



Cykl „Farmakoterapia” koordynowany przez prof. dr. hab. med. Marka Drożdżika,  
Kierownika Katedry Farmakologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

# Leki przeciwpadaczkowe – przewodnik dla nieneurologów

Joseph Anderson,<sup>1</sup>

Carl-Christian Moor<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Specjalista trainee year 4, Neurology Department, Morriston Hospital, Swansea, Wielka Brytania

<sup>2</sup> Consultant neurologist; clinical lead for epilepsy, Department of Neurology, University Hospital of North Staffordshire, Stoke-on-Trent, Wielka Brytania

Anti-epileptic drugs: a guide for the non-neurologist

Clinical Medicine 2010;10(1):54-8

Tłum. dr n. med. Mariusz Siemiński

**P**adaczka jest najczęstszą poważną przewlekłą chorobą neurologiczną, której rozpowszechnienie w krajach rozwiniętych wynosi od 0,5% do 1%.<sup>1</sup> Wiąże się z częstymi hospitalizacjami z powodu napadów oraz z koniecznością stosowania przez wiele lat leków przeciwpadaczkowych. Często obserwuje się padaczkę objawową będącą konsekwencją innych chorób, na przykład guzów mózgu. Znajomość zagadnień związanych z lekami przeciwpadaczkowymi jest przydatna nie tylko neurologom, ale także lekarzom innych specjalności, w szczególności specjalistom medycyny rodzinnej. W artykule omówiono najważniejsze problemy, takie jak nagłe pogorszenie stanu pacjenta, stosowanie leków przeciwpadaczkowych podczas ciąży i u pacjentów w podeszłym wieku, działania niepożądane leków przeciwpadaczkowych, interakcje lekowe, stan padaczkowy oraz monitorowanie stężenia leków przeciwpadaczkowych we krwi.

## Wstęp

Historia leków przeciwpadaczkowych rozpoczyna się w połowie XIX w., gdy zaczęto stosować związki bromu. W pierwszych dekadach XX w. do praktyki klinicznej weszły fenobarbital i fenytoina.<sup>2</sup> W latach 60. i 70. standardem w leczeniu padaczki stało się (i pozostaje do dziś) stosowanie walproinianu sodu (kwasu walproinowego) i karbamazepiny. W latach 90. pojawiły się leki nowej generacji. Obecnie w Wielkiej Brytanii zarejestrowano 21 leków przeciwpadaczkowych,<sup>3</sup> tak więc wybór sposobu leczenia jest trudny.

Względy etyczne wykluczają prowadzenie badań klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby oceniających skuteczność nowych leków przeciwpadaczkowych w monoterapii. Przeprowadza się więc krótkie, kontrolowane placebo badania kliniczne, na podstawie których substancje te uzyskują rejestrację jako terapia dodatkowa u pacjentów z oporną na leczenie padaczką ogniskową. W badaniach tych określa się odsetek pacjentów, u których leczenie jest skuteczne, czyli takich, u których doszło do redukcji liczby napadów co najmniej o 50%. Chorzy na padaczkę oporną na leczenie nie są reprezentatywni dla ogólnej populacji chorych na tę chorobę, dlatego ograniczona jest możliwość praktycznego wy-

korzystania danych uzyskanych z tych badań. W badaniach porównawczych ocenia się długoterminowe skutki leczenia, czego przykładem może być wykrycie ograniczenia pola widzenia u pacjentów przyjmujących wigabatrynę.<sup>4</sup> Badania te wykazały, że nowe leki przeciwpadaczkowe stosowane w monoterapii są równie skuteczne jak leki klasyczne.

## Włączanie leków przeciwpadaczkowych

Wybór leku przeciwpadaczkowego w przypadku pacjenta z nowo zdiagnozowaną padaczką może być złożonym problemem i zależy od wieku pacjenta, współwystępujących chorób, innych przyjmowanych leków, prawdopodobieństwa zajścia w ciążę i typu padaczki. W ustalaniu rozpoznania i inicjowaniu terapii powinien uczestniczyć doświadczony specjalista.<sup>5</sup>

W leczeniu początkowym, w zależności od tego, czy stwierdzono napady uogólnione, czy ogniskowe (z wtórnym uogólnieniem lub bez niego), preferuje się stosowanie określonych leków (tab. 1).

Z niedawno opublikowanego wielośrodkowego badania SANAD wynika, że w padaczkach o ogniskowym początku lamotrygina jest równie skuteczna jak karbamazepina i lepiej tolerowana, tak więc może być lekiem pierwszego rzutu.<sup>6</sup> Terapia kwasem walproinowym wciąż cechuje się najwyższą skutecznością i najlepszą tolerancją w leczeniu padaczek uogólnionych.<sup>7</sup>

Od dawna wiele wątpliwości budziła kwestia włączania leków przeciwpadaczkowych po pierwszym, nieprovokowanym napadzie. W badaniu MESS wykazano, że włączenie leczenia po pierwszym napadzie zmniejsza częstość kolejnych napadów w ciągu następnych dwóch lat, lecz nie wpływa na odsetek remisji w obserwacji długoterminowej i nie prowadzi do spadku liczby nagłych niewyjaśnionych zgonów pacjentów z padaczką (SUDEP – *sudden unexplained death in epilepsy*) w porównaniu z leczeniem opóźnionym (rozpoczętym po dwóch lub więcej napadach).<sup>8</sup> Dzięki pozostałym wynikom badania MESS zidentyfikowano trzy czynniki związane z wysokim ryzykiem nawrotu napadów, mogące stanowić wskazanie do natychmiastowego włączenia leczenia.<sup>9</sup> Są to: wcześniejsze występowanie choroby neurologicznej, nieprawidłowy zapis elektroencefalograficzny

Tabela 1. Leki najczęściej stosowane w terapii padaczki (według zaleceń National Institute for Health and Clinical Excellence [2004 r.,<sup>5</sup> rewizja zaleceń planowana na rok 2011])

Leki stosowane w padaczkach uogólnionych	Leki stosowane w padaczkach o początku ogniskowym
<b>Leki pierwszego rzutu</b>	<b>Leki pierwszego rzutu</b>
Kwas walproinowy*	Karbamazepina (lub okskarbazepina)
Etosuksymid (w napadach nieświadomości)	Lamotrygina
Lamotrygina (w dużych dawkach może wywołać mioklonie)	Kwas walproinowy*
Karbamazepina (może nasilić napady nieświadomości lub mioklonie)	Topiramát
Topiramát	<b>Leki drugiego rzutu</b>
<b>Leki drugiego rzutu</b>	Lewetyracetam
Lewetyracetam	Fenytoina (w sytuacjach nagłych)
Klobazam	Tiagabina
Okskarbazepina	Gabapentyna
	Klobazam

\* Unikać stosowania jako leku przeciwpadaczkowego pierwszego rzutu u kobiet w wieku rozrodczym.

(EEG) i co najmniej dwa napady w wywiadzie. Wystąpienie u pacjenta pierwszego napadu padaczkowego zawsze wymaga skierowania go do neurologa, ale jeśli wystąpi któryś z wymienionych czynników, konsultacja ta musi być przeprowadzona bezzwłocznie.

Po dobraniu skutecznego leku przeciwpadaczkowego stosowanego w monoterapii (można sprawdzić dwa lub trzy leki) u ponad 70% pacjentów osiąga się pełną kontrolę napadów.<sup>10</sup> U pozostałych napady wciąż występują, przez co konieczne jest stosowanie jednocześnie co najmniej dwóch leków przeciwpadaczkowych. Sytuacja ta jest wyzwaniem dla neurologów i dla lekarzy innych specjalności. Należy pamiętać, że często zdarzają się błędy diagnostyczne – to zagadnienie wykracza jednak poza ramy tego artykułu.<sup>11</sup>

### Leki przeciwpadaczkowe a stany nagłe

Pacjent z padaczką może zostać przyjęty do szpitala z innych powodów i otrzymać zalecenie, aby nie przyjmować doustnie żadnych pokarmów i leków (*nil per os*). Ta sytuacja wymaga szczególnej uwagi, gdyż większość leków przeciwpadaczkowych stosuje się doustnie dwa lub trzy razy dziennie z powodu krótkiego czasu półtrwania. Ich odstawienie może szybko doprowadzić do wystąpienia napadów opornych na leczenie lub stanu padaczkowego. Dotyczy to szczególnie odstawienia barbituranów (najczęściej fenobarbitalu). Konieczne jest wówczas dożylnie podanie stosowanych przez pacjenta leków przeciwpadaczkowych. W postaci preparatów do podawania dożylnego dostępne są: fenytoina, fenobarbital [w Polsce niedostępny w postaci dożylniej – przyp. red.], kwas walproinowy, lewetyracetam i większość benzodiazepin [w Polsce diazepam i klonazepam – przyp. red.], natomiast lamotrygina, karbamazepina i topiramát nie są dostępne w tej postaci. Karbamazepina jest dostępna w postaci czopków

doodbytniczych [w Polsce niedostępna w postaci czopków – przyp. red.] do krótkotrwałego stosowania, lecz możliwość dostosowania dawki do potrzeb pacjenta i skuteczność leku podawanego w ten sposób są ograniczone.<sup>12</sup> Jeśli konieczna jest zmiana leku przeciwpadaczkowego, zaleca się konsultację neurologiczną.

Podobny problem dotyczy pacjentów z zaburzeniami świadomości lub połykania, a także w przebiegu stanu padaczkowego. Należy wówczas podjąć starania, aby podać leki dojelitowo. W tym celu można zastosować sondę donosową lub wykonać zabieg przeżskórnej gastrostomii endoskopowej. Po uzyskaniu dostępu dojelitowego należy bezzwłocznie podać kolejną dawkę leku, niezależnie od tego, czy jest to zgodne z ustalonym schematem dawkowania, i rozważyć zastosowanie schematu wysycającego, jeśli pacjent pominął kilka dawek leku.

Popularne leki przeciwpadaczkowe są dostępne również w postaci roztworów. Należy pamiętać, że fenytoina w zawiesinie [w Polsce niedostępna – przyp. red.] ma inną biodostępność, dlatego 90 mg fenytoiny w postaci zawiesiny = 100 mg fenytoiny w postaci tabletek. Przy zmianie postaci tego leku trzeba zatem zachować szczególną ostrożność.

### Stężenie leków przeciwpadaczkowych we krwi – kiedy i dlaczego je oznaczać?

Rutynowe oznaczanie stężeń leków przeciwpadaczkowych we krwi nie jest konieczne. Dawkę ustala się na podstawie obrazu klinicznego, na który składa się częstość napadów i występowanie działań niepożądanych, a nie na podstawie stężenia leku we krwi. U niektórych pacjentów napady ustępują przy stężeniu mniejszym od terapeutycznego, a inni tolerują stężenia przekraczające ten zakres, bez objawów zatrucia. Według wytycznych obowiązujących w Wielkiej Brytanii stężenie leku we krwi oznacza się, gdy dochodzi do interakcji lekowych,

Tabela 2. Leki przeciwpadaczkowe i złożone hormonalne środki antykoncepcyjne

Leki wpływające na skuteczność antykoncepcyjną	Leki niewpływające na skuteczność antykoncepcyjną
<b>Efekt udowodniony (indukcja enzymów)</b>	Benzodiazepiny
Karbamazepina	Gabapentyna
Fenobarbital	Lewetyracetam
Fenytoina	Pregabalina
	Kwas walproinowy
<b>Możliwy efekt</b>	Wigabatryna
Lamotrygina	Zonisamid
Okskarbazepina	
Topiramet (dawki >200 mg/24 h)	

gdy podejrzewa się zatrucie lekiem oraz w trudnych przypadkach, w celu monitorowania przestrzegania zaleceń.<sup>5</sup> Wyjątkiem od tej reguły jest fenytoina; ze względu na kinetykę rzędu zerowego leku małe zmiany dawki mogą doprowadzić do istotnych fluktuacji jego stężenia w surowicy. Z tego względu zalecane jest oznaczenie stężenia fenytoiny we krwi zwykle tydzień po zmianie dawki, ale wynik tego badania należy zawsze interpretować, biorąc pod uwagę obraz kliniczny.

Autorzy zalecają rutynowe oznaczenia stężeń leków przeciwpadaczkowych tylko w sytuacji, gdy na oddział ratunkowy trafia pacjent w stanie padaczkowym, a informacje kliniczne są niedostępne. Wyniki należy interpretować w kontekście zebranego później wywiadu. Po włączeniu fenytoiny podawanej dożylnie (w dawce wysycającej) oznaczenie stężenia leku w ciągu kolejnych 24 h ułatwia określenie dobowej dawki w dalszej terapii. Często przyczyną niepowodzeń terapeutycznych w leczeniu stanu padaczkowego jest zbyt mała dawka fenytoiny.

### Działania niepożądane leków przeciwpadaczkowych

Działania niepożądane leków przeciwpadaczkowych są częstą przyczyną hospitalizacji pacjentów.

Mogą być one wspólne dla wszystkich leków przeciwpadaczkowych lub swoiste dla poszczególnych substancji. Te ostatnie mogą być ostre (związane z dawką lub idiosynkratyczne) bądź przewlekłe. Rozpoczęciu podawania większości leków przeciwpadaczkowych towarzyszą senność, nudności i zawroty głowy, które słabną z upływem czasu lub po zmniejszeniu dawki.

Częstym działaniem niepożądanym jest wysypka. Aby jej uniknąć, zaleca się np. powolne zwiększanie dawki lamotryginy. Zmiany skórne mogą przyjąć różną postać: od łagodnego rumienia do toksycznej martwicy naskórka, w przypadku której konieczna może być specjalistyczna konsultacja i niezwłoczne odstawienie leku. Ostre zatrucie fenytoiną, karbamazepiną lub kwasem walproinowym, przy którym u pacjenta występuje atakcja lub podwójne widzenie, może być błędnie zinterpretowane jako objawy pierwotnej choroby układu nerwowego. W przypad-

kach złej tolerancji karbamazepiny stosuje się często okskarbazepinę. Podczas stosowania karbamazepiny, kwasu walproinowego i fenytoiny obserwuje się nieprawidłowości w morfologii krwi obwodowej; najczęściej spotykana jest trombocytopenia wywołana przez kwas walproinowy. Lek ten może także powodować przyrost masy ciała, utratę włosów i drżenie drobnofaliste oraz zaburzenia funkcji wątroby, które zwykle mijają, lecz może także prowadzić do niewydolności wątroby. Rzadko stosowanie walproinianu może wywołać encefalopatię. Leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy mogą prowadzić do nieprawidłowości w zakresie testów wątrobowych. Nie jest to wykładnikiem upośledzenia funkcji wątroby i nie wymaga podejmowania żadnych działań. Terapia topiramatem może powodować zmniejszenie masy ciała. Niekiedy jest to korzystne, lecz stosowanie tego leku wiąże się także z rozwojem kamicy nerkowej i jaskry.

Odległe efekty działania leków są trudniejsze do wykrycia. Wiele leków przeciwpadaczkowych może zmniejszać gęstość kości i należy stosować je ostrożnie u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka (w podeszłym wieku, leczonych glikokortykosteroidami, u kobiet po menopauzie). Przewlekłe stosowanie fenytoina może powodować przerost dziąseł, hirsutyzm i zmiany skórne. Stosowanie tego leku wiąże się także z rozwojem polineuropatii obwodowej. Wyczerpującym źródłem informacji na ten temat jest British National Formulary [indeks leków wraz z charakterystykami produktów leczniczych – przyp. red.].<sup>12</sup>

### Leki przeciwpadaczkowe a ciąża

Pacjentki z padaczką, które mogą zajść w ciążę, muszą być poinformowane o związanym z chorobą i stosowaniem leków przeciwpadaczkowych zwiększonym ryzyku wystąpienia poważnych wad wrodzonych płodu. W Wielkiej Brytanii od 1996 r. jest prowadzony rejestr ciąży obejmujący wszystkie leki przeciwpadaczkowe.<sup>13</sup> Dane wskazują, że poważne wady wrodzone występują najczęściej u potomstwa pacjentek przyjmujących kwas walproinowy (6,2%) lub stosujących terapię złożoną (6,0%).

**Tabela 3. Ważne interakcje leków przeciwpadaczkowych**

Lek	Potencjalny efekt
Fenytoina/karbamazepina (leki indukujące izoenzymy układu CYP)	<b>Zmniejszają stężenia</b> estrogenów, progestagenów, glikokortykosteroidów, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwasu walproinowego, lamotryginy, topiramatu, warfaryny, β-adrenolityków, antagonistów kanałów wapniowych, digoksyny <b>Stężenie zwiększa się pod wpływem:</b> erytromycyny, klarytromycyny, cymetydyny, izoniazydu, acetazolamidu, amiodaronu, diltiazemu, werapamilu, omeprazolu <b>Stężenie zmniejsza się pod wpływem:</b> ryfampicyny
Fenobarbital (lek indukujący izoenzymy układu CYP)	<b>Zmniejsza stężenie</b> karbamazepiny, lamotryginy, kwasu walproinowego, fenytoiny, glikokortykosteroidów, estrogenów, progestagenów <b>Stężenie zwiększa się pod wpływem:</b> kwasu walproinowego, fenytoiny
Kwas walproinowy (inhibitor izoenzymów układu CYP)	<b>Zwiększa stężenie</b> lamotryginy, karbamazepiny, warfaryny, benzodwuzepin <b>Stężenie zwiększa się pod wpływem:</b> cymetydyny, erytromycyny, klarytromycyny, izoniazydu <b>Stężenie zmniejsza się pod wpływem:</b> ryfampicyny
Lamotrygina	<b>Stężenie zmniejsza się pod wpływem:</b> estrogenów, progestagenów, karbamazepiny, fenytoiny, fenobarbitalu, ryfampicyny <b>Stężenie zwiększa się pod wpływem:</b> kwasu walproinowego
Neuroleptyki/leki przeciwdepresyjne (SSRI, leki trójpierścieniowe, inhibitory MAO)	Mogą hamować działanie leków przeciwpadaczkowych (zwiększają ryzyko napadów) Leki przeciwpadaczkowe indukujące izoenzymy układu CYP mogą zmniejszać stężenia tych leków, konieczne może być podanie większych dawek

MAO – oksydaza monoaminowa, SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*)

W przypadku karbamazepiny odsetek ten jest tylko nieznacznie wyższy niż w populacji ogólnej (2,2% v. 1-2%).<sup>14</sup> Odsetek występowania poważnych wad wrodzonych u dzieci, których matki stosowały nowe leki przeciwpadaczkowe, nie jest jeszcze dokładnie znany. Wszystkie kobiety w wieku rozrodczym powinny przyjmować kwas foliowy w dawce 5 mg dziennie w celu zminimalizowania ryzyka. Jeśli to możliwe, należy unikać stosowania kwasu walproinowego u pacjentek w wieku rozrodczym. Lekiem alternatywnym, często stosowanym w takich sytuacjach, jest lamotrygina.

W przypadku kobiet, które już zaszły w ciążę, korzystniejsze może być powstrzymanie się od zmiany leku, gdyż może być już na nią za późno, a wiąże się ona z dodatkowym ryzykiem wystąpienia napadów.

Kobiety w ciąży chore na padaczkę wymagają monitorowania i specjalistycznych konsultacji. W Wielkiej Brytanii rośnie liczba ośrodków, w których lekarze położnicy współpracują z epileptologami lub pielęgniarkami przeszkolonymi w zakresie epileptologii. Nie zaleca się odstawiania leków przeciwpadaczkowych w momencie stwierdzenia ciąży. Taką decyzję można podjąć tylko, gdy przed ciążą napady występowały rzadko. Pacjentki te powinny pozostawać pod ścisłą opieką epileptologa, należy też kontrolować stężenia leków we krwi.

Podczas ciąży zmienia się metabolizm i działanie wielu leków przeciwpadaczkowych, przez co konieczne mogą się okazać zmiany dawki leku.

### Leki przeciwpadaczkowe a antykoncepcja

Częstą interakcją jest wpływ przeciwpadaczkowych leków indukujących enzymy (karbamazepina, fenytoina i fenobarbital) na działanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (tab. 2). Leki przeciwpadaczkowe zwiększają metabolizm wątrobowy środków antykoncepcyjnych, dlatego zaleca się stosowanie preparatów o większej zawartości etynyloestradiolu; konieczne może być przyjmowanie 50-100 µg/24 h. W Wielkiej Brytanii nie są dostępne preparaty zawierające >40 µg etynyloestradiolu w jednej tabletkce, dlatego konieczne jest przyjmowanie kilku tabletek.<sup>15</sup> Nie gwarantuje to jednak efektu antykoncepcyjnego, dlatego dodatkowo zaleca się metody mechaniczne i stosowanie preparatów trójfazowych. Tabletki zawierające wyłącznie progestagen są jeszcze bardziej zależne od efektu indukcji enzymów i dlatego nie są zalecane. Antykoncepcja postkoitalna może być stosowana, ale zalecana jest podwójna dawka.

Hormonalne środki antykoncepcyjne mogą zmniejszać stężenie lamotryginy, przez co przyłączeniu tych dwóch terapii na początku stosowania antykoncepcji napady mogą występować czę-

ściej. Często konieczne jest zwiększenie dawki lamotryginy, co w przypadku zaprzestania stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych bez zmiany dawki leku przeciwpadaczkowego może prowadzić do zatrucia.

Skuteczność medroksyprogesteronu podawanego we wstrzyknięciach co 12 tygodni nie zmienia się pod wpływem leków przeciwpadaczkowych i można go stosować zgodnie z zaleceniami. Nie można tego stwierdzić w odniesieniu do implantów zawierających progestageny. Leki przeciwpadaczkowe nie mają wpływu na skuteczność wkładek domacicznych.

### Interakcje leków przeciwpadaczkowych

W przypadku gdy pomiędzy lekami przeciwpadaczkowymi zachodzą interakcje, należy skierować pacjenta na oddział neurologiczny. Istotne interakcje mogą zachodzić także pomiędzy lekami przeciwpadaczkowymi a lekami stosowanymi w terapii innych schorzeń.<sup>16, 17</sup> Leki przeciwpadaczkowe indukujące izoenzymy układu CYP są także metabolizowane przez ten układ enzymatyczny, który uczestniczy w metabolizmie wielu innych leków, również mających wąski wskaźnik terapeutyczny, np. warfaryny i digoksyny. Równoczesne stosowanie tych leków może spowodować, że stężenie warfaryny lub digoksyny będzie mniejsze od oczekiwanego (tab. 3). W przypadku indukujących enzymy leków przeciwpadaczkowych może także dojść do autoindukcji: po kilku tygodniach skutecznej terapii częstość napadów może wzrosnąć. Powodem jest zwiększone tempo metabolizmu leku przeciwpadaczkowego będące konsekwencją jego właściwości indukowania enzymów.

Leki przeciwpadaczkowe nie tylko modyfikują działanie innych leków, ale także same podlegają interakcjom zmieniającym ich skuteczność. Substancje silnie hamujące izoenzymy układu CYP, np. erytromycyna, klarytromycyna i cymetydyna, mogą prowadzić do zwiększenia stężenia leków przeciwpadaczkowych w surowicy. Wiele leków przeciwdepresyjnych obniża próg drgawkowy, co trzeba uwzględnić, ustalając dawkę leku przeciwpadaczkowego, nie należy jednak przerywać terapii przeciwdepresyjnej po pojawieniu się napadów. Neuroleptyki mogą działać antagonistycznie do leków przeciwpadaczkowych, zmniejszając ich stężenie w surowicy. Kwas walproinowy jest inhibitorem enzymów i może nasilać działanie przeciwwkrzepowe warfaryny. Zwiększa on także stężenie lamotryginy (w przypadku terapii łączonej), dlatego kombinację tych leków należy stosować ostrożnie; zaleca się stosowanie mniejszych dawek lamotryginy i wolniejsze ich zwiększanie.<sup>12</sup>

Wskazane jest przewidywanie i unikanie interakcji; gdy do nich dojdzie, należy rozważyć dalsze postępowanie, uwzględniając konsekwencje przerwania leczenia przeciwpadaczkowego i konsekwencje zachodzących interakcji.

#### Piśmiennictwo:

1. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:433-43.
2. Overview: anti-epileptics drugs. In: French JA, Ben-Menachem, Engel J, Pedley TA (eds), *Epilepsy: a comprehensive textbook*, 2nd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

### Leki przeciwpadaczkowe u pacjentów w podeszłym wieku

W populacji osób w podeszłym wieku obserwuje się największą zachorowalność na padaczkę. Najczęściej stwierdza się kryptogenną lub objawową padaczkę ogniskową. Ta grupa pacjentów wymaga szczególnej uwagi ze względu na: liczne przyjmowane równocześnie leki, które zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji; częstsze występowanie działań niepożądanych; gorsze funkcjonowanie nerek i wątroby; pogorszenie funkcjonowania poznawczego, co przekłada się na słabsze przestrzeganie zaleceń lekarskich.

U osób w podeszłym wieku napady padaczkowe są łatwiejsze do kontrolowania, dzięki czemu przy wyborze sposobu leczenia można położyć nacisk na ograniczenie działań niepożądanych i interakcji leku.<sup>18</sup> Często stosuje się nowe leki przeciwpadaczkowe, takie jak lamotrygina i lewetyracetam. Zwykle wystarczające okazują się mniejsze dawki leku. Wciąż jednak zdarza się, że pacjenci w podeszłym wieku stosują starsze leki przeciwpadaczkowe, np. barbiturany, i w konsekwencji nierzadko trafiają do szpitala. Karbamazepina, fenytoina czy kwas walproinowy mogą powodować ataksję i upośledzenie funkcji poznawczych. Lekarz, chcąc wyjaśnić przyczynę zaburzeń poruszania się czy upadków, może błędnie zinterpretować je jako objawy choroby naczyń mózgowych lub demencji. Karbamazepina i okskarbazepina mogą również powodować hiponatremię będącą częstą przyczyną hospitalizacji pacjentów w podeszłym wieku.

### Podsumowanie

Wiedza na temat leków przeciwpadaczkowych jest przydatna wszystkim lekarzom, zwłaszcza specjalistom medycyny ratunkowej, geriatry i medycyny rodzinnej. Szczególnie istotne kwestie to umiejętność rozpoznawania działań niepożądanych i interakcji lekowych, zagadnienia związane z leczeniem kobiet w wieku rozrodczym i pacjentów w wieku podeszłym. Farmakoterapia padaczki może wpływać na przebieg innych chorób i odwrotnie. Lekarze powinni szybko identyfikować i rozwiązywać pojawiające się problemy lub, gdy to konieczne, prosić o konsultację. Rozpoczęcie terapii lekiem przeciwpadaczkowym oraz zmiany dawki zawsze powinny odbywać się przy udziale epileptologa.

Adres do korespondencji: Dr J. Anderson, Department of Neurology, University Hospital of North Staffordshire, Princes Road, Stoke-on-Trent, ST4 7LN, UK. E-mail: j\_anderson1981@hotmail.com

© Copyright 2011 Royal College of Physicians i Medical Tribune Polska Sp. z o.o.



6. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000-15.

7. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1016-26.

ciąg dalszy na str. 85



### Komentarz:

dr hab. med.

Joanna Jędrzejczak  
Klinika Neurologii  
i Epileptologii CMKP,  
Warszawa

**P**ředstawiony artykuł dotyczy postępowania terapeutycznego u chorych na padaczkę. Można by pomyśleć, że na ten temat powiedziano i napisano już bardzo dużo i że wszyscy lekarze powinni być świadomi tych zasad. Doświadczenia zebrane podczas długoletniej praktyki klinicznej przekonują mnie jednak o konieczności stałego kształcenia w zakresie postępowania w stanach napadowych. Dotyczy to nie tylko neurologów, ale także lekarzy zajmujących się stanami nagłymi w warunkach izby przyjęć, pracujących w pogotowiu ratunkowym i na oddziałach medycyny ratunkowej. Autorzy artykułu przedstawiają problemy, które w Polsce są domeną lekarzy neurologów. Podkreślają elementy terapii, na które należy zwrócić szczególną uwagę w postępowaniu z pacjentem chorym na padaczkę, szczególnie w stanach zagrażających życiu.

Lekarz rodzinny może odgrywać ważną rolę w procesie opieki nad pacjentem z padaczką, szczególnie gdy chodzi o wczesną diagnostykę i edukację. Powinien znać podstawowe zasady ustalania rozpoznania i terapii padaczki, z uwzględnieniem możliwych działań niepożądanych leków. Wielu pacjentów, dowiadując się, że choruje na padaczkę, czuje się osamotnionych i odsuniętych poza nawias społeczny. Lekarz rodzinny powinien w tej sytuacji edukować pacjenta i jego rodzinę, uświadamiając im, że choroba nie oznacza inwalidztwa i że nie należy koncentrować się na związanych z nią ograniczeniach.

Ginekolodzy i lekarze rodzinni powinni przekazywać chorującym na padaczkę pacjentkom w wieku rozrodczym informacje na temat konieczności zaplanowania ciąży. Działania zmierzające do zminimalizowania ryzyka związanego ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych powinny rozpocząć się jeszcze przed poczęciem. Pacjentkom należy przede wszystkim uświadomić, że padaczka nie jest przeciwwskazaniem do posiadania potomstwa. Ponad 90% kobiet chorujących na padaczkę rodzi zdrowe dzieci. Choroba ta nie jest także wskazaniem do zakończenia ciąży

drogą cięcia cesarskiego i przeciwwskazaniem do karmienia piersią. Należy podchodzić do tego zagadnienia indywidualnie. Konieczna jest również edukacja dotycząca skutecznej antykoncepcji oraz interakcji pomiędzy lekami przeciwpadaczkowymi a hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.

Celem leczenia padaczki jest poprawa jakości życia pacjenta: zmniejszenie częstości napadów i ograniczenie działań niepożądanych. Decyzję o wyborze leku podejmuje się po rozpoznaniu klinicznej postaci napadów padaczkowych. Powinien ją podjąć neurolog, ale ogólne zasady postępowania muszą być znane również lekarzowi rodzinnemu. Potwierdzenie rozpoznania wymaga dodatkowych badań; uzupełnieniem może być elektroencefalografia czy nowoczesne techniki długotrwałego monitorowania. Terapię powinno się rozpoczynać od jednego leku podawanego w małych, stopniowo zwiększanych dawkach. Celem jest osiągnięcie kontroli częstości napadów przy stosowaniu jak najmniejszej dawki leku. Należy zauważyć, że w Polsce wybór pierwszego leku przeciwpadaczkowego sprowadza się do stosowania leków starszej generacji ze względu na to, że są one refundowane. Leki nowej generacji są refundowane tylko w przypadku padaczki lekoopornej.

Przy wyborze leku należy rozważyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i omówić ten problem z pacjentem. Należy pamiętać, że niepożądane efekty działania leku nie muszą wiązać się z jego wysokim stężeniem w surowicy. Niekiedy zdarzają się reakcje idiosynkratyczne, które mogą być groźne dla życia pacjenta. Do podstawowych badań, jakie należy wykonywać u pacjenta z padaczką, należą morfologia krwi i badania biochemiczne, a w niektórych sytuacjach także monitorowanie stężenia leku w surowicy. Lekarz rodzinny powinien być wyczulony nie tylko na zwiększenie częstości napadów padaczkowych, ale także na inne niepokojące objawy zgłaszane przez pacjenta, które mogą być powodowane przez leki.

Kolejnym, istotnym dla lekarzy rodzinnych zagadnieniem jest obecność na rynku leków odtwórczych. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania odtwórczych leków przeciwpadaczkowych są niekiedy sprzeczne, wydaje się jednak, że leki te nie są równoważne z oryginalnymi; mogą działać słabiej, powodując przy tym więcej działań niepożądanych. Dotyczy to zwłaszcza karbamazepiny, fenytoiny i kwasu walproinowego. Zamiast stosowanego przez pacjenta leku oryginalnego na odtwórczy (lub odwrotnie) może zatem wpływać na stosunek korzyści do ryzyka. Lekarze powinni być świadomi możliwych konsekwencji takiego postępowania, ważną rolę odgrywają tu również farmaceuci. Problem ten jest szczególnie istotny, gdy decyzja o zmianie leku dotyczy pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka: noworodków, kobiet w ciąży i osób starszych.