



Miejsce kwasu walproinowego i jego soli w leczeniu padaczek

The role of valproic acid and its salts in the treatment of epilepsy

JOANNA JĘDRZEJCZAK

Z Kliniki Neurologii i Epileptologii CMKP w Warszawie

STRESZCZENIE. *Celem pracy jest próba podsumowania wiedzy dotyczącej zastosowania klinicznego kwasu walproinowego i jego soli sodowej (Depakine), ze szczególnym uwzględnieniem aspektów praktycznych stosowania tej grupy preparatów. Kwas walproinowy zaliczany jest do leków pierwszego rzutu w leczeniu padaczki. Jest bardzo skuteczny w leczeniu pacjentów z napadami pierwotnie uogólnionymi drgawkowymi i niedrgawkowymi (napady nieświadomości, miokloniczne i toniczno-kloniczne). Sól walproinowa jest lekiem z wyboru w leczeniu młodzieńczej padaczki mioklonicznej. Ostatnie badania wskazują, że lek ten jest skuteczny w leczeniu padaczek ogniskowych zarówno w mono-, jak i politerapii. Kwas walproinowy wykazuje porównywalną skuteczność do etosuksymidu w leczeniu napadów nieświadomości, a do karbamazepiny i fenytoiny w leczeniu zarówno napadów toniczno-klonicznych, jak i częściowych. Stosowany w monoterapii nie wymaga u wszystkich pacjentów monitorowania stężenia leku. Najczęstszym zależnym od dawki objawem niepożądanym jest drżenie. Inne objawy dotyczą wzrostu ciężaru ciała i wypadania włosów. Reakcje idiosyncratyczne są rzadkie. Jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, może występować ryzyko teratogenności, stąd niezbędna jest bardzo dokładna ocena okresu ciąży. Wyniki badań wskazują na skuteczność doustnej postaci kwasu walproinowego w stanie padaczkowym. Wnioski: kwas walproinowy i jego sole mają szerokie spektrum działania, nie indukują innych typów napadów i nie zaburzają funkcji poznawczych. W praktyce wybór pomiędzy lekami pierwszego rzutu może opierać się na innym profilu objawów niepożądanych.*

SUMMARY. *An attempt was made to overview the knowledge about the valproic acid and sodium valproate (Depakine) clinical application, with the emphasis on practical aspects. Valproic acid is regarded as a first-line drug in the treatment of epilepsy. It is very effective in cases of primary generalised epilepsy (with myoclonic and tonic-clonic seizures, as well as absences). Sodium valproate is a drug of choice in juvenile myoclonic epilepsy. Recent studies indicate the drug efficacy in the treatment of complex partial seizures, both as monotherapy and adjunctive therapy. Efficacy of valproic acid is comparable to that of ethosuximide in the treatment of absence seizures, and to carbamazepine and phenytoin – in the treatment of both tonic-clonic and partial seizures. Valproic acid monotherapy does not require drug concentration monitoring in all patients. The most frequent dose-related side effect is tremor. Other side effects include weight gain and hair loss. Idiosyncratic reactions are rare. As in the case of other antiepileptic drugs, there is a risk of teratogenesis, therefore a very careful assessment during pregnancy is necessary. Research findings indicate that VPA intravenous administration is highly effective in status epilepticus. Conclusions: Valproic acid and its salts present a broad spectrum of anticonvulsant activity, do not induce other types of seizures, and do not disturb cognitive functions. In practice, the choice among first-line drugs may be based on their different side effect profiles.*

Słowa kluczowe: kwas walproinowy / skuteczność kliniczna / objawy niepożądane / przegląd piśmiennictwa

Key words: valproic acid / clinical efficacy / side effects / literature review

Wybór odpowiedniego leku przeciwpadaczkowego zależy przede wszystkim od prawidłowej diagnozy typu napadu lub zespołu padaczkowego. Pomimo że tylko połowa przypadków padaczki może być zaklasyfikowana do zespołu padaczkowego, takie podejście jest zalecane z kilku przyczyn. Dokładniejsza diagnoza pozwala lekarzowi na wybór leku, który będzie najbardziej skuteczny i bezpieczny dla danego pacjenta. Pozwala to również na uniknięcie błędów stosowania leku nieskutecznego lub, co gorsze, prowokującego lub nasilającego napady padaczkowe. Ponadto, znajomość typu padaczki daje wiedzę odnośnie jej rokowania.

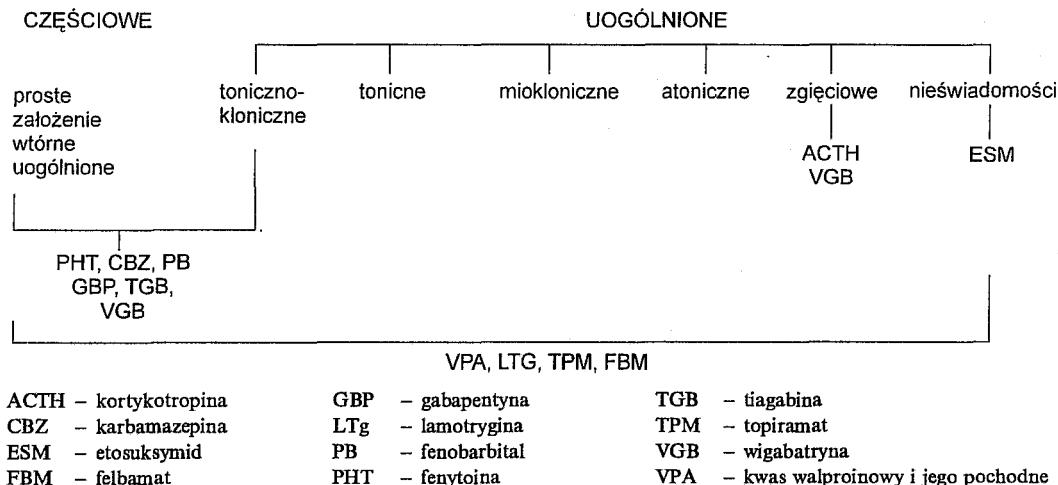
Oczywiste jest, że na wybór leku ma wpływ znacznie więcej czynników niż tylko dane z prób klinicznych dotyczących skuteczności leku, szczególnie, że żadne kontrolowane badania nie wykazały zdecydowanie jaka terapia jest w leczeniu padaczki najlepsza [33]. Wybór leku oparty jest więc o charakterystykę pacjenta, jego oczekiwania, wiek, aktywność życiową oraz współistnienie innych chorób. Kolejnym czynnikiem jest charakterystyka farmakologiczna leku, mechanizm działania, skuteczność, tolerancja, zastosowanie praktyczne i wreszcie koszt.

Praca ta jest próbą podsumowania wiedzy dotyczącej zastosowania klinicznego kwasu

walproinowego i jego soli sodowej (*Depakine*), ze szczególnym uwzględnieniem aspektów praktycznych stosowania tej grupy preparatów.

Opierając się na Międzynarodowej Klasyfikacji Napadów Padaczkowych [8] Macdonald i Kelly [24] przeprowadzili podział leków przeciwpadaczkowych (lpp), ze względu na mechanizm działania, w trzech grupach napadów: napadach częściowych i wtórnie uogólnionych toniczno-klonicznych, napadach nieświadomości oraz mioklonicznych. Kwas walproinowy i jego sole (VPA) jest preparatem, który dzięki wielokierunkowemu mechanizmowi działania (hamowanie odogniskowego szerzenia się wyładowań, działanie GABA-ergiczne oraz poprzez typ T kanałów wapniowych) jest skuteczny we wszystkich tych grupach napadów. W przedstawionym przez Pellocka [30] schemacie zastosowania leku możliwego u dzieci ze względu na typ napadu (rys. 1) VPA jest lekiem o szerokim spektrum działania przeciwdrgawkowego, sugerującym skuteczność w napadach częściowych i pierwotnie uogólnionych. Jednak dotychczasowe zastosowanie tego leku tradycyjnie dotyczyło padaczki pierwotnie uogólnionych.

W przypadku napadów okresu dziecięcego i młodzieńczego dominują właśnie napady pierwotnie uogólnione niedrgawkowe



Rysunek 1. Skuteczność leków przeciwpadaczkowych w poszczególnych rodzajach napadów

i drgawkowe. Walproiniany są lekiem z wyboru w leczeniu napadów nieświadomości z charakterystycznymi zmianami w zapisie EEG pod postacią wyładowań zespołów iglica-fala 3 Hz, napadów mioklonicznych i toniczno-klonicznych.

NAPADY PIERWOTNIE UOGÓLNIONE NIEDRGAWKOWE

Wiele badań wykazało skuteczność VPA w leczeniu napadów pierwotnie uogólnionych niedrgawkowych, zwłaszcza prostych napadów nieświadomości. Przegląd badań przedstawiony przez Simona i Penry [38] wykazał zmniejszenie częstości napadów o 75–100% u 65% pacjentów z prostymi i złożonymi napadami nieświadomości. U kolejnych 24% wystąpiło zmniejszenie o 33–75%. W kolejnych zbiorczych badaniach Davisa [13] u 86% pacjentów z napadami nieświadomości zaobserwowano zmniejszenie częstości napadów co najmniej o 75%.

W przypadku napadów nieświadomości u dzieci, u których z reguły występuje jeden typ napadów, stosowane jest również leczenie etosuksymidem ze względu na ewentualne ryzyko hepatotoksyczności kwasu walproinowego. W badaniach Sato [35] i Suzuki [39] stwierdzono porównywalną skuteczność kwasu walproinowego i etosuksymidu w leczeniu napadów nieświadomości. Jednakże w przypadku napadów nieświadomości wieku młodzieńczego, czy przy współistnieniu napadów drgawkowych, skuteczniejsze jest stosowanie kwasu walproinowego. Również ostatnie badania nie wykazują przypadków śmiertelnej niewydolności wątroby u dzieci z napadami nieświadomości, leczonych kwasem walproinowym [21].

U dzieci po okresie 2–4 lat wolnych od napadów i z prawidłowym zapisem EEG, kwas walproinowy może być odstawiony bez nawrotów napadów. Należy wspomnieć, że – jak każdy lek przeciwpadaczkowy – kwas walproinowy powinien być odstawiany powoli w ciągu 3–6 miesięcy, w zależności od wyjściowej dawki leku. U pacjentów ze stwierdzany-

mi w przeszłości uogólnionymi wyładowaniami, zalecane jest wykonanie badania EEG w trakcie odstawiania (połowa okresu). Ponowne pojawienie się zmian napadowych może informować o ryzyku nawrotu napadów.

NAPADY UOGÓLNIONE DRGAWKOWE

W licznych badaniach wykazano skuteczność leku w napadach pierwotnie i wtórnie uogólnionych toniczno-klonicznych. W badaniach Simona i Penry [38] stwierdzono u 53% pacjentów zmniejszenie częstości napadów toniczno-klonicznych 75–100%, a u 21% zmniejszenie częstotliwości wynosiło 33–74%. W przeprowadzonej przez Davisa [13] analizie 15 badań oceniono 1393 pacjentów z różnymi postaciami napadów. Wśród nich, u 70% zastosowano monoterapię VPA. W tej grupie u 78% pacjentów z napadami uogólnionymi toniczno-klonicznymi obserwowano ponad 75% zmniejszenie częstotliwości występowania napadów. Nie analizowano jednak oddzielnie napadów pierwotnie i wtórnie uogólnionych. Podobne wyniki obserwowane były przez Crawforda i Chadwicka w grupie 64 dorosłych z napadami toniczno-klonicznymi [10].

W badaniach oceniających skuteczność VPA w zależności od typu napadu uogólnionego, w przypadku napadów wtórnie uogólnionych całkowitą kontrolę napadów uzyskano u 48% pacjentów otrzymujących karbamazepinę (CBZ), u 49% otrzymujących fenytoinę (DPH) i u 52% leczonych kwasem walproinowym. Oceniając skuteczność u pacjentów z napadami pierwotnie uogólnionymi toniczno-klonicznymi uzyskano całkowitą kontrolę napadów u 61% otrzymujących kwas walproinowy [33].

Kwas walproinowy i jego sole są lekiem z wyboru w leczeniu młodzieńczej padaczki mioklonicznej. Całkowitą kontrolę uzyskuje się u ok. 90% pacjentów. Niestety jednak, wiadomo, że lek ten, pomimo wielu lat bez napadów, u większości pacjentów nie może być odstawiony, ze względu na duże ryzyko nawrotu.

Warto podkreślić dużą skuteczność w leczeniu padaczki fotogennej. Harding ocenił całkowite ustąpienie odpowiedzi po fotostymulacji u 54% pacjentów, z wyraźną redukcją u kolejnych 24% pacjentów [18].

NAPADY CZĘŚCIOWE Z WTÓRNYM UOGÓLNIENIEM LUB BEZ NIEGO

W randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą nad zastosowaniem VPA lub CBZ w monoterapii u pacjentów z napadami częściowymi i wtórnie uogólnionymi nie było znaczących różnic pomiędzy wynikami leczenia podczas 12-miesięcznej obserwacji [26]. Oceniając objawy niepożądane stwierdzono znamienne statystycznie częstsze występowanie wysypki wśród pacjentów otrzymujących CBZ niż VPA (10,9% vs 0,8%, $p < 0,001$), podczas gdy wzrost masy ciała w 12 miesiącu stosowania częściej był obserwowany u tych, którzy przyjmowali VPA (20 w grupie VPA a 9 w grupie CBZ, $p < 0,02$). Podobnie wypadanie włosów częściej wystąpiło w grupie pacjentów otrzymujących VPA (12% vs 6% $p < 0,02$).

W wielośrodkowych angielskich randomizowanych badaniach dotyczących oceny skuteczności VPA i CBZ w leczeniu po raz pierwszy rozpoznanej padaczki uzyskano wyniki wskazujące na dobrą skuteczność obu tych leków. Stwierdzono potrzebę stosowania wyższej niż 600 mg dziennie dawki początkowej VPA [34].

W otwartych, randomizowanych badaniach wśród dorosłych pacjentów z rozpoznaną po raz pierwszy padaczką z napadami częściowymi, z wtórnym uogólnieniem lub bez, oceniano efekty długotrwałego leczenia VPA i CBZ. U pacjentów otrzymujących CBZ stwierdzono szybsze osiągnięcie remisji niż w grupie pacjentów leczonych VPA. Jednak po trzech latach leczenia skuteczność obu preparatów okazała się porównywalna [11].

Przeprowadzono długotrwałe, prospektywne, randomizowane badania porównujące skuteczność leczenia i toksyczność czterech podstawowych lpp (CBZ, DPH, VPA,

PB) stosowanych u dzieci w monoterapii w rozpoznanej pierwszy raz padaczce z napadami częściowymi z uogólnieniem lub bez. Badania objęły grupę 167 dzieci w wieku 2–16 lat. Skuteczność oceniano jako czas potrzebny do wystąpienia pierwszego napadu po włączeniu leczenia i czas potrzebny do uzyskania rocznej remisji. Okres obserwacji wynosił 3 lata. Nie stwierdzono wyraźnych różnic w ocenie skuteczności poszczególnych leków, a ogólny wynik wykazał u 20% dzieci całkowite ustąpienie napadów, zaś 73% miało roczną remisję. Objawy uboczne stwierdzono przede wszystkim u dzieci przyjmujących luminal, dlatego lek ten nie był dalej stosowany. Objawy uboczne wymagające odstawienia leku dotyczyły 9% pacjentów otrzymujących DPH, 4% leczonych CBZ i VPA [15]. Przy takim samym schemacie badań Heller i wsp. [19] uzyskali podobne wyniki w grupie dorosłych wykazując, że wybór leku może zależeć od objawów ubocznych.

W grupie dzieci z rozpoznaną pierwszy raz padaczką pierwotnie uogólnioną i napadami częściowymi po trzech latach obserwacji nie stwierdzono wyraźnych różnic w kontroli napadów u dzieci leczonych VPA i CBZ [41].

NAPADY CZĘŚCIOWE

Napady częściowe, które są najczęstsze wśród dorosłych, wg badań porównawczych mogą być praktycznie kontrolowane przez wszystkie leki starszej i nowej generacji [28]. Pinder i wsp. [31] przedstawili badania dotyczące skuteczności VPA w leczeniu napadów częściowych. Wśród 121 pacjentów u 28% stwierdzono zmniejszenie częstotliwości napadów o 75–100%, a u 40% o 33–75%. Większość badań tego okresu dotyczyła terapii *add-on*.

Nowsze badania dotyczące monoterapii przedstawiają lepiej możliwości kwasu walproinowego w leczeniu napadów odogniskowych [1, 4, 5]. Stwierdzają one porównywalną skuteczność kwasu walproinowego, karbamazepiny, okskarbazepiny i fenytoiny w lecze-

niu napadów częściowych [6]. W przedstawianym już badaniu Departamentu Weteranów porównanie skuteczności karbamazepiny i kwasu walproinowego wykazało lepsze rezultaty osiągnięte przy stosowaniu karbamazepiny w leczeniu napadów częściowych [26]. Jednakże na wynik może mieć wpływ fakt, że była to wyselekcjonowana grupa pacjentów, byłych weteranów wojennych, ze średnim wiekiem 46 lat, z padaczką pourazową. Stąd w swoim komentarzu Seino [37] uważa, że kwas walproinowy jest skuteczny w leczeniu pacjentów z rzadkimi napadami częściowymi. Wyniki badań wskazują na możliwości wykorzystania kwasu walproinowego w terapii napadów częściowych. Należy rozważyć dodanie kwasu walproinowego (alternatywna monoterapia) w przypadku braku skuteczności leków CBZ i PHT lub stosowania VPA jako terapii dodanej.

STAN PADACZKOWY

Kwas walproinowy był stosowany w przerywaniu stanu padaczkowego od lat siedemdziesiątych. Wielu autorów podkreślało jego skuteczność, choć był on podawany doustnie lub doodbytniczo [40]. W 1993 r. kwas walproinowy zastosowano dożylnie u 23 pacjentów w celu przerwania stanu padaczkowego [17]. Skuteczność podawanego dożylnie kwasu walproinowego była wysoka. Pełną kontrolę napadów uzyskano u 83% chorych w ciągu 20 minut. Kwas walproinowy podawany dożylnie wydaje się skutecznym lekiem w przerywaniu napadów uogólnionych i w nieco mniejszym stopniu w napadach częściowych, porównywalnie do stosowanego schematu postępowania (benzodiazepiny i fenytoina) [12]. Kwas walproinowy jest wygodną formą podawania leku u chorych, którzy nie mogą łykać ze względu na niemożność połknięcia lub zaburzenia świadomości. Jest przede wszystkim zalecany w stanach padaczkowych pierwotnie uogólnionych drgawkowych i niedrgawkowych, gdy pochodne benzodiazepiny nie są skuteczne [25]. Podkreśla się występowanie niewielkich objawów

ubocznych oraz łatwą kontynuację leczenia preparatami doustnymi.

OBJAWY UBOCZNE ZALEŻNE OD DAWKI

Jednym z dawko-zależnych objawów niepożądanych jest drżenie spoczynkowe i zamiarowe, przypominające swym charakterem łagodne drżenie samoistne, pojawiające się przy stężeniu leku w zakresie średnio-terapeutycznym. Jest ono zależne od indywidualnego pacjenta. Drżenie jest odwracalne i ulega zmniejszeniu po redukcji leku [36].

Wzrost wagi ciała jest często opisywany podczas leczenia VPA, jednakże nie ma jasności co do zależności efektu od dawki. Wzrost masy ciała obserwuje się u do 20% pacjentów leczonych VPA [7]. Objaw ten wydaje się częstszy u kobiet, a u niektórych pacjentów może być przyczyną odstawienia leku. Niełatwo jest lekarzowi ocenić z całą pewnością, że VPA jest przyczyną wzrostu masy ciała, ale zdarza się, że po odstawieniu leku następuje powrót do poprzedniej wagi. W badaniu przeprowadzonym w grupie 260 dzieci w wieku 4–15 lat z rozpoznana pierwszy raz padaczką stosowano CBZ i VPA. W grupie dzieci leczonych kwasem walproinowym częściej stwierdzano wzrost masy ciała niż w przypadku CBZ. Jednakże wśród 211 pacjentów, u których przeprowadzono obiektywne pomiary ciężaru ciała, nie stwierdzono różnic w procentowym wzroście masy ciała w stosunku do masy wyjściowej [16].

Utrata włosów nie występuje często. Co-vanis i wsp. [9] obserwował utratę włosów zwykle podczas pierwszych 6 miesięcy i samoistne jej ustępowanie.

Reakcje idiosynkrazji

Reakcje idiosynkrazji w przypadku stosowania kwasu walproinowego są rzadkie. Łatwo rozpoznawalna trombocytopenia nie jest częstym powikłaniem i spadek liczby płytek krwi jest zwykle średni w granicach $100\,000/\text{mm}^3$. Zapalenie wątroby obserwowano głównie u dzieci poniżej 2 roku życia,

ale może wystąpić również u starszych dzieci i dorosłych. Rozpowszechnienie śmiertelnej hepatotoksyczności początkowo oceniane było na 1 wśród 10 778 przypadków. Ostatnie analizy przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych od 1984 r. wykazują spadek występowania tego powikłania [14].

Hepatotoksyczność w przebiegu leczenia kwasem walproinowym związana jest zwykle z wiekiem (małe dzieci), opóźnieniem w rozwoju i współistnieniem zaburzeń metabolicznych oraz, z reguły, z politerapią. Jednakże przegląd literatury przeprowadzonej przez Koniga [22] wskazuje na konieczność monitorowania parametrów biochemicznych, jak również stanu klinicznego u pacjentów dorosłych.

Teratogenność

Wszystkie standardowo stosowane leki przeciwpadaczkowe są potencjalnie teratogenne. Pomimo że zastosowanie kwasu walproinowego podczas ciąży nie prowadzi do częstszego występowania poważnych wad rozwojowych niż inne lpp, to jednak należy być świadomym ryzyka występowania wad cewy nerwowej. Niektórzy oceniają ryzyko na 1–2%, a w badaniach prospektywnych nawet na 6,3% [29]. Uważa się, że do występowania tego defektu prowadzi głównie wysokie stężenie leku. Stąd sugestie podawania leku w dawkach podzielonych i nie przekraczających stężenia 70 $\mu\text{g/ml}$. Całkowita zmniejszona dzienna dawka może być również związana ze zmniejszeniem ryzyka. Zawsze jednak obowiązuje zasada rozważenia ewentualnego ryzyka z jednej strony a kontroli napadów z drugiej strony.

UWAGI PRAKTYCZNE

W literaturze podnosi się bardzo często problem zakresu terapeutycznego stężenia dla kwasu walproinowego. Związane jest to z bardzo dużymi wahaniami dobowymi podczas stosowania leczenia. Stwierdza się bowiem spadki stężenia poniżej 30 i wzrost powyżej 100 $\mu\text{g/ml}$. Nie stwierdzono wyraźnego zwią-

ku pomiędzy stężeniem leku a jego skutecznością i obecnością objawów niepożądanych. Pewnym wytłumaczeniem takiego faktu może być obecność przynajmniej dwóch aktywnych metabolitów VPA. Monitorowanie stężenia kwasu walproinowego nie jest więc konieczne u wszystkich pacjentów leczonych w monoterapii, szczególnie gdy ocena miałaby być dokonana na podstawie tylko jednego oznaczenia. Stąd w przypadku tego leku konieczna jest kontrola związku czasowego pomiędzy godziną ostatniej dawki, a pomiarem stężenia leku. Jednakże ocena stężenia leku jak zawsze potrzebna jest w przypadku nieprzestrzegania przez pacjenta zaleceń lekarskich oraz w przypadku stosowania politerapii z możliwością występowania wzajemnych interakcji.

Dobrym przykładem jest wykorzystanie w praktyce klinicznej interakcji farmakodynamicznej kwasu walproinowego i lamotryginy [2]. U pacjentów leczonych kwasem walproinowym lub lamotryginą w monoterapii, którzy nie uzyskali zadawalającej kontroli napadów, uzyskano znaczną poprawę kliniczną stosując kombinację tych leków. Warto podkreślić, że pomiary stężenia leków we krwi były niższe niż leków podawanych oddzielnie [32]. Połączenie kwasu walproinowego i lamotryginy może z powodzeniem być stosowane w przypadku złej tolerancji dużych dawek kwasu walproinowego. Zmniejszenie dawek kwasu walproinowego i dodanie małych dawek lamotryginy pozwala na dobrą kontrolę napadów przy znacznym zmniejszeniu objawów ubocznych.

Dla pacjentów, u których występują napady trudne do sklasyfikowania, kwas walproinowy może być lekiem z wyboru ze względu na jego szerokie spektrum działania [20]. Należy podkreślić, że w wielu przypadkach typ pierwszego czy pierwszych napadów bywa mylnie rozpoznawany. U dzieci nietypowe napady nieświadomości z automatyzmami oralnymi mogą być klasyfikowane jako napady częściowe. U niemowląt ciężka padaczka miokloniczna często rozpoczyna się połowiczo lub napadem częściowym ruchowym. Idiopatyczna uogól-

niona padaczka fotogenna może powodować iluzje wzrokowe i halucynozy traktowane również jako napady częściowe. Wreszcie pojedyncze asymetryczne mioklonie mogą być mylnie traktowane jako napady częściowe. Błędy diagnostyczne mają swoje konsekwencje w niewłaściwym wyborze leku i ewentualnym zagrożeniu wywołania napadów indukowanych. Pogorszenia wskutek niewłaściwego wyboru leku dotyczą głównie chorych z padaczkami uogólnionymi. Karbamazepina nasila występowanie napadów mioklonicznych i nieświadomości [3, 23].

Pomimo prób tworzenia różnego rodzaju algorytmów leczenia padaczki, dotąd nie określono kolejności stosowania czy też dodawania leków przeciwpadaczkowych. Stąd konieczność zaproponowania konkretnych wskazań dla stosowania danego leku. Pozorny brak różnic w skuteczności różnych leków świadczyć może o braku możliwości wychwycenia tych różnic na drodze kontrolowanych badań klinicznych. Należy więc dążyć do tworzenia homogennych grup pacjentów a w wyborze leku kierować się indywidualną charakterystyką stanu pacjenta. Nie ma leku z wyboru dla wszystkich pacjentów. Jak zawsze, spodziewana skuteczność, przewidywane objawy niepożądane, farmakokinetyka muszą być dokładnie wzięte pod uwagę przed decyzją zastosowania leku. Szczególnie, że niestety wyniki prospektywnych badań dotyczących 1102 pacjentów z napadami częściowymi jasno wykazały, że tylko 23% do 26% pacjentów z napadami częściowymi złożonymi było wolnych od napadów po rocznym leczeniu lekami standardowymi. W przypadku pacjentów z napadami tylko wtórnie uogólnionymi toniczno-klonicznymi liczby te odpowiednio wynosiły 48% do 55%, a w przypadku napadów częściowych z wtórnym uogólnieniem – 25% do 32% [26].

PIŚMIENNICTWO

1. Beydoun A, Sackellares JC, Shu V. Safety and efficacy of divalproex sodium monotherapy in

partial epilepsy: a double-blind, concentration-response design clinical trial. Depakote Monotherapy for partial seizures study group. *Neurology* 1997; 48:182–8.

2. Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res* 1997; 26:423–32.
3. Brodie MJ, Johnson FN. Carbamazepine in the treatment of seizure disorder: efficacy, pharmacokinetics and adverse event profile. *Rev Contemp Pharmacother* 1997; 8:87–122.
4. Chadwick DW. Valproate monotherapy in the management of generalized and partial seizures. *Epilepsia* 1987; 28 (suppl 2):12–178.
5. Chadwick D. Value of sodium valproate in the treatment of partial epilepsy *Schweiz Rundsch. Med Prax* 1994; 83:1140–3.
6. Christie W, Kramer G, Vigonius U, Pohlmann, i wsp. A double – blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 26:451–60.
7. Clark JE, Covanis A, Gypta AK, Jeavons PM. Unwanted effects of sodium valproate in children and adolescents. W: Parsonage MJ, Caldwell ADS, red. The place of sodium valproate in the treatment of epilepsy. *The Royal Society of Medicine*; 1980:135–9.
8. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389–99.
9. Covanis A, Gupta AK, Jeavons PM. Sodium valproate: monotherapy and polytherapy. *Epilepsia* 1982; 23:693–720.
10. Crawford P, Chadwick D. A comparative study of progabide, valproate and placebo as add-on therapy in patient with refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49:1251–7.
11. Czapiński P, Terczyński A. Open randomized comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. *Neurol Neurochir Pol* 1996; 30:419–26.
12. Czapiński P. Retrospective analysis of therapeutic efficacy of various modalities in status epilepticus. *Epilepsia* 1998; 39 (suppl 2):32.
13. Davies R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1994; 47:332–7.
14. Dreifuss FE, Langer DH, Mopline K, i wsp. Valproic acid hepatic fatalities. II US experience since 1984. *Neurology* 1989; 39:201–7.

15. De Silva, MacArdle B, McGowan M, Hughes E, i wsp. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet* 1996; 347: 709–13.
16. Easter D, O'Bryan-Tear CG, Verity C. Weight gain with valproate or carbamazepine a reappraisal. *Seizure* 1997; 6: 121–5.
17. Giroud M, Gras D, Escousse A, Dumas R, i wsp. Use of injectable valproic acid in status epilepticus. A pilot study. *Drug Invest* 1993; 5: 154–9.
18. Harding GFA, Herrick CE, Jeavons PM. A controlled study of the effects of sodium valproate on photosensitive epilepsy and its prognosis. *Epilepsia* 1978; 19: 555–65.
19. Heller AJ, Chesterman P, Elwes RD, Crawford P, i wsp. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 44–50.
20. Jędrzejczak J, Zwoliński P, red. Leczenie farmakologiczne w padaczce. Warszawa: PZWL; 1996: 26–9.
21. König SA, Siemens H, Blaker F, i wsp. Severe hepatotoxicity during valproate therapy: an update and report of eight new fatalities. *Epilepsia* 1994; 35: 1005–11.
22. König SA, Schenk M, Sick C, Holm E, i wsp. Fatal liver failure associated with valproate therapy in a patient with Friedreich's disease: review of valproate hepatotoxicity in adults. *Epilepsia* 1999; 40: 1036–40.
23. Kozik A: Napady indukowane lekami przeciwpadaczkowymi. *Epileptologia* 1998; 6: 51–60.
24. Macdonald RL, Kelly KM. Antiepileptic drug mechanism of action. *Epilepsia* 1995; 26 (suppl 2): 2–12.
25. Majkowski J. Stany padaczkowe i ich leczenie. *Epileptologia* 1997; 5: 95–114.
26. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs epilepsy cooperative study No. 264 group. *N Engl J Med* 1992; 327: 765–71.
27. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, i wsp. Prognosis for total control of complex partial and secondarily generalised tonic-clonic seizures. *Neurology* 1996; 47: 68.
28. Mattson RH. Medical management of epilepsy in adults. *Neurology* 1998; 51 (suppl 4): 15–20.
29. Omtzigt JGC, Los FJ, Grobbee DE, Pijpers L, i wsp. The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology* 1992; 42 (suppl 5): 119–125.
30. Pellock JM. Drug treatment in children. W: Engel J Jr, Pedley T, red. *Epilepsy a Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers; 1997: 1205–10.
31. Pinder PM, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Sodium valproate: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy. *Drugs* 1977; 13: 81–123.
32. Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, i wsp. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for pharmacodynamic. *Epilepsia* 1999; 40: 1141–6.
33. Ramsay RE, DeToledo J. Tonic-clonic seizures: a systematic review of antiepileptic drug efficacy and safety. *Clin Ther* 1997; 19: 433–6.
34. Richens A, Davidson DLW, Cartlidge NEF, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 682–7.
35. Sato S, White BG, Penry JK, Dreifuss FE, i wsp. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. *Neurology* 1982; 32: 157–63.
36. Scheyer RD, Cramer JA, Toftness BR, Mattson RH. Valproate related tremor. *Epilepsia* 1989; 30: 639.
37. Seino MA. Comment on the efficacy of valproate in the treatment of partial seizures. *Epilepsia* 1994; 35 (suppl 5): 101–4.
38. Simon D, Penry JK. Sodium di-n-propylacetate (DPA) in the treatment of epilepsy: a review. *Epilepsia* 1975; 22: 1701–8.
39. Suzuki M, Maruyama H, Ishibashi Y, Ogawa S, Seki T, i wsp. A double-blind comparative trial of sodium dipropylacetate and ethosuximide in epilepsy in children with special emphasis on purepetit mal seizures. *Med Prog* 1972; 82: 470–88.
40. Vajda FJE, Milahy GW. Rectal administration of sodium valproate in status epilepticus. *Neurology* 1978; 28: 897–9.
41. Verity CM, Hosking G, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy. The paediatric EPITEG collaborative group. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 97–108.