

**ANNALES
ACADEMIAE MEDICAE
GEDANENSIS
TOM XLI
2011
SUPPLEMENT 4**

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Maria Mazurkiewicz-Beldzińska

Skuteczność, objawy niepożądane i wpływ
na jakość życia nowych leków przeciwpadaczkowych
w terapii padaczki u dzieci i młodzieży

*New antiepileptic drugs in childhood and
adolescence – efficacy, side effects and influence
on quality of life*

Rozprawa habilitacyjna

Klinika Neurologii Rozwojowej
Katedry Neurologii GUMed
p.o. kierownika: dr n. med. Ewa Pilarska

Gdańsk 2011

Wydano za zgodą
Senackiej Komisji Wydawnictw Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

REDAKTOR NACZELNY
EDITOR-IN-CHIEF
Marek Grzybiak

HONOROWY REDAKTOR NACZELNY
HONORARY EDITOR-IN-CHIEF
Stefan Raszeja

KOMITET REDAKCYJNY
EDITORIAL BOARD
z-ca redaktora naczelnego – Adam Szarszewski
sekretarz redakcji – Włodzimierz Kuta
redaktor techniczny – Tadeusz Skowrya
Tomasz Bączek, Zdzisław Bereznowski, Anna Grygorowicz, Andrzej Hellmann,
Jerzy Kuczkowski, Józefa de Laval, Krzysztof Narkiewicz, Michał Obuchowski,
Zbigniew Kmieć, Julian Świerczyński, Aleksandra Żurowska

ADRES REDAKCJI
ADDRESS OF EDITORIAL OFFICE
Annales Academiae Medicae Gedanensis
Zakład Anatomii Klinicznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk, Poland
e-mail: annales@gumed.edu.pl

Artykuły opublikowane w Annales Academiae Medicae Gedanensis
są zamieszczane w bazie EMBASE
Articles published in Annales Academiae Medicae Gedanensis are covered
by the Excerpta Medica database (EMBASE)

PL ISSN 0303–4135

Gdański Uniwersytet Medyczny

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania wszystkim, którzy okazali mi pomoc i przyczynili się do powstania niniejszej pracy. Dziękuję moim Koleżankom i Kolegom z Kliniki Neurologii Rozwojowej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, zwłaszcza Pani Profesor Ewie Dilling-Ostrowskiej i Pani doktor Ewie Pilarskiej za stworzenie mi przyjaznych warunków do prowadzenia badań. W szczególny sposób dziękuję Pani doktor Agnieszce Matheisel i Pani doktor Marcie Szmudzie za pomoc, wiarę i wsparcie na każdym etapie pracy. Dziękuję wszystkim moim przyjaciołom za otuchę i konstruktywne słowa krytyki. Nie byłoby możliwe ukończenie tej pracy bez ogromnego wsparcia ze strony moich ukochanych Rodziców i Teściów, za co składam im serdeczne podziękowania. Przede wszystkim jednak dziękuję mojemu Mężowi Piotrowi i Córkom Karolinie i Zosi za to, że zawsze są przy mnie i bez których żadna praca nie miałaby sensu. Im też tę pracę poświęcam.

SPIS TREŚCI

Wykaz stosowanych skrótów.....	9
1. Wstęp	10
1.1. Rys historyczny leczenia padaczki	11
1.2. Zasady farmakologicznego leczenia padaczki.....	14
1.3. Nowe leki przeciwpadaczkowe	16
1.3.1. Lamotrygina	16
1.3.2. Okskarbazepina	19
1.3.3. Topiramát	21
1.3.4. Wigabatryna	23
1.3.5. Lewetyracetam	24
1.4. Objawy niepożądane działania leków przeciwpadaczkowych	26
1.4.1. Lamotrygina	31
1.4.2. Okskarbazepina	33
1.4.3. Topiramát	33
1.4.4. Wigabatryna	34
1.4.5. Lewetyracetam	35
1.5. Mierniki skuteczności leczenia padaczki.....	36
1.6. Czynniki warunkujące skuteczność leczenia padaczki.....	37
1.7. Jakość życia u chorych na padaczkę.....	38
1.7.1. Badania nad jakością życia w padaczcze u dzieci i młodzieży	39
2. Cele pracy	41
3. Materiał i metody	42
4. Wyniki.....	44
4.1. Długoterminowa skuteczność nowych leków przeciwpadaczkowych w terapii padaczki u dzieci i młodzieży	45
4.1.1. Czas leczenia nowymi lekami przeciwpadaczkowymi.....	45
4.1.2. Ocena porównawcza nowych leków przeciwpadaczkowych	58
4.2. Objawy niepożądane nowych leków przeciwpadaczkowych w grupie badanej.....	61
4.2.1. Czynniki warunkujące występowanie objawów niepożądanych w grupie badanej	63
4.3. Analiza i zastosowanie kwestionariusza do badania jakości życia u dzieci chorych na padaczkę.....	65
4.3.1. Ocena rzetelności oraz ocena czynnikowa zastosowanego kwestionariusza	65
5. Dyskusja i podsumowanie.....	76
5.1. Skuteczność leczenia nowymi lekami przeciwpadaczkowymi.....	76
5.2. Porównanie skuteczności nowych LPP	81
5.3. Objawy niepożądane.....	82
5.4. Jakość życia	85
6. Wnioski	91
7. Streszczenie.....	92
8. Summary	94
9. Piśmiennictwo	96
10. Załączniki.....	117

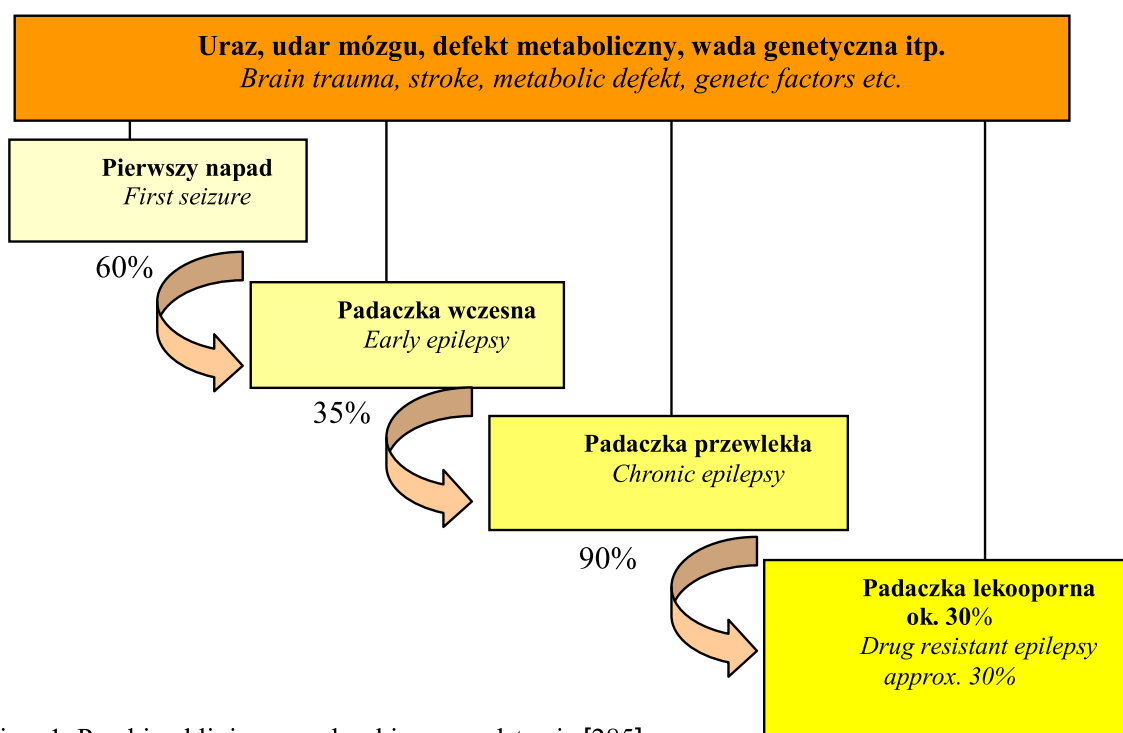
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AUC – *area under the curve* / pole pod krzywą
BZD – *benzodiazepines* / benzodiazepiny
CBZ – *carbamazepine* / karbamazepina
EEG – *electroencephalogram* / badanie elektroencefalograficzne
FBM – *felbamate* / felbamat
GABA – *gamma-aminobutyric acid* / kwas gamma-aminomasłowy
GBP – *gabapentin* / gabapentyna
HRQOL – *health-related quality of life* / jakość życia zależna od zdrowia
LPP – *antiepileptic drugs* / leki przeciwpadaczkowe
LTG – *lamotrigine* / lamotrygina
LEV – *levetiracetam* / lewetyracetam
MHD – 10,11-dihydro-10-hydroksy-karbamazepina
MRI – *magnetic resonance imaging* / obrazowanie rezonansem magnetycznym
OUN – ośrodkowy układ nerwowy / *central nervous system*
OXC – *oxcarbazepine* / okskarbazepina
QOL – *quality of life* / jakość życia
PB – *phenobarbital* / fenobarbital
PBO – *placebo* / placebo
PGB – *pregabalin* / pregabalina
PHT – *phenytoine* / fenytoina
PRM – *primidone* / prymidon
TEN – *toxic epidermal necrolysis* / toksyczna nekroliza naskórka
TPM – *topiramate* / topiramat
VGB – *vigabatrine* / wigabatryna
VPA – *valproic acid* / kwas walproinowy
ZNS – *zonisamide* / zonisamid
ZSJ – *Stevens-Johnson syndrome* / zespół Stevensa-Johnsona

1. WSTĘP

Padaczka jest jednym z najczęściej stwierdzanych zaburzeń układu nerwowego. Charakteryzuje się nawracającymi napadami, wynikającymi z nieprawidłowych wyładowań neuronów. Wystąpienie jednego w życiu napadu padaczkowego dotyczy około 10% populacji, natomiast u około 1% populacji występuje padaczka [123]. U 60–70% pacjentów napady padaczkowe są dobrze kontrolowane jednym lekiem [168]. U pozostałych 40% występuje padaczka przewlekła, wymagająca zwykle zastosowania więcej niż jednego leku [166]. U większości z tych pacjentów (90%) nie udaje się osiągnąć uwolnienia od napadów – wtedy mówimy o występowaniu padaczki lekoopornej [52] (rycina 1).

Zgodnie z definicją padaczka lekooporna to padaczka, w której mimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek właściwego leku przeciwapadaczkowego (lub leków) (LPP) nie osiąga się klinicznie istotnego efektu leczenia. Po długotrwałych debatach ustalono, że za padaczkę lekooporną można uznać taką, w której nie osiągnięto uwolnienia od napadów mimo stosowania dwóch leków w terapii [165]. Należy jednak pamiętać, że tzw. rzekomą lekooporność na leki mogą również powodować: niepadaczkowe incydenty napadowe, w tym napady rzekomopadaczkowe – najczęściej psychogenne [27], błędy lekarskie (złe rozpoznanie, a w konsekwencji leczenie) lub błędy pacjenta (chorzy nieprzestrzegający zaleceń lekarza) [65, 169].



Rycina. 1. Przebieg kliniczny padaczki – na podstawie [285]
Figure 1. Clinical course of epilepsy – based on [285]

Ostatnia dekada XX wieku charakteryzowała się wdrożeniem do leczenia wielu nowych LPP, które – charakteryzując się porównywalną lub większą skutecznością kliniczną oraz korzystniejszym profilem działań niepożądanych w porównaniu z lekami konwencjonalnymi – miały za zadanie zapewnić lepszy poziom leczenia

przeciwpadaczkowego. Przeprowadzono wiele prób klinicznych dotyczących nowych LPP, wykazując ich potencjalną przewagę nad lekami starszej generacji. Większość badań, zwłaszcza tych, w których oceniano długoterminową skuteczność leczenia, dotyczyło chorych dorosłych. Należy jednak stwierdzić, że badania nad skutecznością leczenia padaczki w grupie osób dorosłych mają bardzo ograniczone znaczenie w odniesieniu do padaczek dziecięcych. Wynika to z następujących przyczyn:

- istnienia specyficznych dla wieku dziecięcego zespołów padaczkowych i typów napadów oraz odrębnością zmian fizjologicznych i biochemicznych zachodzących w rozwijającym się mózgu;
- odmiennością farmakokinetyki u pacjentów w wieku dziecięcym;
- odmiennością objawów niepożądanych występujących u dzieci i młodzieży (często również innymi niż w grupie dorosłych konsekwencjami tych działań).

Ponieważ większość padaczek rozpoczyna się przed 18. rokiem życia (ok. 70%), podjęcie prawidłowej decyzji o rodzaju zastosowanego LPP ma fundamentalne znaczenie nie tylko dla skutecznego leczenia, ale również konsekwencji związanych z jego stosowaniem. Istotnym czynnikiem jest wpływ napadów, ale i terapii na poznawcze funkcjonowanie dziecka – nawet minimalne ich upośledzenie niesie za sobą daleko idące konsekwencje. Jednym z mierników skuteczności leczenia przeciwpadaczkowego jest jakość życia zależna od zdrowia (HRQOL, *health-related quality of life*). Jednakże metody pozwalające na jej zbadanie, które mogą znaleźć zastosowanie u dzieci, wciąż są niewystarczające. Celowym więc wydaje się podjęcie próby długoterminowej prospektywnej oceny skuteczności leczenia padaczki dziecięcej nowymi LPP oraz oceny ich rzeczywistego wpływu na występowanie objawów niepożądanych i konsekwencji ich stosowania dla szeroko pojętej jakości życia u dzieci z padaczką.

1.1. Rys historyczny leczenia padaczki

Próby leczenia napadów padaczkowych i padaczki sięgają czasów prehistorycznych [303]. W każdej epoce historycznej rodzaj i metoda zabiegów terapeutycznych zależały od wyobrażeń na temat przyczyn choroby. Podstawy koncepcji padaczki zanotowano po raz pierwszy w okresie starohinduskim (4500-1500 r. p.n.e.). W literaturze ayruwerdyjskiej padaczkę opisywano jako „apasamara”, czyli utratę przytomności. Księga Charaka Samitha zawiera informacje na temat symptomatologii, etiologii, diagnostyki i leczenia. Innym starożytnym dokumentem jest pochodzący z 2000 r. p.n.e. zapis, będący częścią babilońskiej księgi medycyny, w którym opisano wiele rodzajów napadów padaczkowych. W przeciwieństwie jednak do księgi Charaka Samitha główny akcent położono na ponadnaturalnym pochodzeniu napadów, nazywając każdy ich rodzaj imieniem innego ducha lub boga. W czasach starożytnej Grecji, kiedy uważano padaczkę za „chorobę świętą”, nadaną przez Bogów, należało składać Bogom ofiary, a religijne obrzędy wykonywane przez kapłanów stosowano jako „święty środek” w jej leczeniu.

Hipokrates jednakże pisał: „padaczka nie jest bardziej boska ani bardziej święta niż inne choroby, ale ma swoją przyrodzoną przyczynę...” [125]. Wierzył, że jest chorobą mózgu. W medycynie Hipokratesa, w której jako przyczynę padaczki upatrywano

patologię humoralną, próbowano ustalić leczenie na podłożu naturalnym. Fundamentem takiego leczenia była dietetyka. Terapia ta opierała się na trzech podstawach: odpowiednim odżywianiu, regulacji wydalania i gimnastyce ducha. Obok dietetyki przepisywane „lekarstwa”, głównie ziołowe, odgrywały podrzędną rolę.

Chociaż zarówno Hipokrates, jak i Charaka Samitha przyjęli bardziej racjonalny sposób rozumienia padaczki, to pojmowanie jej jako choroby mózgu zaistniało dopiero w XVIII i XIX wieku naszej ery.

W początkach naszej ery, zdominowanej przez teokratyczne podejście do rzeczywistości, zaczęto uważać padaczkę za chorobę „nieczystą”. Między innymi w Nowym Testamencie (Łukasz 9, 39) znajduje się opis ataku padaczkowego: „a oto duch (nieczysty) chwyta go tak, że nagle krzyczy; targa go tak, że się pieni i tylko z trudem odstępuje od niego, męcząc go”.

W chrześcijańskim średniowieczu poznanie i zrozumienie naturalnej przyczyny padaczki popadło w zapomnienie, a przyczynę cierpienia wiązano z diabłami, złymi duchami i demonami („choroba diabelska”), co odpowiednio zmieniło „podejście terapeutyczne” – filarami „leczenia” były: modlitwy, poszczenie, ofiary, pielgrzymki i egzorcyzmy (rycina 2) [80]. Wielu świętych proszono o pomoc lub błagano o wstawiennictwo u Boga. W zwalczaniu padaczki (leczenie ze świętym i świętym: hagioterapia) znajdowały zastosowanie liczne poświęcone przedmioty (dewocjalia) . W średniowieczu po zarazie (czarna śmierć, zaraza) padaczka była uważana za chorobę mającą związek z „odpowiedzialnym” za nią świętym, z których najważniejszym był św. Walenty (rycina 3).



Rycina 2. Peter Paul Rubens (1577–1640): Święty Ignacy z Loyola udziela egzorcyzmów (1617). Muzeum Historii i Sztuki, Wiedeń. Leżący człowiek prawdopodobnie w trakcie uogólnionego napadu toniczno-klonicznego z sinicą

Figure 2. Peter Paul Rubens (1577–1640): Saint Ignatius of Loyola exorcising (1617). Vienna, Kunsthistorisches Museum. Generalized tonic–clonic seizures including deep cyanosis



Rycina 3. Obraz ołtarzowy Bartholomeo Zeitblom (1455-1515) przedstawiający Świętego Walentego patrona padaczki w towarzystwie człowieka w trakcie napadu padaczkowego. (ze zbiorów Bawarskiego Muzeum Malarstwa – Monachium).

Figure 3. Altar painting by Bartolomeo Zeitblom (1455-1515) showing St. Valentin patron of epilepsy accompanied by a man during epileptic seizure (from Bayer Painting Museum- Munich)

Obok uzdrawiającej mocy wiary o chrześcijańskich korzeniach rozwinęły się licznie inne metody leczenia: zabobonne homeopatie, które dotrwały w niektórych krajach do czasów współczesnych: czarodziejskie zaklęcia, kult czarownic, fetysyzm, używanie amuletów (łańcuchy, proszki, kamienie, monety, zegary).

Średniowiecze było także okresem fitoterapii, czyli leczenia roślinami lub ich fragmentami. Nie było praktycznie rośliny, której nie stosowano by w leczeniu padaczki. Najważniejszymi „fitoterapeutykami” były: waleriana, piwonia, piołun, bieluć dziedzierzawa, jemiola pospolita, wilcza jagoda, naparstnica, pomarańcza gorzka i kora chinowa.

Po epoce średniowiecza, w czasach odrodzenia, obok substancji pochodzenia roślinnego, zastosowanie jako „środek padaczkowy” znalazły również związki chemiczne: miedź (stosowana już w czasach antycznych), tlenek cynku, azotan srebra, rtęć, bizmut, cyna. Dzisiaj nie ma żadnej wątpliwości, że te wszystkie roślinne i metaliczne „medykamenty” nie miały żadnego działania przeciwpadaczkowego.

Przez prawie 2000 lat chorych na padaczkę otaczały lęk, podejrzania i niezrozumienie. Byli stygmatyzowani, traktowani jak wyrzutki i często karani z powodu choroby. Niektórzy jednak stali się sławni na całym świecie, na przykład: Juliusz Cezar, car Rosji Piotr Wielki, papież Pius IX, pisarz Fiodor Dostojewski czy poeta Lord Byron.

Historia skutecznego leczenia padaczki, w przeciwieństwie do długiej historii samego schorzenia, jest stosunkowo krótka. W XIX wieku, gdy po raz pierwszy wyodrębniono neurologię jako oddzielną dyscyplinę różną od psychiatrii, uznanie zyskała koncepcja padaczki jako choroby mózgu. Podwaliny tej koncepcji zawdzięczamy brytyjskiemu lekarzowi Hughlingsowi Jacksonowi. W 1873 roku stwierdził on, że napady padaczkowe są wynikiem krótkotrwałych elektrochemicznych

zaburzeń w mózgu [84]. To pomogło znacznie ograniczyć stygmatyzację pacjentów oraz szukać racjonalnych metod leczenia. Pierwszym lekiem wykazującym skuteczność, jednakże powodującym znaczne objawy toksyczne, był brom, który został wprowadzony do leczenia przez Lococka w 1857 roku [101, 180]. Kolejny lek, fenobarbital (PB), wprowadzono do leczenia przez Hauptmanna w 1912 roku [180, 249]. Od 1938 roku, czyli od wprowadzenia przez Merritta i Putnama [241] dwufenylohydantoiny, datuje się rozwój badań nad mechanizmami działania leków o prawdopodobnym działaniu przeciwdrgawkowym.

I tak do leczenia padaczki weszły na stałe etosuksymid (1955 r.), benzodiazepiny (BZD) (1962 r.), karbamazepina (CBZ) (1962 r.) i kwas walproinowy (VPA) (1967 r.) [77]. Od początku lat 80. XX wieku datuje się znaczny postęp w badaniach nad skutecznością nowych preparatów wykazujących działanie przeciwpadaczkowe. W latach 90. ubiegłego wieku, które były „dekadą mózgu”, na stałe do leczenia padaczki weszło siedem nowych LPP [146, 248].

1.2. Zasady farmakologicznego leczenia padaczki

Przeważająca część pacjentów cierpiących na padaczkę wymaga regularnego i długotrwałego podawania LPP. W celu optymalnego doboru LPP niezwykle istotna jest znajomość mechanizmów działania LPP, ich farmakokinetyki oraz możliwości interakcji. Nie wolno zapominać także o kluczowym dla sukcesu terapeutycznego warunku, czyli dokonaniu prawidłowego rozpoznania na podstawie patofizjologii występowania napadu padaczkowego. Celem leczenia powinno być utrzymanie normalnego stylu życia, możliwemu dzięki pełnej kontroli napadów bez występowania objawów niepożądanych [145]. Dokładne rozpoznanie i analiza warunków socjalnych pacjenta są nieodzownymi elementami skutecznego leczenia. Należy skupić uwagę na chorym i jego rodzinie, a nie tylko na występujących objawach. Trzeba poświęcić czas, aby móc uporać się ze strachem, błędnymi poglądami i uprzedzeniami zarówno ze strony samego pacjenta, jak i jego rodziny.

Terapię należy rozpoczynać od jednego leku (monoterapia), co pozwala uzyskać kontrolę napadów i uniknąć działań niepożądanych u większości chorych (ok. 60%) [168]. Chorego należy uprzedzić o możliwości występowania objawów niepożądanych, zależnych od dawki, oraz efektu idiosynkrazji. Wolne nasycanie pozwala uniknąć wielu objawów niepożądanych oraz umożliwia szybkie wykrycie pojawiających się zjawisk tolerancji lub wpływu leczenia na funkcje poznawcze. W leczeniu podtrzymującym należy dążyć do stosowania najmniejszej skutecznej dawki [144]. Ponieważ LPP trzeba stosować przez długi czas, schemat terapii powinien być jak najprostszy. Idealne byłoby dawkowanie leku 1-2 razy na dobę. Niestety, małe dzieci muszą często przyjmować lek 3-4 razy na dobę, ze względu na brak odpowiednich preparatów o przedłużonym działaniu i zwykle krótszym okresie półtrwania leku.

Dobór optymalnej metody leczenia wymaga szczegółowej znajomości własności poszczególnych LPP. Ma to również ogromne znaczenie przy doborze sekwencji i kombinacji LPP. Poznanie mechanizmów działania tych leków pozwala na racjonalizację sposobu leczenia. Zwłaszcza w leczeniu skojarzonym zasady racjonalnej politerapii nakazują łączenie leków o różnych mechanizmach działania oraz różnych niekumulujących się objawach niepożądanych.

Schematy postępowania w leczeniu nowo zdiagnozowanej padaczki oraz padaczki odpornej przedstawiono w tabelach 1 i 2 [137].

Tabela 1. Schemat leczenia nowo zdiagnozowanej padaczki – na podstawie [137]

Table 1. Treatment schema for newly diagnosed epilepsy – based on [137]

- Ustalenie diagnozy / *Establishing diagnosis*
- Próba identyfikacji czynników wyzwalających napady / *Identification of factors triggering the seizures*
- Decyzja o włączeniu leczenia przeciwpadaczkowego / *Decision on initiating AED treatment*
- Poinformowanie pacjenta (lub rodziny) o celach, ryzyku i zaletach terapii / *Informing the patients (or family) on pros and contras of therapy*
- Monoterapia lekiem pierwszego rzutu / *Monotherapy with first line drug*
- Jeżeli napady nadal występują / *If the seizures persist*
- Weryfikacja diagnozy / *Verification diagnosis*
- Wykluczenie choroby postępującej / *Excluding progressive disease*
- Wykluczenie błędów w przyjmowaniu leków / *Excluding problems with compliance*
- Alternatywna monoterapia / *Alternative monotherapy* lub Politerapia / *Polytherapy*

Tabela 2. Schemat leczenia padaczki lekoopornej – na podstawie [89, 137]

Table 2. Treatment schema for drug-resistant epilepsy – based on [89, 137]

- Weryfikacja diagnozy i etiologii / *Verification of diagnosis and etiology*
- Wywiad / *Anamnesis*
- EEG / *EEG*
- Badania neuroobrazowe / *Neuroradiological tests*
- Weryfikacja klasyfikacji padaczki (typ napadów i zespołu padaczkowego) / *Verification of epilepsy classification (type os seizures and epileptic syndromes)*
- Ocena sposobu przyjmowania leków / *Assesment of drug administration methods*
- Ocena historii przyjmowania leków / *Assesment of drugs history*
- Które leki przeciwpadaczkowe były skuteczne w przeszłości? / *Which drugs were efficacious in the past?*
- Które leki przeciwpadaczkowe nie były skuteczne? / *Which drugs were not efficacious?*
- Które leki przeciwpadaczkowe nie były stosowane? / *Which drugs were not administered?*
- Czy dawkowanie poprzednich leków było prawidłowe (stężenia)? / *Was the dosage of previous drugs appropriate (serum concentrations)?*
- Ustalenie planu terapeutycznego / *Seting the treatment plan*
- Zmiana leku / *Change the drug*
- Odstawienie leku / *Withdraw the drug*
- Czas trwania modyfikacji leczenia / *Time for treatment modification*
- Monitorowanie stężeń leków / *Drug's concentrations monitoring*
- Ustalenie ew. wskazań do leczenia operacyjnego / *Seting of possibile recomendations for epilepsy surgery*

1.3. Nowe leki przeciwpadaczkowe

W ubiegłej dekadzie na polskim rynku farmaceutycznym pojawiły się nowe LPP, co niewątpliwie umożliwiło znaczny postęp w leczeniu padaczki.

W leczeniu padaczki dziecięcej najszerze zastosowanie znalazły lamotrygina (LTG), okskarbazepina (OXC), topiramata (TPM), wigaбатына (VGB) i lewetiracetam (LEV). Inne leki, gabapentyna (GBP), tiagabina (TGB), lakozamid (LCM) są albo od niedawna zarejestrowane do stosowania w padaczce dziecięcej lub zarejestrowane do stosowania u pacjentów powyżej 16 roku życia. Również ich refundacja została zatwierdzona w ostatnim okresie lub proces refundacyjny jest w trakcie, co uniemożliwia ich pełną ocenę.

Nowe LPP początkowo stosowano głównie w terapii dodanej, zwłaszcza w padaczkach trudnych w leczeniu. Wynikało to, po pierwsze, z rodzaju badań rejestracyjnych (klinicznych), które dopuszczały te leki do stosowania, po drugie – z możliwości refundacyjnych w warunkach polskich, gdzie refundacją są objęte tylko nowe LPP stosowane w padaczkach lekoopornych. Stosowanie leków w terapii dodanej może być związane z nasilaniem się działań niepożądanych wynikających z interakcji między lekami. Wyróżnia się dwa rodzaje takich interakcji: farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. Należy zauważyć, że parametry farmakokinetyczne tego samego leku mogą się znacznie różnić u poszczególnych pacjentów z powodu indywidualnych, wrodzonych odrębności w zakresie aktywności układów enzymatycznych, chorób współistniejących, a także stosowanego równolegle leczenia. Prowadząc terapię, należy brać pod uwagę fakt, że brak zadowalającej odpowiedzi klinicznej może być wynikiem niezbyt trafnego doboru leków w politerapii. Nieumiejętne połączenie leków pod względem własności farmakodynamicznych również może prowadzić do zmniejszenia ich skuteczności czy też nasilenia działań niepożądanych. Analiza własności farmakokinetycznych i farmakodynamicznych LPP pozwala na ich optymalne stosowanie i maksymalizację korzyści dla pacjenta. Po podaniu lek podlega procesom obejmującym wchłanianie, dystrybucję, metabolizm oraz eliminację. Praktycznie na każdym z tych etapów farmakokinetycznych może dojść do istotnych klinicznie interakcji wpływających na wynik terapii [230]. Interakcje farmakokinetyczne opisuje się najczęściej ze względu na ich łatwą ocenę poprzez mierzenie stężenia leku w surowicy. Interakcje farmakodynamiczne polegają na wzajemnym oddziaływaniu w miejscu działania leku i nie można ich „zmierzyć” w warunkach klinicznych, a większość z tych interakcji jest przedstawiona na modelach doświadczalnych. Poniżej krótko przedstawiono najważniejsze właściwości chemiczne, mechanizm działania, farmakokinetykę, interakcje i zastosowanie kliniczne nowych LPP zastosowanych w terapii pacjentów objętych przedstawianymi w niniejszej pracy badaniami.

1.3.1. Lamotrygina

Lamotrygina (LTG), czyli 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorofenylo)-1,2,4-triazyna, jest chemicznie nowym LPP. W początkach lat 60. ubiegłego wieku Reynolds postawił tezę, że leki wykazujące antyfoliatowy mechanizm działania mogą wykazywać działanie przeciwpadaczkowe [250]. Jako pochodna fenyłtriazyny LTG została opracowana na podstawie tej koncepcji [239]. Mechanizm jej działania polega na blokowaniu zależnych

od różnicy potencjałów kanałów sodowych, co powoduje stabilizację błony komórkowej. Lek ten utrzymuje kanały sodowe w fazie inaktywacji, co zapobiega depolaryzacji komórki, a dodatkowo – w przeciwieństwie do klasycznych blokerów kanału sodowego – LTG działa jako inhibitor kanałów wapniowych. Taki mechanizm działania, zapobiegający przewodzeniu patologicznych pobudzeń neuronu, zapewnia utrzymanie fizjologicznego wydzielania kwasu glutaminowego oraz zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia napadu padaczkowego [171].

Farmakokinetyka LTG

Biodostępność LTG wynosi ok. 98%. Osiągnięcie maksymalnego stężenia tego leku w surowicy następuje po 1–3 godzinach od podania doustnego [315]. Podanie doustne wywołuje taki sam efekt w zakresie stężenia LTG, jak podanie dożylnie. Z przewodu pokarmowego wchłania się niemal całkowicie, niezależnie od przyjmowanych posiłków. Z białkami osocza wiąże się w niewielkim stopniu – w 55% [243, 315]. Lamotrygina jest metabolizowana przez glukuronizację i w większości wydalana z moczem (76%) w postaci 2-N-glukuronidu, a jedynie w niewielkim stopniu – w postaci niezmienionej. Jest również wydalana z mlekiem matki w podobnym stężeniu, jak w surowicy, dlatego matka przyjmująca terapeutyczne dawki LTG w znaczącym stopniu przekazuje je karmionemu dziecku [220]. Czas półtrwania LTG wynosi od 24 do 35 godzin. Dane dotyczące potencjału LTG do indukowania własnego metabolizmu są sprzeczne, jednakże w dużym badaniu populacyjnym wykazano niewielki, ale statystycznie znamienny wzrost klirensu podczas długoterminowej obserwacji [131]. Farmakokinetyka LTG w populacji dziecięcej wykazuje, że większy wpływ na klirens tego leku ma masa ciała dziecka, a nie jego wiek (> 2 roku życia, dzieci z tą samą masą ciała mają taki sam klirens bez względu na wiek) [53]. Lek charakteryzuje się liniową kinetyką zarówno wtedy, gdy jest podawany sam, jak i zastosowany łącznie z induktorami enzymów wątrobowych oraz z kwasem walproinowym [61]. Z tego względu nie ma konieczności monitorowania stężenia leku w surowicy. Po wielu latach badań ustalono i zatwierdzono stężenie terapeutyczne LTG jako 3–14 mg/l [212]. Są jednak pacjenci, którzy dobrze tolerują stężenie 18 mg/l, a u innych objawy nietolerancji występują już przy stężeniu 1 mg/l [212].

Interakcje LTG

Ze względu na niewielki stopień wiązania się z białkami oraz brak metabolizmu wątrobowego LTG wykazuje niewielki potencjał interakcji [90, 96]. Induktory enzymatyczne, takie jak CBZ i fenytoina (PHT), zwiększają klirens i zmniejszają okres półtrwania LTG, natomiast kwas walproinowy (VPA) znamiennie zmniejsza klirens, a wydłuża czas półtrwania LTG [90, 170, 246]. Wynika z tego, że chorzy przyjmujący VPA, wobec których podjęto decyzje o włączeniu do leczenia LTG, powinni rozpoczynać dawkowanie od bardzo małych dawek.

Lamotrygina, sama w sobie, nie wpływa na stężenie PHT, CBZ, prymidonu (PRM), PB i VPA [37]. Niektóre badania wskazują na możliwość działania LTG na metabolit CBZ (10,11-epoksyd karbamazepiny), którego stężenie może wzrosnąć w granicach 10–45% [243, 322].

Rola LTG w terapii padaczki

Skuteczność LTG w terapii napadów częściowych i uogólnionych została potwierdzona w licznych badaniach klinicznych, zarówno kontrolowanych placebo (PBO), jak i w badaniach z aktywną kontrolą (standardowy LPP w najmniejszej skutecznej dawce). Znajduje ona zastosowanie zarówno w monoterapii, jak i w terapii dodanej. Jest dopuszczona do stosowania u dzieci powyżej 2. roku życia w terapii dodanej i powyżej 12. roku życia w monoterapii [31]. Lek stosuje się u chorych z zaburzeniami funkcji poznawczych, głównie z trudnościami w uczeniu się, gdyż dowiedziono jego pozytywny wpływ na szeroko pojęty stan psychiczny pacjentów. Badania te jednak koncentrują się głównie na chorych dorosłych.

W badaniach dotyczących padaczki dziecięcej wykazano zadawalającą skuteczność LTG nie tylko w leczeniu napadów częściowych i wtórnie uogólnionych, ale także w leczeniu napadów nieświadomości, napadów uogólnionych toniczno-klonicznych, napadów związanych z występowaniem zespołu Lennoxa-Gastauta [83, 213] oraz napadów zgięciowych [59, 319]. Wykazano również, że w leczeniu napadów mioklonicznych może istnieć ryzyko potęgowania liczby i napadów, dotyczy to jednak głównie ciężkiej padaczki mioklonicznej okresu niemowlęcego oraz pojedynczych przypadków młodzieńczej padaczki mioklonicznej [36, 119]. W tabeli 3 przedstawiono zbiorcze porównanie wyników leczenia LTG w terapii dodanej.

Tabela 3. Badania nad skutecznością LTG w terapii dodanej - na podstawie [192]

Table 3. Studies on LTG as add-on treatment - based on [192]

Badanie <i>Study</i>	Liczba pacjentów <i>Number of patients</i>	Częstość napadów/ miesiąc <i>Frequency of seizures/month</i>	Dawkowanie LTG <i>LTG dosage</i>	Średnia redukcja liczby napadów <i>Mean percentage of seizure reduction</i>
Binnie i wsp.[35]	30	>4	75-200	17
Jawad i wsp.[140]	21	16	75-400	59
Loiseau i wsp.[179]	23	>4	75-300	23
Matsuo i wsp. [190]	191	>4	300 500	20 36
Messenheimer i wsp. [205]	88	>3	100-400	25
Sander i wsp.[276]	18	>4	100-300	18
Schapel i wsp.[279]	41	17 (średnio)	150-400	24
Smith i wsp.[291]	62		100-400	30
Stolarek i wsp.[300]	20	>3	50-200	37
Boas i wsp.[39]	56	>4	100-400	30
Duchowny i wsp. [81]	199	>4	W zależności od wieku/wagi	36
Naritoku i wsp. [216]	116	>4	200 mg 500 mg 300 mg	46

1.3.2. *Okskarbazepina*

Okskarbazepina (10,11-dihydro-10-oksy-karbamazepina) jest 10-ketoanalogiem CBZ. Okskarbazepina i CBZ, mimo podobnej budowy strukturalnej, różnią się pod względem metabolizmu i indukcji szlaków metabolicznych. Okskarbazepina została zsyntetyzowana jako lek „drugiej generacji” i ewentualny następca CBZ.

Okskarbazepina i jej aktywny metabolit (10,11-dihydro-10-hydroksy-karbamazepina [MHD]) działają przeciwdrgawkowo poprzez blokowanie wrażliwych na napięcie kanałów sodowych [258], dodatkowo zaznacza się wpływ MHD na kanały potasowe, kanały wapniowe oraz nieznacznym (ok. 30%) blokującym wpływem na receptory NMDA [202].

Farmakokinetyka OXC

Okskarbazepina jest szybko absorbowana z przewodu pokarmowego, gdzie podlega natychmiastowej transformacji do aktywnego metabolitu MHD. Biodostępność OXC wynosi ok. 95%, jedynie ok. 40% MHD wiąże się z białkami [229]. Cechą charakterystyczną jest wysoka lipofilność OXC i MHD, co jest powodem łatwego przenikania przez barierę krew-mózg. Oba te związki przenikają przez łożysko oraz do mleka matki. Okres półtrwania OXC wynosi 1–3,7 h, jej aktywnego metabolitu MHD – 8-10 godzin, a średni klirens w osoczu – 3,6 l/h. Po wielokrotnym podaniu OXC jej farmakokinetyka nie ulega zmianie, co wskazuje na brak autoindukcji. Wydalanie OXC z organizmu jest całkowite: ponad 95% dawki jest wydalane z moczem w postaci metabolitów, zaś tylko ok. 1% – w postaci niezmiennionej [98]. Stężenie terapeutyczne MHD, które było związane z najlepszym efektem terapeutycznym, wynosi 5-50 mg/l [111].

Interakcje OXC z innymi lekami

Metabolizm OXC i MHD tylko w niewielkim stopniu, w przeciwieństwie do CBZ, zależy od układu enzymatycznego cytochromu P450, co oznacza, że hamowanie lub indukcja tego układu przez inne środki wywiera minimalny wpływ na farmakokinetykę OXC i MHD. W badaniach, w których oceniono interakcje OXC z lekami o właściwościach inhibitorów enzymatycznych, takich jak: erytromycyna, cymetydyna, deksopropoksyfen, wiloksazyna, nie stwierdzono znaczących zmian parametrów farmakokinetycznych OXC [151, 152]. Podawanie w analogiczny sposób CBZ może powodować znaczący wzrost stężeń i wtórnie toksyczne objawy CBZ. Okskarbazepina wpływa nieznacznie na metabolizm innych LPP; jej podanie zwiększa stężenie PHT i PB, a obniża – stężenia CBZ i LTG [20, 194, 272]. Podanie OXC pozostaje bez wpływu na stężenie VPA. Okskarbazepinę cechuje niewielki potencjał do wchodzenia w interakcje, z jednym wyjątkiem, którym są doustne środki antykoncepcyjne – ich metabolizm ulega znacznemu zwiększeniu w obecności OXC [98, 155].

Rola OXC w terapii padaczki

Wyniki pierwszego badania nad skutecznością OXC w terapii dodanej opublikowano w 1987 roku [247]. Od tego czasu przeprowadzono rekordową liczbę

badania klinicznych (10), w których udowodniono skuteczność OXC w politerapii u dzieci i dorosłych oraz w monoterapii. Badania porównawcze obejmujące najliczniejsze grupy pacjentów przedstawiono w tabeli 4. Wyniki badań nad porównaniem skuteczności przeciwdrgawkowej OXC z innymi LPP (CBZ, PHT lub VPA) w monoterapii ujęto w tabeli 5. W monoterapii OXC wykazuje największą skuteczność w napadach częściowych oraz pierwotnie i wtórnie uogólnionych toniczno-klonicznych oraz tonicznych [103].

Tabela 4. Badania nad skutecznością OXC w terapii dodanej [281]

Table 4. Studies on OXC efficacy as add on therapy[281]

Badanie / Study	Liczba pacjentów <i>Number of patients</i>	Średnia redukcja liczby napadów <i>Mean reduction in seizures frequency</i>
Bares i wsp. [17]	694 dorosłych z padaczką lekooporną	Placebo: 8% OXC: 600 mg: 26% OXC: 1200 mg: 40% OXC: 2400 mg: 50%
Glauser i wsp. [109]	267 dzieci (3-17 lat) z padaczką lekooporną	Placebo: 9% OXC: 30-46 mg/kg: 35%
Pina – Garza i wsp. [236]	128 dzieci z padaczką lekooporną	OXC: 10 mg/kg: 46% OXC: 60 mg/kg: 83%

Tabela 5. Badania porównawcze OXC z innymi LPP w monoterapii pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną padaczką [281, 283]

Table 5. Comparative trials between OXC and other antiepileptic drugs in patients with newly diagnosed epilepsy[281, 283]

Lek porównywany <i>Compared drug</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>	Wiek (lata) <i>Age (year)</i>	Czas terapii (dni) <i>Time of therapy (days)</i>	Skuteczność <i>Efficacy</i>	Tolerancja <i>Tolerability</i>	Referencje <i>References</i>
Karbamazepina <i>Carbamazepine</i>	235	15–65	56	porównywalna	lepsza	[69]
Fenytoina <i>Phenytoine</i>	287	15–65	56	porównywalna	lepsza	[33]
Fenytoina <i>Phenytoine</i>	193	5–18	56	porównywalna	lepsza	[117]
Kwas walproinowy <i>Valproic acid</i>	249	15–95	56	porównywalna	lepsza	[57]

Mimo strukturalnych podobieństw do CBZ farmakokinetyka oraz zdolność do wchodzenia w interakcje OXC są zupełnie różne [282]. Dlatego zamiana CBZ na OXC lub odwrotnie może doprowadzić do lepszej kontroli napadów. Wśród obecnych leków przeciwpadaczkowych OXC jest niezwykle obiecująca jako lek I rzutu w napadach częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez [281]. W politerapii OXC może być uważana za skuteczny środek uzupełniający, głównie w przypadkach ryzyka wystąpienia licznych interakcji międzylekowych [283]

1.3.3. Topiramát

Topiramát (2,3:4,5-bis-O-(1-metyletylidieno)- β -D-amidosulfonian fruktopiranozy, TPM) to pochodna amidosulfonianowa naturalnie występującego monosacharydu – D-fruktozy. Topiramát wykazuje szeroki i interesujący zakres działania przeciwdrgawkowego w modelach eksperymentalnych i klinicznych. Mechanizm przeciwdrgawkowego działania tego leku jest pięciokierunkowy. Szczegóły tego działania przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Mechanizmy działania TPM- opracowanie własne

Table 6. Mechanisms of action of TPM – self prepared processing

Miejsce działania <i>Place of action</i>	Rodzaj działania <i>Type of action</i>	Konsekwencje działania <i>Consequences</i>	Referencje <i>References</i>
Błonowe kanały sodowe napięciозależne <i>Membrane sodium channels</i>	blokowanie	skrócenie czasu trwania i zmniejszenie liczby potencjałów neuronalnych podczas wyładowań padaczkowych w neuronach ogniska padaczkowego	[338]
Receptory GABA-A <i>GABA-A receptors</i>	modulacja	zwiększenie inhibicji GABA-ergiczej	[324]
Receptory glutaminowe (AMPA lub kaininowe) <i>Glutaminic receptors (AMPA or kainic)</i>	hamowanie aktywności receptorów	działanie hamujące na prąd pobudzenia wywołany aktywacją receptorów kaininowych/AMPA	[290]
Kanały wapniowe <i>Calcium channels</i>	redukcja amplitudy wysokonapięciowych receptorów wapniowych	redukcja liczby neuroprzekaźników	[337]
Anhydraza węglanowa <i>Carbonic anhydrase</i>	hamowanie izoenzymu anhidrazy węglanowej t. II i IV erytrocytów	modulacja aktywacji napięciозależnych kanałów jonowych	[75]

Farmakokinetyka TPM

Topiramate jest szybko absorbowany z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym i osiąga maksymalne stężenie po 2–4 godzinach [234]. Biodostępność TPM wynosi 90% [32]. Osiągnięcie maksymalnego stężenia w surowicy następuje po 1–3 godzinach od podania doustnego [79]. Lek ten wiąże się z białkami osocza w niewielkim stopniu – 13–17%. Okres połowicznej eliminacji z osocza wynosi ok. 21 godzin, a stężenie stacjonarne w surowicy TPM osiąga zwykle mniej więcej po 4 dniach podawania. Topiramate jest metabolizowany częściowo przez hydroksylację i glukuronizację i wydalany z moczem w postaci metabolitów oraz w postaci niezmienionej (40% jeśli jest podawany z induktorami enzymatycznymi, 70% jeśli jest podawany w monoterapii) [234]. Tylko ok. 1% TPM stwierdza się w kale, co potwierdza wysoki stopień wchłaniania leku. Wydalanie nerkowe wynosi ok. 17 ml/h; u dzieci jest ok. 50% większe [261]. Po podaniu dziecku takiej samej dawki jak dorosłemu można oczekiwać stężenia o 1/3 mniejszego. U pacjentów z niewydolnością nerek konieczne jest odpowiednie zmniejszenie dawki, zważywszy na to, że lek jest wydalany przez nerki.

Interakcje TPM

W porównaniu z konwencjonalnymi LPP zdolności TPM do wchodzenia w interakcje są niewielkie [32]. TPM jest słabym induktorem. Podawanie TPM wraz z PHT może wywołać zwiększenie stężenia PHT w surowicy, a stosowanie TPM z VPA może zmniejszać stężenie tego drugiego. Wpływ innych LPP na TPM jest nieznaczny, choć ok. 50-procentowe zmniejszenie klirensu TPM podczas zmiany leczenia na monoterapię (gdy wcześniej był stosowany z induktorami enzymów wątrobowych, np. CBZ lub PHT) może wymagać nieznacznej korekcji dawki TPM [32, 41]. Z farmakokinetycznego punktu widzenia TPM jest dość unikalnym przykładem leku, który ze względu na prawie całkowitą eliminację poprzez nerki nie wchodzi w interakcje spowodowane inhibicją enzymatyczną [32]. Ze względu jednak na mechanizm działania TPM polegający na blokowaniu aktywności anhidrazy węglanowej nie jest wskazane stosowanie tego leku wraz z innymi inhibitorami tego enzymu.

Rola TPM w terapii padaczki

Topiramate jest szerokospektralnym LPP znajdującym zastosowanie w leczeniu wszystkich rodzajów napadów. Podaje się go chorym od 2 roku życia w terapii dodanej, a od 6 roku życia w monoterapii. W leczeniu padaczki dziecięcej wykazano skuteczność TPM stosowanego w terapii dodanej w leczeniu napadów pierwotnie uogólnionych [68] oraz napadów częściowych i wtórnie uogólnionych [87, 104, 105, 198, 199, 255], w zespole Westa [45, 106] w zespole Lennox-Gastauta [62, 108, 268], w zespole Dravet [158, 218]. Dane dotyczące skuteczności TPM stosowanego w monoterapii wskazują na jego obiecujące działanie zarówno w napadach częściowych jak i uogólnionych [10, 107, 277]. Ze względu na szerokie spektrum działania TPM jest lekiem, który zalecany jest w przypadkach padaczek lekoopornych, gdzie inne leki przeciwpadaczkowe nie wykazały skuteczności [56].

1.3.4. *Wigabatryna*

Wigabatryna (VGB) jest pierwszym z zarejestrowanych w Polsce LPP nowej generacji. Już w 1958 roku udokumentowano istnienie neuroprzekaźnika hamującego – kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) [164]. Na podstawie tego odkrycia powstała VGB, która jest selektywnym blokerem enzymu rozkładającego GABA – GABA-aminotransferazy [134]. Powoduje to zwiększenie stężenia GABA w mózgu, co ułatwia wiązanie się GABA z jego receptorem i wywoływanie działania przeciwpadaczkowego [280]. Wykazano [147], że pod wpływem VGB może dochodzić do 3-krotnego zwiększenia stężenia GABA w płynie mózgowo-rdzeniowym. Hamowanie aktywności transaminazy GABA ma charakter długotrwały i utrzymuje się jeszcze przez kilka dni po odstawieniu VGB. Enzymatyczny, długotrwały charakter działania VGB powoduje, że nie ma zależności między stężeniem VGB w surowicy krwi a efektem klinicznym. Z tego powodu monitorowanie stężenia leku w surowicy krwi jest bezprzedmiotowe .

Farmakokinetyka VGB

Wigabatryna dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, uzyskując maksymalne stężenie po 1–2 godzinach; jej biodostępność wynosi ok. 70%. Jest rozpuszczalna w wodzie, a pokarm nie wpływa na absorpcję leku z przewodu pokarmowego. Okres półtrwania VGB wynosi 5–7 godzin. Pole pod krzywą stężeń (AUC – *area under the curve*), czyli ilości leku docierającej do krążenia ogólnego w postaci niezmienionej, jest mniejsze u dzieci niż u dorosłych, dlatego też dzieci wymagają podawania wyższych dawek, by uzyskać terapeutyczne stężenie leku w surowicy krwi [23]. Wigabatryna nie wiąże się z białkami krwi i cała pula leku jest lekiem wolnym [253]. Z tego powodu dystrybucja leku jest szeroka i ocenia się, że ok. 50–70% VGB znajduje się poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN). W płynie mózgowo-rdzeniowym stężenie leku wynosi ok. 10% wartości stężenia we krwi [24]. Wigabatryna nie jest metabolizowana w wątrobie i nie wywołuje indukcji enzymów cytochromu P450; jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej w 60-82%. Klirens VGB wynosi 1,7–1,9 ml/min/kg. Wydalanie VGB nie zależy od dawki ani okresu leczenia [113].

Interakcje VGB

Wigabatryna nie jest induktorem metabolicznym i nie wchodzi w interakcje z większością LPP [252]. Zaobserwowano jedynie zmniejszenie stężenia PHT pod wpływem VGB o ok. 20% [254]. Mechanizm tej interakcji nie został jednak wyjaśniony i wydaje się nie mieć znaczenia klinicznego. U części chorych VGB może powodować zwiększenie stężenia CBZ [9, 141, 273]. Wobec braku metabolizmu wątrobowego VGB nie wpływa na działanie doustnych środków antykoncepcyjnych [19].

Rola VGB w terapii padaczki

Wigabatryna jest stosowana w leczeniu padaczek częściowych u dzieci i dorosłych [142, 160, 178] oraz w zespole Westa o różnej etiologii, zwłaszcza w przebiegu stwardnienia guzowatego, w którym jest obecnie lekiem pierwszego wyboru [327].

Znaczenie stosowania VGB w padaczkach uogólnionych nie jest jasne. W większości przypadków (71%) u chorych z padaczkami uogólnionymi po zastosowaniu VGB nie uzyskuje się poprawy. Dotyczy to zarówno uogólnionych padaczek idiopatycznych, jak i uogólnionych padaczek kryptogennych i objawowych. Dane dotyczące skuteczności VGB w zespole Lennox-Gastaut są sprzeczne; opisywano nasilenie napadów mioklonicznych i napadów nieświadomości [311] lub znaczną poprawę [95]. Mimo niezbitych dowodów na skuteczność VGB w terapii napadów częściowych [197] i zespołu Westa, lek ten – ze względu na występowanie nieodwracalnego ograniczenia pola widzenia podczas jego stosowania [187] – jest obecnie dopuszczony do stosowania jako lek pierwszego rzutu jedynie w zespole Westa. W przypadku długoterminowego stosowania VGB podnoszona jest kwestia tolerancji czyli utraty skuteczności leku w czasie [183, 201]. W przypadku padaczek częściowych należy rozważyć jego stosowanie ze szczególną ostrożnością. Zaburzenia pola widzenia omówiono szczegółowo w części poświęconej objawom niepożądanym. Zalecana dawka dobową wynosi 40-150 mg/kg m.c. w jednej lub dwóch dawkach podzielonych.

1.3.5. *Lewetyracetam*

Lewetyracetam (LEV) (acetamid (-)-(S)- α -etylo-2-oxo-1-pirolidyny) jest LPP zarejestrowanym po raz pierwszy w Stanach Zjednoczonych w 1999 roku. Mechanizm działania LEV różni się od mechanizmów działania innych LPP, choć wciąż nie jest dokładnie poznany. Wykazano, że LEV wiąże się w tkance mózgowej z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A (SV2A), które uczestniczy w procesie fuzji pęcherzyków i egzocytozy neurotransmiterów [185]. Ponadto w badaniach *in vitro* wykazano, że LEV wpływa na stężenie Ca^{2+} w neuronach, poprzez ograniczanie uwalniania jonów Ca^{2+} zmagazynowanych wewnątrz neuronów. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i beta-karboliny hamowanie prądów bramkowanych przez GABA i glicynę [154].

Farmakokinetyka LEV

Lewetyracetam jest szybko ($T_{max} = 1,3$ godzin) i niemal w całości wchłaniany po podaniu doustnym. W niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza ($< 10\%$), a jego objętość dystrybucji wynosi ok. 0,6 g/l. Lewetyracetam wykazuje liniową farmakokinetykę – jego stężenie w osoczu i AUC są proporcjonalne do dawki [228]. Główny szlak metabolizmu LEV to hydroksylacja grupy acetamidowej (24% dawki) odbywająca się w wielu tkankach. Główny metabolit nie jest farmakologicznie aktywny. Okres półtrwania LEV nie zależy do dawki i u dorosłej osoby wynosi ok. 7 ± 1 godzin. Z moczem jest wydalane 95% dawki. Całkowity klirens LEV i jego metabolitu jest skorelowany z klirensem kreatyniny, dlatego wymagane jest dostosowanie dawki tego leku u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i/lub wątroby [228].

Interakcje LEV

Lewetyracetam oraz jego główny metabolit w badaniach *in vitro* nie hamowały aktywności głównych izomerów ludzkiego wątrobowego cytochromu P450 (CYP 3A4,

2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 1A2), glukuronylotransferazy (UGT1A1 i UGT1A6) ani aktywności hydroksylazy epoksydowej.

Tabela 7. Podsumowanie przeprowadzonych badań rejestracyjnych nad LEV- na podstawie [30, 143, 174, 260, 286]

Table 7. Summary of registration trials of LEV- based on [30, 143, 174, 260, 286]

Wskazanie <i>Indication</i>	Populacja <i>Population</i>		Stosowane dawki <i>Dosages used</i>	Okres obserwacji <i>Time of observation</i>	Parametry skuteczności <i>Efficacy parameters</i>
		N			
Terapia wspomagająca w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych	Dorośli ≥ 16 r.ż.	904	1000, 2000, 3000 mg/d	18 tyg.	$\geq 50\%$ wskaźnik odpowiedzi*; PBO 12,6%; LEV 1000 mg/d. 27,7%; LEV 2000 mg/d. 31,6%; LEV 3000 mg/d. 41,3%
	Dzieci i młodzież $\geq 4, < 16$ r.ż.	198	60 mg/kg m.c./d	14 tyg.	$\geq 50\%$ wskaźnik odpowiedzi*; PBO 19,6%; LEV 44,6%
	Dzieci ≥ 1 mies. < 4 r.ż.	116	40 i 50 mg/kg m.c./d	5 dni	$\geq 50\%$ wskaźnik odpowiedzi*; PBO 19,6%; LEV 43,6%
Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych	Dorośli ≥ 16 r.ż.	576	CBZ-CR 400 – 1 200 mg/d; LEV 1 000 – 3000 mg/d	6 mies.	uwolnienie od napadów; CBZ-CR 72,8%; LEV 73%
Terapia wspomagająca w leczeniu napadów mioklonicznych u pacjentów z młodzieńczą padaczką miokloniczną	Młodzież i dorośli, ≥ 12 r.ż.	122	3000 mg/d	16 tyg.	$\geq 50\%$ wskaźnik odpowiedzi*; PBO 23,3%; LEV 58,3%
Terapia wspomagająca w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u pacjentów z idiopatyczną padaczką uogólnioną	Dzieci, młodzież i dorośli, ≥ 4 r.ż.	164	3000 mg/d. lub 60 mg/kg m.c./d	24 tyg.	$\geq 50\%$ wskaźnik odpowiedzi*; PBO 45,2%; LEV 72,2%

* odsetek pacjentów, u których uzyskano co najmniej 50% ograniczenie częstości napadów z trakcie leczenia / *percentage of patients with >50% of seizures reduction*
PBO – placebo / *placebo*

Ponadto LEV nie wpływa *in vitro* na glukuronidację VPA. Lewetyracetam stosowany jednocześnie z PHT, CBZ, VPA, PB, LTG, GBP i PRM nie wpływa na farmakokinetykę tych leków. Leki te z kolei nie wpływają na zmiany parametrów farmakokinetycznych LEV, aczkolwiek w populacji pediatrycznej zaobserwowano 20-procentowe zwiększenie klirensu LEV u dzieci przyjmujących jednocześnie leki indukujące enzymy wątrobowe [228].

Zastosowanie LEV w terapii padaczki

Lewetyracetam jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- terapia wspomagająca w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, dzieci i niemowląt w wieku od 1 miesiąca z padaczką;
- monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką;
- terapia wspomagająca w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną;
- terapia wspomagająca w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną.

Skuteczność LEV oceniano w 6 badaniach porównawczych kontrolowanych PBO lub aktywnym komparatorem (CBZ-CR) przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem ponad 2000 pacjentów. Wyniki badań dotyczące skuteczności zawarto w tabeli 7.

Badania te, jak również wiele badań otwartych długoterminowych potwierdziły szerokie spektrum działania LEV. Należy tu nadmienić, o szeregu badań wykazujących skuteczność LEV w leczeniu lekoopornych postaci idiopatycznych padaczek uogólnionych w tym młodzieńczej padaczki mioklonicznej [30, 73] i padaczki z napadami nieświadomości z miokloniami powiek [302]. Istnieją również doniesienia o zadowalającej skuteczności LEV w terapii postępujących padaczek mioklonicznych [102] i zespołu Dravet [301].

Zalecana dawka dobową LEV wynosi 20 do 60 mg/kg masy ciała na dobę u dzieci, a u dorosłych 1000- 3000 mg/dobę [54, 206].

1.4. Objawy niepożądane działania leków przeciwpadaczkowych

Występowanie objawów niepożądanych w przypadku stosowaniu LPP może dotyczyć każdego z tych leków, a także każdego leczonego pacjenta. Określenie częstości występowania objawów niepożądanych jest nierzadko trudne z powodu różnych sposobów oceny i kwalifikowania objawów jako tzw. niepożądanych a następnie porównywania ich. Najczęściej w celu określenia nasilenia częstości objawów niepożądanych podaje się odsetek pacjentów, u których pojawiają się te objawy zależnie od wielkości dawki. Istotne jest też ocena występowania reakcji idiosynkratycznych [114, 226]. W obserwacjach klinicznych potwierdza się jednak twierdzenie, że ocena częstości występowania objawów niepożądanych jest możliwa jedynie po długoletnim okresie przyjmowania leków przez różne populacje pacjentów [114].

Obecnie objawy uboczne definiuje się jako niepożądane, by podkreślić ich nieoczekiwane, niespodziewane wystąpienie podczas stosowania leku o określonym charakterze i efektach działania [297]. Są to niezamierzone i szkodliwe jego działania występujące przy stosowaniu dawek terapeutycznych lub profilaktycznych [11].

Najczęściej stosowany jest podział objawów niepożądanych na dwie lub cztery grupy [227, 295, 334]. Przy podziale na dwie grupy objawy niepożądane są: a) związane z efektem farmakologicznym leku – są to zwykle objawy łatwe do przewidzenia, zależne od wielkości dawki, od stanu pacjenta i ustępują po zmniejszeniu dawki, b) niezwiązane z efektem farmakologicznym leku – objawy występują niezależnie od wielkości dawki i polegają na wystąpieniu odczynu idiosynkratycznego (anafilaktycznego), który może niekiedy stanowić śmiertelne zagrożenie dla życia pacjenta. Przy podziale na cztery grupy do grupy pierwszej zalicza się objawy niepożądane bezpośrednio związane z efektem farmakologicznym leku, drugi typ objawów niepożądanych nie związany z farmakologicznym efektem działania leku (reakcje idiosynkratyczne). Kolejny typ objawów niepożądanych jest związany z długotrwałym podawaniem leku – objawy uzależnienia. Leki przeciwpadaczkowe po długotrwałym podawaniu mogą również powodować skutki odległe np. objawy teratogenne lub rakotwórcze. Przykładem są wady cewy nerwowej u noworodków w przypadku podawaniu VPA pacjentce w ciąży [227].

Celem opracowania klasyfikacji objawów niepożądanych było przede wszystkim ułatwienie postępowania lekarskiego i ewentualnego monitorowania klinicznego pacjentów. Oprócz znajomości klasyfikacji tych symptomów istotna jest znajomość objawów niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia poszczególnymi LPP [295].

Objawy niepożądane bezpośrednio związane z efektem farmakologicznym leku – zależne od wielkości dawki leku

Odwracalne objawy zależne od wielkości dawki (zarówno dotyczące konwencjonalnych, jak i nowszych LPP), zwłaszcza powodujące objawy z OUN, takie jak: ataksja, zawroty głowy czy senność, pojawiają się na początku leczenia i mają charakter przejściowy (tabela 8). Ich ustępowanie jest prawdopodobnie związane z rozwojem czynnościowej tolerancji. Objawy te obserwuje się również w przypadku podawania LPP pierwszej generacji (starszych) (CBZ, PHT, PB, PRM). Senność jest chyba najczęstszym objawem niepożądany dotyczącym OUN dotyczącym większości LPP. Bardzo istotnym objawem niepożądany LPP jest upośledzenie funkcji poznawczych – ten objaw może nie ujawnić się na początku leczenia, a dopiero po dłuższym okresie stosowania danego leku [296]. Spośród konwencjonalnych leków przeciwpadaczkowych najczęściej zaburzenia funkcji poznawczych obserwowane są po fenobarbitalu. Wśród nowych LPP niekorzystny „profil poznawczy” prezentuje TPM [4].

Istotnym rodzajem objawów niepożądanych związanych z dawką są objawy zaburzeń zachowania i objawy psychiatryczne. Występowanie depresji i psychoz u pacjentów z padaczką jest częstsze niż w populacji ogólnej (depresja u ok. 30% pacjentów z padaczką, zaburzenia lękowe 10-25% i psychozy 2-7%) [214]. Etiologia tych zaburzeń jest wieloczynnikowa, a LPP stosowane w terapii mogą również wpływać na te zaburzenia potęgując je lub zmniejszając. W grupie pacjentów pediatrycznych

zwracają uwagę badania opisujące występowanie zaburzeń zachowania zwłaszcza przy stosowaniu LEV, VGB i LTG [42, 214]

Jednak większości objawów zależnych od wielkości dawki udaje się uniknąć lub zmniejszyć ich nasilenie dzięki zastosowaniu właściwych lub zmniejszeniu dawek albo też poprzez powolne wprowadzanie należącej dawki.

Objawy niepożądane LPP związane z wielkością ich dawek szczególnie często pojawiają się u chorych, u których istnieją szczególne predyspozycje do przedawkowania tych leków. Są to pacjenci ze współistniejącymi zespołami chorobowymi (szczególnie chorobami nerek, wątroby), zaburzeniami hormonalnymi czy też stosujący inne leki. W takich przypadkach należy zindywidualizować sposób leczenia, ustalania wielkości dawki, a także monitorować efekty leczenia i objawy niepożądane [114, 295]. Aby uniknąć objawów niepożądanych związanych z wielkością dawki LPP należy w indywidualny sposób określić dawkę terapeutyczną dla chorego. W tym celu należy uwzględnić jego wiek, współwystępowanie innych chorób (szczególnie tych, które mogą zakłócić metabolizm leków) oraz stosowanie politerapii.

Tabela 8. Objawy niepożądane nowych leków przeciwpadaczkowych dotyczące OUN związane z dawką [335]

Table 8. Central nervous system dose-dependent adverse effects significantly associated with new antiepileptic drugs [335]

Lek przeciwpadaczkowy <i>Antiepileptic drug</i>	Efekt uboczny / <i>Adverse effect</i>	Ryzyko (%) <i>Risk (%)</i>
LTG	Ataksja	0,12
	Podwójne widzenie	0,12
	Zawroty głowy	0,11
LEV	Senność	0,07
OXC	Podwójne widzenie	0,23
	Zawroty głowy	0,20
	Senność	0,15
	Ataksja	0,15
	Oczopląs	0,13
	Zmęczenie	0,07
	Drżenie	0,05
TPM	Zaburzenia poznawcze	0,14
	Senność	0,09
	Zawroty głowy	0,06
	Zmęczenie	0,06

Objawy idiosynkratyczne w przypadku stosowaniu LPP

Wystąpienia objawów idiosynkratycznych nie można wytłumaczyć żadnym znanym mechanizmem działania leków [238]. Objawy te nie zależą od wielkości dawki czy czasu podawania leków. Częstość ich występowania określa się na 6-10% wszystkich objawów niepożądanych [148]. Mogą one stanowić poważne zagrożenie dla zdrowia i życia chorego. W populacji chorych na padaczkę reakcje idiosynkratyczne szczególnie często występują u dzieci [60].

Najczęściej spotykany objaw zespołu nadwrażliwości na leki to zmiany skórne. Mechanizm odpowiedzialny za szczególną predyspozycję skóry do tego typu reakcji nie

jest wyjaśniony[334]. Zmiany te przyjmują postaci od łagodnej wysypki o typie pokrzywki, do zmian plamkowo-pęcherzykowych i objawów zagrożenia życia, tj. zespołu Stevensa-Johnsona (ZSJ), oraz TEN (toksyczna naskórkowa nekroliza – *toxic epidermal necrosis*) (tabela 9).

Tabela 9. Rodzaje objawów idiosynkratycznych związanych z podawaniem LPP- na podstawie [333]

Table 9. A selection of serious idiosyncratic reactions associated with individual antiepileptic drugs – based on [333]

Lek Drug	ZS TEN	Objawy toksyczne wątroby / Liver toxicity	Zapalenie trzustki Pancreatitis	Anemia aplastyczna Aplastic anaemia	Agranulocytoza Agranulocytosis
CBZ	+	+	+	•	•
LTG	•	+	+	+	-
LEV	-	+	+	-	-
OXC	+	+	-	-	-
TPM	+	+	+	-	-
VPA	+	•	•	-	-
VGB	-	+	+	-	+

(+) specyficzna reakcja leku została zgłoszona /*specified reaction has been reported for that drug*;
(•) reakcje związane z informacją zawartą w informacji lekowej /*reactions associated with a warning in the prescribing information monographs* (-) nie stwierdzono reakcji / *reaction has not been reported*

ZSJ – Zespół Stevensa-Johnsona / *Stevens-Johnson syndrome*; TEN – Toksyczna nekroliza naskórka / *Toxic epidermal necrolysis*

Łagodne zmiany o typie odropodobnej wysypki czy wykwitów plamkowo-pęcherzykowych, które pojawiają się kilka dni do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia, najczęściej występują przy stosowaniu CBZ, PHT, PB, ich częstotliwość to ok. 5–15%. Zmiany te mają charakter reakcji krzyżowych [7] i ustępują po odstawieniu tych leków. W przypadku stosowania OXC odsetek występowania reakcji nadwrażliwości jest niższy niż przy CBZ. LTG również wywołuje reakcje skórne zwłaszcza w przypadku stosowania jej łącznie z VPA [204].

Leki przeciwpadaczkowe mogą wywoływać odczyny hematologiczne: agranulocytozę, anemię aplastyczną i trombocytopenię. Objawy te występują z częstością 3–4/1 000 000. Anemia aplastyczna jest najcięższą formą powikłań hematologicznych w przypadku stosowaniu LPP. W populacji ogólnej częstość jej występowania wynosi 2-6 przypadków na 1 000 000 [295]. Spośród LPP najczęściej objawy anemii aplastycznej wywołuje FBM. Sporadycznie opisywano aplazję erytrocytów podczas leczenia VPA, LTG i PHT [334].

Trombocytopenię (101-150 tys. trombocytów/mm³) najczęściej opisywano przy podawaniu VPA sporadycznie podczas leczenia CBZ, PHT, LTG czy FBM.

Powikłania pod postacią hepatotoksyczności dotyczą LPP, szczególnie tych z aromatycznym pierścieniem. Objawy kliniczne mogą być łagodne o niewielkim klinicznym znaczeniu, aż do poważnych, wymagających nawet transplantacji wątroby.

Objawy niepożądane pojawiające się późno

Warto pamiętać też o objawach pojawiających się przy przewlekłym stosowaniu leków często w dużych dawkach. Zalicza się do nich:

- objawy dotyczące masy ciała – jej zwiększenie (VPA, GBP, VGB i PGB) [114], lub zmniejszenie TPM i ZNS [38].
- defekty kosmetyczne (wypadanie włosów, hirsutyzm, przerost dziąseł, pogrubienie rysów twarzy) [226]
- zmiany hormonalne
- zaburzenia funkcji seksualnych (obniżone libido, zaburzenia erekcji) [211]
- zaburzenia mineralizacji kości (osteoporoza i związane z nią ryzyko złamań)
- polineuropatie i inne [225, 226].

Istotnym niepożądanym działaniem LPP jest działanie teratogenne. Stosowanie konwencjonalnych LPP u kobiet w ciąży niesie ze sobą ryzyko pojawienia się u noworodków wad wrodzonych 2 razy częściej niż w populacji ogólnej. Powikłania takie w przypadku stosowania nowych LPP są słabiej poznane ze względu na znacznie mniejszą liczbę obserwowanych ciąż. Częstość występowania wad rozwojowych podczas stosowania monoterapii CBZ ocenia się na 2,6-7,7%, LTG – 0-4,4%, PB – 2,9-10,4%, PHT – 0,7-9,1%, a VPA – 5,7-16,8% [313]. W ostatni opublikowanym raporcie stwierdzono istotną zależność występowania wad wrodzonych nie tylko od rodzaju LPP ale także od jego dawki [314]. Oprócz występowania wad rozwojowych w postaci malformacji narządowych stosowanie LPP u kobiet w ciąży wiąże się z ryzykiem zaburzeń funkcji poznawczych u dzieci zwłaszcza gdy w ciąży stosowany był VPA [2].

Oprócz przytoczonych wyżej podziałów objawów niepożądanych stosowany jest także podział w zależności od rodzajów objawów uszkodzenia poszczególnych układów czy narządów, np. objawy z zakresu przewodu pokarmowego, krążenia, endokrynologiczne, dermatologiczne itd.[296] Ułatwia to stosowanie odpowiednich metod monitorowania uszkodzenia tych narządów.

Należy również nadmienić, że objawami niepożądanymi LPP może być nasilanie przez nie pewnych rodzajów napadów. Jak przedstawiono w tabeli 10 niektóre z LPP głównie te działające poprzez mechanizm związany z kanałem sodowym oraz transmisją GABA-ergiczną mają potencjał do zwiększania liczby napadów głównie uogólnionych.

Nowe LPP uważa się za leki wykazujące lepszy profil bezpieczeństwa niż leki konwencjonalne, wciąż jednak brakuje długoterminowych obserwacji, w których oceniono by odległe skutki stosowania poszczególnych leków z tej grupy oraz ich kombinacji.

Tabela 10. Leki potencjalnie zwiększające liczbę napadów w zależności od zespołu padaczkowego - na podstawie [244]

Table 10. Drugs potentially worsening seizures in selected epilepsy syndromes - based on [244]

Zespół(y) / <i>Syndrom(es)</i>	Lek(i) / <i>Drug(s)</i>
Łagodna padaczka z iglicami centralno-skroniowymi / <i>Benign epilepsy with centro-temporal spikes</i>	CBZ, PHB
Padaczki z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi / <i>Epilepsies with generalized tonic-clonic seizures</i>	TGB, VGB
Młodzieńcza padaczka miokloniczna / <i>Juvenile myoclonic epilepsy</i>	CBZ, OXC, PHT, TGB, VGB
Napady zgięciowe / <i>Infantile spasms</i>	CBZ, OXC,
Padaczka z ciągłymi iglicami powolnego snu / <i>Epilepsy with continuous spike wave of slow sleep</i>	CBZ, OXC, VGB
Zespół Lennox-Gastaut / <i>Lennox-Gastaut syndrome</i>	BZD, CBZ, GBP, OXC, VGB
Zespół Landau-Kleffner, padaczka miokloniczno-astatyczna / <i>Landau-Kleffer syndrome, myoclonic astatic epilepsy</i>	CBZ, PHT, OXC

1.4.1. Lamotrygina

Wśród objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem LTG wymienia się najczęściej podwójne widzenie, ataksje, zawroty głowy. Dane pochodzące z badań nad zastosowaniem LTG w monoterapii potwierdzają że LTG prezentuje korzystny profil działań niepożądanych i odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu tychże jest niższy niż w przypadku np. stosowania CBZ w monoterapii (4-15% vs 10-42%) [43, 217, 298]. W badaniach nad LTG podkreśla się również brak negatywnego wpływu LTG na funkcje poznawcze [240, 292]. Obserwowano zaburzenia zachowania w trakcie leczenia LTG głównie o charakterze zachowań agresywnych [28], a także bezsenność [271].

Szczególną uwagę należy zwrócić jednak na możliwość wystąpienia reakcji idiosynkratycznych. Najczęściej wymienia się wysypkę skórą, która może wystąpić u 10-20% pacjentów [8]. Zmiany te pojawiają się w ciągu 2-6 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Czynnikiem, który zwiększa ryzyko pojawienia się wysypki, jest młody wiek pacjentów, szybkie zwiększanie dawki leku oraz stosowanie LTG w połączeniu z VPA[8].

W badaniu retrospektywnym (988 chorych) wysypkę skórą stwierdzono u 56 chorych (5,6%), a leczenie z jej powodu przerwano u 39 (3,9%). Obecność wysypki w wywiadzie (związanej ze stosowaniem innego LPP) zwiększała ryzyko wystąpienia wysypki do 13,9% vs 4,9% u pacjentów bez obciążonego wywiadu. Młodszy wiek podwyższał ryzyko od 4,3% do 10,9% [126].

Rzadko może wystąpić Zespół Stevensa-Johnsona (ZSJ). Według danych producenta częstość występowania ZSJ lub wysypek wymagających hospitalizacji wynosi ok. 8/1000 pacjentów poniżej 16 roku życia otrzymujących LTG w terapii dodanej [110] i jest czterokrotnie wyższa niż u dorosłych [269]. Podłoże patofizjologiczne występowania tych poważnych reakcji skórnych jest na pewno różne o tego związanego z powszechnymi wysypkami alergicznymi, lecz jego wyjaśnienie wymaga dalszych badań. U niektórych pacjentów wysypce towarzyszy występowanie

objawów grypopodobnych (gorączki, bólów mięśniowych, limfadenopatii itp.) co mogłoby wskazywać na immunologiczny mechanizm powstania. Nie ma jednak konsensusu, które z wczesnych objawów dermatologicznych miałyby umożliwić lekarzowi różnicowanie między poważnymi a samoograniczającymi się wysypkami [265].

Wiadomo iż częstość występowania wysypek skórnych w trakcie stosowania LTG jest większe przy stosowaniu jej w kombinacji z VPA. Mechanizm interakcji między LTG a VPA wiąże się z inhibicyjnymi własnościami tego ostatniego. Kwas walproinowy hamuje enzym odpowiedzialny za glukuronizację LTG, co powoduje wzrost tej frakcji LTG, której metabolizm prowadzi do powstania wysypki [295]. Jednoczesne podawanie induktorów enzymów wątrobowych (CBZ, PHT, PB) również jest związane z wyższym ryzykiem wystąpienia wysypki niż monoterapia LTG [8], ale zdecydowanie niższym niż biterapia z VPA. W tabeli 11 wyszczególniono odsetki występowania wysypki skórnej w zależności od stosowania LTG – pojedynczo lub w kombinacji z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Tabela 11. Odsetek występowania wysypki skórnej w czasie stosowania LTG pojedynczo lub w kombinacji z innymi LPP w populacji dziecięcej - na podstawie [192]

Table 11. Pediatric rash rates with LTG used alone and with different concomitant AEDs in clinical trials - based on [192]

Terapia AED <i>AED therapy</i>	Liczba pacjentów <i>Total number of patients</i>	Wysypka – wszystkie <i>All rash</i>	Wysypka skutkująca odstawieniem leczenia <i>Rash leading to discontinuation</i>
LTG + leki indukujące enzymy wątrobowe	394	9,6%	4,1%
LTG + kwas walproinowy + leki indukujące enzymy wątrobowe	155	4,5%	0%
LTG + kwas walproinowy	145	20%	9%
LTG + kwas walproinowy + leki nie-indukujące enzymy wątrobowe	145	21,4%	10,3%
LTG + inne	60	11,7%	3,3%
Terapia tylko LTG	192	13,5%	3,1%

Stosowanie LTG wiąże się także z ryzykiem pojawienia się tzw. zespołu nadwrażliwości na LPP, którego objawy mogą być podobne do objawów występujących w chorobach zakaźnych, chorobach nowotworowych oraz chorobach rozwijających się na podłożu zmian immunologicznych [297].

Lamotrygina może również nasilać napady padaczkowe w ciężkiej padaczce mioklonicznej i stymulować *de novo* mioklonie w stanie mioklonicznym i w idiopatycznych padaczkach uogólnionych [66].

1.4.2. Okskarbazepina

Począwszy od prac Dama z 1989 roku [69], dostrzeżono lepszy profil bezpieczeństwa OXC w porównaniu z takimi lekami, jak PHT czy CBZ. Zwraca uwagę mniejsza liczba reakcji alergicznych, nudności i bólów głowy niż w przypadku terapii wyżej wymienionymi lekami [146]. Bezpośrednie porównanie działania CBZ i OXC wykazało porównywalną skuteczność przy znacznie lepszej tolerancji OXC. Z jednej strony, znamiennej mniejsza jest zwłaszcza liczba skórnych reakcji alergicznych niż w przypadku stosowania CBZ. Z drugiej strony, OXC wywołuje zmniejszenie stężenia sodu w surowicy w większym stopniu niż CBZ [78]. Obniżenie stężenia sodu podczas stosowania OXC jest zwykle łagodne. Zatrucie wodne należy brać pod uwagę w przypadku objawów splątania, bólu głowy, wymiotów, obrzęków lub objawów ogniskowych. Na powrót prawidłowego stężenia sodu pozwala redukcja dawki OXC. Pacjenci ze stężeniem sodu poniżej 130 mmol/l nie powinni być leczeni ani CBZ, ani OXC. Stężenie sodu w surowicy krwi powinno być monitorowane podczas terapii, szczególnie u pacjentów, u których obserwuje się zwiększenie częstotliwości napadów. Inne działania niepożądane OXC mają głównie łagodny i przejściowy charakter [317]. Ich nasilenie zmniejsza się w dalszym przebiegu leczenia. Najczęściej spotykanymi reakcjami niepożądanymi są reakcje ze strony OUN, takie jak uczucie zmęczenia, zawroty głowy, senność i bóle głowy. Ważną cechą OXC jest brak jej upośledzającego wpływu na funkcje poznawcze potwierdzony w badaniach u dorosłych i dzieci [3, 200].

1.4.3. Topiramamat

W początkowej fazie badań i stosowania TPM w związku z zalecanym wtedy dość szybkim dochodzeniem do dawki należytą obserwowano głównie objawy niepożądane dotyczące OUN takie jak: problemy z koncentracją i uwagą, spowolnienie psychoruchowe, senność, zaburzenia pamięci, zmęczenie, zawroty głowy, zaburzenia koordynacji i parestezje [269, 306]. Dodatkowo pojawiały się również zaburzenia zachowania (lęk, depresja, zmiany nastroju) rzadziej objawy psychotyczne [215]. W badaniach późniejszych gdzie stosowano powolne wprowadzanie TPM i znacznie większą indywidualizację dawkowania objawy niepożądane zwłaszcza te dotyczące OUN były znacznie mniej wyrażone [118]. Udowodniono jednak ścisły związek między stosowaniem TPM a upośledzeniem funkcji poznawczych - upośledzeniu ulega przede wszystkim pamięć (głównie krótkotrwała pamięć werbalna) funkcje języka (głównie płynność języka) uwaga/koncentracja oraz obniżeniu ulega IQ (głównie werbalne) [40, 172, 181, 203]. Te działania TPM dotyczące funkcji poznawczych ustępują po odstawieniu leku [312]. Obserwowane zwłaszcza u dorosłych pacjentów parestezje wydają się być związane z mechanizmem działania TPM polegającym na blokowaniu anhidrazy węglanowej. Innymi objawami niepożądanymi związanymi prawdopodobnie z tym mechanizmem działania są: kamica nerkowa i kwasica metaboliczna. Przewlekła kwasica metaboliczna może prowadzić do wystąpienia osteoporozy i/lub osteomalacji.

W czasie dłuższego podawania TPM obserwuje się zmniejszenie apetytu i spadek masy ciała [269]. Mechanizm powstawania tego objawu jest nieznan, średnia utrata masy ciała w trakcie terapii TPM wynosi 2-7%, pojawia się z reguły na początku leczenia osiągając plateau po ok. 15-18 miesiąca leczenia [245]. Rzadko opisywano

reakcje idiosynkratyczne w postaci jaskry z wąskim kątem przesączania, ostrej krótkowzroczności, hipertermii i zmniejszonej potliwości [93]. W populacji dziecięcej objawy niepożądane stosowania TPM nie różnią się od tych występujących w populacji dorosłych, parestezje występują rzadziej, istotnym jest jednak monitorowanie dzieci w przypadku wystąpienia gorączki lub intensywnych ćwiczeń fizycznych ze względu na zmniejszoną potliwość [26, 296]. Również objawy niepożądane dotyczące funkcji poznawczych w populacji pediatrycznej wymagają szczególnej uwagi, gdyż upośledzający wpływ leku w tym szczególnym okresie rozwoju dziecka może mieć odległe konsekwencje rzutujące na cały proces edukacji.

1.4.4. Wigabatryna

Objawy niepożądane w trakcie stosowania VGB są z reguły o łagodnym nasileniu nawet przy stosowaniu wysokich dawek. U dorosłych i starszych dzieci występują głównie: zmęczenie, zawroty głowy, senność, oczopląs, pobudzenie i biegunka [71]. U młodszych dzieci są to głównie: senność, bezsenność, nadpobudliwość oraz przyrost masy ciała [82]. Większość z wymienionych objawów niepożądanych jest zależna od dawki i odwracalna przy redukcji dawki. Bardzo rzadko występowanie ww. objawów wymaga odstawienia leczenia [88]. Objawem niepożądany związanym prawdopodobnie z GABA-ergicznym mechanizmem działania jest występowanie psychoz, czasem również w związku z wymuszona normalizacją [275]. Wigabatryna wykazuje jedynie niewielki wpływ na funkcje poznawcze [76].

Jednym z poważniejszych objawów niepożądanych przy stosowaniu VGB okazało się występowanie zmian w polu widzenia. Pierwsze doniesienie dotyczące ograniczenia pola widzenia podczas stosowaniu VGB opublikowano w 1997 roku [85]. W trakcie następnych 2 lat kolejne przypadki ograniczenia pola widzenia zostały opisane u pacjentów z padaczką lekooporna otrzymujących w leczeniu VGB [150, 162]. Kolejne badania już z zastosowaniem VGB w monoterapii potwierdziły istnienie tej zależności [149]. Zaburzenia pola widzenia w trakcie terapii VGB mogą dotyczyć nawet 40% pacjentów [320]. Występują ok. 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Polegają one na jego obustronnym koncentrycznym zwężeniu, ciężkość tego zaburzenia waha się od średnio do mocno natężonej. Mechanizm powstawania tych objawów nie jest do końca wyjaśniony, zwraca się szczególną uwagę na uszkodzenia siatkówki w częściach bocznych, peryferyjnych i raczej jej głębszych warstwach. Objawy te pojawiają się już na początku leczenia, stopień ich nasilenia może być zależny od dawki, a co najistotniejsze, zmiany te są nieodwracalne [237, 320]. Dlatego też regularne badania pola widzenia powinny być przeprowadzane u pacjentów leczonych VGB. Niestety u małych dzieci i pacjentów z upośledzeniem rozwoju psychoruchowego nie ma możliwości oceny zmian w polu widzenia. Badanie dna oka daje niespecyficzny i niemiarodajny obraz zmian. Opisywane są próby wykonywania elektroretinografii, multiretinografii lub specyficznych dla pola widzenia potencjałów wywołanych u dzieci lub chorych niewspółpracujących [293]. Ze względu jednak na bardzo ograniczone możliwości wykonania tych badań u dzieci zastosowanie VGB należy ograniczyć do ścisłych wskazań jej zastosowania. Wydaje się jednak, że upośledzenie pola widzenia u dzieci, u których zastosowano VGB w pierwszych dwóch latach życia, głównie w terapii zespołu Westa jest znacznie mniej nasilone niż w populacji starszej [88].

Należy zaznaczyć, że VGB również poprzez swój GABA-ergiczny mechanizm działania może prowadzić do nasilania napadów padaczkowych - głównie napadów nieświadomości i napadów mioklonicznych [29].

1.4.5. *Lewetyracetam*

W tabeli 12 przedstawiono główne objawy niepożądane obserwowane podczas terapii LEV. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są senność i astenia (osłabienie) lub uczucie zmęczenia. Warto podkreślić, że w populacji młodszej częściej obserwuje się objawy niepożądane o typie zaburzeń zachowani głównie agresji [64, 70].

Tabela 12. Częstość i rodzaj zgłaszanych działań niepożądanych w trakcie kluczowych badań klinicznych dotyczących LEV- na podstawie [30, 143, 174, 260, 286]

Table 12. Frequency and types of side effects during key clinical trials on LEV- based on [30, 143, 174, 260, 286]

Wskazanie <i>Indication</i>	Populacja <i>Population</i>	Częstość działań niepożądanych <i>Frequency of side effects</i>	Najczęściej zgłaszane działania niepożądane <i>Most frequent side effects reported</i>
Terapia wspomagająca w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych	Dorośli, ≥ 16 r.ż.	PBO 42,2%; LEV 46,4%	senność, astenia i zawroty głowy
	Dzieci i młodzież, ≥ 4 r.ż., < 16 r.ż.	PBO 40,2%; LEV 55,4%	senność, wrogość, nerwowość, chwiejność emocjonalna, pobudzenie, jadłowstręt, astenia i ból głowy
	Dzieci, ≥ 1 m.ż., < 4 r.ż.	PBO 7,1%; LEV 21,7%	drażliwość, drgawki, senność, nadmierna aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, agresja*
Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych	Dorośli, ≥ 16 r.ż.	LEV 49,8%	zmęczenie i senność
Terapia wspomagająca w leczeniu napadów mioklonicznych u pacjentów z młodzieńczą padaczką miokloniczną	Młodzież i dorośli, ≥ 12 r.ż.	PBO 30%; LEV 33,3%	ból głowy i senność
Terapia wspomagająca w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u pacjentów z idiopatyczną padaczką uogólnioną	Młodzież i dorośli, ≥ 12 r.ż.	PBO 29,8%; LEV 39,2%	zmęczenie

*Działania niepożądane zgłoszone w trakcie obserwacji długoterminowej (okres leczenia w przedstawionym badaniu wynosił 5 dni)

**Side-effects reported during long-term observation (duration of treatment in presented study was 5 days)*

Nie zaobserwowano istotnego nasilania napadów w trakcie terapii LEV. Nie ma również danych o występowaniu reakcji idiosynkratycznych w czasie leczenia LEV. Na pewno ze względu na stale dosyć krótki czas obserwacji LEV potrzebne są dalsze długoterminowe badania w celu oceny ewentualnego ryzyka występowania objawów niepożądanych w tym również poważnych reakcji idiosynkratycznych. Nie obserwowano w warunkach klinicznych zjawiska tolerancji w czasie na efekt przeciwpadaczkowy leku [161] mimo istnienia takich obserwacji w badaniach na zwierzętach [182]

1.5. Mierniki skuteczności leczenia padaczki

Skuteczność leczenia można zdefiniować w postaci dowodu na to, że lek działa w sposób, w który powinien działać, czyli w przypadku LPP powoduje ustąpienie napadów. Dodatkowo istotnymi miernikami tej skuteczności są: ciężkość napadów i ich częstość, objawy niepożądane stosowanego leczenia, efekty neuropsychologiczne leków, koszty leczenia, a wreszcie – wpływ na szeroko pojętą jakość życia. Skuteczność leczenia przeciwpadaczkowego powinna być stosunkowo łatwa do ustalenia – najlepszym miernikiem byłoby 100-procentowe ograniczenie liczby napadów. Jest to jednak możliwe tylko w badaniach nad nowo zdiagnozowaną padaczką. W przypadkach padaczki lekoopornej, w odniesieniu do której badanych jest większość nowych LPP, liczba pacjentów całkowicie uwolnionych od napadów jest zwykle bardzo mała. Z tego względu, chociaż uwolnienie od napadów w przypadku padaczek trudno poddających się leczeniu byłoby tym, czego chorzy pragną najbardziej, rzadko jest tym, co naprawdę otrzymują [193]. W związku z powyższym szerokie zastosowanie w ocenie skuteczności leczenia przeciwpadaczkowego znalazł parametr określający ponad 50-procentową redukcję liczby napadów. Jest on jednak niewystarczający i w kompletnej ocenie skuteczności muszą być brane pod uwagę, jak już wspomniano, ciężkość napadów (występowanie napadów w seriach, występowanie stanów padaczkowych, czas trwania i intensywność stanu pomrocznego po napadzie) oraz rodzaj objawów niepożądanych LPP. Niestety, w badaniach klinicznych czynniki te są rzadko uwzględniane. Często może to prowadzić do mylnej oceny leku w wyniku niedostrzeżenia jego potencjału do osłabienia lub nasilenia ciężkości napadu. Ze względu na to, że nie wolno zapominać o objawach niepożądanych LPP oraz ich wpływie na funkcje poznawcze, bardzo pożytecznym w badaniach otwartych, prowadzonych w celu oceny długoterminowej skuteczności leczenia, wydaje się wykorzystywanie parametru, jakim jest czas leczenia (*retention rate*), który w przypadku określonego LPP jest wypadkową jego bezpośredniej skuteczności oraz występowania objawów niepożądanych. Parametr ten określa odsetek pacjentów przyjmujących ten sam lek w ustalonych odstępach czasu od początku leczenia (np. ocenia się, jaki odsetek określonej grupy pacjentów przyjmuje przepisany lek po 1 roku, 2, 3, 4 i 5 latach od początku terapii) [196]. Odstawienie leku w badanej grupie chorych może być więc spowodowane nie tylko niską skutecznością, ale także słabą tolerancją czy problemami, jakie sprawia pacjentowi samo stosowanie leku. Można zaryzykować twierdzenie, że parametr ten lepiej charakteryzuje lek, obejmując jednocześnie jego skuteczność, bezpieczeństwo i *compliance* (obserwancja) [25]. *Retention rate* jest zatem doskonałym parametrem zarówno do pomiaru

skuteczności, jak i bezpieczeństwa leczenia. Parametr ten jest już brany pod uwagę w europejskiej procedurze rejestracji nowych LPP [91]. W rzeczywistości lek mniej skuteczny pod względem działania przeciwdrgawkowego, ale bardziej bezpieczny może mieć lepszy wynik pod względem parametru *retention rate* niż lek bardzo skuteczny, ale cechujący się jednocześnie znaczną liczbą działań niepożądanych. W związku z tym wydaje się, że parametr ten wiarygodnie wskazuje, który z leków sprawdzi się w codziennym zastosowaniu, oferując najlepszy stosunek korzyści do ryzyka. Jak wynika z powyższej charakterystyki, parametr ten spełnia oczekiwania codziennej praktyki klinicznej. Warto podkreślić, że zwłaszcza w populacji dziecięcej, w której wobec znacznie większej częstotliwości napadów wykorzystanie ogólnie przyjętego parametru ponad 50-procentowej redukcji napadów wydaje się nieuzasadnione, zastosowanie może znaleźć opisany wyżej parametr. Jakość życia odzwierciedla również skuteczność leczenia, jego tolerancję i szeroką gamę innych uwarunkowań (psychologicznych, socjalnych i ekonomicznych). Jest również istotnym miernikiem skuteczności opisanym w kolejnym rozdziale.

1.6. Czynniki warunkujące skuteczność leczenia padaczki

W wielu badaniach, dotyczących głównie padaczki lekoopornej, podejmuje się próby określenia czynników mających znaczenie w rokowaniu. Do najczęściej ocenianych należą:

- wiek zachorowania;
- czas trwania padaczki;
- początkowy rodzaj napadów;
- etiologia padaczki;
- stany padaczkowe w wywiadzie;
- drgawki gorączkowe w wywiadzie;
- drgawki noworodkowe w wywiadzie;
- rodzinne obciążenie padaczką;
- występowanie deficytu neurologicznego;
- częstość występowania napadów przed rozpoczęciem leczenia;
- rodzaj zmian w EEG;
- płeć;
- rodzaj zmian w badaniach neuroobrazowych.

Większość z wymienionych czynników wydaje się mieć znaczenie rokownicze, chociaż dane dotyczące głównie drgawek gorączkowych, rodzaju napadów oraz początkowego rodzaju napadów są często sprzeczne [46, 47, 49, 186, 287]. Prognozowanie lekooporności ma ogromne znaczenie, ponieważ podjęcie odpowiednich procedur terapeutycznych może w znacznym stopniu przyspieszyć i ułatwić skuteczne leczenie oraz umożliwić uniknięcie odległych następstw występowania napadów padaczkowych [52, 186].

1.7. Jakość życia u chorych na padaczkę

Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia jakość życia określa się jako „poczucie jednostki co do jej pozycji życiowej w kontekście kulturowym oraz w systemie wartości, w którym ona żyje i w odniesieniu do jej osiągnięć, oczekiwań, standardów i zainteresowań”. Jakość życia jest bardzo blisko związana z pojęciem szczęścia, a rozstrzygnięcie o tym przekracza kompetencje medycyny [329]. Dlatego stworzono pojęcie jakości życia zależnej od zdrowia (HRQL, *health-related quality-of-living*). Pojęcie to zdefiniowano jako „funkcjonalny efekt choroby i jej konsekwentnej terapii na pacjenta, odczuwany przez samego pacjenta”. Od lat osiemdziesiątych XX wieku pojawia się coraz więcej badań dotyczących jakości życia u chorych na padaczkę. Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa i Biuro ds. Padaczki powołały specjalne Komisje ds. Jakości Życia, które sformułowały zakres kryteriów i standardów koniecznych do zdefiniowania i określenia kryteriów oceny jakości życia (tabela 13). Padaczka różni się w znacznym stopniu od innych chorób przewlekłych przede wszystkim niestałością i nieprzewidywalnością występowania napadów, obecnością zaburzeń funkcji poznawczych jako konsekwencji samego napadu, ale również leczenia przeciwpadaczkowego, a wreszcie – towarzyszącą chorobie stygmatyzacją [12]. Jak pisze Owczarek [223] – założenie, że chory z padaczką cierpi jedynie z powodu napadów padaczkowych wydaje się znacznym uproszczeniem. W lekarskiej ocenie stanu zdrowia brakuje często oceny innych składowych elementów jakości życia takich jak: stanu psychicznego, funkcjonowania społecznego czy nawet położenia ekonomicznego pacjentów.

Tabela 13. Najistotniejsze dla chorych z padaczką aspekty dotyczące ich funkcjonowania psychospołecznego [223]

Table 13. The most important aspects of psychosocial functioning for patients with epilepsy [223]

Ogólna ocena funkcjonowania	Poziom samooceny Zależność od innych Obawa przed napadami Problemy behawioralne
Nauka	Upośledzenie funkcji poznawczych Trudności w nabywaniu nowych wiadomości Stygmatyzacja i odrzucenie przez rówieśników
Zatrudnienie	Problemy w uzyskaniu pracy Dyskryminacja
Ubezpieczenie	Zdrowia, życia, od wypadków i niesprawności
Dom	Relacje interpersonalne w rodzinie Codzienne domowe czynności Funkcjonowanie w roli członka rodziny Nadopiekuńczość
Odpoczynek i rekreacja	Możliwość uprawiania sportu Rozwijanie własnych zainteresowań Ograniczenia używek Sfera kontaktów seksualnych

Często przyczyną złego funkcjonowania społecznego są wielowiekowe uprzedzenia, mity i przesady, które skazują chorych na padaczkę na życie w odosobnieniu. Ostatnie badania dotyczące przyczyn dyskryminacji społecznej osób z padaczką przekonują, że ponad 50% pacjentów z padaczką doświadcza na co dzień upokarzających przejawów dyskryminacji z powodu swej choroby [138].

W badaniach nad jakością życia stosuje się dwa rodzaje narzędzi:

- narzędzia niespecyficzne – opracowane do oceny jakości życia w chorobie przewlekłej, niezależnie od jej rodzaju (np. SF-36, *36-Item Health Survey*);
- narzędzia specyficzne – kwestionariusze specyficzne dla danej choroby przewlekłej, w tym przypadku padaczki.

Większość specyficznych kwestionariuszy opracowano w Wielkiej Brytanii lub Stanach Zjednoczonych (*Liverpool Assesment Battery*, ESI-55 [*Epilepsy Surgery Inventory*], QOLIE-89 [*Quality of Life in Epilepsy-89 Item*], QOLIE-31 [*Quality of Life in Epilepsy-31 Item*], QOLIE-10 [*Quality of Life in Epilepsy-10 Item*], SHE [*Health Survey in Epilepsy*]). Problemem badań nad jakością życia w padaczce jest również brak ogólnie przyjętego konsensusu, jak badać (mnogość metod, brak ujednolicenia) oraz relatywnie skomplikowana konstrukcja kwestionariuszy.

QOLIE-31 to kwestionariusz stosowany najszerzej. Jego walidacja została przeprowadzona w kilkunastu krajach, jest on jednak przeznaczony dla pacjentów, którzy są zdolni do dokonania samooceny. Zatem w padaczce dziecięcej QOLIE-31, podobnie jak inne wymienione wyżej kwestionariusze, nie mają większego zastosowania [127, 266].

1.7.1. Badania nad jakością życia w padaczce u dzieci i młodzieży

Jakość i poziom życia pacjentów z padaczką jest wyznaczany poprzez zgodność oczekiwań pacjenta z jego realnymi możliwościami normalnego funkcjonowania [120, 266]. Wynikiem niedostatecznej wiedzy na temat specyfiki przebiegu różnych postaci padaczki (także w związku z powszechną postawą nadopiekuńczą otoczenia) jest niepotrzebne zwiększanie liczby ograniczeń w trybie życia chorych. Postawy te wykazują nie tylko nauczyciele i przełożeni, ale także i najbliższa rodzina. Zbyt często dzieci i młodzież są ze względu na źle pojęte bezpieczeństwo zwalniane z ćwiczeń fizycznych, które (stosowane w rozsądnym wymiarze) mogłyby być dla nich cenną formą relaksu i czynnego wypoczynku. Nazbyt częste są przypadki znacznego ograniczania kontaktów towarzyskich czy samodzielnego przebywania poza domem nawet w padaczkach o łagodnym przebiegu. Gorliwa i opiekuńcza postawa - mająca uzasadnienie u pacjentów z padaczką o ciężkim przebiegu – staje się niecelowa i psychologicznie szkodliwa u osób z napadami dobrze kontrolowanymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Większość stosowanych skal do oceny jakości życia u dzieci z padaczką jest przeznaczona dla pacjentów mogących dokonywać samooceny. Dlatego u ogromnego odsetka dzieci z padaczką nie one można ich zastosować.

Wydaje się, że poznanie jakości życia dzieci, także młodszych lub niezdolnych do dokonania samooceny, wymaga zastosowania metod badających sądy i oceny rodziców lub opiekunów odnośnie do choroby. Wiadomo bowiem, że sposób postrzegania przez

rodziców choroby ich dzieci istotnie wpływa na kształtowanie poczucia choroby i zagrożenia u dziecka. Scambler w swoim artykule dotyczącym metod radzenia sobie z padaczką [278] stwierdza, że opinie młodszych dzieci z padaczką są zbliżone do opinii ich rodziców. Takie podejście niesie ze sobą ryzyko badania nie jakości życia, ale ciężkości przebiegu schorzenia. Z tego powodu skale te powinny nie tylko koncentrować się na zagadnieniach klinicznych, ale również psychospołecznych. Baker i wsp. [16] zaproponowali wielowymiarowy model do oceny jakości życia u dzieci, który zawierał zarówno pomiary ciężkości przebiegu schorzenia, ciężkości objawów niepożądanych stosowanego leczenia, jak i badania nastroju, funkcji poznawczych oraz koordynacji fizycznej. Również Sabaz i wsp. [267] zaproponowali kwestionariusz, którego pytania obejmują czynniki fizyczne, emocjonalne, funkcje poznawcze i społeczne. W Polsce w roku 2007 dokonano walidacji tego kwestionariusza do oceny jakości życia dzieci młodszych (ocena rodziców lub opiekunów) [189]. Istotnym problemem jest jednak relatywnie skomplikowana konstrukcja tych kwestionariuszy – zawierają zwykle około 50, a nawet 100 pytań i często są to pytania stosunkowo skomplikowane. Zatem nie ma, jak do tej pory, idealnej metody badania jakości życia u dzieci. Metody badania jakości życia u dzieci z padaczką, oprócz niewątpliwej ich wartości jako mierników skuteczności leczenia tej choroby, mają również wspólną wartość terapeutyczną – pozwalają na zastosowanie inicjatyw terapeutycznych wobec rodziców, w przypadku których obraz zaburzeń występujących u ich dzieci jest nieadekwatny.

2. CELE PRACY

Celami pracy są:

1. Ocena długoterminowej skuteczności nowych LPP w terapii padaczki u dzieci i młodzieży:
 - ✓ określenie czasu leczenia nowymi LPP;
 - ✓ ocena czynników warunkujących skuteczność leczenia danym LPP;
 - ✓ próba oceny skuteczności leczenia w zależności od rodzaju napadów ew. zespołów padaczkowych.
2. Ocena potencjału nowych LPP do wywoływania objawów niepożądanych oraz próba ustalenia czynników warunkujących ich występowanie.
3. Stworzenie, analiza i zastosowanie kwestionariusza do badania jakości życia u dzieci chorych na padaczkę:
 - ✓ ocena rzetelności oraz ocena czynnikowa zastosowanego kwestionariusza;
 - ✓ izolacja czynników wpływających na jakość życia dzieci chorych na padaczkę;
 - ✓ ocena wpływu zastosowanych LPP na szeroko pojętą jakość życia dzieci chorych na padaczkę.

3. MATERIAŁ I METODY

Badaniami nad skutecznością nowych LPP i występowaniem objawów niepożądanych przy ich stosowaniu objęto dzieci i młodzież będących pacjentami Kliniki Neurologii Rozwojowej Akademii Medycznej w Gdańsku lub Przyklinicznej Poradni Neurologii Rozwojowej Akademickiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. Najliczniejszą grupę stanowili chorzy leczeni LTG – 189, następnie TPM – 181 oraz kolejno: VGB – 128, OXC – 120 i LEV – 61 chorych. Nowe LPP zastosowano u tych chorych w okresie od stycznia 1999 roku do grudnia 2008 roku. Obserwacje pacjentów zakończono w grudniu 2009 roku. Zebrano indywidualne dane pacjentów, do których należały: wiek, płeć, etiologia schorzenia, data wprowadzenia do leczenia nowego LPP, ew. data odstawienia tego leku, LPP stosowane dodatkowo w terapii, występujące objawy niepożądane, czas obserwacji. W celu uniknięcia zbyt dużej ilości zmiennych, które mogłyby zaburzać obraz rzeczywistego działania leku, do badań włączono tylko tych chorych, u których nowe LPP stosowano w biterapii z lekiem konwencjonalnym, tzn. CBZ lub VPA, a nowy LPP był pierwszym lekiem dodanym. Padaczkę klasyfikowano zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Padaczek i Zespołów Padaczkowych Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej z 1989 roku (ILAE Classification, 1989) w zakresie ograniczeń określonych w tej klasyfikacji. Wyniki EEG uzyskane przed włączeniem nowych LPP podzielono na cztery grupy charakteryzujące się występowaniem:

- uogólnionej czynności napadowej;
- zlokalizowanej czynności napadowej;
- zmian uogólnionych bez elementów padaczkokształtnych;
- zmian zlokalizowanych bez elementów padaczkokształtnych.

Wynik badań neuroradiologicznych (MRI lub CT) klasyfikowano jako prawidłowe lub nieprawidłowe. Podjęto próbę ustalenia czynników warunkujących skuteczność leczenia przeciwpadaczkowego poprzez ustalenie korelacji między czasem leczenia a: wiekiem pacjentów, rodzajem napadów, czasem trwania padaczki, rodzajem LPP innych niż badany w terapii, obecnością deficytu neurologicznego oraz zmian w badaniach neuroobrazowych i EEG.

Uzyskane dane analizowano za pomocą testów: czasu przeżycia Kaplana-Meiera, w ocenach porównawczych testów Gehana-Wilcoxa i log-rank.

Dodatkowo w badaniach nad jakością życia u dzieci chorych na padaczkę wzięło udział 297 opiekunów tych dzieci z wyżej opisanej grupy. Każdy z opiekunów został poproszony o wypełnienie kwestionariusza, który składał się z 40 twierdzeń (załącznik nr 1). Badany oceniał w czterostopniowej skali trafność każdego z twierdzeń w stosunku do własnych odczuć, doświadczeń i przeżyć. Badanie trwało około 10 minut. Osoba badana została poproszona, by w miarę możliwości udzielić odpowiedzi na wszystkie pytania kwestionariusza. Analiza danych odbywała się po przetworzeniu wyników surowych za pomocą klucza (załącznik nr 2). W celu określenia rzetelności testu oraz jego poszczególnych czynników zastosowano badanie spójności wewnętrznej metodą alfa-Cronbacha, trafność oceniono z użyciem współczynnik korelacji (r-Pearsona).

Przyjęto następujące wartości w celu oceny siły korelacji:

- $< 0,2$ – brak związku liniowego,
- $0,2-0,4$ – słaba zależność,
- $0,4-0,7$ – umiarkowana zależność,
- $0,7-0,9$ – dość silna zależność,
- $0,9$ – bardzo silna zależność

Dodatkowo, w celu oceny wpływu padaczki i jej leczenia na jakość życia zastosowano, test ANOVA. Ciężkość przebiegu napadów oceniano, stosując skalę ciężkości napadów z następującą punktacją:

- 0 pkt. – wolny od napadów od ponad 1 roku;
- 1 pkt. – napady częściowe proste trwające nie dłużej niż 2 min;
- 2 pkt. – napady częściowe złożone, *absence*, miokloniczne;
- 3 pkt. – napady pierwotnie i wtórnie uogólnione do toniczno-klonicznych, napady atoniczne;

Badania nad jakością życia przy użyciu stworzonego kwestionariusza przeprowadzono na początku, po 6 miesiącach i 24 miesiącach od włączenia do terapii nowego leku przeciwpadaczkowego.

Wszystkie zastosowane testy statystyczne pochodzą z oprogramowania Statistica for Windows (wersja 9.0).

4. WYNIKI

Wyniki przeprowadzonych własnych badań przedstawiono w niniejszym rozdziale. Do badania włączono 679 pacjentów z rozpoznaną padaczką, u których w leczeniu przeciwpadaczkowym zastosowano preparaty CBZ lub VPA, nie uzyskując satysfakcjonującego efektu leczenia. U tych pacjentów wdrożono terapię jednym z pięciu nowych LPP (LTG – 189 chorych, TPM – 181 chorych, VGB – 128 chorych, OXC – 120 chorych, LEV – 61 chorych).

Charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Charakterystyka badanej grupy
Table 14. Investigated group characteristics

	LTG	TPM	VGB	OXC	LEV	
Liczba pacjentów / <i>Number of patients</i>	189	181	128	120	61	
Chłopcy / <i>Boys</i>	87	102	60	71	34	
Dziewczęta / <i>Girls</i>	103	79	68	49	27	
Wiek (średnia) (lata) <i>Age (mean) (years)</i>	3-17 (7,6)	3-17 (6,9)	3-17 (6,7)	3-17 (7,2)	3-17 (7,3)	
Wiek zachorowania (zakres, średnia) (miesiące) <i>Age when epilepsy started (mean) (months)</i>	2-164 (45,9)	2-180 (39,2)	2-155 (34)	32-128 (61)	1-130 (35,3) (32)	
Czas trwania padaczki (miesiące) <i>Duration of epilepsy (months)</i>	6-30 (7,2)	6-28 (8)	4-18 (4,1)	3-12 (3,2)	3-16 (5,2)	
<i>Etiologia padaczki / Etiology of epilepsy</i>						
Objawowa / <i>Symptomatic</i>	101	96	41	41	24	
Kryptogenna / <i>Cryptogenic</i>	65	62	57	40	21	
Idiopatyczna / <i>Idiopathic</i>	23	23	30	39	16	
<i>Rodzaj napadów / Type of seizures</i>						
Częściowe* <i>Partial seizures*</i>	Częściowe proste <i>Simple partial</i>	18	10	22	37	11
	Częściowe złożone <i>Complex partial</i>	58	42	48	69	25
	Wtórnie uogólnione <i>Secondary generalized</i>	67	65	24	62	22
Pierwotnie uogólnione* <i>Primary generalized*</i>	Toniczno-kloniczne/ <i>Tonic clonic</i>	9	6	3	1	3
	Toniczne/ <i>Tonic</i>	13	22	2	0	2
	Miokloniczne/ <i>Myoclonic</i>	38	34	0	0	16
	Nieświadomości/ <i>Absence</i>	28	29	0	0	16
<i>Rodzaj leku towarzyszącego terapii / Type of concomitant treatment</i>						
CBZ / <i>CBZ</i>	92	96	22	82	28	
VPA / <i>VPA</i>	97	95	106	38	33	
<i>Zmiany elektroencefalograficzne / EEG changes</i>						
Uogólniona czynność napadowa <i>Generalized paroxysmal activity</i>	58	50	32	11	12	
Zlokalizowana czynność napadowa <i>Localised paroxysmal activity</i>	91	89	101	88	32	

	LTG	TPM	VGB	OXC	LEV
Zmiany uogólnione bez elementów padaczko-kształtnych <i>Generalized non-paroxysmal changes</i>	48	54	23	25	10
Zmiany zlokalizowane bez elementów padaczko-kształtnych <i>Localised non-paroxysmal changes</i>	77	67	77	69	7
<i>Zmiany radiologiczne / Radiological changes</i>					
Obecne / <i>Present</i>	101	106	51	68	24
Brak / <i>Absent</i>	87	74	77	52	37
<i>Obecność upośledzenia umysłowego / Presence of mental retardation</i>					
Pacjenci z upośledzeniem umysłowym <i>Patients with mental retardation</i>	41	52	21	28	16

*Pacjent może mieć więcej niż jeden typ napadów

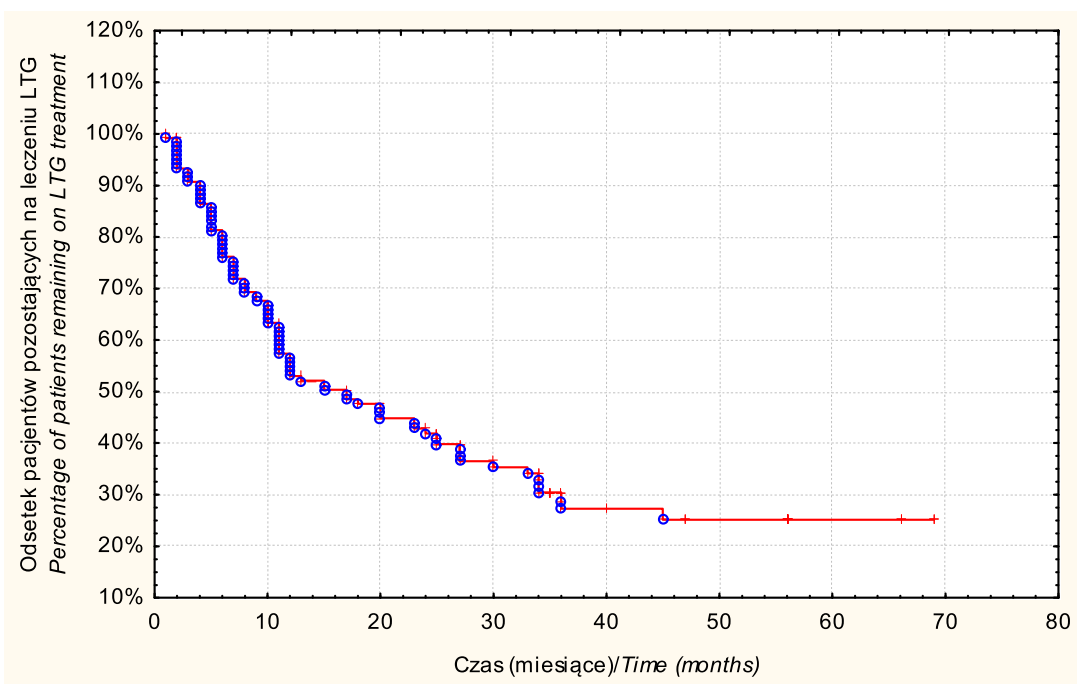
*Patient could have more than one type of seizures

4.1. Długoterminowa skuteczność nowych leków przeciwpadaczkowych w terapii padaczki u dzieci i młodzieży

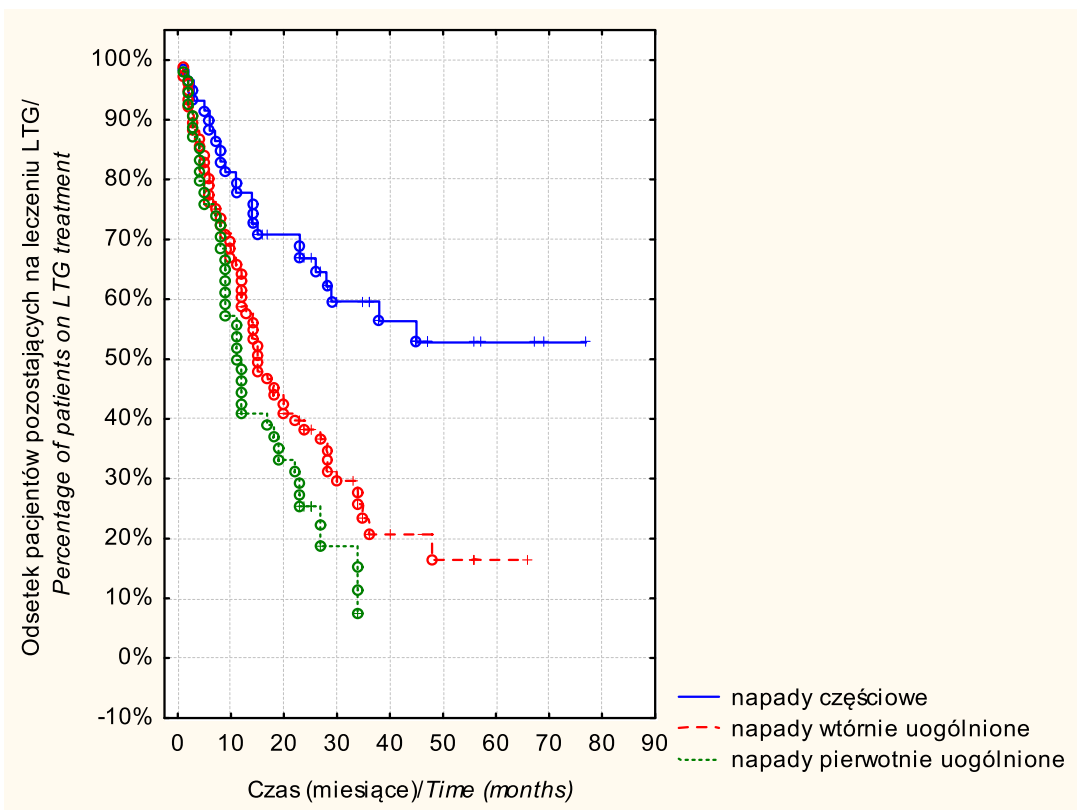
4.1.1. Czas leczenia nowymi lekami przeciwpadaczkowymi

Lamotrygina

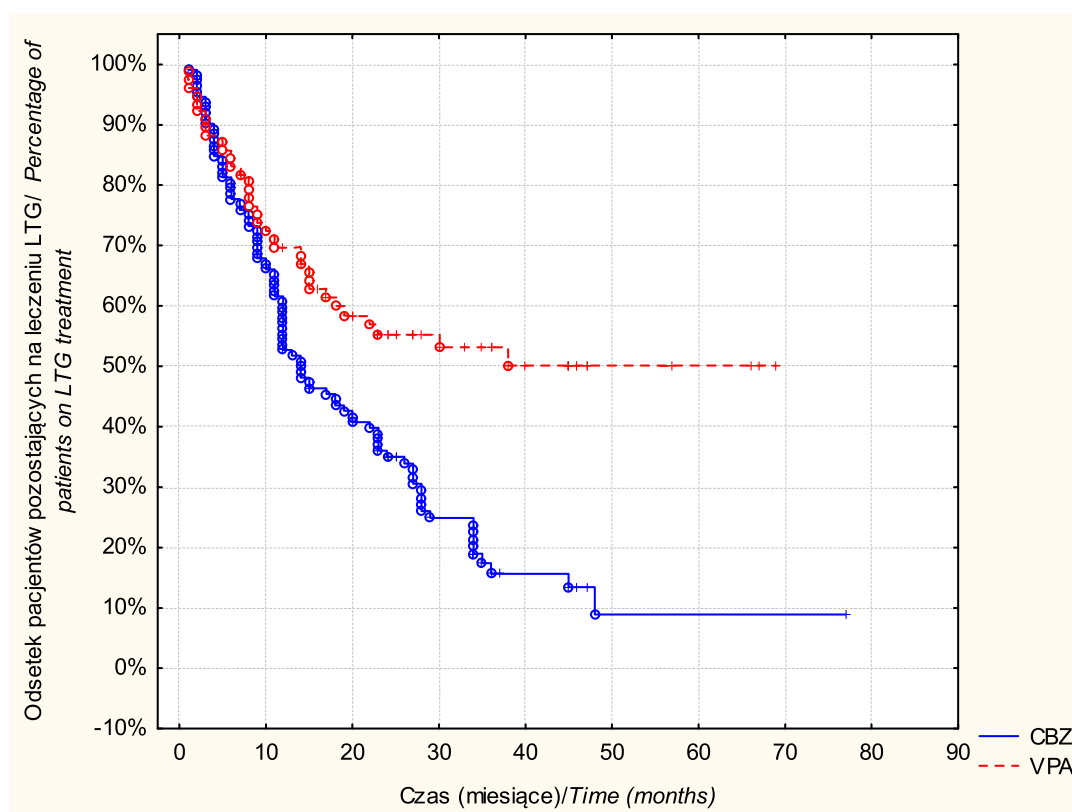
Po roku na leczeniu LTG pozostawało 56% pacjentów, po 2 latach – 38%, a po 3 latach – 26% (rycina 4). Szacunkowy odsetek chorych nadal poddawanych temu leczeniu po 5 latach wynosi 15%. Średni czas leczenia LTG to 19,5 miesiąca. Analiza czynników wpływających na okres terapii LTG dowiodła istotnego statystycznie wpływu występowania napadów częściowych na długość okresu leczenia, z poziomem ufności $p < 0,005$ (rycina 5). Obecność napadów uogólnionych znamienne korelowała z krótszym leczeniem LTG. Analizę wpływu leku, do którego LTG została dodana, przeprowadzono, stosując uogólniony test Gehana. Test wykazał istotnie statystycznie krótszy czas leczenia LTG w przypadku, gdy LTG była dodana do CBZ (rycina 6). Nie stwierdzono natomiast zależności między czasem leczenia LTG a rodzajem zmian w badaniu EEG i badaniach neuroobrazowych, stanem klinicznym pacjentów ani czasem trwania padaczki (tabele 15 i 16). Nie wykazano również zależności między długością leczenia LTG a wiekiem dzieci. Odsetek pacjentów wolnych od napadów po 6 miesiącach leczenia wynosił 19,3%, a po 24 miesiącach 18,2%.



Rycina 4. Czas leczenia LTG
Figure 4. Retention rates of LTG



Rycina 5. Czas leczenia LTG w zależności od rodzaju napadów
Figure 5. Retention rates of LTG according to the type of seizures



Rycina 6. Czas leczenia LTG w zależności od leku, do którego została dodana
 Figure 6. Retention rates of LTG according to treatment to which it was added

Tabela 15. Średni czas leczenia LTG w zależności od wieku pacjentów
 Table 15. Mean time of treatment according to the age of patients

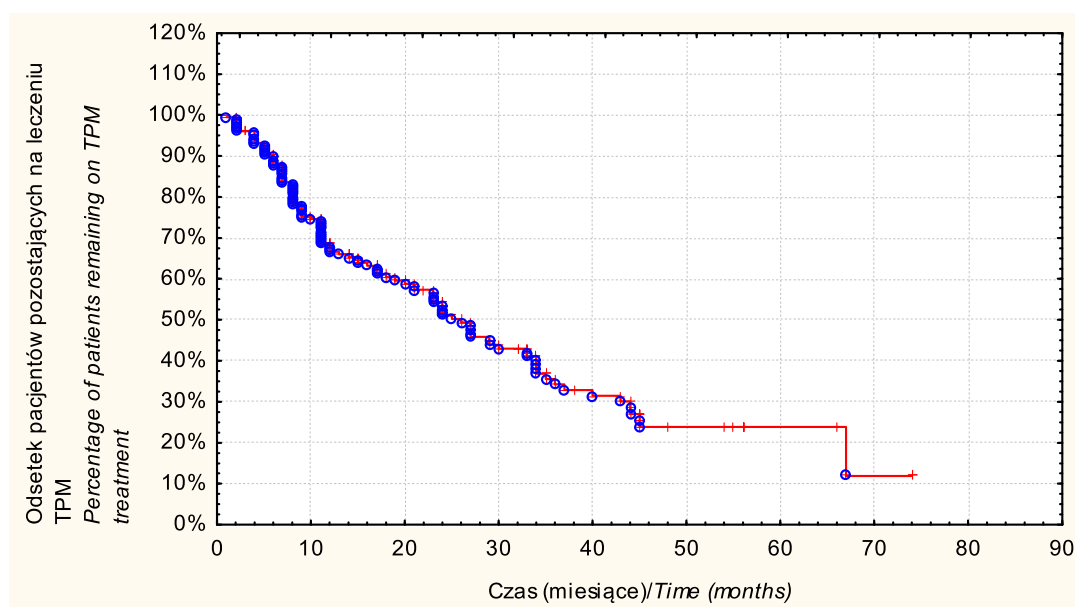
Wiek (lat) / Age (years)	Średni czas leczenia (miesiące) Mean time of treatment (months)
3 - 6	18,9
7 - 10	20,1
11 - 13	19,2
14 - 17	19,9

Tabela 16. Średni czas leczenia LTG w zależności od czasu trwania padaczki
 Table 16. Mean time of treatment according to the age of patients

Czas trwania padaczki (miesiące) Duration of epilepsy (months)	Średni czas leczenia (miesiące) Mean time of treatment (months)
<12	20,1
>12	19,2

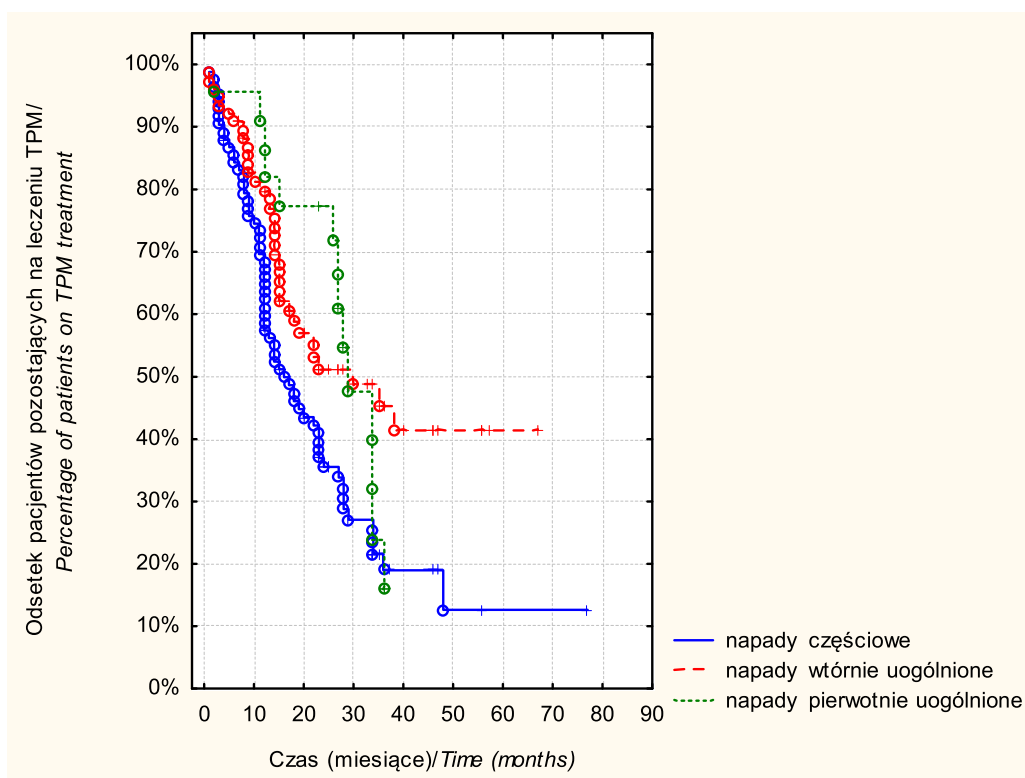
Topiramate

Po roku na leczeniu TPM pozostawało 62% pacjentów, po 2 latach – 48%, a po 3 latach – 32% (rycina 7). Szacunkowy odsetek chorych wciąż poddawanych temu leczeniu po 5 latach to 22%. Średni czas terapii TPM wynosił 21,3 miesiąca. Analiza czynników wpływających na okres leczenia TPM wykazała istotny statystycznie wpływ występowania napadów uogólnionych – zarówno pierwotnie, jak i wtórnie – na długość czasu leczenia, z poziomem ufności $p < 0,005$ (rycina 8). Nie zaobserwowano istotnie statystycznego wpływu zmian w zapisie EEG na czas leczenia TPM (rycina 9). Uogólniony test Gehana wykazał istotny statystycznie negatywny wpływ stosowania CBZ na długość okresu terapii TPM (rycina 10). Nie stwierdzono również zależności między czasem leczenia TPM a rodzajem zmian w badaniach neuroobrazowych oraz czasem trwania padaczki (tabele 17 i 18). Odsetek pacjentów wolnych od napadów po 6 miesiącach leczenia wynosił 24,7% a po 24 miesiącach 21,2%.

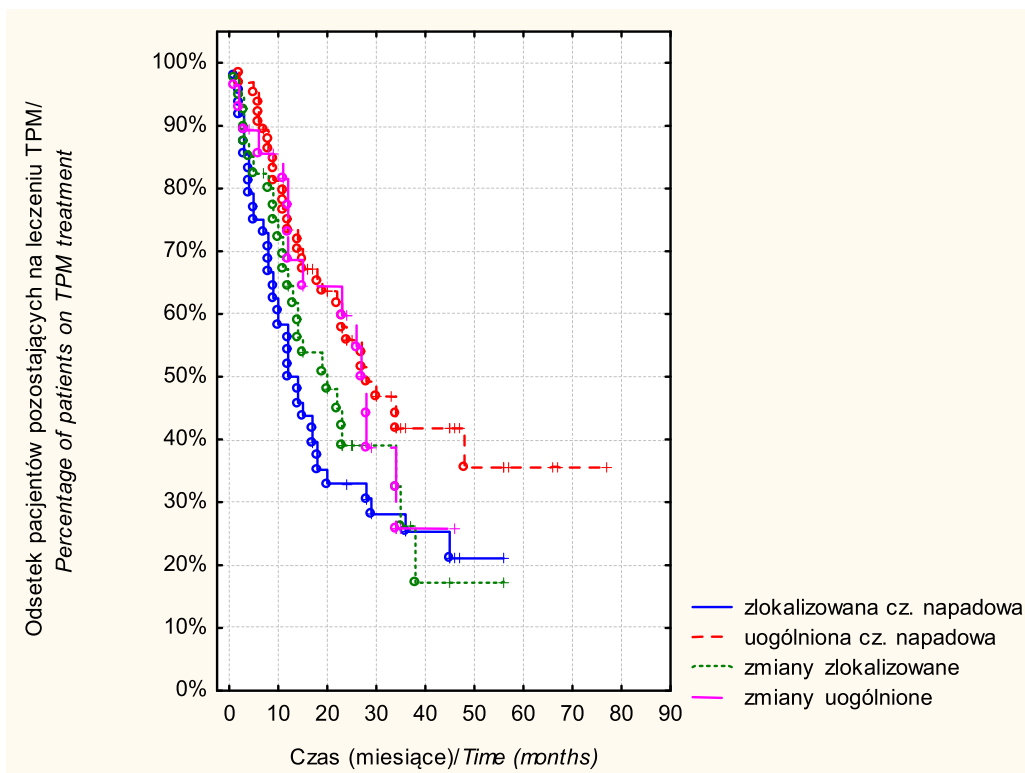


Rycina 7. Czas leczenia TPM

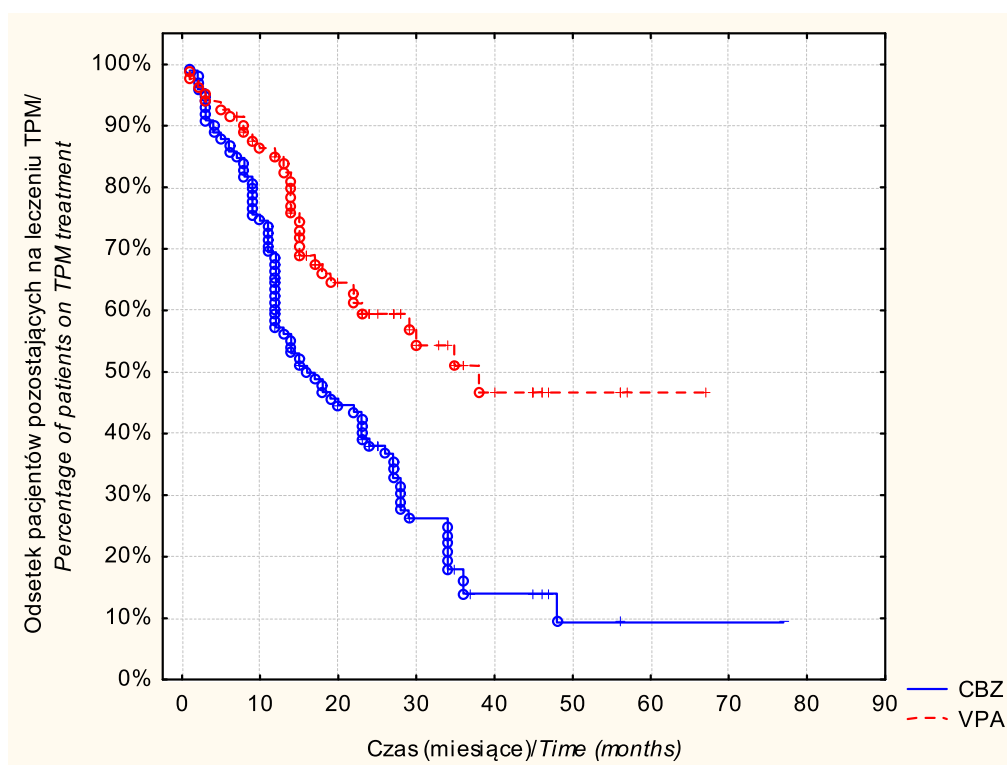
Figure 7. Retention rates of TPM



Rycina 8. Czas leczenia TPM w zależności od rodzaju napadów
 Figure 8. Retention rates of TPM according to the type of seizures



Rycina 9. Czas leczenia TPM w zależności od rodzaju zmian w zapisie EEG
 Figure 9. Retention rates of TPM according to the types of EEG changes



Rycina 10. Czas leczenia TPM w zależności od leku, do którego został dodany
 Figure 10. Retention rates of TPM according to treatment to which it was added

Tabela 17. Średni czas leczenia TPM w zależności od wieku pacjentów
 Table 17. Mean time of treatment according to the age of patients

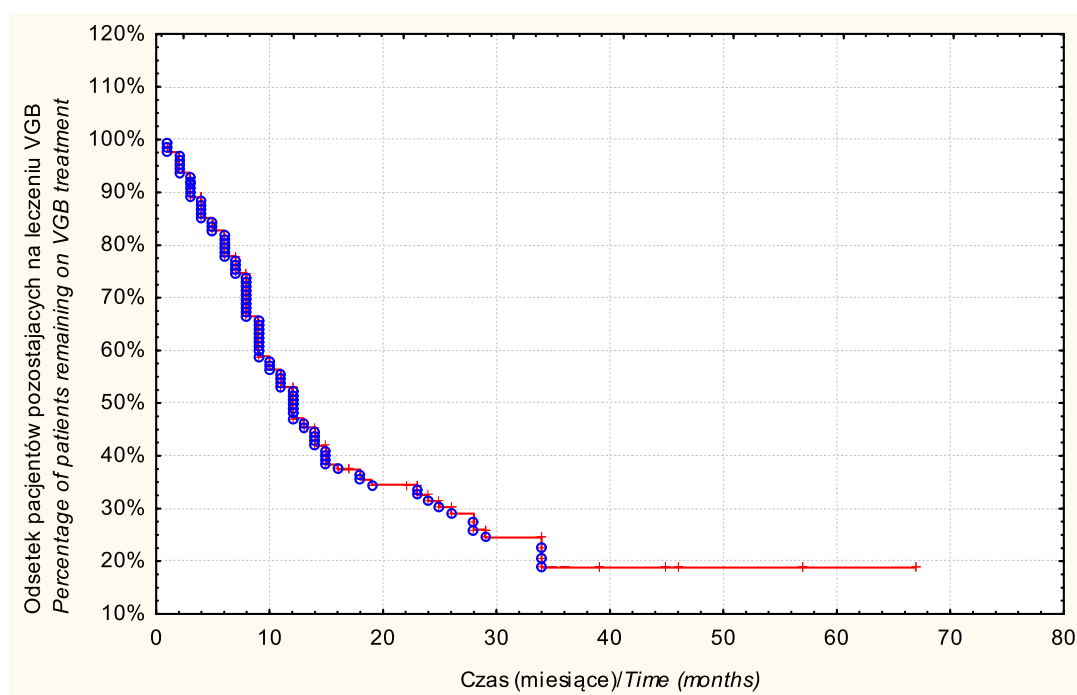
Wiek (lat) / Age (years)	Średni czas leczenia (miesiące) Mean time of treatment (months)
3 - 6	20,1
7 - 10	21,3
11 - 13	19,8
14 - 17	21,8

Tabela 18. Średni czas leczenia TPM w zależności od czasu trwania padaczki
 Table 18. Mean time of treatment according to the age of patients

Czas trwania padaczki (miesiące) Duration of epilepsy (months)	Średni czas leczenia (miesiące) Mean time of treatment (months)
<12	21,5
>12	21,6

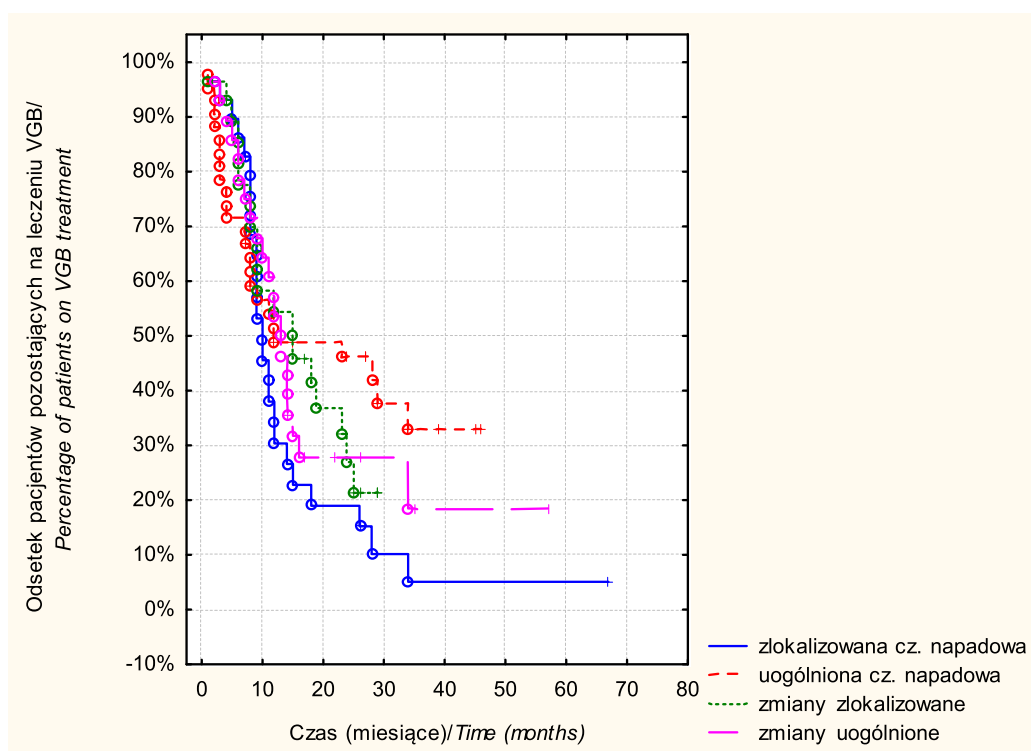
Wigabatryna

W grupie pacjentów leczonych VGB odsetek przyjmujących ją chorych wynosił: po roku – 48%, po 2 latach – 30%, a po 3 latach – 20% (rycina 11). Średnio terapia VGB trwała 14,3 miesiąca. Analiza czynników wpływających na czas leczenia VGB wykazała istotny statystycznie wpływ występowania napadów częściowych oraz zlokalizowanej czynności napadowej których obecność znamienne wydłużała czas leczenie (rycina 12), z poziomem ufności $p < 0,005$. Nie stwierdzono natomiast zależności między czasem leczenia VGB a rodzajem zmian w badaniu EEG i badaniach neuroobrazowych, stanem klinicznym pacjentów ani czasem trwania padaczki (tabele 19 i 20). Uogólniony test Gehana wykazał istotny statystycznie pozytywny wpływ stosowania CBZ na długość terapii VGB (rycina 13). Odsetek pacjentów wolnych od napadów po 6 miesiącach leczenia wynosił 22,9 a po 24 miesiącach 15,2%.

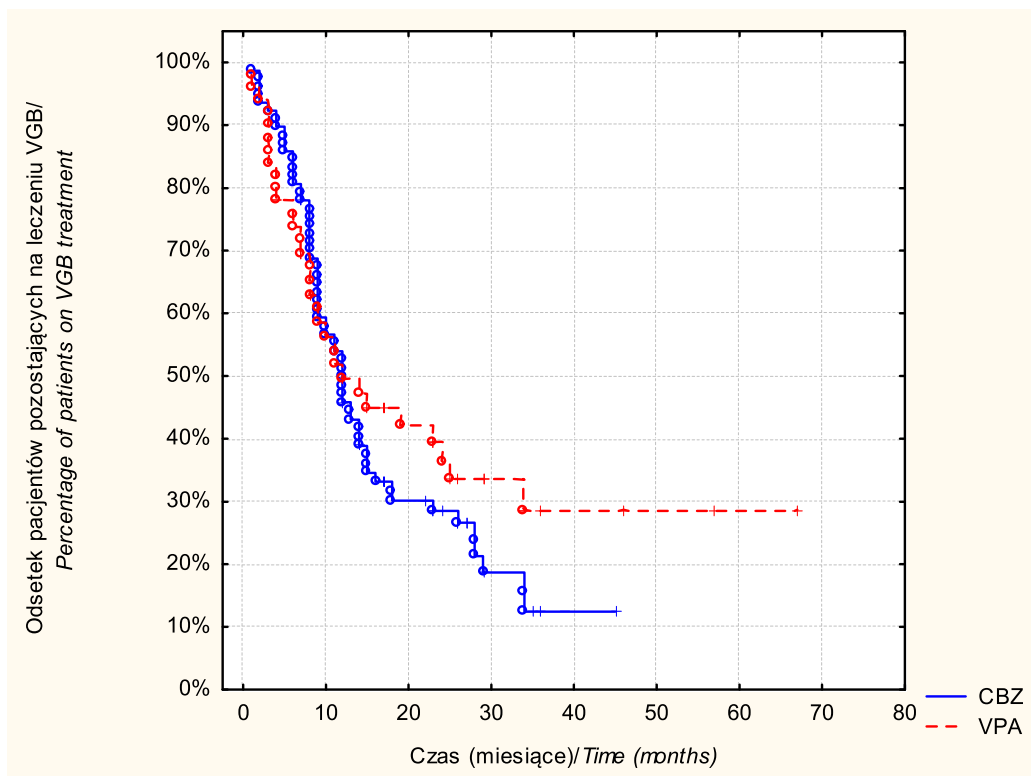


Rycina 11. Czas leczenia VGB

Figure 11. Retention rates of VGB



Rycina 12. Czas leczenia VGB w zależności od zmian w zapisie EEG
 Figure 12. Retention rates of VGB according to the type of EEG changes



Rycina 13. Czas leczenia VGB w zależności od leku, do którego została dodana
 Figure 13. Retention rates of VGB according to treatment it was added

Tabela 19. Średni czas leczenia VGB w zależności od wieku pacjentów
 Table 19. Mean time of treatment according to the age of patients

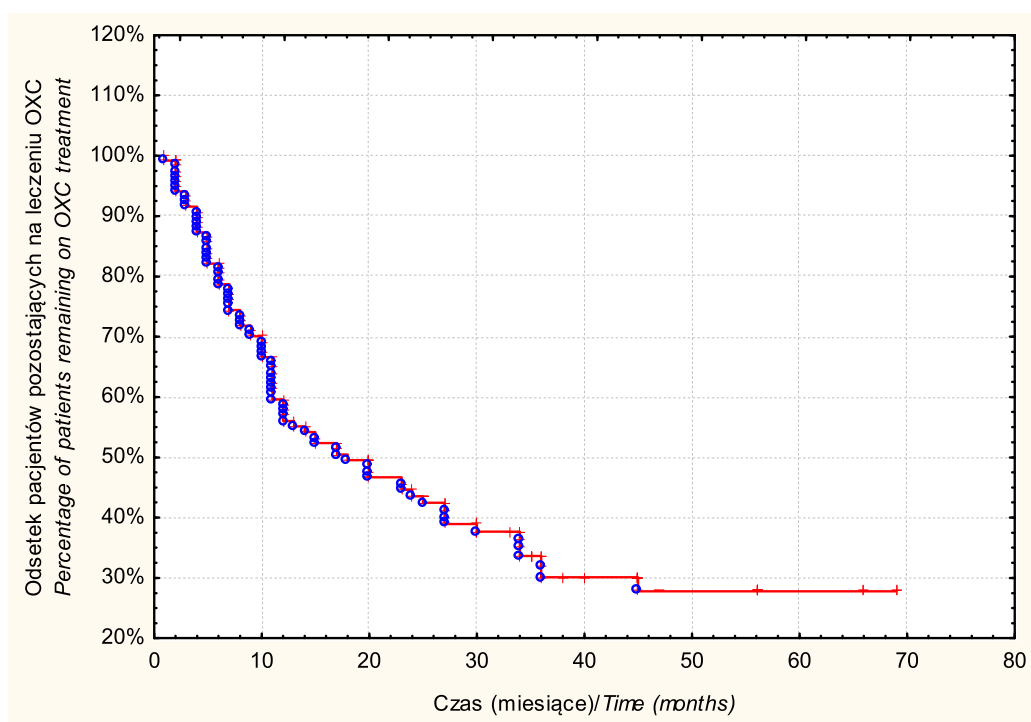
Wiek (lat) / Age (years)	Średni czas leczenia (miesiące) Mean time of treatment (months)
3 - 6	16,2
7 - 10	14,1.
11 - 13	15,0.
14 - 17	14,0

Tabela 20. Średni czas leczenia VGB w zależności od czasu trwania padaczki
 Table 20. Mean time of treatment according to the age of patients

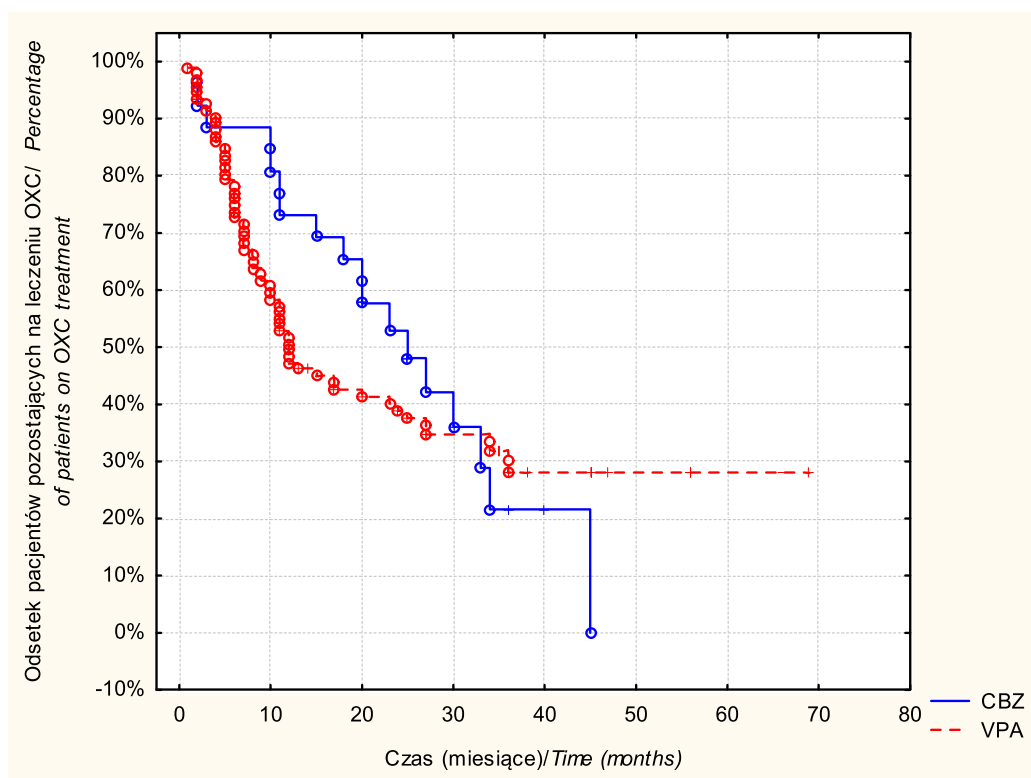
Czas trwania padaczki (miesiące) Duration of epilepsy (months)	Średni czas leczenia (miesiące) Mean time of treatment (months)
<12	14,3
>12	14,4

Okскарbazepina

W grupie pacjentów leczonych OXC odsetek przyjmujących ją chorych wynosił: po roku – 56%, po 2 latach – 45%, a po 3 latach – 30% (rycina 14). Szacunkowy odsetek chorych pozostających na tym leczeniu po 5 latach terapii to 28%. Średnio leczenie OXC trwało 18,3 miesiąca. Analiza czynników wpływających na okres leczenia OXC dowiodła istotnie statystycznego wpływu występowania napadów częściowych których obecność znamienne wydłużała czas leczenia, na poziomie ufności $p < 0,005$. Uogólniony test Gehana wykazał istotny statystycznie negatywny wpływ stosowania VPA na długość terapii OXC (rycina 15). Nie stwierdzono istotnego wpływu stosowania CBZ na czas leczenia OXC ani zależności między czasem leczenia OXC a rodzajem zmian w badaniu EEG i badaniach neuroobrazowych, stanem klinicznym pacjentów oraz czasem trwania padaczki (tabele 21 i 22). Odsetek pacjentów wolnych od napadów po 6 miesiącach leczenia wynosił 18,9% a po 24 miesiącach 16,0%.



Rycina 14. Czas leczenia OXC
 Figure 14. Retention rates of OXC



Rycina 15. Czas leczenia OXC w zależności od leku, do którego została dodana
 Figure 15. Retention rates of OXC according to treatment to which it was added

Tabela 21. Średni czas leczenia OXC w zależności od wieku pacjentów
 Table 21. Mean time of treatment according to the age of patients

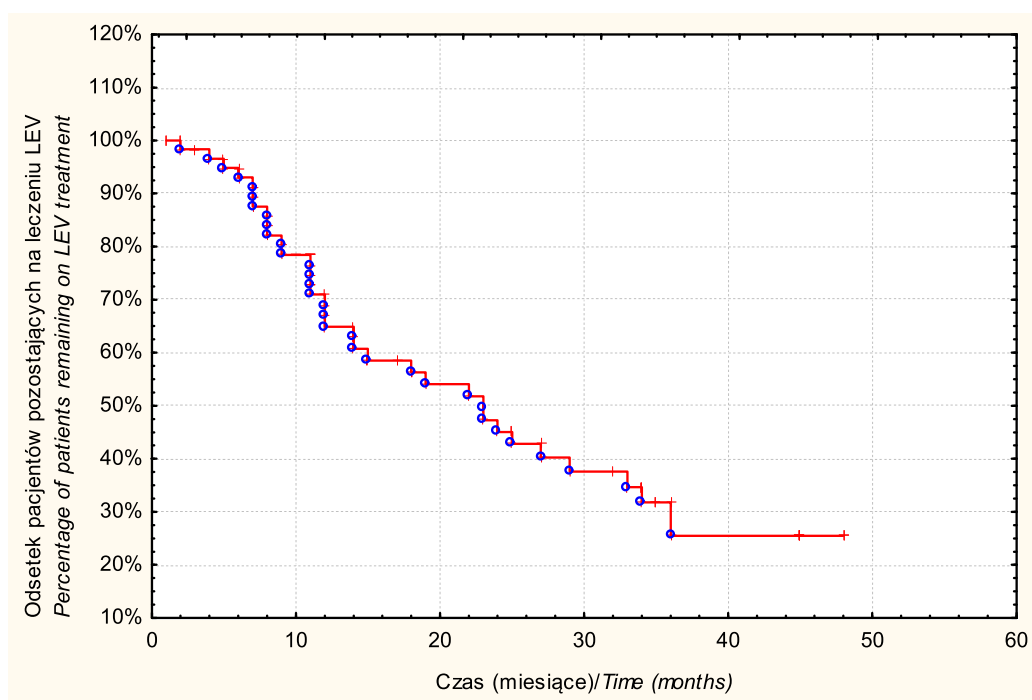
Wiek (lat) / Age (years)	Średni czas leczenia (miesiące) Mean time of treatment (months)
3 - 6	17,5
7 - 10	18,4
11 - 13	19,1
14 - 17	18,3

Tabela 22. Średni czas leczenia OXC w zależności od czasu trwania padaczki
 Table 22. Mean time of treatment according to the age of patients

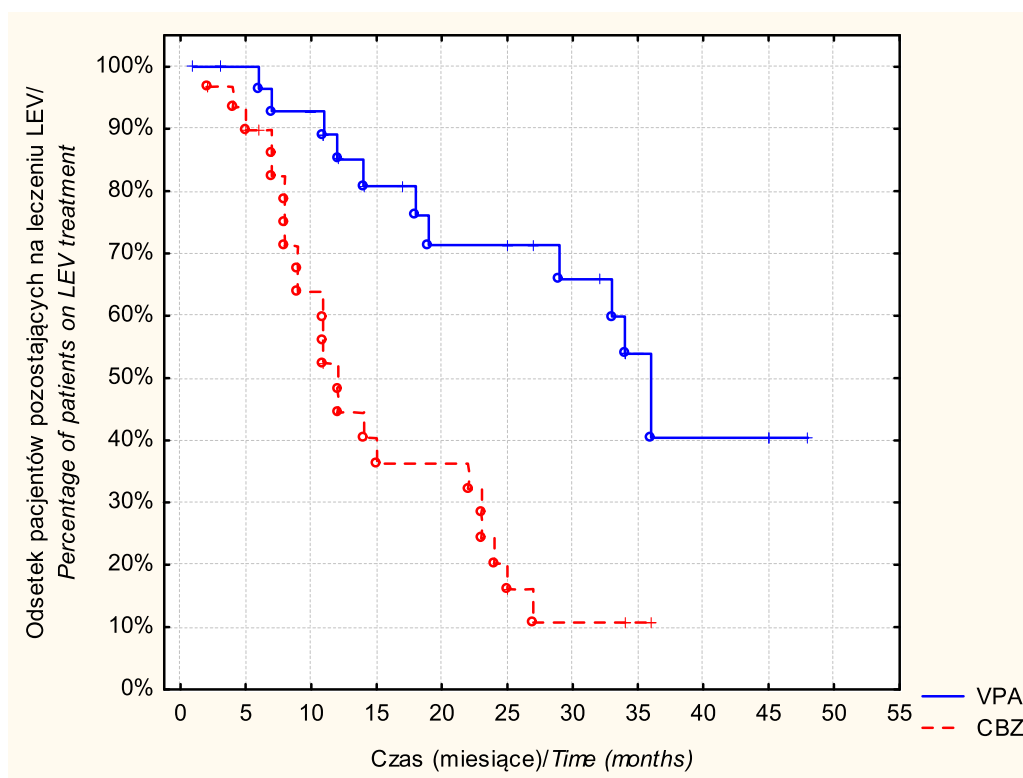
Czas trwania padaczki (miesiące) Duration of epilepsy (months)	Średni czas leczenia (miesiące) Mean time of treatment (months)
<12	18,6
>12	18,2

Lewetyracetam

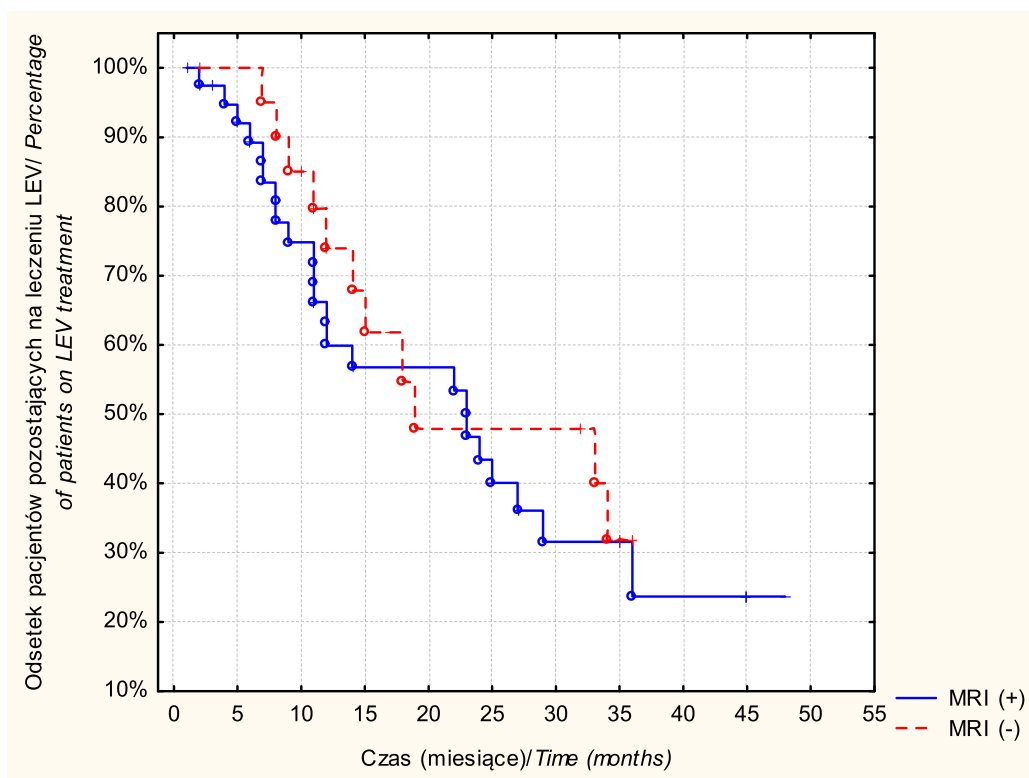
W grupie pacjentów leczonych LEV odsetek przyjmujących ją chorych wynosił: po roku – 69%, po 2 latach – 48%, po 3 latach – 25% (rycina 16). Średnio leczenie LEV trwało 19,3 miesiąca. Analiza czynników wpływających na okres terapii LEV nie wykazała istotnego statystycznie wpływu rodzaju napadów padaczkowych na długość leczenia LEV ($p = 0,71$). Stwierdzono istotnie statystycznie dłuższy czas leczenia LEV w przypadku, gdy został on dodany do VPA niż wtedy, gdy go dodano do CBZ ($p < 0,005$) (rycina 17). Nie stwierdzono natomiast zależności między czasem terapii LEV a rodzajem zmian w badaniach neuroobrazowych (rycina 18), stanem klinicznym pacjentów, czasem trwania padaczki czy rodzajem napadów (rycina 19). Nie wykazano również zależności między długością leczenia LEV a wiekiem dzieci i czasem trwania padaczki (tabele 23 i 24). Odsetek pacjentów wolnych od napadów po 6 miesiącach leczenia wynosił 23,1% a po 24 miesiącach 18,6%.



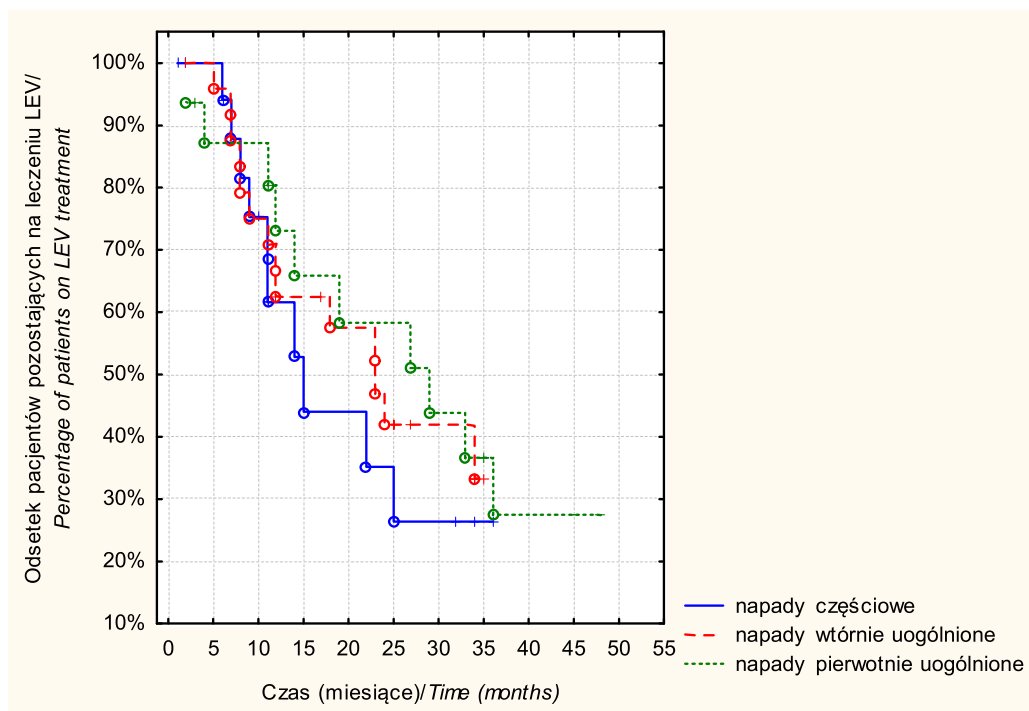
Rycina 16. Czas leczenia LEV
Figure 16. Retention rates of LEV



Rycina 17. Czas leczenia LEV w zależności od leku, do którego został dodany
Figure 17. Retention rate of LEV according to treatment to which it was added



Rycina 18. Czas leczenia LEV w zależności od zmian uwidocznionych w badaniu MRI
 Figure 18. Retention rates of LEV according to MRI changes



Rycina 19. Czas leczenia LEV w zależności od rodzaju napadów
 Figure 19. Retention rates of LEV according to the type of seizures

Tabela 23. Średni czas leczenia LEV w zależności od wieku pacjentów
 Table 23. Mean time of treatment according to the age of patients

Wiek (lat) / Age (years)	Średni czas leczenia (miesiące) Mean time of treatment (months)
3 - 6	18,9
7 - 10	19,5
11 - 13	19,1
14 - 17	19,4

Tabela 24. Średni czas leczenia LEV w zależności od czasu trwania padaczki
 Table 24. Mean time of treatment according to the age of patients

Czas trwania padaczki (miesiące) Duration of epilepsy (months)	Średni czas leczenia (miesiące) Mean time of treatment (months)
<12	19,5
>12	19,2

4.1.2. Ocena porównawcza nowych leków przeciwpadaczkowych

W tabeli 25 przedstawiono średnią dawkę (mg/kg m.c./dobę) i średni czas leczenia (miesiące) wszystkich ocenianych LPP. Porównania dokonano dla grup pacjentów, którzy przegrali leczenie, oraz tych, u których leczenie jest kontynuowane. Należy zwrócić uwagę na dawki LTG; w grupie kontynuującej leczenie dawka jest znacznie mniejsza, co wynika z większej skuteczności terapii skojarzonej LTG z VPA, w której – jak wiadomo – ze względu na inhibicyjny charakter interakcji VPA z LTG, dostosowana dawka LTG musi być mniejsza.

U większości pacjentów w badanych grupach przerwano leczenie z powodu braku jego skuteczności, w mniejszym stopniu przyczyną było występowanie objawów niepożądanych. Przyczyny przerwania leczenia i średni czas leczenia u pacjentów, którzy je przegrali, analizowany po 3 latach terapii, przedstawiono w tabeli 26. U pacjentów, których zakwalifikowano przyczynę odstawienia leczenia jako inne w całej grupie 31 pacjentów (4,5%) było to odstawienie leczenia z powodu uwolnienia od napadów.

Tabela 25. Średnia dawka (mg/kg m.c./dobę) LTG, TPM, VGB, OXC i LEV oraz średni czas leczenia (miesiące) u wszystkich pacjentów, tych którzy przegrali leczenie, i tych którzy je kontynuowali

Table 25. Mean dose (mg per kg per day) of LTG, TPM, VB, OXC and LEV and mean duration of treatment (months) for all patients, patients who discontinued the drug, and for those who continued the treatment

Lek <i>Drugs</i>	Pacjenci <i>Patients</i>	Średni czas leczenia (miesiące) <i>Mean duration of treatment (months)</i>	Średnia dawka (mg/kg m.c./dobę) <i>Mean dose (mg per kg per day)</i>
LTG	Wszyscy pacjenci <i>All patients</i>	20,5	6,1
	Przerwano leczenie <i>Patients who discontinued treatment</i>	18,5	8,4
	Leczenie jest kontynuowane <i>Patients who continue treatmen</i>	30,1	3,2
TPM	Wszyscy pacjenci <i>All patients</i>	21,2	5,3
	Przerwano leczenie <i>Patients who discontinued treatment</i>	13,1	4,4
	Leczenie jest kontynuowane <i>Patients who continue treatmen</i>	29,6	5,8
VGB	Wszyscy pacjenci <i>All patients</i>	15,1	72
	Przerwano leczenie <i>Patients who discontinued treatment</i>	14,6	76
	Leczenie jest kontynuowane <i>Patients who continue treatmen</i>	17,2	70
OXC	Wszyscy pacjenci <i>All patients</i>	19,3	28
	Przerwano leczenie <i>Patients who discontinued treatment</i>	7,4	31
	Leczenie jest kontynuowane <i>Patients who continue treatmen</i>	33,8	26
LEV	Wszyscy pacjenci <i>All patients</i>	19,8	34
	Przerwano leczenie <i>Patients who discontinued treatment</i>	6,8	31
	Leczenie jest kontynuowane <i>Patients who continue treatmen</i>	27,6	37

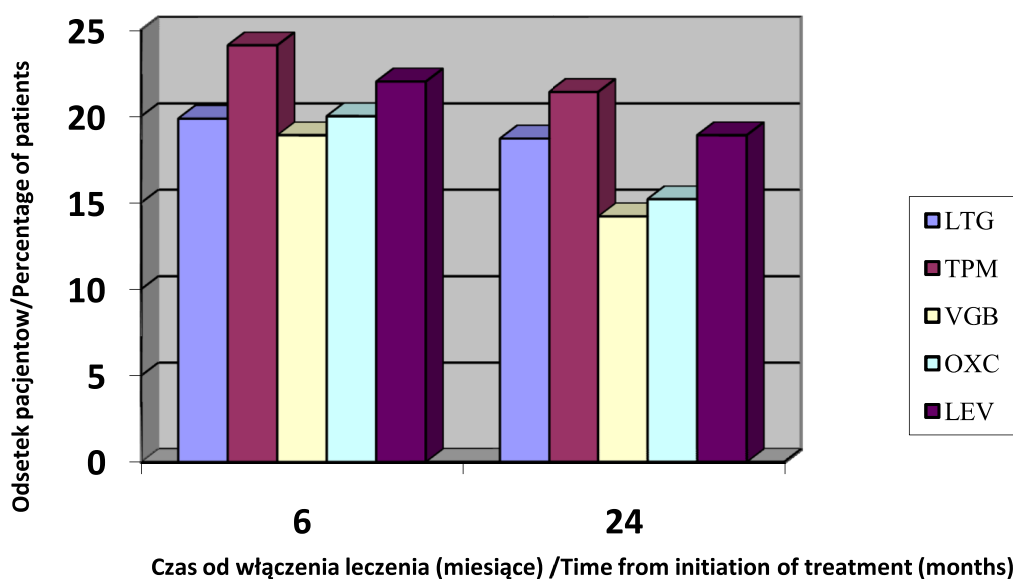
Tabela 26. Przyczyny przerwania leczenia i średni czas leczenia (miesiące) u pacjentów, którzy je przegrali

Table 26. Reason of discontinuation of treatment and mean duration (months) in patients who discontinued the drug

Lek Drug	Liczba pacjentów, u których przzerwano leczenie Number of patients who discontinued treatment	Przyczyny przerwania leczenia Reason for discontinuation								
		Brak skuteczności Lack of efficacy			Objawy niepożądane Adverse effects			Inne / Others		
		n	%	t*	n	%	t*	n	%	t*
LTG	140	119	62,9	17,3	16	8,5	1,1	5	2,6	27,2
TPM	123	98	54,1	12,7	22	15,1	8,2	3	1,7	22,5
VGB	105	98	76,5	14,1	2	1,5	2,8	5	3,9	29,1
OXC	86	65	71,6	7,2	9	7,5	1,8	12	10	28,2
LEV	45	36	59,0	6,7	3	4,9	4,2	6	9,8	32

* Czas leczenia (miesiące) / Duration (months)

Dodatkowo analizowanym elementem było uwolnienie od napadów analizowane w badanej grupie w okresie 6 i 24 miesięcy po włączeniu terapii analizowanymi lekami. Wyniki przedstawiono na rycinie 20.



Rycina 19. Odsetek pacjentów wolnych od napadów w badanej grupie po 6 i 24 miesiącach leczenia

Figure 19. Percentage of seizure-free patients in investigated group after 6 and 12 months of treatment

Największy spadek skuteczności, ocenianej jako odsetek pacjentów całkowicie uwolnionych od napadów, odnotowano w przypadku stosowania VGB, a najstabilniejsze działanie w tym interwale czasowym wykazywała LTG.

4.2. Objawy niepożądane nowych leków przeciwpadaczkowych w grupie badanej

Objawy niepożądane obserwowano u 38 pacjentów leczonych LTG (20,1%), a u 16 (8,5%) chorych były one przyczyną odstawienia leku. Polegały na wystąpieniu wysypki typu *rash* u 12 pacjentów; w 2 przypadkach intensywność wysypki wymagała hospitalizacji ze względu na podejrzenie zespołu Stevensa-Johnsona. Dodatkowo występowały objawy dotyczące OUN – senność, bóle głowy, zmęczenie. U jednego pacjenta obserwowano limfadenopatię, której przyczyny nie udało się ustalić, a ponieważ wystąpiła w ścisłym związku z włączeniem do leczenia LTG, zakwalifikowano ten objaw jako niepożądany, co potwierdził fakt, że po odstawieniu LTG objawy uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych ustąpiły. Wystąpienie objawów niepożądanych ściśle korelowało z wiekiem chorych, pojawiało się częściej w grupie osób młodszych oraz w grupie pacjentów leczonych preparatami VPA. W tabeli 27 przedstawiono częstość występowania wysypki w zależności od leku towarzyszącego w terapii.

Tabela 27. Odsetek pacjentów u których wystąpiła wysypka w czasie leczenia LTG w zależności od leczenia towarzyszącego

Table 27. Percentage of patients with rash during LTG treatment according to associated treatment

Terapia AED <i>AED therapy</i>	Liczba pacjentów <i>Total number of patients</i>	Wysypka – wszystkie (%) <i>All rash (%)</i>	Wysypka skutkująca odstawieniem leczenia (%) <i>Rash leading to discontinuation (%)</i>
LTG + CBZ	92	6,50%	3,20%
LTG + VPA	97	*19,50%*	*9,20%*

* istotne statystycznie ($p < 0,05$) / *significant difference ($p < 0.05$)*

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły objawy niepożądane związane z działaniem TPM, wynosił 26,5% (48 chorych) Działania te dotyczyły głównie OUN i były to: senność, trudności w koncentracji oraz zachowania agresywne, lecz znacznie większe znaczenie kliniczne miały objawy związane z utratą łaknienia i jej następstwami, takimi jak spadek wagi oraz bóle brzucha, aż do objawów anoreksji. Interesująco przedstawia się fakt występowania w tej grupie pacjentów objawów dotyczących zaburzeń funkcji poznawczych, których największe nasilenie obserwowano nie na początku, ale także nawet 3-6 miesięcy po włączeniu leczenia. Odsetek pacjentów i rodzaj objawów niepożądanych przedstawiono w tabeli 28. Objawy niepożądane były przyczyną odstawienia leku u 22 pacjentów (15,1%) i – co interesujące – nie zawsze na początku leczenia, ale głównie między 6. a 18. miesiącem terapii, kiedy to, mimo często

zadowalającej skuteczności TPM, objawy anorektyczne lub dotyczące upośledzenia funkcji poznawczych nie pozwalały kontynuować leczenia. Wykazano dodatnią korelację między występowaniem objawów niepożądanych a wiekiem chorych oraz między występowaniem objawów niepożądanych a stosowaniem CBZ w terapii.

Tabela 28. Objawy niepożądane w trakcie terapii TPM
Table 28. Side effects during TPM therapy

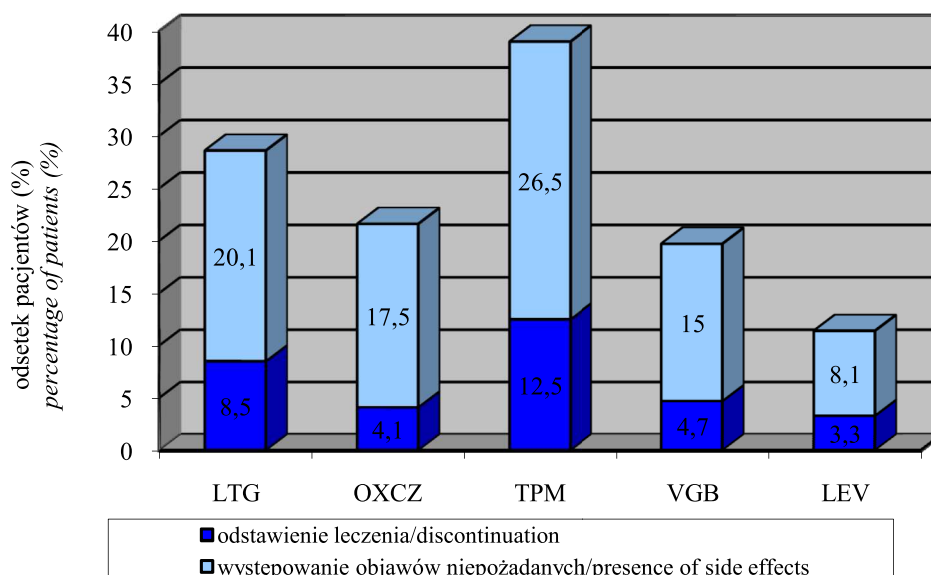
Objawy niepożądane <i>Side effects</i>	Odsetek pacjentów <i>Percentage of patients (%)</i>
Objawy związane z OUN <i>CNS effects</i>	
Senność / <i>Somnolence</i>	8
Zmęczenie / <i>Tiredness</i>	6
Spowolnienie psychoruchowe <i>Psychomotor slowing</i>	9
Zaburzenia funkcji poznawczych <i>Cognitive impairment</i>	8
Zaburzenia koncentracji <i>Concentration deficits</i>	3,5
Zaburzenia zachowania <i>Behavioural changes</i>	3
Objawy związane z łaknieniem <i>Side effect associated with eating</i>	
Spadek wagi / <i>Weight loss</i>	18
Anoreksja / <i>Anorexia</i>	14
Utrata apetytu / <i>Loss of appetite</i>	11
Nudności/wymioty / <i>Nausea/vomiting</i>	8
Bóle brzucha / <i>Stomachache</i>	7

W przypadku leczenia VGB u 2 pacjentów (1,5%) z badanej grupy terapię przerwano z powodu występowania objawów niepożądanych; były to głównie objawy agresji i zaburzeń psychotycznych. Objawy niepożądane, obserwowane w grupie badanych pacjentów, w większości przypadków sprowadzały się do senności i zmęczenia, a ich charakter był przemijający (wystąpiły u 18 chorych; 15%). Ze względu na prezentowane doniesienia dotyczące zaburzeń pola widzenia, związanych z terapią VGB, a będących skutkiem zmian w siatkówce wynikających z toksycznego działania GABA [154], u 61 pacjentów, średnio po około 12 miesiącach, leczenia wykonano badanie okulistyczne. Jak wiadomo, możliwości badania pola widzenia w grupie dzieci młodszych i niewspółpracujących z badającym są w znacznej mierze ograniczone. U 6 chorych wykazano ograniczenie pola widzenia o ok. 30%. Jednakże brak badań początkowych, przed włączeniem VGB, nie pozwala wyciągnąć wiążących wniosków, wskazuje tylko na konieczność monitorowania pola widzenia u wszystkich chorych przed oraz w trakcie terapii lekami powodującymi wzrost stężenia GABA.

W grupie pacjentów leczonych OXC ze względu na pojawienie się wysypki typu *rash* leczenie przerwano u 9 (7,5%) osób. Odsetek chorych, u których wystąpiły przejściowe objawy dotyczące OUN (senność, zmęczenie, zawroty głowy), które jednakże nie wymagały interwencji, wynosił 17,5% (21 chorych). W badanej grupie nie obserwowano zaburzeń elektrolitowych, głównie hyponatremii chociaż u większości pacjentów stężenia sodu we krwi utrzymywały się w dolnym zakresie normy – średnia ok. 139 meq/l (normy laboratorium 138 – 145 meq/l).

W grupie pacjentów leczonych LEV z powodu objawów niepożądanych terapię przerwano u 3 chorych (3,3%). Przyczyną było wystąpienie objawów zaburzeń zachowania o typie auto- i alloagresji. U 5 pacjentów (8,1%) obserwowano przemijające objawy dotyczące OUN – senność i zmęczenie.

Na rycinie 21 przedstawiono objawy niepożądane w trakcie terapii nowymi LPP.



Rycina 21. Objawy niepożądane w trakcie terapii lekami badanymi oraz objawy skutkujące przerwaniem leczenia

Figure 21. Side effects of investigated AED and those resulting in cessation of treatment

4.2.1. Czynniki warunkujące występowanie objawów niepożądanych w grupie badanej

W analizie brano pod uwagę zarówno rodzaj leków, do których dołączono nowy LPP, płeć i wiek chorych oraz etiologię napadów, jak i współistnienie upośledzenia rozwoju umysłowego i/lub ruchowego.

Tabela 29. Czynniki warunkujące wystąpienie objawów niepożądanych w badanych grupach wyrażone współczynnikiem korelacji

Table 29. Factors influencing side effects occurrence in investigated groups showed with correlation index

Lek Drug	VPA	CBZ	♀	♂	Wiek < 6 lat Age < 6 years	Wiek > 6 lat Age > 6 years
LTG	*0,532	0,081	0,125	0,151	*-0,424	0,021
TPM	0,097	*0,511	0,081	0,179	0,281	*0,721
VGB	0,183	0,198	0,171	0,185	0,073	0,164
OXC	0,237	0,327	0,211	0,061	0,041	*0,321
LEV	0,163	0,121	0,188	*0,422	0,131	*0,59

*korelacje istotne statystycznie ($p < 0,05$) jednostronnie / significant correlation ($p < 0,05$) one-sided

Tabela 30. Czynniki warunkujące wystąpienie objawów niepożądanych w badanych grupach wyrażone współczynnikiem korelacji

Table 30. Factors influencing side effects occurrence in investigated groups showed with correlation index

Lek Drug	Padaczka objawowa Symptomatic epilepsy	Upośledzenie umysłowe Mental retardation	Opóźnienie rozwoju ruchowego Motor impairment
LTG	0,198	0,087	0,158
TPM	*0,554	*0,773	*0,608
VGB	*0,621	0,176	0,222
OXC	0,221	0,042	0,121
LEV	*0,538	*0,649	*0,532

*korelacje istotne statystycznie ($p < 0,05$) jednostronnie / significant correlation ($p < 0,05$) one-sided

Jak przedstawiono w tabelach 29 i 30, w przypadku stosowania LTG czynnikami predysponującymi do wystąpienia objawów niepożądanych było stosowanie VPA w terapii oraz młodszy wiek chorych. W przypadku stosowania TPM do występowania objawów niepożądanych predysponowały: stosowanie CBZ w terapii, objawowy charakter napadów, współistnienie upośledzenia umysłowego, opóźnienie rozwoju ruchowego i wiek pacjentów > 6 lat. W grupie leczonej VGB do występowania objawów niepożądanych predysponował objawowy charakter napadów. Starszy wiek chorych w grupie leczonej OXC korelował z częstszym występowaniem objawów niepożądanych. W grupie leczonej LEV na częstsze występowanie objawów niepożądanych wpływały: płeć męska, starszy wiek chorych, objawowy charakter napadów oraz współistnienie upośledzenia umysłowego i opóźnienia rozwoju ruchowego.

4.3. Analiza i zastosowanie kwestionariusza do badania jakości życia u dzieci chorych na padaczkę

W opracowaniu kwestionariusza brano pod uwagę zarówno komentarze rodziców, jak i personelu medycznego dotyczące sformułowanych pytań. Uznano, że pytania w kwestionariuszu muszą być możliwie nieskomplikowane, a sam kwestionariusz możliwie szybki i łatwy do wypełnienia. Konieczne było sprawdzenie, czy kwestionariusz jest wrażliwy na zmiany. Każdy rodzic wypełniający kwestionariusz został dokładnie poinformowany o sposobie wypełniania go.

4.3.1. Ocena rzetelności oraz ocena czynnikowa zastosowanego kwestionariusza

Test został opracowany i po raz pierwszy zastosowany w 1999 roku. Po uzyskaniu danych od 297 rodziców dzieci z padaczką z badanej grupy przeprowadzono analizę czynnikową, uzyskując dla całego testu współczynnik zgodności wewnętrznej α -Cronbacha równy 0,91. W wyniku zastosowania analizy czynnikowej wyodrębniono cztery podstawowe grupy czynników. Wszystkie je przedstawiono w tabeli 30. Badana grupa była oceniana na początku oraz po 6 i 24 miesiącach od włączenia do leczenia nowego leku przeciwpadaczkowego.

Tabela 31. Czynniki analizowane w zastosowanym kwestionariuszu z podaniem przykładowych pytań

Table 31. Factors analyzed in used questionnaire with questions examples

Numer grupy <i>Group number</i>	Czynniki <i>Factors</i>	Nr pytań <i>Number of questions</i>	Przykładowe pytania <i>Questions samples</i>
I	Medyczny – związany z występowaniem napadów <i>Medical- associated with presence of seizures</i>	1-10	1. Dziecko ma więcej napadów niż zwykle 2. Z łatwością prowadzę rejestr napadów dziecka
II	Medyczny – związany z przyjmowaniem leków <i>Medical associated with treatment</i>	11-20	13. Leki dają pełną kontrolę napadów 14. Dziecko uzależnia się od leków
III	Społeczny <i>Social</i>	21-30	21. Obawiam się, że inni ludzie nie będą wiedzieli jak pomóc w trakcie napadu 24. Dziecko jest akceptowane przez otoczenie
IV	Psychologiczny <i>Psychological</i>	31-40	37. Inne dzieci chętnie bawią się z moim dzieckiem 38. Dziecko jest spowolniałe

Współczynniki α -Cronbacha dla poszczególnych czynników wynoszą:

1. Czynn timer medyczny związany z występowaniem napadów, (okoliczności napadów, częstość, ciężkość) – wsp. α -Cronbacha = 0,95.
2. Czynn timer medyczny związany ze stosowanym leczeniem (objawy niepożądane LPP, hospitalizacje) – wsp. α -Cronbacha = 0,92.
3. Czynn timer społeczny (stygmatyzacja, dynamika rodziny, restrykcje) – wsp. α -Cronbacha = 0,81.
4. Czynn timer psychologiczny (deficyty poznawcze, depresja, lęk, zaburzenia zachowania) – wsp. α -Cronbacha = 0,85.

Teoretyczną trafność kwestionariusza sprawdzono za pomocą badania wewnętrznej struktury testu – każdy czynnik wykazuje dodatnią korelację zarówno z wynikiem ogólnym skali, jak z pozostałymi czynnikami (tabela 32).

Tabela 32. Interkorelacje poszczególnych czynników i skali ogólnej (ρ -Spearman)

Table 32. Spearman's correlation matrix of isolated factors and the overall score

	I. Czynn timer medyczny <i>I. Medical factor</i>	II. Czynn timer medyczny <i>II. Medical factor</i>	III. Czynn timer społeczny <i>III. Social factor</i>	IV. Czynn timer psychologiczny <i>IV. Psychological factor</i>
I				
II	*0,451			
III	*0,672	*0,724		
IV	0,217	*0,779	0,221	
Wynik ogólny <i>General score</i>	*0,774	*0,624	*0,653	*0,596

*korelacje istotne statystycznie ($p < 0,005$) jednostronnie / *significant correlation ($p < 0.005$) one-sided*

Charakterystyka socjodemograficzna oraz kliniczna pacjentów i ich rodzin biorących udział w badaniach nad jakością życia jest przedstawiona w tabelach 33 i 34.

Tabela 33. Socjodemograficzna charakterystyka pacjentów i ich rodzin
 Table 33. Sociodemographic characteristics of patients and family

	n	%
Edukacja – dziecko / Education – child		
Przedszkole / <i>Kindergarten</i>	98	32,9
Szkoła podstawowa / <i>Primary school</i>	123	41,4
Szkoła specjalna / <i>Special school</i>	32	10,8
Gimnazjum / <i>High school</i>	37	12,5
Nie uczęszcza / <i>Not attending</i>	7	2,4
Udzielający odpowiedzi na pytania kwestionariusza Person answering the questionnaire		
Matka / <i>Mother</i>	269	90,6
Ojciec / <i>Father</i>	28	9,4
Stan rodziny / Family status		
Pełna / <i>Full</i>	203	68,4
W separacji/rozwiedzeni <i>Separated/Divorced</i>	61	20,5
Samotna matka / <i>Single mother</i>	33	11,1
Wykształcenie – matka / Education – mother		
Podstawowe / <i>Primary</i>	47	15,8
Średnie / <i>Middle</i>	151	50,8
Wyższe / <i>High</i>	99	33,4
Warunki bytowe / Life conditions		
Złe / <i>Bad</i>	43	14,5
Dobre / <i>Good</i>	254	85,5

Nie znaleziono statystycznie istotnych różnic w rozkładzie danych socjodemograficznych a charakterystyką kliniczną pacjentów, oznacza to, że w każdej grupie o podobnej charakterystyce klinicznej występowały pacjenci reprezentujący każdą z możliwych grup socjodemograficznych.

Tabela 34. Charakterystyka demograficzna i kliniczna dzieci z padaczką biorących udział w badaniu jakości życia

Table 34. Demographic and clinical characteristics of children with epilepsy who underwent quality of life investigations

Liczba pacjentów / Number of patients	
Chłopcy / <i>Boys</i>	157
Dziewczęta / <i>Girls</i>	140
Wiek (średnia) (lata) <i>Age (mean) (years)</i>	3-14 (6,2)
Czas trwania padaczki (miesiące) <i>Duration of epilepsy (months)</i>	4-30 (8,2)
Etiologia padaczki / Etiology of epilepsy	
Objawowa / <i>Symptomatic</i>	131
Kryptogenna / <i>Cryptogenic</i>	105
Idiopatyczna / <i>Idiopathic</i>	57

Liczba pacjentów / <i>Number of patients</i>		
Rodzaj napadów / <i>Type of seizures</i>		
Częściowe <i>Partial seizures</i>	Częściowe proste <i>Simple partial</i>	15
	Częściowe złożone <i>Complex partial</i>	86
	Wtórnie uogólnione <i>Secondary generalized</i>	57
Pierwotnie uogólnione <i>Primary generalized</i>	Toniczno-kloniczne <i>Tonic clonic</i>	8
	Toniczne / <i>Tonic</i>	14
	Miokloniczne <i>Myoclonic</i>	26
	Nieświadomości <i>Absence</i>	35
Częstość występowania napadów / <i>Frequency of seizures</i>		
Codziennie / <i>Daily</i>		62
1-3 × w tygodniu / <i>1-3 times a week</i>		64
1-3 × w miesiącu / <i>1-3 times a month</i>		61
Sporadycznie / <i>Sporadically</i>		72
Bez napadów od > 1 roku / <i>Seizure free > 1 year</i>		38
Ciężkość przebiegu napadów / <i>Severity of seizures</i>		
Wolny od napadów od >1 roku <i>Free from seizures > 1 year</i>		38
Napady częściowe proste lub złożone trwające nie dłużej niż 2 min / <i>Simple or complex partial seizures lasting < 2 min</i>		72
Napady częściowe złożone, nieświadomości, miokloniczne, toniczne / <i>Complex partial seizures, absence or myoclonic seizures</i>		144
Napady pierwotnie i wtórnie uogólnione do toniczno-klonicznych, napady atoniczne / <i>Primary or secondary generalized tonic-clonic seizures</i>		65
Leki przeciwpadaczkowe / <i>Antiepileptic drugs</i>		
LTG+VPA		30
LTG+CBZ		30
TPM+VPA		30
TPM+CBZ		30
VGB+VPA		30
VGB+CBZ		30
OXC+VPA		30
OXC+CBZ		29
LEV+VPA		28
LEV+CBZ		30
Inne parametry / <i>Other parameters</i>		
Liczba hospitalizacji z powodu padaczki / <i>Number of hospitalizations because of seizures</i>		0-8 (0,9)
Obecność upośledzenia umysłowego / <i>Presence of mental retardation</i>		61 (20,5%)
Współistnienie zespołu ruchowego / <i>Presence of motor deficit</i>		39 (13%)

Tabela 35. Wyniki badania jakości życia w zależności od zmiennych socjodemograficznych
 Table 35. *Quality of life scores according to the sociodemographic variables*

Zmienne socjodemograficzne./ <i>Sociodemographic variables</i>	Czynniki / <i>Factors</i>				Ogólnie <i>General</i>
	M ¹	M ²	S ³	P ⁴	
<i>Edukacja – dziecko / Education – child</i>					
Przedszkole <i>Kindergarten</i> Nie uczęszcza <i>Not attending</i>	26,4	29,1	30,3	26,4	112,2
Szkoła podstawowa <i>Primary school</i>	27,9	28,3	31,2	27,3	114,7
Szkoła specjalna <i>Special school</i>	*23,6	27,1	*21,2	26,3	*98,2
Gimnazjum <i>High school</i>	27,1	27,9	29,9	28,1	113
<i>Udzielający odpowiedzi na pytania kwestionariusza Person answering the questionnaire</i>					
Matka / <i>Mother</i>	26,5	28,0	28,3	27,0	109,8
Ojciec / <i>Father</i>	26,0	28,2	27,8	27,3	110
<i>Stan rodziny / Family status</i>					
Pełna / <i>Full</i>	27,1	27,9	30,9	28,1	114
Samotna matka <i>Single mother</i>	26,0	28,2	*23,6	*24,8	*102,6
W separacji/ rozwódzeni <i>Separated/Divorced</i>	25,7	28,1	29,8	28,4	112
<i>Wykształcenie – matka / Education – mother</i>					
Podstawowe <i>Primary</i>	26,4	27,8	29,5	27,7	111,4
Średnie / <i>Middle</i>	26,1	28,1	29,0	28,3	111,5
Wyższe / <i>High</i>	26,3	28,3	*25,1	*24,9	*104,8
<i>Warunki bytowe/ Life conditions</i>					
Złe / <i>Bad</i>	26,2	27,9	27,8	27,2	109,1
Dobre / <i>Good</i>	26,3	28,3	28,4	26,9	109,9

¹ Medyczny I / *Medical I*; ² Medyczny II / *Medical II*; ³ Społeczny / *Social*; ⁴ Psychologiczny / *Psychological*

* istotnie statystycznie ($p < 0,05$) / *significant difference ($p < 0.05$)*

Jak wykazano w tabeli 35 zmienne socjodemograficzne które miały wpływ na wyniki kwestionariusza w grupie badanej to: uczęszczanie do szkoły specjalnej przez dziecko wpływało w sposób negatywny na wynik kwestionariusza w zakresie pierwszego czynnika medycznego oraz czynnika społecznego oraz wynik ogólny, matka samotnie wychowująca dziecko znamienne gorzej postrzegała swoje dziecko w zakresie czynnika społecznego i psychologicznego. Również rodzina, w której rodzice mieli wyższe wykształcenie znamienne gorzej oceniała dziecko w zakresie czynników społecznego i psychologicznego co przekładało się na wynik ogólny. Bez wpływu pozostawały warunki bytowe rodziny oraz to czy na pytania kwestionariusza odpowiadał ojciec czy matka dziecka.

Tabela 36. Korelacje między poszczególnymi zmiennymi a wynikami badania jakości życia
 Table 36. Correlation of the quality of life scores and selected variables

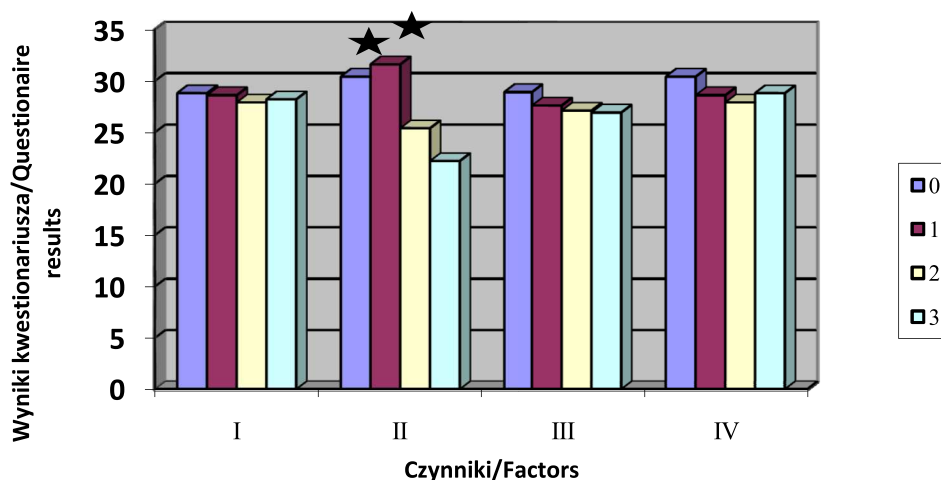
Zmienne <i>Variables</i>	Czynniki / <i>Factors</i>				Ogólnie <i>General</i>
	M ¹	M ²	S ³	P ⁴	
Wiek / <i>Age</i>	-0,092	-0,043	-0,121	-0,221	-0,145
Etiologia / <i>Etiology</i>	-0,267	-0,093	-0,167	-0,252	-0,138
Czas trwania padaczki <i>Duration of epilepsy</i>	*-0,875	*-0,675	*-0,576	-0,321	*-0,668
Częstość występowania napadów <i>Frequency of seizures</i>	*-0,832	*-0,876	*-0,543	*-0,459	*-0,892
Ciężkość przebiegu napadów <i>Severity of seizures</i>	-0,121	*-0,523	-0,221	-0,245	-0,286
Liczba hospitalizacji z powodu padaczki <i>Number of hospitalizations because of seizures</i>	*-0,450	*-0,587	*-0,481	*-0,409	*-0,569
Obecność upośledzenia umysłowego <i>Presence of mental retardation</i>	*-0,440	-0,221	*-0,453	-0,234	*-0,487
Współistnienie zespołu ruchowego <i>Presence of motor deficit</i>	*-0,382	*-0,417	*-0,441	-0,282	*-0,394

¹ Medyczny I / *Medical I*; ² Medyczny II / *Medical II*; ³ Społeczny / *Social*; ⁴ Psychologiczny / *Psychological*

*korelacje istotne statystycznie ($p < 0,005$) jednostronnie / *significant correlation ($p < 0.005$) one-sided*

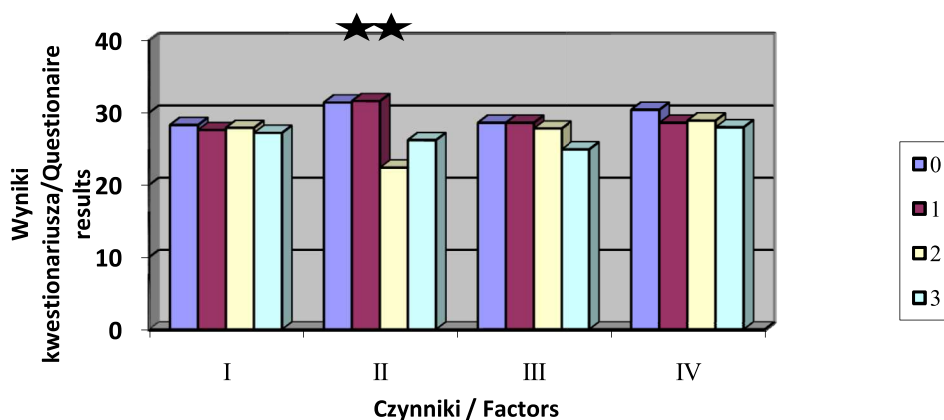
Czynniki najsilniej wpływające na jakość życia badanych dzieci chorych na padaczkę to częstość napadów, liczba hospitalizacji z powodu padaczki i czas trwania choroby. Obecność upośledzenia umysłowego wpływała negatywnie na parametry jakości życia w zakresie czynników medycznego I i społecznego, a istnienie zespołu ruchowego – w zakresie wszystkich czynników poza psychologicznym. Nie stwierdzono wpływu wieku pacjentów ani etiologii leżącej u podłoża padaczki na szeroko wyniki kwestionariusza. Nie wykazano również istotnie statystycznej korelacji między ciężkością przebiegu napadów a wszystkimi, poza czynnikiem II, składowymi jakości życia w ocenianym kwestionariuszu. Korelacje wyników badania jakości życia za pomocą stworzonego kwestionariusza dla poszczególnych czynników oraz dla całej skali przedstawiono w tabeli 36. Warto podkreślić, że uzyskano ujemną korelację dla wszystkich zmiennych będących wykładnikami stanu klinicznego pacjentów, co świadczy o trafności stosowanego kwestionariusza.

Na Rycinach 22, 23, 24 i 25 przedstawiono w sposób graficzny wyniki kwestionariusza badania jakości życia po 6 i 24 miesiącach leczenia w zależności od częstości i ciężkości przebiegu napadów. Zastosowano tak jak podano w rozdziale dotyczącym materiałów i metod skalę ciężkości napadów i ocenę częstości napadów (1 – bez napadów > 1 roku, 2 – sporadyczne, 3 – 1-3 x w miesiącu, 4 – 1-3 x w tygodni, 5 – codziennie).



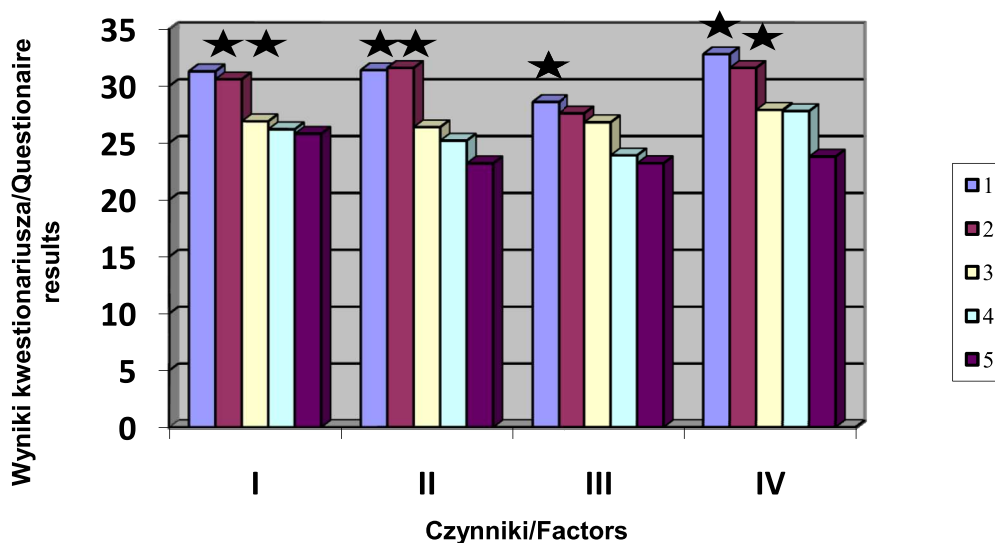
Rycina 22. Wyniki kwestionariusza po 6 miesiącach leczenia w zależności od ciężkości przebiegu napadów gdzie: 0 – oznacza wolny od napadów od >1 roku, 1 – Napady częściowe proste lub złożone trwające nie dłużej niż 2 min, 2 – Napady częściowe złożone, nieświadomości, miokloniczne, toniczne, 3 – Napady pierwotnie i wtórnie uogólnione do toniczno-klonicznych, napady atoniczne. Gwiazdkami zaznaczono wyniki istotne statystycznie $p < 0,05$.

Figure 22. Questionnaire results after 6 months of treatment according to the severity of seizures. Where 0 – means free from seizures >1 year, 1 – Simple or complex partial seizures lasting < 2 min, 2 – complex partial seizures, absence, myoclonic or tonic seizures, 3 – Primary or secondary generalized tonic-clonic seizures, atonic seizures. Asterix marked statistically significant results $p < 0,05$



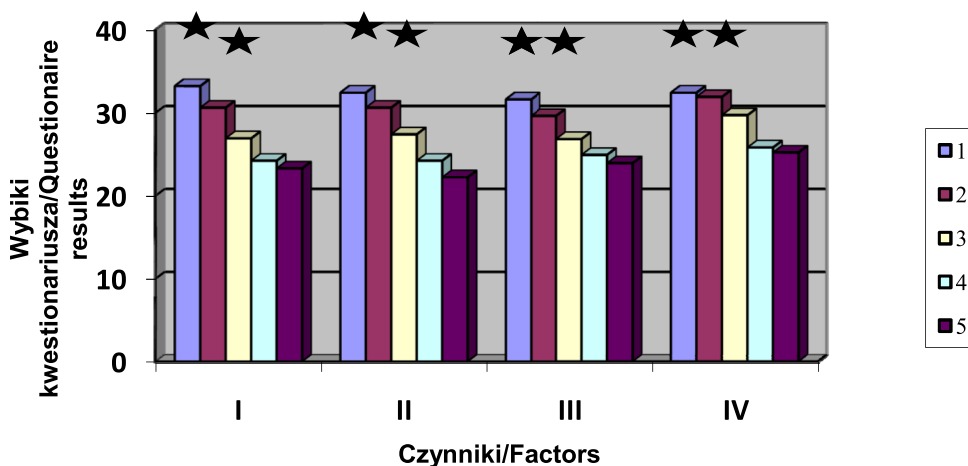
Rycina 23. Wyniki kwestionariusza po 24 miesiącach leczenia w zależności od ciężkości przebiegu napadów gdzie: 0 – oznacza wolny od napadów od >1 roku, 1 – Napady częściowe proste lub złożone trwające nie dłużej niż 2 min, 2 – Napady częściowe złożone, nieświadomości, miokloniczne, toniczne, 3 – Napady pierwotnie i wtórnie uogólnione do toniczno-klonicznych, napady atoniczne. Gwiazdkami zaznaczono wyniki istotne statystycznie $p < 0,05$.

Figure 23. Questionnaire results after 24 months of treatment according to the severity of seizures. Where 0 – means free from seizures >1 year, 1 – Simple or complex partial seizures lasting < 2 min, 2 – complex partial seizures, absence, myoclonic or tonic seizures, 3 – Primary or secondary generalized tonic-clonic seizures, atonic seizures. Asterix marked statistically significant results $p < 0,05$



Rycina 24. Wyniki kwestionariusza po 6 miesiącach leczenia w zależności od częstości występowania napadów gdzie 1 – oznacza bez napadów > 1 roku, 2 – sporadyczne, 3 – 1-3 x w miesiącu, 4 – 1-3 x w tygodni, 5 – codziennie. Gwiazdkami zaznaczono wyniki istotne statystycznie $p < 0,05$

Figure 24. Questionnaire results after 6 months of treatment according to the frequency of seizures. Where 1 means seizure free > 1 year, 2 – sporadically, 3 - 1-3 times a month, 4- 1-3 times a week, 5 – daily. Asterix marked statistically significant results $p < 0.05$



Rycina 25 Wyniki kwestionariusza po 24 miesiącach leczenia w zależności od częstości występowania napadów gdzie 1 oznacza bez napadów > 1 roku, 2 – sporadyczne, 3 – 1-3 x w miesiącu, 4 – 1-3 x w tygodni, 5 – codziennie. Gwiazdkami zaznaczono wyniki istotne statystycznie $p < 0,05$

Figure 25 Questionnaire results after 6 months of treatment according to the frequency of seizures. Where 1 means seizure free > 1 year, 2 – sporadically, 3 - 1-3 times a month, 4- 1-3 times a week, 5 – daily. Asterix marked ststistically significant results $p < 0.05$

Odrębną analizę przeprowadzono w celu zbadania wpływu zastosowanych nowych LPP na jakość życia dzieci chorych na padaczkę. Ponieważ w badanej grupie nowe LPP stosowano jako leki dodane do konwencjonalnego leku VPA lub CBZ, korelacje wyników jakości życia ze stosowanym leczeniem przeprowadzono dla grup nowy LPP z CBZ lub nowy LPP z VPA. Wyniki oceny przeprowadzonej po 6 miesiącach leczenia przedstawiono w tabeli 37, natomiast wyniki oceny przeprowadzonej po 24 miesiącach terapii – w tabeli 38.

Tabela 37. Wyniki badania jakości życia w zależności od stosowanego leczenia (6 miesięcy leczenia). Liczby w tabeli oznaczają przetworzony za pomocą klucza wynik testu

Table 37. Quality of life scores according to the types of treatment (6 months of treatment) – numbers in table present the results of quality of life test

Leki / Drugs	Czynniki / Factors				Ogólne General
	M ¹	M ²	S ³	P ⁴	
LTG + VPA	*29,0	27,9	26,2	28,5	111,6
LTG + CBZ	26,6	26,9	27,2	28,6	109,3
TPM + VPA	*28,6	26,1	25,9	27,2	107,8
TPM + CBZ	27,4	26,7	26,1	*23,9	*104,1
VGB + VPA	26,5	27,7	25,4	28,3	107,9
VGB + CBZ	26,5	26,5	26,1	27,9	107,1
OXC + VPA	*31,0	27,5	27,3	*31,7	*117,5
OXC + CBZ	*29,7	*30,1	27,7	*30,7	*118,2
LEV + VPA	*31,2	*29,6	25,4	*31,3	*117,5
LEV + CBZ	27,45	26,9	25,7	28,7	108,7

¹ Medyczny I / Medical I; ² Medyczny II / Medical II; ³ Społeczny / Social; ⁴ Psychologiczny / Psychological

* istotne statystycznie ($p < 0,05$) / significant difference ($p < 0.05$)

Tabela 38. Wyniki badania jakości życia w zależności od stosowanego leczenia (24 miesiące leczenia)

Table 38. Quality of life scores according to the types of treatment (24 months of treatment)

Leki/Drugs	Czynniki/Factors				Ogólne General
	M ¹	M ²	S ³	P ⁴	
LTG + VPA	28,0	27,9	26,6	28,5	111
LTG + CBZ	27,7	28,1	27,8	28,6	112,2
TPM + VPA	*29,4	26,8	28,0	27,5	111,7
TPM + CBZ	26,4	27,5	26,8	27,8	108,5
VGB + VPA	26,9	26,9	26,6	27,5	107,9
VGB + CBZ	25,9	25,9	26,8	28,6	107,2
OXC + VPA	27,2	27,5	28,3	28,7	111,7
OXC + CBZ	*30,1	26,1	27,7	*29,9	113,8
LEV + VPA	26,7	*29,6	26,9	*31,0	114,2
LEV + CBZ	27,1	26,5	27,3	*30,7	111,6

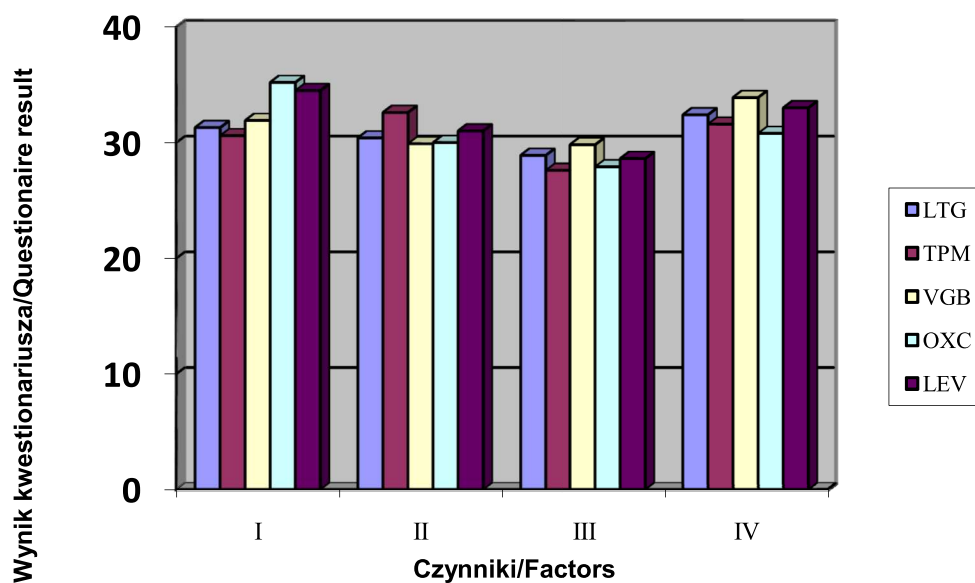
¹ Medyczny I / Medical I; ² Medyczny II / Medical II; ³ Społeczny / Social; ⁴ Psychologiczny / Psychological

* istotne statystycznie ($p < 0,05$) / significant difference ($p < 0.05$)

Porównanie wyników jakości życia między pacjentami przyjmującymi poszczególne, stosowane w badaniu leki wykonano po 6 i 24 miesiącach terapii. Po 6 miesiącach leczenia w zakresie czynnika medycznego I najlepsze wyniki uzyskano dla kombinacji leków LTG+VPA, TPM+VPA, OXC+VPA, OXC+CBZ i LEV+VPA. W zakresie czynnika II statystycznie znamienne wyższe wyniki kwestionariusza uzyskano dla kombinacji OXC+CBZ i LEV+VPA. W zakresie czynnika społecznego nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do poszczególnych leków. Wyniki dotyczące czynnika psychologicznego dla grupy pacjentów leczonych TPM+VPA były statystycznie istotnie niższe niż pozostałych, a dla grup leczonych OXC+VPA, OXC+CBZ oraz LEV+VPA uzyskano najlepsze wyniki (istotnie statystycznie) Tak samo jak wyniki kwestionariusza dotyczące czynnika psychologicznego kształtowały się wyniki ogólne.

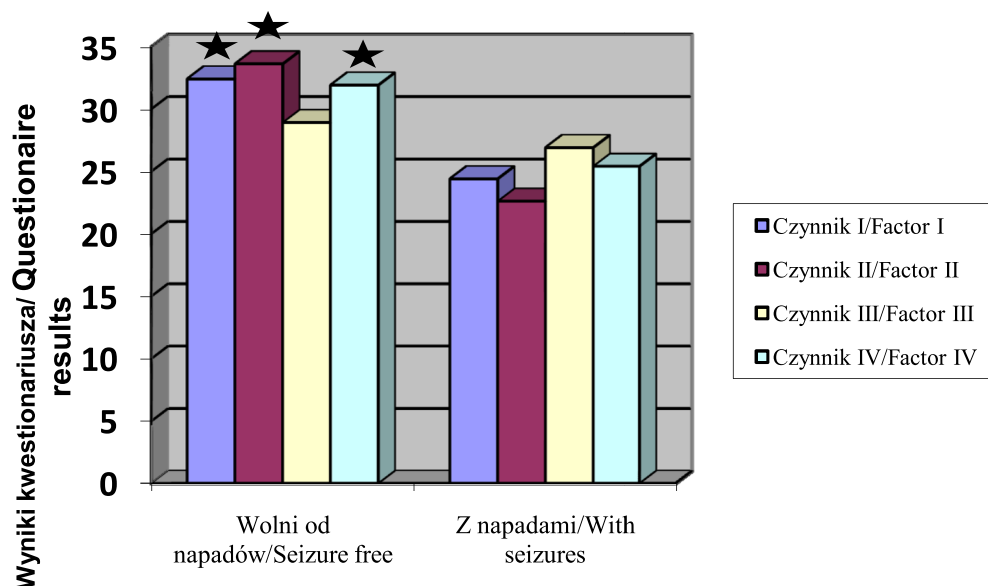
Po 24 miesiącach leczenia w zakresie czynnika I najlepsze wyniki uzyskano dla OXC+CBZ oraz TPM+VPA, w zakresie czynnika II tylko dla kombinacji LEV+VPA wykazano istotność statystyczna. Nie znaleziono różnic w wynikach dotyczących czynnika społecznego dla wszystkich analizowanych leków. Tak jak w badaniu po 6 miesiącach leczenia na wyniki dotyczące czynnika IV największy wpływ pozytywny miały OXC+CBZ oraz LEV+CBZ i LEV+VPA. Nie odnotowano negatywnego wpływu kombinacji TPM+VPA na wyniki kwestionariusza w zakresie czynnika IV. Również po 24 miesiącach leczenia nie znaleziono statystycznie istotnych różnic między ogólnymi wynikami kwestionariusza dla wszystkich kombinacji leków.

Na zakończenie przeprowadzono analizę wyników kwestionariusza dotyczącego jakości życia u pacjentów wolnych od napadów po 24 miesiącach terapii w zależności od stosowanego leku. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między rodzajem leku a wynikiem uzyskanym w kwestionariuszu. Rezultaty przedstawiono na rycinie 26. Warty podkreślenia jest fakt, że wyniki badania jakości życia w grupie wolnej od napadów w porównaniu z grupą z napadami wykazują znamienne statystycznie wyższe wyniki w obszarze czynnika I, II i IV nadal natomiast pozostaje stosunkowo niski wynik w zakresie czynnika III (rycina 27) co może świadczyć o stygmatyzującej roli samego rozpoznania padaczki i wiążących się z nią lęków.



Rycina 26. Wyniki kwestionariusza jakości życia u pacjentów wolnych od napadów po 24 miesiącach terapii w zależności od rodzaju stosowanego leku

Figure 26. Quality of life scores in seizure-free patients according to the type of treatment



Rycina 27. Wyniki kwestionariusza jakości życia u pacjentów wolnych od napadów po 24 miesiącach w porównaniu z grupą pacjentów z napadami Gwiazdkami zaznaczono wyniki istotnie statystycznie $p < 0,05$

Figure 27. Quality of life scores in seizure-free patients compared with non-seizure free group Asterix marked statistically significant results $p < 0.05$

5. DYSKUSJA I PODSUMOWANIE

Padaczka, jako choroba przewlekła i występująca w populacji z dość dużą częstością (ok. 1%), wciąż pozostaje w kręgu zainteresowań zarówno w świecie naukowym, jak i w praktyce lekarskiej. Rozwój metod diagnostycznych pozwala na coraz lepsze poznanie jej etiologii, a stosowanie nowych leków przeciwpadaczkowych – powinno wpływać na poprawę skuteczności leczenia oraz, co nie mniej ważne, jakości życia cierpiących na tę chorobę pacjentów.

U około 65-75% pacjentów padaczka rozpoczyna się przed 18. rokiem życia [121, 122]. W tym okresie występują specyficzne zespoły padaczkowe i typy napadów, a także obserwuje się odmienną niż u dorosłych farmakokinetykę leków. Znane są również pewne odmienności fizjologiczne i biochemiczne rozwijającego się mózgu. Z tych powodów podjęcie prawidłowej decyzji dotyczącej leczenia przeciwpadaczkowego ma znaczenie nie tylko dla przebiegu samej choroby, ale także dla ewentualnych odległych skutków terapii.

W latach 90. XX wieku, nazywanych „dekadą mózgu”, do powszechnego stosowania wprowadzono siedem nowych LPP, charakteryzowanych jako skuteczniejsze i obciążone mniejszą liczbą działań niepożądanych w stosunku do tzw. leków starej generacji czy klasycznych.

Do tej pory nie przeprowadzono otwartych, długoterminowych badań w populacjach dziecięcych, w których porównano by i oceniono skuteczność leczenia nowymi LPP oraz udzielono odpowiedzi na pytanie, czy leki te rzeczywiście spełniły pokładane w nich oczekiwania i znamiennie zwiększyły odsetek chorych uwolnionych od napadów lub u których uzyskano zadowalający efekt leczenia.

Konieczne jest również poznanie, optymalnie – przy użyciu rzetelnego, trafnie sformułowanego, ale i łatwego do wypełnienia kwestionariusza, jakości życia, nie tylko pod względem medycznym, dotyczącym leczenia, ale również pod kątem wpływu padaczki i leków stosowanych w jej terapii, na psychologiczne i społeczne funkcjonowanie chorującego dziecka oraz jego rodziny .

5.1. Skuteczność leczenia nowymi lekami przeciwpadaczkowymi

W niniejszej pracy podjęto próbę długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nowych LPP w terapii padaczki dziecięcej.

Wartym podkreślenia jest fakt włączenia do badania relatywnie jednorodnej pod względem terapeutycznym grupy pacjentów; nowe LPP oceniano jako jedyne leki dodane, czyli stosowane w drugiej kolejności w przypadku niewystarczającej skuteczności leków konwencjonalnych, które podawano jako leki pierwszego rzutu. Oczywiście, ograniczyło to liczbę włączonych do badania pacjentów tylko do tych, u których w leczeniu nie stosowano innych niż CBZ lub VPA leków przeciwpadaczkowych, ale pozwoliło na rzeczywistą ocenę wpływu dodania nowego LPP na skuteczność terapii. Należy w tym miejscu nadmienić, że większość pacjentów z padaczką będących pod opieką Kliniki i Poradni jako leki pierwszego rzutu ma włączane CBZ lub VPA. Taki dobór badanej grupy umożliwił też porównanie skuteczności leczenia pomiędzy nowymi lekami z pominięciem zbyt dużej liczby zmiennych mogących wpływać na rzetelność uzyskanych wyników. Dzięki takiemu

doborowi badanej grupy również ocena występowania działań niepożądanych była bardziej wiarygodna.

Grupa pacjentów poddana analizie była dość liczna; jej liczebność odzwierciedla liczbę pacjentów będących pod opieką Kliniki Neurologii Rozwojowej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Przyklinicznej Poradni Neurologicznej i Przeciwpadaczkowej.

Powszechnie przyjętą metodą oceny wyników leczenia jest liczba napadów padaczkowych. Jednakże, kierowanie się jedynie powyższym kryterium jest oczywistym ograniczeniem i zbytnim uproszczeniem. W ostatniej dekadzie podejmowano różne próby ustanowienia nowych i ulepszonych metod dotyczących oceny wyników leczenia padaczki. Niestety, wiele z nich zostało opracowanych dla dorosłych pacjentów i nie znajdują one zastosowania u dzieci. Dlatego też, z uwagi na wysoką częstość występowania padaczki w populacji dziecięcej oraz nierzadko występujące problemy z kontrolą napadów, istnieje potrzeba usprawnienia istniejących tradycyjnych metod pomiaru skuteczności leczenia przeciwpadaczkowego w tej grupie chorych.

W ocenie długoterminowej skuteczności leczenia w przedstawionej pracy zastosowano parametr okresu terapii/czasu leczenia (*retention rate*), czyli wypadkowej skuteczności leczenia i występowania objawów niepożądanych. Jak już wspomniano we wstępie, parametr ten określa odsetek pacjentów przyjmujących ten sam lek w ustalonych odstępach czasu od początku leczenia (np. ocenia się, jaki odsetek określonej grupy pacjentów przyjmuje przepisany lek po roku, 2, 3, 4 i 5 latach od początku terapii). Odstawienie leku w badanej grupie chorych może być więc spowodowane nie tylko małą skutecznością, ale także słabą tolerancją czy problemami, jakie sprawia pacjentowi samo przyjmowanie leku. Można zaryzykować twierdzenie, że parametr ten lepiej charakteryzuje lek, obejmując jednocześnie jego skuteczność, bezpieczeństwo i *compliance* (obserwancję), czyli dostosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich [25]. *Retention rate* jest zatem doskonałym parametrem zarówno do pomiaru skuteczności, jak i bezpieczeństwa leczenia. Parametr ten jest już brany pod uwagę w europejskiej procedurze rejestracji nowych LPP [91]. W rzeczywistości lek mniej skuteczny pod względem działania przeciwdrgawkowego, ale bardziej bezpieczny, może przynieść lepszy wynik pod względem parametru *retention rate* niż lek bardzo skuteczny, ale cechujący się jednocześnie znaczną liczbą działań niepożądanych. W związku z tym wydaje się, że parametr ten wiarygodnie wskazuje, który z leków sprawdzi się w codziennym zastosowaniu, oferując najlepszy stosunek korzyści do ryzyka [25]. Jak wynika z powyższej charakterystyki, parametr ten spełnia oczekiwania codziennej praktyki klinicznej. Badania, które jako miernik skuteczności leczenia wykorzystują *retention rate* dostarczają porównywalnych, długoterminowych danych opartych o zastosowanie leku w codziennej praktyce lekarskiej z zastosowaniem elastycznych dawek leku [25]. Warto podkreślić, że zwłaszcza w populacji dziecięcej, w której ze względu na znacznie większą częstotliwość napadów wykorzystanie ogólnie przyjętego parametru ponad 50-procentowej redukcji napadów wydaje się niewystarczające.

Lamotrygina

Dostępnych jest wiele badań przeprowadzonych z zastosowaniem LTG w terapii dodanej, w których lek ten stosowano w dawkach 50-500 mg/dobę. Wykazano w nich, że 50-procentowe ograniczenie liczby napadów uzyskano u 7-67% pacjentów [34, 81, 139, 300].

W przedstawionej pracy po roku terapii 56% pacjentów pozostawało na leczeniu LTG (Ryc. 4). W badaniach, w których oceniano okres terapii, w populacji dorosłych chorych odsetek pacjentów pozostających na leczeniu LTG po 2 latach leczenia wynosił powyżej 70% [157]. Jedynie w pracy Lhatoo [175] z 2000 roku odsetek pacjentów pozostających na leczeniu LTG po 3 latach wynosił 29%, co jest porównywalne z wynikiem uzyskanym w badanej przez autorkę grupie – równym 26%. Mało jest badań oceniających długoterminowo czas leczenia padaczki u dzieci i młodzieży za pomocą LTG, stosowanej zarówno w monoterapii, jak i w terapii dodanej [31]. W badaniu Klugera [156] odsetek pacjentów z lekooporną padaczką dziecięcą pozostających na leczeniu LTG po 5 latach wynosił 25,6%, a 12,8% pacjentów było wolnych od napadów. W badaniach dotyczących padaczki lekoopornej u dzieci poddano ocenie LTG w terapii pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut. U 169 chorych włączonych do badania wykazano średnią miesięczną redukcję liczby napadów z 16,4 do 9,9; dla porównania, w grupie przyjmującej placebo liczba napadów wzrosła z 13,5 do 14,2. U 33% pacjentów uzyskano ponad 50-procentową redukcję liczby napadów w tej niezwykle lekoopornej grupie (16% w grupie przyjmującej placebo) [213]. Zastosowanie LTG w terapii padaczki lekoopornej potwierdzono również w publikacjach dotyczących skutecznego leczenia tym lekiem w takich zespołach, jak: zespół Retta [299], zespół Westa [319], napady noworodkowe [18] czy młodzieńcza ceroidolipofuscynoza [1].

W badaniu Fakhoury'ego [92], w którym po początkowym dodaniu LTG do CBZ lub VPA oceniano stopniowe przejście na monoterapię, uzyskano wyniki wskazujące na porównywalną skuteczność CBZ, VPA i LTG w terapii napadów częściowych i uogólnionych. W przeprowadzonych przez autorkę niniejszej pracy badaniach, dotyczących porównania skuteczności LTG i VPA w terapii napadów pierwotnie uogólnionych, jednoznacznie wykazano przewagę stosowania VPA [195]. Z czego mogą wynikać tak duże różnice w odsetkach pacjentów pozostających na leczeniu? Może to być spowodowane wiekiem pacjentów poddanych ocenie – w populacji dziecięcej, która była podmiotem prezentowanych badań, napady występują z większą częstotliwością niż w grupie dorosłych chorych, co zmusza lekarza do szybszej reakcji polegającej na zamianie leku w przypadku stwierdzenia braku lub niezadawalającej skuteczności. Oczywiście, nie była to też grupa pacjentów *stricte* lekoopornych, tylko pacjentów, którzy niezadawalająco zareagowali na monoterapię lekiem konwencjonalnym. Odsetek pacjentów uwolnionych od napadów po 6 miesiącach leczenia wynosił 19,7%, a po 24 miesiącach – 17,1% (Ryc. 20), świadczy o stabilnej skuteczności leczenia LTG. W przeciwieństwie do dość niskich wskaźników czasu leczenia w grupie leczonej LTG, odsetek pacjentów wolnych od napadów jest dosyć wysoki. Dla porównania, odsetek pacjentów wolnych od napadów na leczeniu LTG w badaniach cytowanych w tabeli 20 wynosił 7-12%.

Topiramate

W grupie pacjentów leczonych TPM po roku 62% pozostawało na terapii tym lekiem (rycina 7). W przypadku TPM dostępnych jest znacznie więcej badań, w których długoterminową skuteczność leczenia oceniano za pomocą współczynnika *retention rate*. W badaniach Rittera i Lhatoo [176], w populacji dorosłych, po roku 52% pacjentów pozostawało na leczeniu TPM po 3 latach – 30%, a po 5 – 28%. W badaniach dotyczących populacji dziecięcej 46,3% pacjentów pozostaje na leczeniu TPM po 24 miesiącach leczenia przyjmowania go, 34,1% – po 36 miesiącach oraz 26,8% – po 48 miesiącach [116]. W badaniu Unalpa i wsp [316] 43,6% pacjentów pozostawało na

leczeniu TPM po 32 miesiącach terapii. W badanej przez autorkę niniejszej pracy grupie uzyskano porównywalne wyniki po 2 latach (48%), natomiast po 3 latach na leczeniu TPM pozostawało 32% pacjentów (rycina 7).

Odsetek pacjentów wolnych od napadów wynosił po 6 miesiącach – 23%, a po 24 miesiącach – 21% (rycina 19), co również, podobnie jak w przypadku LTG, świadczy o stabilnym efekcie przeciwpadaczkowym TPM. Uzyskane u ponad 20% pacjentów uwolnienie od napadów jest zachęcającym parametrem do stosowania TPM, należy jednak pamiętać, że badana grupa – jak już wspomniano we fragmencie dotyczącym LTG – nie jest grupą wyłącznie lekooporną, dlatego tak pozytywna ocena zastosowanego leczenia wymaga pewnej ostrożności.

Czynnikami warunkującymi lepszą skuteczność leczenia TPM było stosowanie VPA w terapii oraz stosowanie TPM w terapii napadów pierwotnie i wtórnie uogólnionych. Również obecność uogólnionej czynności napadowej dodatnio korelowała z czasem leczenia TPM. Potwierdza to wyniki kilku badań dotyczących zastosowania TPM w terapii padaczek uogólnionych [323]. Nie stwierdzono zależności czasu leczenia od wieku pacjentów, co nie potwierdziło innych doniesień, w których wykazywano, że czynnikiem warunkującym dłuższy okres terapii TPM był młodszy wiek chorych [108, 255]. W badanej grupie nie brano pod uwagę niemowląt i dzieci < 3 roku życia, co może wpływać na wynik obserwowanej zależności skuteczności leczenia od wieku chorych. Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że TPM jest lekiem o spektrum działania obejmującym również napady pierwotnie i wtórnie uogólnione. Stąd pozytywny wpływ zastosowania VPA w leczeniu i mogące zachodzić uzupełnianie się działania tych leków.

W wielu doniesieniach podkreśla się to właśnie szerokie spektrum TPM, który znalazł zastosowanie również w leczeniu zespołu Westa, ciężkiej padaczki mioklonicznej niemowląt i w zespole Angelmana [159, 163, 308, 309].

Wigabatryna

Początkowa skuteczność terapii VGB była zadowalająca – po 6 miesiącach 24% pacjentów było wolnych od napadów, ale po 24 miesiącach już tylko 15% (rycina 19). Może to świadczyć o zjawisku tolerancji na przeciwpadaczkowy efekt leku. W badaniach, w których oceniano długoterminową skuteczność leczenia VGB u dorosłych, między 39% a 70% pacjentów pozostawało na VGB po 3 latach terapii i nie stwierdzano u nich zjawiska tolerancji. Jednakże w badaniu Loschera z 2006 roku [183] znajduje potwierdzenie prezentowana w opisywanym w tej pracy badaniu teza o możliwości tolerancji przeciwpadaczkowego efektu VGB. Należy zwrócić uwagę na fakt, że prace wnioskujące o braku tolerancji efektu przeciwpadaczkowego VGB były opublikowane w latach 1991 i 1994 [44, 72, 82, 95, 124, 251], a więc stosunkowo wcześniej po wprowadzeniu VGB na rynek farmaceutyczny. Wśród badań dotyczących populacji dziecięcej dostępna jest praca oceniająca długoterminową skuteczność VGB w porównaniu z GBP i LTG. W tej pracy również większość dzieci miała napady częściowe. Po 5 latach leczenia 9% pacjentów pozostawało na leczeniu VGB i także autorzy tego doniesienia zwracają uwagę na możliwość istnienia tolerancji efektu przeciwpadaczkowego VGB [300].

W opisywanym w tej pracy badaniu w większości przypadków VGB dodano do CBZ, co przy zachwanej proporcji między liczbą pacjentów leczonych CBZ i VPA nie daje podstaw do wysunięcia wniosku, że stosowanie CBZ w terapii jest złym czynnikiem prognostycznym co do długości i skuteczności leczenia. Obecnie

podstawowym wskazaniem do leczenia VGB jest występowanie napadów zgięciowych, jednakże znajduje ona również zastosowanie w terapii dodanej napadów częściowych i wtórnie uogólnionych. Grupa leczona VGB w prezentowanej pracy jest dość liczna, co wynika z faktu, że VGB była pierwszym z nowych LPP dostępnych w Polsce. Być może, również fakt dosyć krótkiego średniego czasu leczenia VGB (15,1 mies.) może pośrednio wynikać z pojawiania się innych nowych LPP na rynku i powstania możliwości zamiany na inny, niekiedy skuteczniejszy lek.

Okскарbazepina

W grupie pacjentów leczonych OXC dominowały napady o ogniskowym początku i one też najlepiej poddawały się leczeniu. W dostępnych badaniach, w których oceniano skuteczność leczenia OXC, wymienionych w tabeli 21, zwraca uwagę dawkowanie OXC – w pracy Pina-Garcia [236] w dawce nawet 60 mg/kg m.c. W prezentowanej pracy dawkowanie OXC wynosiło średnio 28 mg/kg m.c. (dawka należna wynikająca z charakterystyki leku wynosi 30 mg/kg m.c.). Obserwowano różnicę między dawką średnią u pacjentów kontynuujących leczenie (26 mg/kg m.c.) oraz u pacjentów, u których je przerwano (31 mg/kg m.c.) (tabela 24). Jest to prawdopodobnie skutkiem zwiększania dawki u chorych słabiej reagujących na terapię w celu poprawy jej skuteczności. Nie stosowano jednak dawek tak dużych jak 60 mg/kg m.c.

U większości pacjentów, u których OXC wprowadzono do wcześniejszego leczenia CBZ, dokonano zmiany na monoterapię OXC. Z charakterystyki tej grupy pacjentów wynika, że większość z nich to chorzy z napadami częściowymi w stosunkowo wczesnej fazie leczenia, stąd możliwe było przerwanie leczenia u 12 pacjentów uwolnionych od napadów (10%) (tabela 25).

Lewetyracetam

Po roku na leczeniu LEV pozostawało 69% pacjentów (rycina 15). W literaturze medycznej LEV jest lekiem, z którym wiąże się jedna z największych liczb badań rejestracyjnych. Ze względu na jego podnoszoną szerokospektralność był szeroko stosowany w badaniach nad wszystkimi rodzajami napadów. W pracy Zaccara [336] zebrano dane z ośmiu otwartych długoterminowych badań nad LEV w terapii dodanej u dorosłych – zbiorczo uwolnienie od napadów po 6 miesiącach leczenia uzyskano u 13,2% pacjentów, a 60-72% chorych, w zależności od badania, pozostawało na leczeniu po roku obserwacji. W populacji dziecięcej w dostępnych badaniach oceniających długoterminową skuteczność LEV zwraca uwagę praca Li [177], w której 76% pacjentów pozostawało na leczeniu LEV po roku terapii, a 56% – po 3 latach terapii. Średnia dawka wynosiła 24,8 mg/dobę i była stosunkowo mała. W prezentowanym badaniu średnia dawka wynosiła 34 mg/kg m.c. (tabela 24). Dostępne są badania oceniające duże dawki LEV u dzieci z tylko niewielką poprawą skuteczności – w badaniu Obeid [219] średnia dawka LEV wynosiła 74 mg/kg m.c. (zakres 70-275 mg/kg m.c.) oraz badania, w których wykazano brak korelacji między wyższym stężeniem LEV a większą skutecznością leczenia [63]. Odmienne wyniki uzyskano w pracy Peake [231] również w zastosowaniu LEV w padaczce dziecięcej, w której po roku na leczeniu LEV pozostawało 49% pacjentów. Te znaczne różnice w wartości odsetka chorych pozostających na leczeniu mogą wynikać z doboru pacjentów badanych w grupach; w

badaniu Peake [231] grupa była najbardziej lekooporna (najwięcej leków w terapii, najdłuższy czas trwania padaczki).

W prezentowanym badaniu zastosowanie LEV pozwoliło po 6 miesiącach uwolnić od napadów 22% pacjentów, a po 24 miesiącach – 18,5% pacjentów (rycina 19). Wskazuje to na dosyć stabilny efekt przeciwpadaczkowy LEV.

5.2. Porównanie skuteczności nowych LPP

Grupy pacjentów leczonych analizowanymi lekami nie różniły się znacznie między sobą pod względem typu i etiologii napadów, poza grupą przyjmującą OXC, w której dominowali pacjenci z napadami częściowymi i w większości przypadków doszło do zamiany CBZ na OXC. Zwraca uwagę liczna grupa leczona VGB – obecnie leku zasadniczo zarezerwowanego do terapii padaczek wczesnodziecięcych, głównie encefalopatii padaczkowych, a przede wszystkim – zespołu Westa. Wynika to głównie z pojawienia się doniesień dotyczących występowania trwałych zaburzeń pola widzenia u pacjentów leczonych VGB. W prezentowanym badaniu zwraca uwagę zadowalająca początkowa skuteczność tego leku, zwłaszcza w terapii napadów częściowych i w kombinacji z CBZ. Wykazano jednak, że w przypadku VGB może się pojawić zjawisko tolerancji, gdyż po 2-3 latach terapii dochodzi do znacznego spadku skuteczności leczenia, co było głównym powodem odstawienia leku w tym okresie.

Nie jest dostępne badanie, w którym porównano by długoterminową skuteczność LTG, TPM, VGB, OXC i LEV w terapii padaczki dziecięcej. W ogóle w populacji dziecięcej literatura dotycząca długoterminowych badań porównawczych LPP jest dość ograniczona. Czym innym jest bowiem ocena badań randomizowanych, niezbędnych do uzyskania rejestracji leku w danym wskazaniu, a czym innym – ocena badania otwartego, trwającego kilka lat, które służy sprawdzeniu, jak dany LPP się sprawdza w praktyce klinicznej.

Jest niewiele porównań dotyczących grup dziecięcych – w badaniu porównującym skuteczność LTG i VGB po 5 latach na leczeniu LTG pozostawało 25,9% pacjentów, a na terapii VGB – 8,9% [201]. Jego autorzy podkreślali ponadto utratę skuteczności VGB w trakcie leczenia, co wykazano również w prezentowanym badaniu.

W badaniach porównawczych w populacjach dorosłych chorych najlepsze profile uzyskują LEV i LTG [58, 176, 232, 274, 289, 336]. Wyniki uzyskane przez autorkę niniejszej pracy nie potwierdzają wyników uzyskanych w populacji chorych dorosłych, w której LTG wykazuje najdłuższe współczynniki *retention rate*. W prezentowanym badaniu w odniesieniu do LTG, mimo stosowania w najliczniejszej grupie chorych, nie uzyskano wyników, które plasowałyby ją jako lidera terapii dodanej w padaczkę dziecięcej. Przede wszystkim pod znakiem zapytania stoi, podnoszona przez wielu badaczy, szeroka spektralność tego leku, jak również jego długoterminowa skuteczność [21]. Również leczenie TPM, mimo początkowej zadowalającej skuteczności leczenia zwłaszcza wobec występowania objawów niepożądanych ale również braku skuteczności zwłaszcza w grupie pacjentów z napadami częściowymi wykazuje współczynnik *retention rate* na poziomie ok. 32% po 3 latach leczenia (rycina 6).

Takie jak przedstawione przez autorkę badanie porównawcze, mimo niewątpliwych ograniczeń, pozwala na ocenę, który z nowych LPP najlepiej się sprawdza w warunkach otwartych, czyli w codziennej praktyce klinicznej, tym bardziej że – jak podkreślano –

analizowana grupa była, może z wyjątkiem leczonych OXC, relatywnie jednorodna. Trudnością związaną z badaniem był bardzo długi czas jego trwania. Wynikało to z faktu, że większość nowych LPP na początku wprowadzania na rynek stosowano jako kolejny lek dodany u pacjentów z bardzo lekoopornymi postaciami padaczki. Udało się zebrać na tyle liczne grupy pacjentów, u których nowy lek dodawano jako jedyny do leku konwencjonalnego, że pozwoliło to na wiarygodną ocenę rzeczywistej skuteczności i tolerancji leczenia. Niestety, nie była możliwa ocena *compliance* (obserwacji), czyli stosowania się pacjentów do zaleceń lekarza, nie były dostępne metody ani możliwości pomiaru stężeń ocenianych leków w surowicy, co oczywiście mogło wpłynąć na wyniki terapii.

Przy założeniu, że badana grupa pacjentów była tą, która nie zareagowała tak, jak początkowo 50-60% pacjentów na pierwszy zastosowany LPP (odsetek ten opiera się na wynikach opublikowanych badań populacyjnych [48, 67, 74, 86, 167, 233]), to w długoterminowej ocenie nowe LPP pozwoliły na zwiększenie odsetka chorych uwolnionych od napadów o kolejne ok. 20% z badanej grupy, czyli ok. 10% w ocenie ogólnej. Zatem, stosowanie nowych LPP na pewno przyczyniło się do poprawy opieki nad chorym z padaczką, ale w ocenie długoterminowej pozostawiło jeszcze wiele miejsca dla nowych cząsteczek i metod. Nie zaobserwowano też w żadnej konfiguracji lekowej znamiennej wyższości nowego LPP nad lekiem konwencjonalnym.

Należy podkreślić, że nowe LPP, które znalazły zastosowanie w terapii padaczki, w przeciwieństwie do wielu innych nowych leków stosowanych w innych dziedzinach medycyny, nie wyparły ani też nie stworzyły istotnej konkurencji lekom konwencjonalnym. Oczywiście, dla leczącego lekarza ważna jest dostępność alternatywnych opcji terapeutycznych, ale w przypadku padaczek niereagujących na leczenie konwencjonalne nowe LPP nie zapewniają w pełni satysfakcjonującej kontroli terapii. W prezentowanym w niniejszej pracy materiale odsetek pacjentów wymagających kolejnej zmiany lub dodania innego leku wynosił w całej grupie 57% po roku leczenia, co stawia pod znakiem zapytania powtarzane stwierdzenie, że tylko lub aż 30% pacjentów to chorzy na padaczkę lekooporną. Według nowej definicji padaczki lekoopornej, zaproponowanej w 2010 roku przez komisję ILAE [165] do zakwalifikowania padaczki jako lekoopornej wystarczają dwie nieudane, ale prawidłowo przeprowadzone próby lekowe. Dlatego wydaje się, że przytaczane wcześniej dane dotyczące skuteczności leczenia pierwszym lekiem przeciwpadaczkowym i jego skuteczności oraz odsetka pacjentów z padaczką lekooporną lub trudno poddającą się leczeniu, pochodzące głównie z badań Kwana i Brodiego [168], wymagają aktualizacji, zwłaszcza w przypadku padaczki dziecięcej.

5.3. Objawy niepożądane

W całej badanej grupie zwraca uwagę dość niski, zwłaszcza w porównaniu z badaniami randomizowanymi, odsetek działań niepożądanych. Wiadomo, że w badaniach randomizowanych wszystkie objawy towarzyszące leczeniu są raportowane jako niepożądane, między innymi infekcje, które później, w badaniach prospektywnych i badaniach otwartych, w większości przypadków nie są związane ze stosowanym leczeniem.

Lamotrygina

Objawy niepożądane stwierdzone przy stosowaniu LTG miały raczej łagodny i przemijający charakter, chociaż w 8,5% przypadków były przyczyną odstawienia leku. Wśród dostępnych danych z literatury medycznej u 10,2% pacjentów zaprzestano leczenia LTG z powodu działań niepożądanych zaobserwowanych w badaniach rejestracyjnych [179, 190, 191, 321]. W tychże badaniach najczęściej opisywanymi objawami niepożądanymi były: zawroty głowy (50%), diplopia (33%), ataksja (24%), senność (14%) i wysypka (10%). Tak duży odsetek objawów niepożądanych mógł być wynikiem stosowania dużych dobowych dawek LTG w tych badaniach – 700 mg/dobę. W badaniach porównawczych LTG, GBP, PHT i CBZ wykazano mniejszą liczbę zawrotów głowy u pacjentów leczonych LTG niż u pozostałych. Również stosowanie LTG nie było związane ze znamienym zwiększeniem masy ciała lub zahamowaniem wzrostu. W dostępnych badaniach nie stwierdzano negatywnego wpływu LTG na funkcje poznawcze [188, 210], co potwierdzono w prezentowanym w niniejszej pracy badaniu (również w badaniu dotyczącym jakości życia, które będzie omówione później). U badanych pacjentów nie zaobserwowano bezsenności – objawu niepożądanego, który był opisywany w wielu badaniach [50, 55, 100, 271]. Wydaje się, że jest to objaw zależny od wieku i znacznie rzadziej pojawiający się u pacjentów młodszych.

W badanej grupie potwierdzono fakt większej predyspozycji pacjentów młodszych i tych leczonych preparatami VPA do występowania objawów niepożądanych, głównie wysypki typu *rash*.

Topiramát

Odsetek pacjentów wymagających odstawienia leku podczas terapii TPM wynosił 15,1% (rycina 21). Należy podkreślić, że średni czas leczenia w grupie, w której je przerwano z powodu występowania objawów niepożądanych, był stosunkowo długi i wynosił 8,2 miesiąca – w przypadku wszystkich pozostałych leków było to między 1,1 a 4,2 miesiąca. Wynika to głównie ze stwierdzenia objawów niepożądanych dotyczących zaburzeń łaknienia, utraty masy ciała oraz objawów dotyczących zaburzeń funkcji poznawczych, których skutki pojawiały się nie na samym początku, ale dopiero po pewnym czasie trwania terapii.

W grupie leczonej TPM do występowania objawów niepożądanych predysponował starszy wiek chorych oraz obecność upośledzenia umysłowego, opóźnienia rozwoju ruchowego oraz objawowy charakter napadów. Wytlumaczeniem tego zjawiska może być występowanie objawów niepożądanych związanych z łaknieniem, ponieważ dla większości rodziców i opiekunów nieakceptowalny jest fakt utraty masy ciała u dziecka, które już jest obciążone deficytem neurologicznym. Natomiast częstsze występowanie objawów niepożądanych w grupie > 6 roku życia ma prawdopodobnie związek z występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych tak niebywale istotnych w momencie gdy dziecko podejmuje obowiązek szkolny.

W badanej grupie nie stwierdzano występowania kwasicy metabolicznej ani kamieni nerkowych w trakcie terapii TPM, co było opisywane w literaturze medycznej [235, 304]. Nie obserwowano również, związanych z mechanizmem działania TPM poprzez blokowanie anhidrazy węglanowej, hipohydrozy i hipertermii. W badaniach Ben-Zeeva [26] aż u 9 spośród 14 pacjentów leczonych TPM zaobserwowano zmniejszoną potliwość, a 3 z nich miało objawy wskazujące na nietolerancję gorąca. Należy jednak zauważyć, że praca ta pochodzi z Izraela, czyli regionu o znacznie cieplejszym klimacie od polskiego, stąd – być może – brak objawów wynikających

z blokowania anhidrazy węglanowej przez TPM ma związek również z czynnikami zewnętrznymi.

Większość objawów niepożądanych zaobserwowanych w badanej grupie pokrywa się z tymi obserwowanymi w populacjach dziecięcych. Stwierdzone w populacji dorosłych parestezje są bardzo rzadko zgłaszane w grupie dziecięcej, co może się wiązać z brakiem możliwości zgłoszenia tego subiektywnego objawu, zwłaszcza przez pacjentów ze współistniejącym upośledzeniem umysłowym. W prezentowanym w niniejszej pracy badaniu średnia dawka TPM wynosiła 5,3 mg/kg m.c./dobę (tabela 25). W trakcie trwania badania okazało się, że zalecana początkowo przez producenta, krótko po wprowadzeniu leku na rynek, dawka dobową, dochodząca nawet do 800 mg/dobę, jest zdecydowanie za duża. Obecnie początkowa dawka zalecana u dorosłych to 25 mg/dobę, a u dzieci – 0,5 mg/kg m.c./dobę. Zalecane dawki docelowe to u dzieci 2-9 mg/kg m.c., a u dorosłych – 100-500 mg/dobę, z sugestią powolnego zwiększania dawki do docelowej. Wśród pacjentów, u których występowały objawy niepożądane dotyczące funkcji poznawczych oraz spowolnienie psychoruchowe (odpowiednio 8% i 9%), odstawienie TPM spowodowało poprawę w zakresie tych funkcji, ale po dłuższym czasie od zaprzestania leczenia (> 1 miesiąca). Znajduje to potwierdzenie w literaturze medycznej, w której normalizacja funkcji poznawczych po odstawieniu TPM nie była natychmiastowa[40].

Wigabatryna

U 2 pacjentów (1,5%) leczonych VGB przerwano jej podawanie z powodu występowania objawów niepożądanych; były to objawy agresji i zaburzeń psychotycznych. Znajduje to potwierdzenie w literaturze medycznej i jest związane ze zwiększeniem przekąźnictwa GABA-ergicznego związanego z mechanizmem działania VGB, a polegającego na blokowaniu enzymu rozkładającego GABA, czyli GABA-aminotransferazy [5, 275, 310]. Pozostałe objawy niepożądane miały raczej charakter łagodny i przemijający, i dotyczyły głównie OUN (senność, zmęczenie, zawroty głowy). U 61 pacjentów średnio po ok. 12 miesiącach leczenia wykonano badanie okulistyczne, w tym badanie pola widzenia. Jak wiadomo, możliwości badania pola widzenia w grupie dzieci młodszych i niewspółpracujących z badającym są w znacznej mierze ograniczone. U 6 chorych wykazano ograniczenie pola widzenia o ok. 30%. Jednakże brak badań początkowych przed włączeniem VGB nie pozwala na wyciągnięcie wiążących wniosków i wskazuje tylko na konieczność monitorowania pola widzenia u wszystkich chorych przed i w trakcie terapii lekami powodującymi wzrost stężenia GABA. Dostępne dane dotyczące występowania zaburzeń pola widzenia u dzieci są niejednokrotnie sprzeczne. Ma to związek z różnorodnością technik perymetrycznych, trudnościami we współpracy z małym pacjentem oraz asymptomatyczną naturą tego objawu. W kilku badaniach, w których analizowano pacjentów w wieku 5-21 lat, stwierdzano 19-74% częstość występowania koncentrycznego zaburzenia pola widzenia [115, 132, 264, 328]. W największym dostępnym badaniu dokonano oceny pola widzenia u 91 dzieci leczonych VGB, stwierdzając zaburzenia pola widzenia u 18,7% pacjentów [318]. Najkrótszym czasem, po którym obserwowano wystąpienie objawów okulistycznych, było 15 miesięcy, a najmniejsza całkowita dawka VGB wynosiła 914 g. Potwierdzono to w badaniach przeprowadzonych w Korei w grupie 67 dzieci i młodzieży [332], w których nie stwierdzano zaburzeń w polu widzenia w trakcie pierwszych 2 lat leczenia VGB. Może to również częściowo tłumaczyć wyniki uzyskane w prezentowanej pracy. W zaleceniach Brytyjskiego Panelu Doradców Pediatrów jest

mowa o konieczności wykonywania badania pola widzenia u dzieci > 9. roku życia i powtarzania ich co 6 miesięcy w trakcie terapii VGB.

Okскарbazepina

U 7,5% pacjentów z badanej grupy przerwano leczenie z powodu wystąpienia wysypki typu *rash*. Zarówno w badaniach rejestracyjnych, jak i w późniejszych badaniach otwartych odsetek pacjentów wymagających odstawienia leku wahał się od 7% do 10% [69]. Odsetek chorych z przejściowymi objawami dotyczącymi OUN (senność, zmęczenie, zawroty głowy), które jednakże nie wymagały interwencji, wynosił 17,5%. Potwierdzają to wyniki innych badań [109, 236], w których objawy dotyczące OUN wystąpiły u 17-34% pacjentów. W badanej grupie nie obserwowano natomiast zaburzeń elektrolitowych, chociaż u większości pacjentów stężenia sodu we krwi utrzymywały się w dolnym zakresie normy. W dostępnych badaniach częstość występowania hyponatremii zmienia się z wiekiem i występuje u ok. 0,2% dzieci, 3,6% dorosłych (17-64 lat) i u 7,3% pacjentów > 65. roku życia [133, 270]. Hiponatremia jest obserwowana głównie na początku terapii (pierwsze 3 mies.), może się też jednak pojawić później przy zwiększaniu dawki. Istnieją również pojedyncze doniesienia o wpływie OXC na mineralizację kości poprzez redukcję stężenia witaminy D [207]. Autorzy sugerują, że OXC, ale również CBZ, może prowadzić do wtórnego hipoparatyroidyzmu. Warto podkreślić, że do tej pory nie zanotowano żadnych poważnych objawów niepożądanych dotyczących układu krwiotwórczego, wątroby, trzustki ani innych organów wewnętrznych.

Lewetyracetam

W prezentowanym badaniu LEV charakteryzował się najmniejszym odsetkiem objawów niepożądanych oraz prowadzących do odstawienia leku. Były to objawy zaburzeń zachowania o typie auto i alloagresji. W literaturze medycznej opisywane są przypadki występowania zaburzeń zachowania u dzieci leczonych LEV w większym odsetku niż u przyjmujących ten lek dorosłych chorych [70, 325]. Badacze zwracają też uwagę, że odsetek ten jest również większy u chorych, u których stosowano placebo, co może wynikać nie z przyczyn zależnych od samego leku, ale związanych z chorobą i leżącą u jej podłoża etiologią [206].

5.4. Jakość życia

Dodatkowo, ze względu na podnoszony w literaturze, jakże istotny dla pacjenta i jego rodziny aspekt jakości życia [127, 259] stworzono kwestionariusz do jej oceny w grupie dzieci i poddano niej również leki przeciwpadaczkowe. Ze względu na dążenie do prostoty całego kwestionariusza zdecydowano się na zawarcie w nim 40 pytań i czterostopniową skalę oceny. W skład pytań wchodziły te związane z samym medycznym aspektem choroby, jej leczeniem, ale też pytania dotyczące psychospołecznego funkcjonowania dziecka. Stworzone itemy charakteryzowały się prostą konstrukcją, przyjęto założenie wzorując się na opinii Fletchera, Fitzpatricka i Spiegelhaltera [97, 99, 294], że przy konstruowaniu kwestionariuszy badających

szeroko pojętą jakość życia należy unikać skomplikowanych skal ocen, a stosować proste schematy. Kwestionariusz ten, mimo wielu swoich ograniczeń, chociażby z powodu dość prostej konstrukcji i niewielkiej liczby pytań, wykazał się zadowalającą trafnością i rzetelnością. Również wzajemne korelacje poszczególnych czynników i skali ogólnej potwierdziły teoretyczną trafność stworzonego narzędzia.

W prezentowanym kwestionariuszu oceny dokonują rodzice, stąd dobór grupy badanej, której wiek nie przekraczał 14 lat. Wiadomo bowiem, że sądy dotyczące siebie i swojej choroby różnią się znacznie u młodzieży ze znacznym poczuciem niezależności [330].

Zastosowanie kwestionariusza, w którym oceny dokonują rodzice, znalazło swoje uzasadnienie w twierdzeniu, że to rodzice udzielają dzieciom wszelkich wyjaśnień i, jak sugeruje Scambler [278], opinie na temat padaczki w grupie młodszych dzieci są zwykle bardzo zbliżone do opinii ich rodziców. W większości badań oceniających dotkliwość choroby u dzieci, informacje uzyskiwano od rodziców, nawet jeśli celem badania była ocena jakości życia u dzieci [259, 266, 305, 326]. Najwyraźniej wielu badaczy wierzy, że rodzice pozostają w tak bliskich relacjach ze swoimi dziećmi, że podziеляją między sobą tę samą wizję pojmowania choroby. Takie podejście zakłada, że rodzic jest autorytetem dla własnego dziecka. Należy jednak pamiętać, że lęk rodziców powodować może ich nadopiekuńcze zachowania, które zapoczątkowują się często już w momencie stawiania diagnozy. Nabierać one mogą charakteru patologicznego, gdy utrwalają się lub uniemożliwiają dziecku osiągnięcie jego celów rozwojowych [262]. Niedopuszczenie do takiej sytuacji (utrwalania takich zachowań) wiąże się z koniecznością ich rozpoznania i wpływaniem na poprawianie sądów związanych z chorobą. W badaniach nad opiniami rodziców chorych dzieci na temat padaczki ujawniono, że tylko 86% rodziców wierzy w to rozpoznanie, zdecydowana większość ocenia jakość życia dzieci jako bardzo dobrą, ale zgłasza przy tym trudności w postępowaniu z nimi. Te trudności to u ok. 62% konieczność stałej kontroli, 90% lęk i zmartwienie o losy dziecka, 38% zależność dzieci od rodziców i opiekunów [112, 208, 221, 257, 331].

W prezentowanym badaniu po pierwsze uzyskano dane dotyczące istnienia ewentualnych korelacji testowanego kwestionariusza ze zmiennymi socjodemograficznymi pacjentów i ich rodzin. Znamienne wpływy na wyniki kwestionariusza miało uczęszczanie dziecka do szkoły specjalnej, wiąże się to prawdopodobnie z tym, że u tych dzieci występują dodatkowe deficyty neurologiczne poza padaczką, które w sposób istotny wpływają na ich ocenę. W zakresie czynników społecznego i psychologicznego znamienne gorsze wyniki uzyskano od matek samotnie wychowujących dziecko, tłumaczyć to można większym poziomem lęku u tych matek, związanego być może z poczuciem braku wsparcia ze strony najbliższego otoczenia [128, 129]. Inaczej natomiast tłumaczyć należy niskie wyniki w zakresie czynników społecznego i psychologicznego uzyskane w rodzinach z wyższym wykształceniem. Jedną z ewentualności jest postrzeganie choroby dziecka jako cechy uniemożliwiającej prawidłowy rozwój, mający wpływ na dalsze jego życie. Być może rodzice ci mają wyższe aspiracje w stosunku do swoich dzieci i stąd upośledzający wpływ choroby jest dla nich pierwszoplanowym problemem. Być może też ta grupa rodziców jest bardziej nadopiekuńcza, mająca problemy z separacją, bardziej kontrolująca i chętniej wyręczająca dziecko w zadaniach, niż stymulująca je do działania. Istnieje zatem pytanie, czy rodzice z wyższym poziomem wykształcenia są bardziej zewnątrzsterowalni – czyli mają mniejsze poczucie kontroli nad chorobą [130]. Należy jednak pamiętać, że w przypadku zastosowania subiektywnych metod oceny choroby i jej wpływu na funkcjonowanie dziecka, trzeba

wziąć pod uwagę możliwość uzyskania tendencyjnych wyników. Na przykład, może okazać się, że rodzice mają problem z oceną nasilenia poszczególnych aspektów padaczki u dziecka, gdyż skupiają się na ogólnym negatywnym postrzeganiu padaczki jako choroby [262]. Również niepokój i ciągłe borykanie się z problemami może nasilać uprzedzenia u rodziców, nawet w łagodnych przypadkach [326]. Niekiedy, lekarz może odnieść wrażenie, że rodzic sam produkuje i potęguje niekorzystne wrażenia i odczucia, niezgodne z obrazem klinicznym padaczki u dziecka[222].

Analiza czynników bezpośrednio związanych z chorobą mających największy wpływ na wyniki kwestionariusza wykazała, że czynnikiem korelującym z wynikami w zakresie wszystkich czynników i skali ogólnej jest częstość występowania napadów. Znajduje to potwierdzenie w literaturze przedmiotu, gdzie wykazano, że nawet występowanie pojedynczych napadów ma bardzo negatywny wpływ na jakość życia chorych z padaczką [209, 326]. W prezentowanym badaniu najbardziej obciążającym był sam fakt występowania napadów, a w znacznie mniejszym stopniu ich ciężkość. Wiąże się to prawdopodobnie z zaadaptowaniem się rodziców w przypadkach padaczki z napadami o ciężkim przebiegu do działań związanych z ich przebiegiem, świadczyć to może również o tym, że często u poszczególnych pacjentów występują tylko jedno określone rodzaje napadów i dla rodzica ważne jest to, że w ogóle występują, a mniej jaką mają postać. W badaniach w grupach pacjentów mogących dokonywać samooceny wykazano, że ciężkość przebiegu napadów jest również czynnikiem wpływającym na jakość życia pacjentów[22, 173]. W badaniu Bakera [15] ustalono, że u osób, u których na drodze leczenia przeciwpadaczkowego osiągnięto zupełne uwolnienie od napadów, parametry jakości życia są tak wysokie jak te uzyskiwane u osób zupełnie zdrowych. W przeprowadzonej pracy również największy pozytywny wpływ na wyniki prezentowanego kwestionariusza miało całkowite uwolnienie od napadów. Tak jak w prezentowanym badaniu autorzy angielscy zaobserwowali, że ciężkość przebiegu napadów nie miała wpływu na czynniki inne niż ten związany z występowaniem napadów. Świadczyć to może o tym, że fakt występowania napadów niezależnie od ich ciężkości rzutuje na wszystkie badane czynniki, a ciężkość ich przebiegu tylko na *stricte* medyczne parametry. Niewiele jest badań w literaturze porównujących wyniki wpływu ciężkości przebiegu napadów na jakość życia dzieci w opinii ich rodziców, prezentowane badanie podnosi ten problem.

Dodatkowo na wyniki kwestionariusza w sposób znamieny wpływały: liczba hospitalizacji związanych z padaczką – co jest zrozumiałe, gdyż z reguły może być spowodowane zwiększeniem częstości napadów oraz współistnienie deficytów: upośledzenia umysłowego oraz zespołu ruchowego korelowało z gorszymi wynikami w zakresie czynników medycznych, bez wpływu pozostawało dla czynnika psychologicznego, co może świadczyć o dobrej adaptacji rodziców do faktu niepełnosprawności dziecka [256, 284].

Odpowiedzi wymaga pytanie: w jakim stopniu optymalizacja leczenia farmakologicznego wpływa na funkcjonowanie pacjenta. Problem ten obejmują badania wpływu leków przeciwpadaczkowych na jakość życia u chorych z padaczką. Wiele z nich bada wpływ dodania danego leku do bardzo różnorodnego leczenia podstawowego [6, 13, 14]. Może to prowadzić do wysnucia mylnych wniosków spowodowanych obecnością zbyt dużej liczby zmiennych (różne leki w terapii, różne rodzaje napadów itp.). W przedstawionym badaniu podjęto próbę oceny wpływu

leczenia LPP na jakość życia dzieci z padaczką tylko w grupach pacjentów, u których nowy LPP był dodany do leku konwencjonalnego – stąd można było z dużym prawdopodobieństwem dokonać rzeczywistej oceny wpływu tego leku na dane funkcje. Dodatkowo oceny dokonywano po 6 i 24 miesiącach leczenia danym lekiem, bez względu na to czy u pacjentów uzyskano pełną czy niepełną kontrolę napadów. Pozwoliło to chociażby na częściową eliminację zmiennych mogących zaburzać wiarygodność uzyskanych wyników. Wiadomo bowiem, że skuteczność leczenia może nie wykazywać zmienności – mierzona przez liczbę napadów – natomiast wyniki mogą być zupełnie różne jeżeli podejmie się próbę oceny jakości życia poprzez parametry funkcjonowanie psychospołecznego lub wpływ objawów niepożądanych leczenia przeciwpadaczkowego [223].

Najlepszym profilem w zakresie wyników całościowych kwestionariusza charakteryzowała się OXC i LEV. Można to tłumaczyć faktem, że w grupie pacjentów leczonych OXC było najwięcej pacjentów z napadami częściowymi dość dobrze poddającymi się leczeniu o czym świadczy chociażby fakt, że w całościowej analizie skuteczności leczenia w przypadku OXC u 12 pacjentów udało się ostatecznie odstawić LPP z powodu całkowitego uwolnienia od napadów. Warto podkreślić, że pozytywny wpływ na wyniki miało stosowanie LEV, który jest najnowszym z badanych leków, a jego charakterystyka farmakologiczna plasuje go w grupie leków bezpiecznych obarczonych niskim ryzykiem interakcji. Kombinacja TPM i VPA oraz LTG i VPA charakteryzowały się również lepszymi wynikami w zakresie czynnika medycznego, co prawdopodobnie było związane z najlepszą skutecznością leczenia. Faktem występowania nieakceptowanych objawów niepożądanych można tłumaczyć fakt najniższych wyników kwestionariusza dla kombinacji TPM+CBZ. Należy podkreślić, że czynnik społeczny nie był w ogóle wrażliwy na rodzaje leczenia, co potwierdza wcześniejsze doniesienia o wpływie stygmatyzacji i pozamedycznych czynników na wyniki w zakresie tego parametru [135, 256, 257]

Należy podkreślić fakt, że nie znaleziono istotnych różnic między nowymi lekami przeciwpadaczkowymi w wynikach stosowanego kwestionariusza u pacjentów wolnych od napadów po 24 miesiącach leczenia. Dowodzi to, że najsilniejszą zmienną wpływającą na wyniki kwestionariusza jest jednak uwolnienie od napadów, niezależnie od stosowanego leczenia.

Istotne w prezentowanym badaniu jest, że badaniem objęto pacjentów nie tylko hospitalizowanych z powodu padaczki, ale również pacjentów ambulatoryjnych Przyklinicznej Przychodni Neurologicznej i Przeciwpadaczkowej dla Dzieci i Młodzieży. Większość dostępnych badań dotyczących osób z padaczką często były przeprowadzane na grupach, w których znaczny odsetek stanowili pacjenci z padaczką lekooporną. Wiadomo, że tacy chorzy są obciążeni większą ilością ograniczeń. Nie można więc traktować tych wyników jako reprezentatywnych dla całej populacji chorych z padaczką. Z drugiej jednak strony, poważne i znaczące problemy kliniczne i psychospołeczne dotyczą nie tylko osób z padaczką oporną na leczenie, u których terapia napadów nie daje zadawalających skutków [223]. Dlatego też w badanej grupie pacjentów znalazły się zarówno dzieci i młodzież z dobrze kontrolowanymi napadami jak i pacjenci z cechami padaczki lekoopornej (duża liczba napadów przed włączeniem leczenia, objawowy charakter napadów, polimorfia napadów itp.[288]. Oczywiście zawsze należy mieć na względzie brak homogenności tej grupy (grupy pacjentów z padaczką) z klinicznego i psychospołecznego punktu widzenia, ale w prezentowanym

badaniu dołożono starań w celu eliminacji zbyt wielu zmiennych w celu uwiarygodnienia wyników.

Rodzice dzieci chorych na padaczkę, mogą prezentować postawę chroniącą i nadopiekuńczą wynikającą z często nadmiernego poczucia odpowiedzialności za chorobę dziecka [262]. Taka postawa znajduje uzasadnienie w przypadku pacjentów z padaczką o ciężkim przebiegu i współistniejącymi deficytami, jednak w przypadku chorych dobrze poddających się leczeniu staje się niecelowa i może być psychologicznie szkodliwa [184, 257, 331]. Wyniki uzyskane w prezentowanym badaniu pozwalają na stwierdzenia, że u rodziców dzieci z cięższym przebiegiem napadów i współistnieniem deficytów neurologicznych mechanizmy „radzenia sobie” są obecne i dość silnie wyrażone, co znajduje odzwierciedlenie w wynikach kwestionariusza w zakresie czynników społecznych i psychologicznych.

Oczywiście problemy, które dotyczą rodziców dzieci chorych na padaczkę takie jak poczucie winy, nadmiernie opiekuńcza postawa, ale i z drugiej strony zaprzeczanie występowaniu choroby mogą mieć wpływ na wyniki prezentowanych badań, stąd można chyba przyjąć, że zaprezentowany kwestionariusz mierzy na pewno satysfakcję rodzica z leczenia jego dziecka – wpływ tej satysfakcji na rzeczywistą jakość życia dziecka pozostaje niepewny.

W tym miejscu warto zaznaczyć, że często w codziennej praktyce klinicznej okazuje się że redukcja liczby napadów nie jest równoznaczna z poprawą psychospołecznej sytuacji pacjenta. Bardzo istotnym czynnikiem wpływającym na tą poprawę jest sytuacja społeczna tych pacjentów i ich rodzin. Niestety znaczący postęp w zakresie farmakologicznego leczenia padaczki wyprzedził pozytywne przemiany w myśleniu społecznym. Nadal w odczuciu wielu ludzi pokutuje archaiczny wizerunek osoby z padaczką. Chorzy określane są jako niedorozwinięci, chorzy psychicznie, osoby niedostosowane społecznie, niepełnowartościowe czasem nawet jako opętane [153, 224, 263]. Mimo badań pochodzących z krajów rozwiniętych, które sugerują poprawę w nastawieniu społecznym wobec chorych z padaczką ciągle jeszcze obserwuje się pełne uprzedzeń postawy otoczenia [136]. Może to być oczywiście przyczyną stygmatyzacji pacjentów z padaczką ale również ich rodzin [94, 242, 307].

W przedstawionym badaniu potwierdza to fakt stałego niezależnego od wielu czynników relatywnie niskiego wyniku w zakresie czynnika III dotyczącego sytuacji społecznej chorych i ich rodzin, często niezależnego od wyników leczenia i rzeczywistej sytuacji pacjenta. Oczywiście, rodzice mogą postrzegać problemy inaczej niż dzieci, ale tak jak już podkreślano [51], nie możemy porównać tych wyników z rzeczywistą oceną samych dzieci, gdyż, w większości, są one za małe by dokonać samooceny.

Podsumowując, ustanowienie idealnej metody oceny wyników leczenia padaczki u dzieci wydaje się niemal niemożliwe. Skale i kwestionariusze stosowane do oceny skuteczności i jakości leczenia powinny stanowić jedynie uzupełnienie pełnego obrazu klinicznego. Ze względu na to, że nie leży w gestii lekarza ocena, który punkt skali może być nadinterpretowany przez rodziców, dlatego też wnioski należy formułować ostrożnie.

Przydatną metodą oceny może się okazać jednoczesne stosowanie kilku wiarygodnych i zasadnych metod uwzględniających specyficzne aspekty fizyczne oraz psychospołeczne w ocenie jakości życia u dzieci chorych na padaczkę. Niestety takie badania są często bardzo czasochłonne i skomplikowane uniemożliwiające uzyskanie przekrojowych danych od pacjentów i ich rodzin.

Stworzony w prezentowanej pracy, prosty w stosowaniu, ale prezentujący akceptowalną trafność i rzetelność kwestionariusz, może posłużyć jako miernik skuteczności i jakości leczenia padaczki i ułatwić pracę epileptologa, ale również poprawić relacje między lekarzem a rodzicem/opiekunem pacjenta w trakcie terapii.

PODSUMOWANIE

Do najważniejszych czynników, które decydują o sukcesie w leczeniu padaczki, należy skuteczność, tolerowanie terapii przez pacjenta oraz cechy farmakologiczne leku. W przypadku gdy prowadzonej terapii towarzyszą, nawet możliwe do opanowania i zaakceptowania, działania niepożądane, a lek z biegiem czasu okazuje się mało efektywny w kontrolowaniu napadów, pogarsza się współpraca lekarza z pacjentem, co dodatkowo wpływa na całokształt wyników leczenia.

Konwencjonalne „stare” leki przeciwpadaczkowe nadal odgrywają dominującą rolę w terapii padaczki i nadal pozostają lekami pierwszego rzutu. Nowe leki przeciwpadaczkowe niewątpliwie przyczyniły się do zwiększenia odsetka pacjentów wolnych od napadów oraz tych ze znaczną poprawą, jednak w ocenie długoterminowej nie spełniły pokładanych w nich nadziei. Jest to jeden z niewielu przykładów w medycynie gdzie „stare” leki, mimo wielu wad, nie zostały wyparte z leczenia na korzyść leków nowych. Oczywiście poszukiwania nowych cząsteczek będą kontynuowane, bo nadal puste jest miejsce idealnego leku przeciwpadaczkowego. Przedstawione badanie jest pierwszym tak obszernym porównaniem skuteczności, i bezpieczeństwa stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych w terapii padaczki u dzieci odbywających się warunkach codziennej praktyki klinicznej. W wymiarze praktycznym zarówno wyniki badań jak i stworzony łatwy w użyciu kwestionariusz do badania jakości życia mają szansę stać się narzędziami w udoskonalaniu opieki nad chorym z padaczką. Racjonalny wybór terapii, oparty na indywidualnie oszacowanym rokowaniu oraz odpowiedzi na określony lek stanowi najbardziej pożądaną perspektywę terapii przeciwpadaczkowej w przyszłości.

6. WNIOSKI

Przeprowadzone badania upoważniają do sformułowania następujących wniosków:

1. Najdłuższym czasem leczenia charakteryzował się TPM, najkrótszym VGB. Nie wykazano w odniesieniu do wszystkich badanych leków spektakularnej poprawy skuteczności leczenia po dodaniu do leku konwencjonalnego.
2. W długoterminowej ocenie skuteczności nowych LPP w terapii padaczki u dzieci i młodzieży czynnikami warunkującymi skuteczność leczenia był rodzaj napadów, a nie leżąca u podłoża etiologia, rodzaj leku do którego dodano nowy LPP, bez większego wpływu pozostawał również czas trwania padaczki i wiek dzieci.
3. Największą skuteczność w leczeniu napadów częściowych odnotowano w przypadku OXC i LTG, a lekami wykazującymi najszersze spektrum działania były : LEV i TPM.
4. Najmniej korzystny profil działań niepożądanych wykazywał TPM, wśród innych leków najbezpieczniejsze okazały się LEV i OXC. Czynnikami warunkującymi występowanie objawów niepożądanych były współistnienie deficytu neurologicznego i upośledzenia umysłowego oraz starszy wiek chorych.
5. Stworzony kwestionariusz do badania jakości życia charakteryzuje się akceptowalną rzetelnością i trafnością i może służyć jako narzędzie pomocnicze w ocenie skuteczności i satysfakcji z terapii.
6. Czynnikami najsilniej wpływającymi na jakość życia dzieci z padaczką były w ocenie rodziców: występowanie napadów, czas trwania padaczki i występowanie deficytów neurologicznych.
7. W badaniach wpływu nowych LPP jednoznacznie wykazano, że czynnikiem najbardziej warunkującym poprawę jakości życia jest uwolnienie od napadów niezależnie od stosowanego leczenia.

7. STRESZCZENIE

Leczenie padaczki jest dużym wyzwaniem terapeutycznym, do osiągnięcia sukcesu potrzebne są zarówno prawidłowo postawiona diagnoza jak i skuteczne leki przeciwpadaczkowe. W przedstawionej pracy podjęto próbę udzielenia odpowiedzi na pytanie czy wprowadzone w ostatnich latach nowe leki przeciwpadaczkowe, które uzyskały rejestrację do stosowania w padaczce dziecięcej w sposób istotny poprawiły opiekę nad chorym dzieckiem z padaczką. Ocenę tę przeprowadzono zarówno dala samej skuteczności leczenia i występowania objawów niepożądanych jak i dla szeroko pojętej jakości życia tych pacjentów. Badaniem objęto 679 pacjentów z rozpoznana padaczką, u których w leczeniu przeciwpadaczkowym zastosowano preparaty CBZ lub VPA i nie uzyskano satysfakcjonującego efektu terapii. U pacjentów tych wdrożono do leczenia jeden z czterech nowych LPP (LTG – u 189 chorych, TPM – u 181 chorych, VGB – u 128 chorych, OXC – u 120 chorych, LEV – u 61 chorych). Nowe LPP zastosowano u tych chorych w okresie od stycznia 1999 roku do grudnia 2008 roku. Obserwacje pacjentów zakończono w grudniu 2009. Podjęto próbę ustalenia czynników warunkujących skuteczność leczenia przeciwpadaczkowego poprzez ustalenie korelacji między czasem leczenia a: wiekiem pacjentów, rodzajem napadów, czasem trwania padaczki, rodzajem LPP innych niż badany w terapii, obecnością deficytu neurologicznego oraz zmian w badaniach neuroobrazowych i EEG.

Dodatkowo stworzono i poddano analizie kwestionariusz jakości życia dla rodziców dzieci z padaczką, 297 opiekunów dzieci z wyżej opisanej grupy wzięło udział w badaniu wypełniając kwestionariusz na początku oraz po 6 i 24 miesiącach leczenia.

Celami pracy były: .

1. Ocena długoterminowej skuteczności nowych LPP w terapii padaczki u dzieci i młodzieży:
 - określenie czasu leczenia nowymi LPP;
 - ocena czynników warunkujących skuteczność leczenia danym LPP;
 - próba oceny skuteczności leczenia w zależności od rodzaju napadów ew. zespołów padaczkowych.
2. Ocena potencjału nowych LPP do wywoływania objawów niepożądanych oraz próba ustalenia czynników warunkujących ich występowanie.
3. Stworzenie, analiza i zastosowanie kwestionariusza do badania jakości życia u dzieci chorych na padaczkę:
 - ocena rzetelności oraz ocena czynnikowa zastosowanego kwestionariusza;
 - izolacja czynników wpływających na jakość życia dzieci chorych na padaczkę;
 - ocena wpływu zastosowanych LPP na szeroko pojętą jakość życia dzieci chorych na padaczkę.

Przeprowadzone badania upoważniają do postawienia następujących twierdzeń: Najdłuższym czasem leczenia charakteryzował się TPM, najkrótszym VGB co mogło być spowodowane zjawiskiem tolerancji. W długoterminowej ocenie skuteczności nowych LPP w terapii padaczki u dzieci i młodzieży czynnikami warunkującymi skuteczność leczenia był rodzaj napadów, a nie leżąca u podłoża etiologia, rodzaj leku do którego dodano nowy LPP, bez większego wpływu pozostawał czas trwania padaczki i wiek dzieci. Największą skuteczność w leczeniu napadów częściowych odnotowano w

przypadku OXC, LTG lekami wykazującymi największe spektrum działania były : LEV i TPM. Najmniej korzystny profil działań niepożądanych wykazywał TPM, wśród innych leków najbezpieczniejsze okazały się LEV i OXC, czynnikami warunkującymi występowanie objawów niepożądanych w największym stopniu były współistnienie deficytu neurologicznego i upośledzenia umysłowego, starszy wiek chorych. Stworzony kwestionariusz do badania jakości życia charakteryzuje się akceptowalną rzetelnością i trafnością. Czynnikiem najsilniej wpływającym na jakość życia dzieci z padaczką były: występowanie napadów, współistnienie deficytów neurologicznych oraz czas trwania padaczki. W badaniach wpływu nowych LPP jednoznacznie wykazano, że czynnikiem najbardziej warunkującym poprawę jakości życia jest uwolnienie od napadów niezależnie od stosowanego leczenia.

Konwencjonalne „stare” leki przeciwpadaczkowe nadal odgrywają dominującą rolę w terapii padaczki i nadal pozostają lekami pierwszego rzutu. Nowe leki przeciwpadaczkowe niewątpliwie przyczyniły się do zwiększenia odsetka pacjentów wolnych od napadów oraz tych ze znaczną poprawą, jednak w ocenie długoterminowej nie do końca spełniły pokładane w nich nadzieje. Jest to jeden z niewielu przykładów w medycynie gdzie „stare” leki mimo wielu wad nie zostały wyparte z leczenia na korzyść leków nowych. Oczywiście poszukiwania nowych cząsteczek będą kontynuowane bo nadal puste jest miejsce idealnego leku przeciwpadaczkowego. Stworzony i zastosowany kwestionariusz może służyć jako przydatne narzędzie do oceny nie tylko skuteczności ale i jakości prowadzonej terapii.

8. SUMMARY

Management of epilepsy is a great challenge for a neurologist. Correct diagnosis as well as effective treatment are crucial to achieve a success. In the presented study an attempt was made to assess whether newer antiepileptic drugs, which have been introduced in the last years and received authorities' approval to be applied in childhood epilepsy, significantly improved health care of children with epilepsy. This assessment was performed in relation to efficacy of antiepileptic agents, risk of adverse effects and widely understood quality of life.

There were 679 patients included in the study, previously diagnosed with epilepsy and treated with CBZ or VPA, without satisfying effect. These children subsequently received one of the 4 new antiepileptic agents (LTG – 189 patients, TPM - 181 patients, VGB – 128 patients, OXC – 120 patients, LEV – 61 patients). New antiepileptic drugs were applied in children from January 1999 to December 2008. Catamnesis was completed in December 2009.

The intention of the study was to identify the factors determining efficacy of particular antiepileptic drugs. For this reason, a correlation between the treatment duration and: patients' age, seizure type, duration of epilepsy, another antiepileptic drug used as adjunctive therapy (different from the one that was assessed in this study), presence of neurological deficit, coexisting abnormalities in neuroradiological examinations as well as in EEG was made.

The aims of the study included:

- Long-term assessment of efficacy of new antiepileptic drugs applied in epilepsy treatment in children and adolescents.
- Evaluation of therapy duration referring to new antiepileptic drugs;
- Assessment of factors determining efficacy of particular antiepileptic drugs;
- Attempt to estimate efficacy of therapy in relation to seizure type or epilepsy syndrome, alternately.
- Estimation of potential abilities of new antiepileptic drugs to produce adverse effects as well as the attempt to define factors responsible for adverse effects' occurrence.
- Designing, analysis and application of the questionnaire to assess quality of life in children with epilepsy;
- Evaluation of reliability/integrity as well as factorial assessment referring to application of this questionnaire;
- Isolation of factors influencing quality of life in children with epilepsy.

Performed investigations revealed that TPM had the longest administration period. On the contrary, duration of VGB therapy was the shortest and this can be explained by drug tolerance. Long-term assessment of efficacy of new antiepileptic drugs applied in children and adolescents revealed that the factor determining efficacy was seizure type, whereas etiology, type of antiepileptic drug, epilepsy duration and child's age occurred to be insignificant. The highest efficacy in partial seizures treatment was found for OXC and LTG. LEV and TPM presented the widest spectrum of action. TPM demonstrated the least favorable profile of adverse effects. LEV and OXC were found to be the safest. Factors responsible for adverse effects occurrence included accompanying neurological deficit, mental retardation and older age of patients. Questionnaire designed for quality

of life assessment proved to be reliable and accurate. Factors strongly influencing quality of life in children with epilepsy included existing seizures and accompanying neurological deficits. Studies on new antiepileptic drugs revealed unequivocally that the most significant factor determining improvement of quality of life was seizure freedom, regardless of introduced treatment.

Conventional “old” antiepileptic drugs still play a dominant role in epilepsy therapy and still remain first line drugs. New antiepileptic agents have contributed undoubtedly to increase the percentage of seizure free patients or at least with marked improvement. However, new antiepileptic drugs have not fulfilled all expectations in long term outcome. For this reason old antiepileptic drugs still have not been replaced by the new ones, which is a rare instance in medicine, nowadays. Nevertheless, researches on new molecules will be continued as the ideal antiepileptic drug still has not been discovered. Designed questionnaire may be a valuable tool to assess not only the efficacy but also a quality of conducted therapy.

9. PIŚMIENNICTWO

1. Aberg L., Kirveskari E., Santavuori P.: Lamotrigine therapy in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Epilepsia*. 1999, 40, 6, 796-799.
2. Adab N., Kini U., Vinten J., Ayres J., Baker G., Claydon-Smith J.: The long term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psych*. 2004, 75, 1575-1583.
3. Aikia M., Kalviainen R., Sivenius J., Halonen T., Riekkinen P. J.: Cognitive effects of oxcarbazepine and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy: one year follow-up. *Epilepsy Res*. 1992, 11, 3, 199-203.
4. Aldenkamp A. P., De Krom M., Reijs R.: Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia*. 2003, 44 Supl. 4, 21-29.
5. Aldenkamp A. P., Vermeulen J., Mulder O. G., Overweg J., Van Parys J. A., Beun A. M., Van 't Slot B.: Gamma-vinyl GABA (vigabatrin) and mood disturbances. *Epilepsia*. 1994, 35, 5, 999-1004.
6. Allain H., Schuck S., Nachit-Ouinekh F., Plouin P., Brunon A. M., Boulliat J., Mercier F., Slama A., Baulac M., El Hasnaoui A.: Improvement in quality of life after initiation of lamotrigine therapy in patients with epilepsy in a naturalistic treatment setting. *Seizure*. 2007, 16, 2, 173-184.
7. Alvestad S., Lydersen S., Brodtkorb E.: Cross-reactivity pattern of rash from current aromatic antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 2008, 80, 2-3, 194-200.
8. Anderson G. D.: Children versus adults: pharmacokinetic and adverse-effect differences. *Epilepsia*. 2002, 43, Supl. 3, 53-59.
9. Armijo J. A., Cuadrado A., Bravo J., Arteaga R.: Vigabatrin serum concentration to dosage ratio: influence of age and associated antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit*. 1997, 19, 5, 491-498.
10. Arroyo S., Dodson W. E., Privitera M. D., Glauser T. A., Naritoku D. K., Dlugos D. J., Wang S., Schwabe S. K., Twyman R. E.: Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2005, 112, 4, 214-222.
11. Artemowicz B., Sobaniec, Wybrane aspekty działań niepożądanych leków przeciwpadaczkowych. *Neurologia Dziecięca*. 2006, 12, 23, 34-40.
12. Baker G. A.: Assessment of quality of life in people with epilepsy: some practical implications. *Epilepsia*. 2001, 42 Supl. 3, 66-69.
13. Baker G. A., Currie N. G., Light M. J., Schneiderman J. H.: 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, 1, 6-15.
14. Baker G. A., Hesdon B., Marson A. G.: Quality-of-life and behavioral outcome measures in randomized controlled trials of antiepileptic drugs: a systematic review of methodology and reporting standards. *Epilepsia*. 2000, 41, 11, 1357-1363.
15. Baker G. A., Jacoby A., Buck D., Stalgis C., Monnet D.: Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia*. 1997, 38, 3, 353-362.
16. Baker G. A., Smith D. F., Dewey M., Jacoby A., Chadwick D. W.: The initial development of a health-related quality of life model as an outcome measure in epilepsy. *Epilepsy Res*. 1993, 16, 1, 65-81.

17. Barcs G., Walker E. B., Elger C. E., Scaramelli A., Stefan H., Sturm Y., Moore A., Flesch G., Kramer L., D'Souza J.: Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 2000, 41, 12, 1597-1607.
18. Barr P. A., Buettiker V. E., Antony J. H.: Efficacy of lamotrigine in refractory neonatal seizures. *Pediatr Neurol*. 1999, 20, 2, 161-163.
19. Bartoli A., Gatti G., Cipolla G., Barzaghi N., Veliz G., Fattore C., Mumford J., Perucca E.: A double-blind, placebo-controlled study on the effect of vigabatrin on in vivo parameters of hepatic microsomal enzyme induction and on the kinetics of steroid oral contraceptives in healthy female volunteers. *Epilepsia*. 1997, 38, 6, 702-707.
20. Baruzzi A., Albani F., Riva R.: Oxcarbazepine: pharmacokinetic interactions and their clinical relevance. *Epilepsia*. 1994, 35 Supl. 3, 14-19.
21. Baulac M., Leon T., O'Brien T. J., Whalen E., Barrett J.: A comparison of pregabalin, lamotrigine, and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy Res*. 2010, 91, 1, 10-19.
22. Bautista R. E., Glen E. T.: Seizure severity is associated with quality of life independent of seizure frequency. *Epilepsy Behav*. 2009, 16, 2, 325-329.
23. Ben-Menachem E., Vigabatrine. W *Antiepileptic drugs*. Ben-Menachem E. (red) Wyd: Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia:2002, 855-860,.
24. Ben-Menachem E., Hamberger A., Mumford J.: Effect of long-term vigabatrin therapy on GABA and other amino acid concentrations in the central nervous system--a case study. *Epilepsy Res*. 1993, 16, 3, 241-243.
25. Ben-Menachem E., Sander J. W., Privitera M., Gilliam F.: Measuring outcomes of treatment with antiepileptic drugs in clinical trials. *Epilepsy Behav*. 2011 18, 1-2, 24-30.
26. Ben-Zeev B., Watemberg N., Augarten A., Brand N., Yahav Y., Efrati O., Topper L., Blatt I.: Oligohydrosis and hyperthermia: pilot study of a novel topiramate adverse effect. *J Child Neurol*. 2003, 18, 4, 254-257.
27. Benbadis S. R.: Provocative techniques should be used for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*. 2009, 15, 2, 106-109; komentarze 115-118.
28. Beran R. G., Gibson R. J.: Aggressive behaviour in intellectually challenged patients with epilepsy treated with lamotrigine. *Epilepsia*. 1998, 39, 3, 280-282.
29. Berkovic S. F.: Aggravation of generalized epilepsies. *Epilepsia*. 1998, 39, Supl. 3, 11-14.
30. Berkovic S. F., Knowlton R. C., Leroy R. F., Schiemann J., Falter U.: Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*. 2007, 69, 18, 1751-1760.
31. Besag F. M., Wallace S. J., Dulac O., Alving J., Spencer S. C., Hosking G.: Lamotrigine for the treatment of epilepsy in childhood. *J Pediatr*. 1995, 127, 6, 991-997.
32. Bialer M., Doose D. R., Murthy B., Curtin C., Wang S. S., Twyman R. E., Schwabe S.: Pharmacokinetic interactions of topiramate. *Clin Pharmacokinet*. 2004, 43, 12, 763-80.
33. Bill P. A., Vigonius U., Pohlmann H., Guerreiro C. A., Kochen S., Saffer D., Moore A.: A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus

- phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res.* 1997, 27, 3, 195-204.
34. Binnie C. D., Beintema D. J., Debets R. M., Van Emde Boas W., Meijer J. W., Meinardi H., Peck A. W., Westendorp A. M., Yuen W. C.: Seven day administration of lamotrigine in epilepsy: placebo-controlled add-on trial. *Epilepsy Res.* 1987, 1, 3, 202-208.
 35. Binnie C. D., Debets R. M., Engelsman M., Meijer J. W., Meinardi H., Overweg J., Peck A. W., Van Wieringen A., Yuen W. C.: Double-blind crossover trial of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in intractable epilepsy. *Epilepsy Res.* 1989, 4, 3, 222-229.
 36. Biraben A., Allain H., Scarabin J. M., Schuck S., Edan G.: Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology.* 2000, 55, 11, 1758.
 37. Biton V.: Pharmacokinetics, toxicology and safety of lamotrigine in epilepsy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2006, 2, 6, 1009-1018.
 38. Biton V.: Weight change and antiepileptic drugs: health issues and criteria for appropriate selection of an antiepileptic agent. *Neurologist.* 2006, 12, 3, 163-167.
 39. Boas J., Dam M., Friis M. L., Kristensen O., Pedersen B., Gallagher J.: Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for treatment-resistant partial seizures. *Acta Neurol Scand.* 1996, 94, 4, 247-252.
 40. Bootsma H. P., Aldenkamp A. P., Diepman L., Hulsman J., Lambrechts D., Leenen L., Majoie M., Schellekens A., de Krom M.: The Effect of Antiepileptic Drugs on Cognition: Patient Perceived Cognitive Problems of Topiramate versus Levetiracetam in Clinical Practice. *Epilepsia.* 2006, 47 Supl. 2, 24-27.
 41. Bourgeois B. F.: Drug interaction profile of topiramate. *Epilepsia.* 1996, 37 Supl. 2, 14-17.
 42. Brandt C., Fueratsch N., Boehme V., Kramme C., Pieridou M., Villagran A., Woermann F., Pohlmann-Eden B.: Development of psychosis in patients with epilepsy treated with lamotrigine: report of six cases and review of the literature. *Epilepsy Behav.* 2007, 11, 1, 133-139.
 43. Brodie M. J., Overstall P. W., Giorgi L.: Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res.* 1999, 37, 1, 81-87.
 44. Buchanan N.: Vigabatrin use in 72 patients with drug-resistant epilepsy. *Seizure.* 1994, 3, 3, 191-196.
 45. Buoni S., Zannolli R., Strambi M., Fois A.: Combined treatment with vigabatrin and topiramate in West syndrome. *J Child Neurol.* 2004, 19, 5, 385-386.
 46. Camfield C., Camfield P.: Twenty years after childhood-onset symptomatic generalized epilepsy the social outcome is usually dependency or death: a population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2008, 50, 11, 859-863.
 47. Camfield C., Camfield P., Gordon K., Smith B., Dooley J.: Outcome of childhood epilepsy: a population-based study with a simple predictive scoring system for those treated with medication. *J Pediatr.* 1993, 122, 6, 861-868.
 48. Camfield P., Camfield C., Smith S., Dooley J., Smith E.: Long-term outcome is unchanged by antiepileptic drug treatment after a first seizure: a 15-year follow-up from a randomized trial in childhood. *Epilepsia.* 2002, 43, 6, 662-663.

49. Camfield P. R., Camfield C. S., Gordon K., Dooley J. M.: If a first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of success with the next drug? *J Pediatr.* 1997, 131, 6, 821-824.
50. Cardenas J. F., Rho J. M., Ng Y. T.: Reversible lamotrigine-induced neurobehavioral disturbances in children with epilepsy. *J Child Neurol.* 2010, 25, 2, 182-187.
51. Carpay J. A., Vermeulen J., Stroink H., Brouwer O. F., Boudewyn Peters A. C., Aldenkamp A. P., van Donselaar C. A., Arts W. F.: Parent-reported subjective complaints in children using antiepileptic drugs: what do they mean? *Epilepsy Behav.* 2002, 3, 4, 322-329.
52. Chawla S., Aneja S., Kashyap R., Mallika V.: Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2002, 27, 3, 186-191.
53. Chen C.: Validation of a population pharmacokinetic model for adjunctive lamotrigine therapy in children. *Br J Clin Pharmacol.* 2000, 50, 2, 135-145.
54. Chhun S., Jullien V., Rey E., Dulac O., Chiron C., Pons G.: Population pharmacokinetics of levetiracetam and dosing recommendation in children with epilepsy. *Epilepsia.* 2009, 50, 5, 1150-1157.
55. Chmielewska B., Kaminski M. L., Kawka Z.: Long-term monotherapy with lamotrigine in newly diagnosed epilepsy in adults. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med.* 2001, 56, 43-51.
56. Cho Y. J., Heo K., Kim W. J., Jang S. H., Jung Y. H., Ye B. S., Song D. B., Lee B. I.: Long-term efficacy and tolerability of topiramate as add-on therapy in refractory partial epilepsy: an observational study. *Epilepsia.* 2009, 50, 8, 1910-1919.
57. Christe W., Kramer G., Vigonius U., Pohlmann H., Steinhoff B. J., Brodie M. J., Moore A.: A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res.* 1997, 26, 3, 451-460.
58. Chung S., Wang N., Hank N.: Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. *Seizure.* 2007, 16, 4, 296-304.
59. Cianchetti C., Pruna D., Coppola G., Pascotto A.: Low-dose lamotrigine in West syndrome. *Epilepsy Res.* 2002, 51, 1-2, 199-200.
60. Clarkson A., Choonara I.: Surveillance for fatal suspected adverse drug reaction in UK. *Arch Dis Child.* 2002, 87, 462-467.
61. Cohen A. F., Land G. S., Breimer D. D., Yuen W. C., Winton C., Peck A. W.: Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1987, 42, 5, 535-541.
62. Coppola G., Caliendo G., Veggiotti P., Romeo A., Tortorella G., De Marco P., Pascotto A.: Topiramate as add-on drug in children, adolescents and young adults with Lennox-Gastaut syndrome: an Italian multicentric study. *Epilepsy Res.* 2002, 51, 1-2, 147-153.
63. Coppola G., Mangano S., Tortorella G., Pelliccia A., Fels A., Romano A., Nardello R., Habetswallner F., Licciardi F., Operto F. F., Pascotto A.: Levetiracetam during 1-year follow-up in children, adolescents, and young adults with refractory epilepsy. *Epilepsy Res.* 2004, 59, 1, 35-42.
64. Cramer J. A., De Rue K., Devinsky O., Edrich P., Trimble M. R.: A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy,

- cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. *Epilepsy Behav.* 2003, 4, 2, 124-132.
65. Cramer J. A., Russell M. L.: Compliance in epilepsy. Strategies to enhance adherence to a medical regimen. *Epilepsy Res Suppl.* 1988, 1, 163-175.
 66. Crespal A., Genton P., Berramane M. P.: Lamotrigine associated with exacerbations or de novo myoclonus in idiopathic generalized epilepsies. *Neurology.* 2005;65:672–674. *Neurology.* 2005, 65, 672-674.
 67. Cretin B., Hirsch E.: Adjunctive antiepileptic drugs in adult epilepsy: how the first add-on could be the last. *Expert Opin Pharmacother.* 2010, 11, 7, 1053-1067.
 68. Cross J. H.: Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: an open label pilot study. *Seizure.* 2002, 11, 6, 406-410.
 69. Dam M., Ekberg R., Loyning Y., Waltimo O., Jakobsen K.: A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res.* 1989, 3, 1, 70-76.
 70. de la Loge C., Hunter S. J., Schiemann J., Yang H.: Assessment of behavioral and emotional functioning using standardized instruments in children and adolescents with partial-onset seizures treated with adjunctive levetiracetam in a randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsy Behav.* 2010, 18, 3, 291-298.
 71. Dean C., Mosier M., Penry K.: Dose-Response Study of Vigabatrin as add-on therapy in patients with uncontrolled complex partial seizures. *Epilepsia.* 1999, 40, 1, 74-82.
 72. Devinsky O., Vazquez B., Luciano D.: New antiepileptic drugs for children: felbamate, gabapentin, lamotrigine, and vigabatrin. *J Child Neurol.* 1994, 9 Supl. 1, 33-45.
 73. Di Bonaventura C., Fattouch J., Mari F., Egeo G., Vaudano A. E., Prencipe M., Manfredi M., Giallonardo A. T.: Clinical experience with levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy according to different syndrome subtypes. *Epileptic Disord.* 2005, 7, 3, 231-235.
 74. Ding Y. X., Zou L. P., Ma M. S., Wang Y., Meng L. L., Fang F., Ding C. H.: Retrospective analysis of the effectiveness of first-line antiepileptic drugs for generalized onset and unclassified epileptic seizures in Chinese children. *Childs Nerv Syst.* 2010, 27, 2, 279-284.
 75. Dodgson S. J., Shank R. P., Maryanoff B. E.: Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes. *Epilepsia.* 2000, 41 Supl. 1, 35-39.
 76. Dodrill C. B., Arnett J. L., Sommerville K. W., Sussman N. M.: Evaluation of the effects of vigabatrin on cognitive abilities and quality of life in epilepsy. *Neurology.* 1993, 43, 12, 2501-2507.
 77. Dodson W. E., Fish D. R., Perucca E., Shorvon S. D. *The Treatment of Epilepsy W: Malden, MA (red) Blackwell Science, 2004, 900-913*
 78. Dong X., Leppik I. E., White J., Rarick J.: Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology.* 2005, 65, 12, 1976-1978.
 79. Dose D. R., Walker S. A., Gisclon L. G., Nayak R. K.: Single-dose pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of topiramate, a novel antiepileptic drug. *J Clin Pharmacol.* 1996, 36, 10, 884-891.
 80. Dose H.: For the History of Epilepsy. *Munch Med Wochenschr.* 1965, 107, 189-196.

81. Duchowny M., Pellock J. M., Graf W. D., Billard C., Gilman J., Casale E., Womble G., Risner M., Manasco P.: A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. Lamictal Pediatric Partial Seizure Study Group. *Neurology*. 1999, 53, 8, 1724-1731.
82. Dulac O., Chiron C., Luna D., Cusmai R., Pajot N., Beaumont D., Mondragon S.: Vigabatrin in childhood epilepsy. *J Child Neurol*. 1991, Supl. 2, 30-37.
83. Dulac O., Kaminska A.: Use of lamotrigine in Lennox-Gastaut and related epilepsy syndromes. *J Child Neurol*. 1997, 12 Supl. 1, 23-28.
84. Eadie M. J.: Cortical epileptogenesis - Hughlings Jackson and his predecessors. *Epilepsia*. 2007, 48, 11, 2010-2015.
85. Eke T., Talbot J. F., Lawden M. C.: Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *BMJ*. 1997, 314, 180-181.
86. Elger C. E., Fernandez G.: Options after the first antiepileptic drug has failed. *Epilepsia*. 1999, 40 Suppl 6, 9-12; komentarze 73-74.
87. Elterman R. D., Glauser T. A., Wyllie E., Reife R., Wu S. C., Pledger G.: A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Topiramate YP Study Group. *Neurology*. 1999, 52, 7, 1338-1344.
88. Elterman R. D., Shields W. D., Bittman R. M., Torri S. A., Sagar S. M., Collins S. D.: Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial. *J Child Neurol*. 2010, 25, 11, 1340-1347.
89. Engel J., Jr.: Intractable epilepsy: definition and neurobiology. *Epilepsia*. 2001, 42 Supl. 6, 3.
90. Eriksson A. S., Hoppu K., Nergardh A., Boreus L.: Pharmacokinetic interactions between lamotrigine and other antiepileptic drugs in children with intractable epilepsy. *Epilepsia*. 1996, 37, 8, 769-773.
91. European Medicines Agency (EMA) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. CHMP/EWP/566/98/Rewizja: 2. Styczeń 2010.
92. Fakhoury T. A., Hammer A. E., Vuong A., Messenheimer J. A.: Efficacy and tolerability of conversion to monotherapy with lamotrigine compared with valproate and carbamazepine in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2004, 5, 4, 532-538.
93. Faught E., Glauser T. A. Topiramate. W: Engel JJ, Pedley TA (red.) *Epilepsy. A Comprehensive textbook*.: Wyd. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 451-490.
94. Fernandes P. T., Snape D. A., Beran R. G., Jacoby A.: Epilepsy stigma: What do we know and where next? *Epilepsy Behav*. 2011 (w druku)
95. Feucht M., Brantner-Inthaler S.: Gamma-vinyl-GABA (vigabatrin) in the therapy of Lennox-Gastaut syndrome: an open study. *Epilepsia*. 1994, 35, 5, 993-998.
96. Fitton A., Goa K. L.: Lamotrigine. An update of its pharmacology and therapeutic use in epilepsy. *Drugs*. 1995, 50, 4, 691-713.
97. Fitzpatrick R., Fletcher A., Gore S., Jones D., Spiegelhalter D., Cox D.: Quality of life measures in health care. I: Applications and issues in assessment. *BMJ*. 1992, 305, 1074-1077.

98. Flesch G.: Overview of the clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Clin Drug Investig.* 2004, 24, 4, 185-203.
99. Fletcher A., Gore S., Jones D., Fitzpatrick R., Spiegelhalter D., Cox D.: Quality of life measures in health care. II: Design, analysis, and interpretation. *BMJ.* 1992, 305, 6862, 1145-1148.
100. Foldvary N., Perry M., Lee J., Dinner D., Morris H. H.: The effects of lamotrigine on sleep in patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2001, 42, 12, 1569-1573.
101. Friedlander W. J.: Who was 'the father of bromide treatment of epilepsy'? *Arch Neurol.* 1986, 43, 5, 505-507.
102. Genton P., Gelisse P.: Antimyoclonic effect of levetiracetam. *Epileptic Disord.* 2000, 2, 4, 209-212.
103. Glauser T. A.: Oxcarbazepine in the treatment of epilepsy. *Pharmacotherapy.* 2001, 21, 8, 904-919.
104. Glauser T. A.: Preliminary observations on topiramate in pediatric epilepsies. *Epilepsia.* 1997, 38 Supl. 1, 37-41.
105. Glauser T. A.: Topiramate in the catastrophic epilepsies of childhood. *J Child Neurol.* 2000, 15 Supl. 1, 14-21.
106. Glauser T. A., Clark P. O., McGee K.: Long-term response to topiramate in patients with West syndrome. *Epilepsia.* 2000, 41 Supl. 1, 91-94.
107. Glauser T. A., Dlugos D. J., Dodson W. E., Grinspan A., Wang S., Wu S. C.: Topiramate monotherapy in newly diagnosed epilepsy in children and adolescents. *J Child Neurol.* 2007, 22, 6, 693-699.
108. Glauser T. A., Levisohn P. M., Ritter F., Sachdeo R. C.: Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. Topiramate YL Study Group. *Epilepsia.* 2000, 41 Supl 1. 86-90.
109. Glauser T. A., Nigro M., Sachdeo R., Pasteris L. A., Weinstein S., Abou-Khalil B., Frank L. M., Grinspan A., Guarino T., Bettis D., Kerrigan J., Geoffroy G., Mandelbaum D., Jacobs T., Mesenbrink P., Kramer L., D'Souza J.: Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. *Neurology.* 2000, 54, 12, 2237-2244.
110. GlaxoSmithKlein. Lamictal prescribing information (Charakterystyka produktu leczniczego), 2007.
111. Gonzalez-Esquivel D. F., Ortega-Gavilan M., Alcantara-Lopez G., Jung-Cook H.: Plasma level monitoring of oxcarbazepine in epileptic patients. *Arch Med Res.* 2000, 31, 2, 202-205.
112. Gordon K. E., Dooley J. M., Camfield P. R., Camfield C. S., MacSween J.: Parents of children with epilepsy are optimistic for their children's health, but relatively pessimistic when compared with other parents. *Epilepsy Behav.* 2002, 3, 3, 262-265.
113. Grant S. M., Heel R. C.: Vigabatrin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in epilepsy and disorders of motor control. *Drugs.* 1991, 41, 6, 889-926.
114. Greenwood R. S.: Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2000, 41, 2, 42-52.

115. Gross-Tsur V., Banin E., Shahar E., Shalev R. S., Lahat E.: Visual impairment in children with epilepsy treated with vigabatrin. *Ann Neurol.* 2000, 48, 1, 60-64.
116. Grosso S., Franzoni E., Iannetti P., Incorpora G., Cardinali C., Toldo I., Verrotti A., Caterina Moscano F., Lo Faro V., Mazzone L., Zamponi N., Boniver C., Spalice A., Parisi P., Morgese G., Balestri P.: Efficacy and safety of topiramate in refractory epilepsy of childhood: long-term follow-up study. *J Child Neurol.* 2005, 20, 11, 893-897.
117. Guerreiro M. M., Vigonius U., Pohlmann H., de Manreza M. L., Fejerman N., Antoniuk S. A., Moore A.: A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res.* 1997, 27, 3, 205-213.
118. Guerrini R., Carpay J., Groselj J., van Oene J., Schreiner A., Lahaye M., Schwalen S.: Topiramate monotherapy as broad-spectrum antiepileptic drug in a naturalistic clinical setting. *Seizure.* 2005, 14, 6, 371-380.
119. Guerrini R., Dravet C., Genton P., Belmonte A., Kaminska A., Dulac O.: Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 1998, 39, 5, 508-512.
120. Hanai T.: Quality of life in children with epilepsy. *Epilepsia.* 1996, 37 Supl. 3, 28-32.
121. Hauser W. A.: Epidemiology of epilepsy in children. *Neurosurg Clin N Am.* 1995, 6, 3, 419-429.
122. Hauser W. A., Annegers J. F., Kurland L. T.: Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia.* 1993, 34, 3, 453-468.
123. Hauser W. A., Annegers J. F., Rocca W. A.: Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 1996, 71, 6, 576-586.
124. Herranz J. L., Arteaga R., Farr I. N., Valdizan E., Beaumont D., Armijo J. A.: Dose-response study of vigabatrin in children with refractory epilepsy. *J Child Neurol.* 1991, Supl. 2, 45-51.
125. Hippokrates. *The Sacred Disease*: WH Jones (tłumaczenie), Harvard University Press, Cambridge, MA, 1984.
126. Hirsch L. J., Weintraub D. B., Buchsbaum R., Spencer H. T., Straka T., Hager M., Resor S. R., Jr.: Predictors of Lamotrigine-associated rash. *Epilepsia.* 2006, 47, 2, 318-322.
127. Hoare P.: The quality of life of children with chronic epilepsy and their families. *Seizure.* 1993, 2, 4, 269-75.
128. Hoare P., Mann H., Dunn S.: Parental perception of the quality of life among children with epilepsy or diabetes with a new assessment questionnaire. *Qual Life Res.* 2000, 9, 6, 637-644.
129. Hoare P., Russell M.: The quality of life of children with chronic epilepsy and their families: preliminary findings with a new assessment measure. *Dev Med Child Neurol.* 1995, 37, 8, 689-696.
130. Holmbeck G. N., Johnson S. Z., Wills K. E., McKernon W., Rose B., Erklin S., Kemper T.: Observed and perceived parental overprotection in relation to psychosocial adjustment in preadolescents with a physical disability: the

- mediational role of behavioral autonomy. *J Consult Clin Psychol.* 2002, 70, 1, 96-110.
131. Hussein Z., Posner J.: Population pharmacokinetics of lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy: retrospective analysis of routine monitoring data. *Br J Clin Pharmacol.* 1997, 43, 5, 457-65.
132. Iannetti P., Spalice A., Perla F. M., Conicella E., Raucci U., Bizzarri B.: Visual field constriction in children with epilepsy on vigabatrin treatment. *Pediatrics.* 2000, 106, 4, 838-842.
133. Isojarvi J. I., Huuskonen U. E., Pakarinen A. J., Vuolteenaho O., Myllyla V. V.: The regulation of serum sodium after replacing carbamazepine with oxcarbazepine. *Epilepsia.* 2001, 42, 6, 741-745.
134. Jacob J. N., Hesse G. W., Shashoua V. E.: Synthesis, brain uptake, and pharmacological properties of a glyceryl lipid containing GABA and the GABA-T inhibitor gamma-vinyl-GABA. *J Med Chem.* 1990, 33, 2, 733-736.
135. Jacoby A.: Stigma, epilepsy, and quality of life. *Epilepsy Behav.* 2002, 3, 6S2, 10-20.
136. Jacoby A., Austin J. K.: Social stigma for adults and children with epilepsy. *Epilepsia.* 2007, 48 Supl. 9, 6-9.
137. Jacoby A., Baker G. A., Steen N., Potts P., Chadwick D. W.: The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community study. *Epilepsia.* 1996, 37, 2, 148-161.
138. Jacoby A., Snape D., Baker G. A.: Determinants of quality of life in people with epilepsy. *Neurol Clin.* 2009, 27, 4, 843-863.
139. Jawad S., Oxley J., Yuen W. C., Richens A.: The effect of lamotrigine, a novel anticonvulsant, on interictal spikes in patients with epilepsy. *Br J Clin Pharmacol.* 1986, 22, 2, 191-193.
140. Jawad S., Richens A., Goodwin G., Yuen W. C.: Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia.* 1989, 30, 3, 356-363.
141. Jędrzejczak J., Dlawichowska E., Owczarek K., Majkowski J.: Effect of vigabatrin addition on carbamazepine blood serum levels in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2000, 39, 2, 115-120.
142. Jędrzejczak J., Owczarek K.: [Clinical analysis of the effectiveness and safety of vigabatrin]. *Neurol Neurochir Pol.* 2000, 34 Supl. 1, 177-185.
143. Jensen F. E., Bourgeois B. F.: Randomized trial supports use of levetiracetam adjunctive therapy to treat partial seizures in children. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006, 2, 11, 596-597.
144. Jędrzejczak J., ed. *Nowoczesne zasady leczenia padaczki.* Warszawa: PZWL, 1996.
145. Jędrzejczak J., Padaczka W: Jędrzejczak J. (red). *Padaczka.* Lublin: Czelej Sp z o.o., 2006. 20-25.
146. Jędrzejczak J., Zwoliński, P., (red). *Nowe leki przeciwpadaczkowe.* Warszawa: Fundacja Epileptologii, 2000.
147. Jolkonen J., Mazurkiewicz M., Lahtinen H., Riekkinen P.: Acute effects of gamma-vinyl GABA on the GABAergic system in rats as studied by microdialysis. *Eur J Pharmacol.* 1992, 229, 2-3, 269-72.

148. Ju C., Uetrecht J. P.: Mechanism of idiosyncratic drug reactions: reactive metabolites formation, protein binding and the regulation of the immune system. *Current Drug Metabolism*. 2002, 3, 367-377.
149. Kalviainen R., Nousiainen I.: Visual field defects with vigabatrin: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2001, 15, 3, 217-230.
150. Kalviainen R., Nousiainen I., Mantyjärvi M., Nikoskelainen E., Partanen J., Partanen K., Riekkinen P., Sr.: Vigabatrin, a gabaergic antiepileptic drug, causes concentric visual field defects. *Neurology*. 1999, 53, 5, 922-926.
151. Keranen T., Jolkkonen J., Jensen P. K., Menge G. P., Andersson P.: Absence of interaction between oxcarbazepine and erythromycin. *Acta Neurol Scand*. 1992, 86, 2, 120-123.
152. Keranen T., Jolkkonen J., Klosterskov-Jensen P., Menge G. P.: Oxcarbazepine does not interact with cimetidine in healthy volunteers. *Acta Neurol Scand*. 1992, 85, 4, 239-242.
153. Kilinc S., Campbell C.: "It shouldn't be something that's evil, it should be talked about": a phenomenological approach to epilepsy and stigma. *Seizure*. 2009, 18, 10, 665-671.
154. Klitgaard H.: Levetiracetam: the preclinical profile of a new class of antiepileptic drugs? *Epilepsia*. 2001, 42 Supl. 4, 13-18.
155. Klosterskov Jensen P., Saano V., Haring P., Svenstrup B., Menge G. P.: Possible interaction between oxcarbazepine and an oral contraceptive. *Epilepsia*. 1992, 33, 6, 1149-1152.
156. Kluger G., Berz K., Holthausen H.: The long-term use of vigabatrin and lamotrigine in patients with severe childhood onset epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2001, 5, 1, 37-40.
157. Knoester P. D., Keyser A., Renier W. O., Egberts A. C., Hekster Y. A., Deckers C. L.: Effectiveness of lamotrigine in clinical practice: results of a retrospective population-based study. *Epilepsy Res*. 2005, 65, 1-2, 93-100.
158. Korff C., Laux L., Kelley K., Goldstein J., Koh S., Nordli D., Jr.: Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy): a retrospective study of 16 patients. *J Child Neurol*. 2007, 22, 2, 185-194.
159. Korinthenberg R., Schreiner A.: Topiramate in children with west syndrome: a retrospective multicenter evaluation of 100 patients. *J Child Neurol*. 2007, 22, 3, 302-306.
160. Kozik A., Ujma-Czapska B., Grotowska M.: Wigabatryna w leczeniu padaczki lekoopornej u dzieci i młodzieży. *Neurol Neurochir Pol*. 2000, 34 Supl. 1, 187-193.
161. Krakow K., Walker M., Otoul C., Sander J. W.: Long-term continuation of levetiracetam in patients with refractory epilepsy. *Neurology*. 2001, 56, 12, 1772-1774.
162. Krauss G. L., Johnson M. A., Miller N. R.: Vigabatrin-associated retinal cone system dysfunction: electroretinogram and ophthalmologic findings. *Neurology*. 1998, 50, 3, 614-618.
163. Kroll-Seger J., Portilla P., Dulac O., Chiron C.: Topiramate in the treatment of highly refractory patients with Dravet syndrome. *Neuropediatrics*. 2006, 37, 6, 325-329.

164. Kuffler S. W., Edwards C.: Mechanism of gamma aminobutyric acid (GABA) action and its relation to synaptic inhibition. *J Neurophysiol.* 1958, 21, 6, 589-610.
165. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T., Brodie M. J., Allen Hauser W., Mathern G., Moshe S. L., Perucca E., Wiebe S., French J.: Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010, 51, 6, 1069-1077.
166. Kwan P., Brodie M. J.: Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000, 342, 5, 314-319.
167. Kwan P., Brodie M. J.: Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia.* 2001, 42, 10, 1255-1260.
168. Kwan P., Brodie M. J.: Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure.* 2000, 9, 7, 464-468.
169. Kyngas H.: Compliance with health regimens of adolescents with epilepsy. *Seizure.* 2000, 9, 8, 598-604.
170. Lalic M., Cvejic J., Popovic J., Bozic K., Golocorbin-Kon S., Al-Salami H., Mikov M.: Lamotrigine and valproate pharmacokinetics interactions in epileptic patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2009, 34, 2, 93-99.
171. Leach M. J., Marden C. M., Miller A. A.: Pharmacological studies on lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug: II. Neurochemical studies on the mechanism of action. *Epilepsia.* 1986, 27, 5, 490-497.
172. Lee H. W., Jung D. K., Suh C. K., Kwon S. H., Park S. P.: Cognitive effects of low-dose topiramate monotherapy in epilepsy patients: A 1-year follow-up. *Epilepsy Behav.* 2006, 8, 4, 736-741.
173. Leidy N. K., Elixhauser A., Vickrey B., Means E., Willian M. K.: Seizure frequency and the health-related quality of life of adults with epilepsy. *Neurology.* 1999, 53, 1, 162-166.
174. Leppik I. E., Biton V., Sander J. W., Wieser H. G.: Levetiracetam and partial seizure subtypes: pooled data from three randomized, placebo-controlled trials. *Epilepsia.* 2003, 44, 12, 1585-1587.
175. Lhatoo S. D., Wong I. C., Polizzi G., Sander J. W.: Long-term retention rates of lamotrigine, gabapentin, and topiramate in chronic epilepsy. *Epilepsia.* 2000, 41, 12, 1592-1596.
176. Lhatoo S. D., Wong I. C., Sander J. W.: Prognostic factors affecting long-term retention of topiramate in patients with chronic epilepsy. *Epilepsia.* 2000, 41, 3, 338-341.
177. Li J., Xiao N., Chen S.: Efficacy and tolerability of levetiracetam in children with epilepsy. *Brain Dev.* 2010, 33, 2, 145-51.
178. Loiseau P., Hardenberg J. P., Pestre M., Guyot M., Schechter P. J., Tell G. P.: Double-blind, placebo-controlled study of vigabatrin (gamma-vinyl GABA) in drug-resistant epilepsy. *Epilepsia.* 1986, 27, 2, 115-120.
179. Loiseau P., Yuen A. W., Duche B., Menager T., Arne-Bes M. C.: A randomised double-blind placebo-controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures. *Epilepsy Res.* 1990, 7, 2, 136-145.

180. Lopez-Munoz F., Ucha-Udabe R., Alamo C.: The history of barbiturates a century after their clinical introduction. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2005, 1, 4, 329-343.
181. Loring D. W., Williamson D. J., Meador K. J., Wiegand F., Hulihan J.: Topiramate dose effects on cognition: a randomized double-blind study. *Neurology.* 2010, 76, 2, 131-137.
182. Loscher W., Honack D.: Development of tolerance during chronic treatment of kindled rats with the novel antiepileptic drug levetiracetam. *Epilepsia.* 2000, 41, 12, 1499-1506.
183. Loscher W., Schmidt D.: Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2006, 47, 8, 1253-1284.
184. Lv R., Wu L., Jin L., Lu Q., Wang M., Qu Y., Liu H.: Depression, anxiety and quality of life in parents of children with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2009, 120, 5, 335-341.
185. Lynch B. A., Lambeng N., Nocka K., Kensel-Hammes P., Bajjalieh S. M., Matagne A., Fuks B.: The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004, 101, 26, 9861-9866.
186. MacDonald B. K., Johnson A. L., Goodridge D. M., Cockerell O. C., Sander J. W., Shorvon S. D.: Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol.* 2000, 48, 6, 833-841.
187. Mackenzie R., Klistorner A.: Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. Asymptomatic as well as symptomatic defects occur with vigabatrin. *BMJ.* 1998, 316, 7126, 233.
188. Marciani M. G., Spanedda F., Mattia D.: Neurophysiologic and neuropsychologic profiles of lamotrigine in epilepsy. *Clin Neuropharmacol.* 1999, 22, 3, 159-163.
189. Mathiak K. A., Karzel K., Mathiak K., Ostaszewski P., Luba M., Wolanczyk T.: Kwestionariusz jakości życia w padaczce dziecięcej – polska adaptacja I walidacja kwesionariusza Health-Related Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire. *Neurol Neurochir Pol.* 2007, 41, 3, 203-214.
190. Matsuo F., Bergen D., Faught E., Messenheimer J. A., Dren A. T., Rudd G. D., Lineberry C. G.: Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. *Neurology.* 1993, 43, 11, 2284-2291.
191. Matsuo F., Gay P., Madsen J., Tolman K. G., Rollins D. E., Risner M. E., Lai A. A.: Lamotrigine high-dose tolerability and safety in patients with epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, eleven-week study. *Epilepsia.* 1996, 37, 9, 857-862.
192. Matsuo F., Riaz A. Lamotrigine. W: *Management of Side-effects of Antiepileptic Drugs* Shorvon PJ, Perrucca E, Engel J, (red.), Willey Blackwell. A John Wiley & Sons, Ltd., 2009, 534-557.
193. Mattson R. H., Cramer J. A., Collins J. F.: Prognosis for total control of complex partial and secondarily generalized tonic clonic seizures. Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Studies No. 118 and No. 264 Group. *Neurology.* 1996, 47, 1, 68-76.

194. May T. W., Rambeck B., Jurgens U.: Influence of oxcarbazepine and methsuximide on lamotrigine concentrations in epileptic patients with and without valproic acid comedication: results of a retrospective study. *Ther Drug Monit.* 1999, 21, 2, 175-181.
195. Mazurkiewicz-Beldzińska M., Szmuda M., Matheisel A.: Long-term efficacy of valproate versus lamotrigine in treatment of idiopathic generalized epilepsies in children and adolescents. *Seizure.* 2010, 19, 3, 195-197.
196. Mazurkiewicz-Beldzińska M.: Mierniki skuteczności leczenia padaczki ze szczególnym uwzględnieniem wieku dziecięcego. *Epileptologia.* 2004, 12, 29-36.
197. Mazurkiewicz-Beldzińska M., Mańkowska, B.: Ocena skuteczności leczenia vigabatryna w terapii padaczki dziecięcej. *Epileptologia.* 2002, 15, 120-121.
198. Mazurkiewicz-Beldzińska M., Mańkowska, B., Bielicka-Cymermann, J., Matheisel, A., Pilarska, E., Gołębiowska, M., Dilling-Ostrowska, E.: Topiramate w terapii dodanej: skuteczność leczenia i próba korelacji występowania objawów ubocznych. *Neurologia Dziecięca.* 2001, 10, 19, 121-128.
199. Mazurkiewicz-Beldzińska M., Mańkowska, B., Matheisel, A., Chmielewski, R.: Długoterminowa ocena skuteczności leczenia topiramatem w padaczce dziecięcej. *Aktualności Neurologiczne.* 2003, 3, 2, 132-134.
200. Mazurkiewicz-Beldzińska M., Olszewska A.: Wpływ karbamazepiny, fenytony i okskarbazepiny na funkcje poznawcze u dzieci z padaczką. *Epileptologia.* 2000, 8, 35-46.
201. McDonald D. G., Najam Y., Keegan M. B., Whooley M., Madden D., McMenamin J. B.: The use of lamotrigine, vigabatrin and gabapentin as add-on therapy in intractable epilepsy of childhood. *Seizure.* 2005, 14, 2, 112-116.
202. McLean M. J., Schmutz M., Wamil A. W., Olpe H. R., Portet C., Feldmann K. F.: Oxcarbazepine: mechanisms of action. *Epilepsia.* 1994, 35 Suppl. 3, 5-9.
203. Meador K. J., Loring D. W., Hulihan J. F., Kamin M., Karim R.: Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. *Neurology.* 2003, 60, 9, 1483-1488.
204. Messenheimer J., Mullens E. L., Giorgi L., Young F.: Safety review of adult clinical experience with lamotrigine. *Drug Safety.* 1998, 18, 281-296.
205. Messenheimer J., Ramsay R. E., Willmore L. J., Leroy R. F., Zielinski J. J., Mattson R., Pellock J. M., Valakas A. M., Womble G., Risner M.: Lamotrigine therapy for partial seizures: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, cross-over trial. *Epilepsia.* 1994, 35, 1, 113-121.
206. Michaelides C., Thibert R. L., Shapiro M. J., Kinirons P., John T., Manchharam D., Thiele E. A.: Tolerability and dosing experience of intravenous levetiracetam in children and infants. *Epilepsy Res.* 2008, 81, 2-3, 143-147.
207. Mintzer S., Boppana P., Toguri J., DeSantis A.: Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia.* 2006, 47, 3, 510-515.
208. Modi A. C.: The impact of a new pediatric epilepsy diagnosis on parents: parenting stress and activity patterns. *Epilepsy Behav.* 2009, 14, 1, 237-242.
209. Modi A. C., King A. S., Monahan S. R., Koumoutsos J. E., Morita D. A., Glauser T. A.: Even a single seizure negatively impacts pediatric health-related quality of life. *Epilepsia.* 2009, 50, 9, 2110-2116.

210. Mojs E., Galas-Zgorzalewicz B., Steinborn B.: Neuropsychologiczne aspekty funkcjonowania poznawczego u dzieci leczonych lamotryginą. *Neurol Neurochir Pol.* 2000, 34 Suppl 1, 153-164.
211. Morrell M. J., Flynn K. L., Done S.: Sexual dysfunction, sex steroid hormone abnormalities, and depression in women with epilepsy treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2005, 6, 3, 360-365.
212. Morris R. G., Black A. B., Harris A. L., Batty A. B., Sallustio B. C.: Lamotrigine and therapeutic drug monitoring: retrospective survey following the introduction of a routine service. *Br J Clin Pharmacol.* 1998, 46, 6, 547-51.
213. Motte J., Trevathan E., Arvidsson J. F., Barrera M. N., Mullens E. L., Manasco P.: Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *N Engl J Med.* 1997, 337, 25, 1807-1812.
214. Mula M., Sander J. W.: Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf.* 2007, 30, 7, 555-567.
215. Mula M., Trimble M. R., Thompson P., Sander J. W. A. S.: Topiramate and word-finding difficulties in patients with epilepsy. *Neurology.* 2003, 60, 1104-1107.
216. Naritoku D. K., Warnock C. R., Messenheimer J. A., Borgohain R., Evers S., Guekht A. B., Karlov V. A., Lee B. I., Pohl L. R.: Lamotrigine extended-release as adjunctive therapy for partial seizures. *Neurology.* 2007, 69, 16, 1610-1618.
217. Nieto-Barrera M., Brozmanova M., Capovilla G., Christe W., Pedersen B., Kane K., O'Neill F.: A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 2001, 46, 2, 145-155.
218. Nieto-Barrera M., Candau R., Nieto-Jimenez M., Correa A., del Portal L. R.: Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure.* 2000, 9, 8, 590-594.
219. Obeid M., Pong A. W.: Efficacy and tolerability of high oral doses of levetiracetam in children with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2010, 91, 1, 101-105.
220. Ohman I., Vitols S., Tomson T.: Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia.* 2000, 41, 6, 709-713.
221. Oostrom K. J., Schouten A., Kruitwagen C. L., Peters A. C., Jennekens-Schinkel A.: Parents' perceptions of adversity introduced by upheaval and uncertainty at the onset of childhood epilepsy. *Epilepsia.* 2001, 42, 11, 1452-1460.
222. Owczarek K.: Znaczenie komunikacji między lekarzem a pacjentem dla jakości życia chorych na padaczkę. *Neurologia po Dyplomie.* 2007, 2, 4, 48-51.
223. Owczarek K., Rozenek, H., Michalak, L.: Wybrane zagadnienia dotyczące jakości życia osób z padaczką. *Postępy Psychiatrii i Neurologii.* 2007, 16, 1, 63-68.
224. Owczarek K. R., H.: Psychosocial aspects of epilepsy. *Acta Neuropsychologica.* 2010, 8, 3, 263-272.
225. Pack A. M.: Bone health in people with epilepsy: Is it impaired and what are the risk factors? *Seizure.* 2008, 17, 181-186.

226. Pack A. M., Gidal B. E. Long-term Adverse Events. W: *Epilepsy. A Comprehensive textbook* Engel JJ, Pedley TA, (red.). Wolters Kluwer&Lippincott Williams&Wilkins, 2008.
227. Park B. K., Primohamed M., Kitteringham N. R.: Idiosyncratic drug reactions: a mechanistic evaluation of risk factors. *Br J Clin Pharmacol.* 1992, 34, 377-395.
228. Patsalos P. N.: Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet.* 2004, 43, 11, 707-724.
229. Patsalos P. N., Elyas A. A., Zakrzewska J. M.: Protein binding of oxcarbazepine and its primary active metabolite, 10-hydroxycarbazepine, in patients with trigeminal neuralgia. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990, 39, 4, 413-415.
230. Patsalos P. N., Perucca E.: Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2003, 2, 6, 347-356.
231. Peake D., Mordekar S., Gosalakal J., Mukhtyar B., Buch S., Crane J., Wheway R., Rittey C., Donnelly J., Whitehouse W. P., Philip S.: Retention rate of levetiracetam in children with intractable epilepsy at 1 year. *Seizure.* 2007, 16, 2, 185-189.
232. Peltola J., Peltola M., Auvinen A., Raitanen J., Fallah M., Keranen T.: Retention rates of new antiepileptic drugs in localization-related epilepsy: a single-center study. *Acta Neurol Scand.* 2009, 119, 1, 55-60.
233. Penovich P. E., Willmore L. J.: Use of a new antiepileptic drug or an old one as first drug for treatment of absence epilepsy. *Epilepsia.* 2009, 50 Supl. 8, 37-41.
234. Perucca E.: A pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. *Pharmacol Res.* 1997, 35, 4, 241-256.
235. Philippi H., Boor R., Reitter B.: Topiramate and metabolic acidosis in infants and toddlers. *Epilepsia.* 2002, 43, 7, 744-747.
236. Pina-Garza J. E., Espinoza R., Nordli D., Bennett D. A., Spirito S., Stites T. E., Tang D., Sturm Y.: Oxcarbazepine adjunctive therapy in infants and young children with partial seizures. *Neurology.* 2005, 65, 9, 1370-1375.
237. Pirmohamed M., Arroyo S. Idiosyncratic Adverse Reactions. W: Engel JJ, Pedley TA, (red.). *Epilepsy. A comprehensive textbook*, 2008, 1123-1178.
238. Pirmohamed M., Anticipating investigating and managing the adverse effects of drugs. *Clinical Medicine*, 2005, 5,1, 23-26.
239. Porter R. J.: Mechanisms of action of new antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 1989, 30, Supl. 1, 29-34; komentarze 64-68.
240. Pressler R. M., Binnie C. D., Coleshill S. G., Chorley G. A., Robinson R. O.: Effect of lamotrigine on cognition in children with epilepsy. *Neurology.* 2006, 66, 10, 1495-1499.
241. Putnam T. J., Merritt H. H.: Experimental Determination of the Anticonvulsant Properties of Some Phenyl Derivatives. *Science.* 1937, 85, 2213, 525-526.
242. Rafael F., Dubreuil C. M., Burbaud F., Tran D. S., Clement J. P., Preux P. M., Nubukpo P.: Knowledge of epilepsy in the general population based on two French cities: implications for stigma. *Epilepsy Behav.* 2010, 17, 1, 82-86.
243. Rambeck B., Wolf P.: Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1993, 25, 6, 433-443.

244. Raspall-Chaure M., Neville B. G., Scott R. C.: The medical management of the epilepsies in children: conceptual and practical considerations. *Lancet Neurol.* 2008, 7, 1, 57-69.
245. Reife R., Pledger G., Wu S. C.: Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia.* 2000, 41 Supl. 1, 66-71.
246. Reimers A., Skogvoll E., Sund J. K., Spigset O.: Lamotrigine in children and adolescents: the impact of age on its serum concentrations and on the extent of drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007, 63, 7, 687-692.
247. Reinikainen K. J., Keranen T., Halonen T., Komulainen H., Riekkinen P. J.: Comparison of oxcarbazepine and carbamazepine: a double-blind study. *Epilepsy Res.* 1987, 1, 5, 284-289.
248. Reynolds E. H.: Milestones in epilepsy. *Epilepsia.* 2009, 50, 3, 338-342.
249. Reynolds E. H.: Phenobarbital for epilepsy: much is still to be learnt. *BMJ.* 2005, 330, 846.
250. Reynolds E. H., Preece J., Chanarin I.: Folic acid and anticonvulsants. *Lancet.* 1969, 1, 7608, 1264-1265.
251. Reynolds E. H., Ring H. A., Farr I. N., Heller A. J., Elwes R. D.: Open, double-blind and long-term study of vigabatrin in chronic epilepsy. *Epilepsia.* 1991, 32, 4, 530-538.
252. Richens A.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions during treatment with vigabatrin. *Acta Neurol Scand* 1995, 162, 43-46.
253. Richens A.: Pharmacology and clinical pharmacology of vigabatrin. *J Child Neurol.* 1991, Supl 2, 7-10.
254. Rimmer E. M., Richens A.: Interaction between vigabatrin and phenytoin. *Br J Clin Pharmacol.* 1989, 27 Supl. 1, 27-33.
255. Ritter F., Glauser T. A., Elterman R. D., Wyllie E.: Effectiveness, tolerability, and safety of topiramate in children with partial-onset seizures. Topiramate YP Study Group. *Epilepsia.* 2000, 41 Supl. 1, 82-85.
256. Rodenburg R., Marie Meijer A., Dekovic M., Aldenkamp A. P.: Family predictors of psychopathology in children with epilepsy. *Epilepsia.* 2006, 47, 3, 601-614.
257. Rodenburg R., Meijer A. M., Dekovic M., Aldenkamp A. P.: Parents of children with enduring epilepsy: predictors of parenting stress and parenting. *Epilepsy Behav.* 2007, 11, 2, 197-207.
258. Rogawski M. A., Porter R. J.: Antiepileptic drugs: pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharmacol Rev.* 1990, 42, 3, 223-286.
259. Ronen G. M., Streiner D. L., Rosenbaum P.: Health-related quality of life in children with epilepsy: development and validation of self-report and parent proxy measures. *Epilepsia.* 2003, 44, 4, 598-612.
260. Rosenfeld W. E., Benbadis S., Edrich P., Tassinari C. A., Hirsch E.: Levetiracetam as add-on therapy for idiopathic generalized epilepsy syndromes with onset during adolescence: analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Epilepsy Res.* 2009, 85, 1, 72-80.
261. Rosenfeld W. E., Doose D. R., Walker S. A., Baldassarre J. S., Reife R. A.: A study of topiramate pharmacokinetics and tolerability in children with epilepsy. *Pediatr Neurol.* 1999, 20, 5, 339-344.

262. Rozenek H., Owczarek, K.: Padaczka u dziecka i jej wpływ na wybrane aspekty funkcjonowania rodziny. *Neurologia Dziecięca*. 2008, 17, 34, 55-59.
263. Rozenek H., Owczarek, K.: Warunki funkcjonowania chorych na padaczkę wpływające na jakość życia. *Neurologia po Dyplomie*. 2010, 5, 6, 37-43.
264. Russell-Eggitt I. M., Mackey D. A., Taylor D. S., Timms C., Walker J. W.: Vigabatrin-associated visual field defects in children. *Eye*. 2000, 14, , 334-339.
265. Rzany B., Correia O., Kelly J. P., Naldi L., Auquier A., Stern R.: Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet*. 1999, 353, 9171, 2190-2194.
266. Sabaz M., Cairns D. R., Lawson J. A., Bleasel A. F., Bye A. M.: The health-related quality of life of children with refractory epilepsy: a comparison of those with and without intellectual disability. *Epilepsia*. 2001, 42, 5, 621-628.
267. Sabaz M., Cairns D. R., Lawson J. A., Nheu N., Bleasel A. F., Bye A. M.: Validation of a new quality of life measure for children with epilepsy. *Epilepsia*. 2000, 41, 6, 765-774.
268. Sachdeo R. C., Glauser T. A., Ritter F., Reife R., Lim P., Pledger G.: A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology*. 1999, 52, 9, 1882-1887.
269. Sachdeo R. C., Sachdeo S. K., Levy R. H., Streeter A. J., Bishop F. E., Kunze K. L., Mather G. G., Roskos L. K., Shen D. D., Thummel K. E., Trager W. F., Curtin C. R., Doose D. R., Gisclon L. G., Bialer M.: Topiramate and phenytoin pharmacokinetics during repetitive monotherapy and combination therapy to epileptic patients. *Epilepsia*. 2002, 43, 7, 691-696.
270. Sachdeo R. C., Wasserstein A., Mesenbrink P. J., D'Souza J.: Effects of oxcarbazepine on sodium concentration and water handling. *Ann Neurol*. 2002, 51, 5, 613-620.
271. Sadler M.: Lamotrigine associated with insomnia. *Epilepsia*. 1999, 40, 3, 322-325.
272. Sallas W. M., Milosavljev S., D'Souza J., Hossain M.: Pharmacokinetic drug interactions in children taking oxcarbazepine. *Clin Pharmacol Ther*. 2003, 74, 2, 138-149.
273. Sanchez-Alcaraz A., Quintana M. B., Lopez E., Rodriguez I., Llopis P.: Effect of vigabatrin on the pharmacokinetics of carbamazepine. *J Clin Pharm Ther*. 2002, 27, 6, 427-430.
274. Sander J. W.: New antiepileptic drugs in practice--how do they perform in the real world? *Acta Neurol Scand*. 2005, 181, 26-29.
275. Sander J. W., Hart Y. M., Trimble M. R., Shorvon S. D.: Vigabatrin and psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991, 54, 5, 435-439.
276. Sander J. W., Patsalos P. N., Oxley J. R., Hamilton M. J., Yuen W. C.: A randomised double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy. *Epilepsy Res*. 1990, 6, 3, 221-226.
277. Sankar R., Ramsay E., McKay A., Hulihan J., Wiegand F.: A multicenter, outpatient, open-label study to evaluate the dosing, effectiveness, and safety of topiramate as monotherapy in the treatment of epilepsy in clinical practice. *Epilepsy Behav*. 2009, 15, 4, 506-512.

-
278. Scambler G.: Epilepsy and quality of life research. *J R Soc Med.* 1993, 86, 8, 449-450.
279. Schapel G. J., Beran R. G., Vajda F. J., Berkovic S. F., Mashford M. L., Dunagan F. M., Yuen W. C., Davies G.: Double-blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993, 56, 5, 448-453.
280. Schechter P. J., Hanke N. F., Grove J., Huebert N., Sjoerdsma A.: Biochemical and clinical effects of gamma-vinyl GABA in patients with epilepsy. *Neurology.* 1984, 34, 2, 182-186.
281. Schmidt D., Arroyo S., Baulac M., Dam M., Dulac O., Friis M. L., Kalviainen R., Kramer G., van Parys J., Pedersen B., Sachdeo R.: Recommendations on the clinical use of oxcarbazepine in the treatment of epilepsy: a consensus view. *Acta Neurol Scand.* 2001, 104, 3, 167-170.
282. Schmidt D., Elger C. E.: What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav.* 2004, 5, 5, 627-635.
283. Seneviratne U., D'Souza W., Cook M.: Long-term assessment of oxcarbazepine in a naturalistic setting: a retrospective study. *Acta Neurol Scand.* 2008, 117, 5, 367-369.
284. Shore C. P., Austin J. K., Dunn D. W.: Maternal adaptation to a child's epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2004, 5, 4, 557-568.
285. Shorvon S., Luciano A. L.: Prognosis of chronic and newly diagnosed epilepsy: revisiting temporal aspects. *Curr Opin Neurol.* 2007, 20, 2, 208-212.
286. Shorvon S. D., 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, 9, 1179-1186.
287. Sillanpää M., Camfield P., Camfield C.: Predicting long-term outcome of childhood epilepsy in Nova Scotia, Canada, and Turku, Finland. Validation of a simple scoring system. *Arch Neurol.* 1995, 52, 6, 589-592.
288. Sillanpää M., Schmidt D.: Predicting antiepileptic drug response in children with epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2011, 11, 6, 877-85.
289. Simister R. J., Sander J. W., Koepp M. J.: Long-term retention rates of new antiepileptic drugs in adults with chronic epilepsy and learning disability. *Epilepsy Behav.* 2007, 10, 2, 336-339.
290. Skradski S., White H. S.: Topiramate blocks kainate-evoked cobalt influx into cultured neurons. *Epilepsia.* 2000, 41 Supl. 1, 45-47.
291. Smith D., Baker G., Davies G., Dewey M., Chadwick D. W.: Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia.* 1993, 34, 2, 312-322.
292. Smith M. E., Gevins A., McEvoy L. K., Meador K. J., Ray P. G., Gilliam F.: Distinct cognitive neurophysiologic profiles for lamotrigine and topiramate. *Epilepsia.* 2006, 47, 4, 695-703.
293. Spencer E. L., Harding G. F.: Examining visual field defects in the paediatric population exposed to vigabatrin. *Doc Ophthalmol.* 2003, 107, 3, 281-287.

294. Spiegelhalter D. J., Gore S. M., Fitzpatrick R., Fletcher A. E., Jones D. R., Cox D. R.: Quality of life measures in health care. III: Resource allocation. *BMJ*. 1992, 305, 6863, 1205-1209.
295. Steinborn B., Objawy niepożądane leków przeciwpadaczkowych W.: *Leczenie padaczki u dzieci i młodzieży*. Steinborn, B (red.) Poznań: Termedia, 2011, 193-218.
296. Steinborn B.: Najczęstsze objawy niepożądane przy stosowaniu leków przeciwpadaczkowych u dzieci i młodzieży. *Klinika Pediatryczna*. 2010, 18, 1, 53-59.
297. Steinborn B. Prowadzenie leczenia przeciwpadaczkowego z punktu widzenia objawów niepożądanych. W.: *Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób układu nerwowego u dzieci*. Józwiak S. (red.) Lublin: Bifolium, 2004, 23-34.
298. Steinhoff B. J., Ueberall M. A., Siemes H., Kurlemann G., Schmitz B., Bergmann L.: The LAM-SAFE Study: lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalised epilepsies in adolescents and adults. *Seizure*. 2005, 14, 8, 597-605.
299. Stenbom Y., Tonnby B., Hagberg B.: Lamotrigine in Rett syndrome: treatment experience from a pilot study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1998, 7, 1, 49-52.
300. Stolarek I., Blacklaw J., Forrest G., Brodie M. J.: Vigabatrin and lamotrigine in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994, 57, 8, 921-924.
301. Striano P., Coppola A., Pezzella M., Ciampa C., Specchio N., Ragona F., Mancardi M. M., Gennaro E., Beccaria F., Capovilla G., Rasmini P., Besana D., Coppola G. G., Elia M., Granata T., Vecchi M., Vigevano F., Viri M., Gaggero R., Striano S., Zara F.: An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology*. 2007, 69, 3, 250-254.
302. Striano P., Sofia V., Capovilla G., Rubboli G., Di Bonaventura C., Coppola A., Vitale G., Fontanillas L., Giallonardo A. T., Biondi R., Romeo A., Viri M., Zara F., Striano S.: A pilot trial of levetiracetam in eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome). *Epilepsia*. 2008, 49, 3, 425-430.
303. Tajerbashi B., Friedrich C.: [*The history of treatment of epilepsy. One of the oldest known diseases*]. *Pharm Unserer Zeit*. 2007, 36, 4, 254-261.
304. Takeoka M., Holmes G. L., Thiele E., Bourgeois B. F., Helters S. L., Duffy F. H., Riviello J. J.: Topiramate and metabolic acidosis in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2001, 42, 3, 387-392.
305. Talarska D.: The usefulness of Quality of Life Childhood Epilepsy (QOLCE) questionnaire in evaluating the quality of life of children with epilepsy. *Adv Med Sci*. 2007, 52 Suppl 1, 191-193.
306. Tatum W. O., French J. A., Faught E., Morris G. L., Liporace J., Kanner A., Goff S. L., Winters L., Fix A.: Postmarketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia*. 2001, 42, 9, 1134-1140.
307. Taylor J., Baker G. A., Jacoby A.: Levels of epilepsy stigma in an incident population and associated factors. *Epilepsy Behav*. 21, 3, 255-260.
308. Thibert R. L., Conant K. D., Braun E. K., Bruno P., Said R. R., Nespeca M. P., Thiele E. A.: Epilepsy in Angelman syndrome: a questionnaire-based assessment of the natural history and current treatment options. *Epilepsia*. 2009, 50, 11, 2369-2376.

309. Thijs J., Verhelst H., Van Coster R.: Retrospective study of topiramate in a paediatric population with intractable epilepsy showing promising effects in the West syndrome patients. *Acta Neurol Belg.* 2001, 101, 3, 171-176.
310. Thomas L., Trimble M., Schmitz B., Ring H.: Vigabatrin and behaviour disorders: a retrospective survey. *Epilepsy Res.* 1996, 25, 1, 21-27.
311. Thomas P., Valton L., Genton P.: Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain.* 2006, 129, Pt 5, 1281-1292.
312. Thompson P. J., Baxendale S. A., Duncan J. S., Sander J. W.: Effects of topiramate on cognitive function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000, 69, 5, 636-641.
313. Tomson T., Battino D.: Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Seizure.* 2008, 17, 166-171.
314. Tomson T., Battino D., Bonizzoni E., Craig J., Lindhout D., Sabers A., Perucca E., Vajda F.: Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 10, 7, 609-617.
315. Trnavska Z., Krejcova H., Tkaczykovam, Salcmanova Z., Elis J.: Pharmacokinetics of lamotrigine (Lamictal) in plasma and saliva. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1991, 3, 211-215.
316. Unalp A., Uran N., Hizli T., Ozturk A.: Topiramate as a long-term therapy in children with refractory epilepsy. *Neurosciences (Riyadh).* 2008, 13, 4, 391-394.
317. Van Amelsvoort T., Bakshi R., Devaux C. B., Schwabe S.: Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia.* 1994, 35, 1, 181-188.
318. Vanhatalo S., Nousiainen I., Eriksson K., Rantala H., Vainionpaa L., Mustonen K., Aarimaa T., Alen R., Aine M. R., Byring R., Hirvasniemi A., Nuutila A., Walden T., Ritanen-Mohammed U. M., Karttunen-Lewandowski P., Pohjola L. M., Kaksonen S., Jurvelin P., Granstrom M. L.: Visual field constriction in 91 Finnish children treated with vigabatrin. *Epilepsia.* 2002, 43, 7, 748-756.
319. Veggiotti P., Cieuta C., Rex E., Dulac O.: Lamotrigine in infantile spasms. *Lancet.* 1994, 344, 8933, 1375-1376.
320. Verrotti A., Manco R., Matricardi S., Franzoni E., Chiarelli F.: Antiepileptic drugs and visual function. *Pediatr Neurol.* 2007, 36, 353-360.
321. Wallace S. J.: Lamotrigine--a clinical overview. *Seizure.* 1994, 3 Supl. A, 47-51.
322. Warner T., Patsalos P. N., Prevett M., Elyas A. A., Duncan J. S.: Lamotrigine-induced carbamazepine toxicity: an interaction with carbamazepine-10,11-epoxide. *Epilepsy Res.* 1992, 11, 2, 147-150.
323. Wheless J. W.: Use of topiramate in childhood generalized seizure disorders. *J Child Neurol.* 2000, 15 Supl. 1, 7-13.
324. White H. S., Brown S. D., Woodhead J. H., Skeen G. A., Wolf H. H.: Topiramate modulates GABA-evoked currents in murine cortical neurons by a nonbenzodiazepine mechanism. *Epilepsia.* 2000, 41 Supl. 1, 17-20.
325. White J. R., Walczak T. S., Leppik I. E., Rarick J., Tran T., Beniak T. E., Matchinsky D. J., Gumnit R. J.: Discontinuation of levetiracetam because of

- behavioral side effects: a case-control study. *Neurology*. 2003, 61, 9, 1218-1221.
326. Williams J., Steel C., Sharp G. B., DelosReyes E., Phillips T., Bates S., Lange B., Griebel M. L.: Parental anxiety and quality of life in children with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003, 4, 5, 483-486.
327. Wohlrab G., Boltshauser E., Schmitt B.: Vigabatrin as a first-line drug in West syndrome: clinical and electroencephalographic outcome. *Neuropediatrics*. 1998, 29, 3, 133-136.
328. Wohlrab G., Boltshauser E., Schmitt B., Schriever S., Landau K.: Visual field constriction is not limited to children treated with vigabatrin. *Neuropediatrics*. 1999, 30, 3, 130-132.
329. Wolańczyk T.: Badania nad jakością życia chorych na padaczkę. *Nowa Klinika*. 1998, 5, 9, 909-912.
330. Wolańczyk T.: Dorastanie a choroba przewlekła - wybrane zagadnienia. *Postępy Nauk Medycznych*. 2006, 19, 6, 321-326.
331. Wu K. N., Lieber E., Siddarth P., Smith K., Sankar R., Caplan R.: Dealing with epilepsy: parents speak up. *Epilepsy Behav.* 2008, 13, 1, 131-138.
332. You S. J., Ahn H., Ko T. S.: Vigabatrin and visual field defects in pediatric epilepsy patients. *J Korean Med Sci*. 2006, 21, 4, 728-732.
333. Zaccara G., Balestrieri F., Raggazzoni a. Management of Side-effects of Antiepileptic Drugs. W: *The Treatment of Epilepsy*. Shorvon PJ, Perrucca E, Engel J, (red.) Willey-Blackwell A John Wiley & Sons, Ltd., 2009, 289-299.
334. Zaccara G., Franciotta D., Perucca E.: Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2007, 48, 7, 1223-1244.
335. Zaccara G., Gangemi P. F., Cincotta M.: Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure*. 2008, 17, 5, 405-421.
336. Zaccara G., Messori A., Cincotta M., Burchini G.: Comparison of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs: what can we learn from long-term studies? *Acta Neurol Scand*. 2006, 114, 3, 157-168.
337. Zhang X., Velumian A. A., Jones O. T., Carlen P. L.: Modulation of high-voltage-activated calcium channels in dentate granule cells by topiramate. *Epilepsia*. 2000, 41 Supl. 1, 52-60.
338. Zona C., Ciotti M. T., Avoli M.: Topiramate attenuates voltage-gated sodium currents in rat cerebellar granule cells. *Neurosci Lett*. 1997, 231, 3, 123-126.

10. ZAŁĄCZNIKI

Załącznik 1. Kwestionariusz do badania jakości życia u dzieci i młodzieży

Prosimy o wypełnienie poniższego kwestionariusza, stawiając X w odpowiedniej rubryce

Lp.		Nie	Raczej nie	Czasem tak	Tak
1.	Dziecko ma więcej napadów niż zwykle				
2.	Z łatwością prowadzę rejestr napadów dziecka				
3.	Napady wiążą się z utratą przytomności				
4.	Ma dużo napadów				
5.	Ma napady mimo przyjmowania leków				
6.	U dziecka nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia				
7.	Ma jeden napad po drugim				
8.	Zabiera to dłuższą chwilę, by po napadzie dziecko powróciło do normy				
9.	Dziecko często się przewraca podczas napadów				
10.	Dziecko ma trudności z oddychaniem podczas napadu				
11.	Wytyczne, co do konieczności podawania leków są dla mnie zrozumiałe				
12.	Leki muszą być podawane doodbytniczo				
13.	Leki dają pełną kontrolę napadów				
14.	Dziecko uzależnia się od leków				
15.	U dziecka występuje zmienność nastrojów z powodu przyjmowania leków				
16.	Podjęmowane są próby odstawienia lub zmniejszenia ilości leków				
17.	Lekarze bez przerwy zmieniają leki				
18.	Przyjmuje zbyt dużo leków				
19.	Trudno mi pamiętać o regularnym podawaniu leków				
20.	Będzie zawsze musiało przyjmować leki				
21.	Obawiam się, że inni ludzie nie będą wiedzieli jak pomóc w trakcie napadu				
22.	Napady mogą utrudniać regularne uczęszczanie do szkoły/przedszkola				
23.	Muszę spać razem z dzieckiem bo ma napady w nocy				
24.	Dziecko jest akceptowane przez otoczenie				
25.	Boję się, że napady spowodują opóźnienie rozwoju dziecka				
26.	Boję się, że dziecko ulegnie nieszczęśliwemu wypadkowi podczas napadu				
27.	Boję się, że napad wystąpi, gdy dziecko będzie samo, bez opieki				
28.	Obawiam się o przyszłe funkcjonowanie dziecka w szkole				
29.	Obawiam się, że moje postępowanie wobec dziecka (np. odmowa spełnienia prośby) wywoła napad				
30.	Dziecko jest często smutne				
31.	Muszę sprawować ciągłą kontrolę nad dzieckiem				
32.	Może odbywać dłuższe podróże np. samochodem				

Lp.		Nie	Raczej nie	Czasem tak	Tak
33.	Chętnie bawi się i jest ciekawe nowych rzeczy w otoczeniu				
34.	Dziecko jest wesołe i pogodne				
35.	Będzie miało ograniczenia w wyborze zawodu				
36.	Dziecko nie może skupić się na wykonywanych czynnościach				
37.	Inne dzieci chętnie bawią się z moim dzieckiem				
38.	Dziecko jest spowolniałe				
39.	Często śpi niespokojnie				
40.	Dziecko jest mało pewne siebie				

Załącznik 2. Klucz do skali jakości życia

Nr pytania	Nie	Raczej nie	Czasami tak	Tak
1.	4	3	2	1
2.	1	2	3	4
3.	4	3	2	1
4.	4	3	2	1
5.	4	3	2	1
6.	4	3	2	1
7.	4	3	2	1
8.	4	3	2	1
9.	4	3	2	1
10.	4	3	2	1
11.	1	2	3	4
12.	4	3	2	1
13.	1	2	3	4
14.	4	3	2	1
15.	4	3	2	1
16.	1	2	3	4
17.	4	3	2	1
18.	4	3	2	1
19.	4	3	2	1
20.	4	3	2	1
21.	4	3	2	1
22.	4	3	2	1
23.	4	3	2	1
24.	1	2	3	4
25.	4	3	2	1
26.	4	3	2	1
27.	4	3	2	1
28.	4	3	2	1
29.	4	3	2	1
30.	4	3	2	1
31.	4	3	2	1
32.	1	2	3	4

Nr pytania	Nie	Raczej nie	Czasami tak	Tak
33.	1	2	3	4
34.	1	2	3	4
35.	4	3	2	1
36.	4	3	2	1
37.	1	2	3	4
38.	4	3	2	1
39.	4	3	2	1
40.	4	3	2	1