2. Blum D.E.: New drugs for persons with epilepsy. *Adv. Neurology* 1998, 76, 57–87.
3. Chadwick D.W., Marson T., Kadir Z.: Clinical Administration of new antiepileptic drugs: an overview of safety and efficacy. *Epilepsia* 1996, supl. 6, 17–22.
4. Chadwick D.W.: An overview of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1997, supl. 1, 34–36.
5. Curry W.J., Kulling D.L.: Newer antiepileptic drugs: gabapentin, lamotrigine, felbamate, topiramate and fosphenytoin. *Am. Family Physician* 1998, 57, 3, 513–520.
6. Czochańska J., Łosiowski Z., Bielicka-Cymerman J. i wsp.: Wyniki leczenia felbamatem dzie-



- ci z padaczką oporną na leczenie. *Epileptologia* 1995, 3, 197–202.
7. Dam M., Ekberg R., Loyning Y. i wsp.: A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res.* 1994, 3, 70–76.
  8. Elferink A.J., Van Zwieten-Boot B.J.: Analysis based on number needed to treat shows differences between drugs studied. *BMJ* 1997, 314, 603.
  9. Devinsky O., Cramer J.A.: Jakość i poziom życia osób cierpiących na padaczkę. *Epileptologia* 1994, 2, 69–74.
  10. Devinsky O., Penry J.K.: Quality of life in epilepsy: the clinician's view. *Epilepsia* 1993, supl. 4, 4–7.
  11. Dichter M.A. i Brodie M.J.: New antiepileptic drugs. *N. Engl. J. Med.* 1996, 334, 1583–1590.
  12. Goa K.L., Sorkin E.M.: Gabapentin: a review of its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy. *Drugs* 1993, 46, 409–427.
  13. Grant S., Heel R.C.: Vigabatrin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in epilepsy and disorder of motor control. *Drugs* 1991, 41, 873–888.
  14. Johnson J.W., Ascher P.: Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. *Nature* 1987, 28, 578–579.
  15. Jędrzejczak J., Tomal M., Majkowski J.: Diagnostyka napadów rzekomopadaczkowych psychogennych. Analiza materiału klinicznego w latach 1990–1995. *Epileptologia* 1996, 4, 133–138.
  16. Jędrzejczak J.: Nowe leki przeciwpadaczkowe: felbamat. *Epileptologia* 1998, 6, 201–216.
  17. Jędrzejczak J., Owczarek K.: Psychogenic Pseudoepileptic Seizures: Analysis of the Clinical Data in 1990–1997. *Krankenhauspsychiatrie* 1999, 10, 1, 36–40.
  18. Jędrzejczak J., Owczarek K., Majkowski J.: Psychogenic pseudoepileptic seizures: clinical and electroencephalogram (EEG) video-tape recordings. *Eur. J. Neurology* 1999, 6, 473–479.
  19. Krämer G.: The limitations of antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia* 1997, supl. 5, 9–13.
  20. Leach M.J., Marden C.M., Miller A.A.: Pharmacological studies on lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug. II. Neurochemical studies on mechanism of action. *Epilepsia* 1986, 27, 490–497.
  21. Leppik I.E., Wolf D.L.: The place of felbamate in the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 1995, 4, 294–301.
  22. Lippert B., Metcalf B.W., Jung M.J. i wsp.: 4-Amino-hex-5-enoic acid, a selective catalytic inhibitor of 4-aminobutyric-acid aminotransferase in mammalian brain. *Eur. J. Biochem.* 1977, 74, 441–445.
  23. Majkowski J.: Padaczka lekooporna i politerapia racjonalna w dobie nowych leków przeciwpadaczkowych. *Epileptologia* 1996, 4, 281–293.
  24. Mattson R.H.: Efficacy and adverse effects of established and new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1995, supl. 2, 13–26.
  25. Mattson R.H.: The role of the old and the new antiepileptic drugs in special populations: mental and multiple handicaps. *Epilepsia* 1996, supl. 6, 45–53.
  26. Mattson R.H., Cramer J.A., Collins J.F.: Prognosis for total control of complex partial and secondarily generalised tonic clonic seizures. *Neurology* 1996, 47, 68–76.
  27. Mojs E., Galas-Zgorzalewicz B.: Neuropsychologiczna ocena leczenia napadów padaczkowych u dzieci i młodzieży lamotryginą. *Epileptologia* 1998, 4, 25–34.
  28. Monaco F.: Cognitive effects of vigabatrin: a review. *Neurology* 1996, supl. 1, 6–11.
  29. Owczarek K., Piątek M., Jędrzejczak J., Majkowski J.: Wpływ redukcji politerapii na funkcje poznawcze oraz na subiektywną ocenę poziomu funkcjonowania chorych na padaczkę. *Epileptologia* 1995, 3, 203–218.
  30. Palmer K.J., McTavish D.: Felbamate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in epilepsy. *Drugs* 1993, 45, 1041–1065.
  31. Petroff O.A.C., Rothman D.L., Behar K.L. i wsp.: The effect of gabapentin on brain gamma-aminobutyric acid in patients with epilepsy. *Ann. Neurol.* 1996, 39, 95–99.
  32. Pimentel J.: Therapeutic strategies in epilepsy. *Acta Medica Portuguesa* 1997, 10, 8–9, 573–579.
  33. Rho J.M., Donevan D.C., Rogawski M.A.: Mechanism of action of the anticonvulsant felbamate: opposing effects on NMDA and GABA<sub>A</sub> receptors. *Ann. Neurol.* 1994, 35, 229–234.
  34. Richens A.: Safety of lamotrigine. *Epilepsia* 1994, supl. 5, 37–40.
  35. Rogawski M.A., Porter R.J.: Antiepileptic drugs: pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharmacol. Rev.* 1990, 42, 223–286.

36. Rosenfeld W.E., Doose D.R., Walker S.A. i wsp.: Effect of topiramate on pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethidrone and ethinyl estradiol on patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997, 38, 317–323.
37. Schmidt D.: The risk/benefit profile of felbamate. The place of felbamate in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: an update. Proceedings of a Round Table Meeting, Dusseldorf 1997, 17–18.
38. Shorvon S.D.: Safety of topiramate: adverse events and relationships to dosing. *Epilepsia* 1996, supl. 2, 18–22.
39. Shuaib A., Waqaar T., Ijaz M.S. i wsp.: Neuroprotection with felbamate: A 7- and 28-day study in transient forebrain ischemia in gerbils. *Brain Res.* 1996, 727, 65–70.
40. Suzdak P.D., Jansen J.A.: A review of the preclinical pharmacology of tiagabine: a potent and selective anticonvulsant GABA uptake inhibitor. *Epilepsia* 1995, 316, 612–626.
41. Wilson E.A., Brodie M.J.: New antiepileptics drugs. EDT Bailliere Tindall Bailliere's Clinical Neurology 1996, 5, 4.
42. Willmore L.J.: Management of epilepsy in elderly. *Epilepsia* 1996, supl. 6, 23–33.
43. Wolańczyk T., Jędrzejczak J., Owczarek K.: Chorzy z napadami rzekomopadaczkowymi psychogennymi. *Epileptologia* 1994, 2, 11–24.

*Adres: Dr Joanna Jędrzejczak, Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP,  
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa*