

Prospektywne, trwające 6 miesięcy badanie poświęcone ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania walproinianu o przedłużonym uwalnianiu oraz jakości życia chorych na padaczkę stosujących ten lek

A 6-month prospective study on efficacy safety and QOL profiles of extended-release formulation of valproate in patients with epilepsy

Pei-min Yu, Guo-xing Zhu, Xun-yi Wu, Ting Li, Lan Xu, Li Yue, Bei Wang, Zhen Hong

Institute of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, Szanghaj, Chiny

Przedrukowano za zgodą z: *Seizure* 2011; 20: 23–26

STRESZCZENIE

Celem tego prospektywnego, wielośrodkowego badania, przeprowadzonego metodą otwartej próby, była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania walproinianu o przedłużonym uwalnianiu (ER, *extender-release*) oraz jego wpływu na jakość życia u chorych na padaczkę. Do badania włączono osoby z potwierdzonym rozpoznaniem padaczki. Uczestnikom przez 6 miesięcy podawano walproinian ER jako pierwszy lek w monoterapii lub

w połączeniu z dotychczas stosowanym lekiem. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia przeprowadzono po 1 (V1), 3 (V3) i 6 miesiącach (V6) od rozpoczęcia badania. Do oceny jakości życia przed terapią i po 6 miesiącach leczenia użyto kwestionariusza QOLIE-31. W analizie uwzględniono 958 chorych na padaczkę. Wyjściowa częstość napadów padaczkowych wynosiła 8,56 na miesiąc. Średnia dawka podtrzymująca walproinianu ER wynosiła 750 mg na dobę. Liczba napadów padaczkowych w miesiącu, oszacowana podczas ostatniej wizyty, zmniejszyła się o 88,3% w stosunku do wartości wyjściowych. Nastąpiła poprawa jakości życia w zakresie następujących kategorii: „obawa przed napadami” ($p = 0,000$), „ogólna jakość życia” ($p = 0,000$), „funkcjonowanie społeczne” ($p < 0,01$) i „pytanie 31.” (ocena ogólnego stanu zdrowia) ($p = 0,000$). Odnotowano pogorszenie w zakresie aktywności życiowej ($p = 0,000$). We wczesnej fazie leczenia najczęstszymi działaniami niepożądanymi były suchość w jamie ustnej, zawroty głowy i jądłowstręt. Po 6 miesiącach pacjenci najczęściej skarżyli się na zwiększenie masy ciała, tysienie płaczkowate i drżenie. Wyniki badania dowodzą, że stosowanie walproinianu ER w monoterapii lub w terapii skojarzonej przez 6 miesięcy wiąże się z istotnie większym procentowym ograni-

Adres do korespondencji: Zhen Hong

Institute of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University
 No. 12, Wulumuqi Rd. (M), Shanghai 200040, China
 tel.: +86 21 52 888 158; faks: +86 21 62 481 930

e-mail: hongzhen@medmail.com.cn

This article was published in *Seizure*: Eur J Epilepsy (2010),
 doi:10.1016/j.seizure.2010.09.014, Yu Pei-min, et. al. A 6-month
 prospective study on efficacy safety and QOL profiles of extended-release
 formulation of valproate in patients with epilepsy,

© 2010 British Epilepsy Association. Published by Elsevier Ltd.

All rights reserved.

Polski Przegląd Neurologiczny 2010, tom 6, 4, 212–217

Tłumaczenie: lek. Małgorzata Kamińska

Wydanie polskie: Via Medica

czeniem częstości wszystkich rodzajów napadów w stosunku do wartości wyjściowych i z istotnie większym odsetkiem odpowiedzi na leczenie oraz odsetkiem chorych bez napadów. Ponadto terapia była dobrze tolerowana przez chorych i powodowała poprawę jakości życia.

Polski Przegląd Neurologiczny 2010; 6 (4): 212–217

Słowa kluczowe: padaczka, walproinian o przedłużonym uwalnianiu, jakość życia

Wstęp

Po 41 latach od wprowadzenia walproinianu do praktyki klinicznej jest on najczęściej stosowanym lekiem przeciwpadaczkowym (AED, *antiepileptic drug*) na świecie [1]. Farmakologiczne działanie tego leku obejmuje wiele mechanizmów, w tym: zwiększenie przebieżności GABA-ergicznego, zmniejszenie uwalniania i/lub działania aminokwasów pobudzających, blokadę kanałów sodowych zależnych od potencjału i modulację przebieżności dopaminergicznego i serotonergicznego.

Walproinian należy do AED o szerokim spektrum działania; jest skuteczny w leczeniu wszystkich typów napadów padaczkowych. Dostępne są preparaty do stosowania pozajelitowego i doustnego zawierające różne dawki walproinianu [1]. Wszystkie doustne preparaty walproinianu cechują się niemal całkowitą biodostępnością, mimo że się różnią pod względem rozpuszczalności i stopnia absorpcji. Dostępne są preparaty o przedłużonym uwalnianiu (ER, *extended-release*) pozwalające zminimalizować wahania stężenia leku w surowicy w okresie między kolejnymi dawkami, dlatego lek w tej postaci może być przyjmowany raz lub 2 razy na dobę [2]. Istnieje jednak niewiele danych dotyczących oceny skuteczności i tolerancji preparatów walproinianu ER, zwłaszcza w populacji chińskiej. W związku z tym autorzy przeprowadzili w Chinach wieloosrodkowe, prospektywne badanie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania walproinianu ER oraz jego wpływu na jakość życia (QOL, *quality of life*).

Metody

Projekt badania

W badaniu brało udział 21 ośrodków klinicznych w Chinach. W każdym z ośrodków neurologzy wytypowali osoby spełniające kryteria włączenia. Poproszono lekarzy, aby określili rodzaj padaczki lub zespołu padaczkowego według klasyfikacji *International League Against Epilepsy* [3, 4]. Po włączeniu do badania chorym podawano walproinian

ER (Depakine Chrono) jako pierwszy lek w monoterapii lub w skojarzeniu z dotychczasową terapią. Lekarze biorący udział w badaniu, na podstawie własnej praktyki klinicznej, decydowali o szybkości zwiększania dawek, wielkości dawki początkowej i podtrzymującej oraz o każdej późniejszej modyfikacji dawkowania. Celem leczenia była kontrola napadów przy minimalnej skutecznej dawce leku, co oznaczało potrzebę zwiększenia dawki w przypadku wystąpienia kolejnych napadów. Informacje zebrane na początku badania (wizyta wstępna, V0) obejmowały: dane demograficzne, wiek wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego, częstość napadów i stosowane wcześniej AED. Procedury oceny skuteczności i bezpieczeństwa powtarzano podczas kolejnych wizyt, które odbyły się po 1 (V1), 3 (V3) i 6 (V6) miesiącach od włączenia do badania. Badanie jakości życia za pomocą kwestionariusza *Quality of Life in Epilepsy Inventory* (QOLIE-31) przeprowadzono przed leczeniem i po 6 miesiącach stosowania terapii. U chorych przyjmujących walproinian w tradycyjnej postaci w jego miejsce, w momencie rozpoczęcia badania, wprowadzono walproinian ER. W przypadku osób stosujących wcześniej inne AED nie dopuszczano możliwości modyfikowania dotychczasowych dawek ani dołączania nowych AED przez cały okres obserwacji.

Badanie przeprowadzono zgodnie z ustaleniami *International Conference on Harmonization Notes for Guidance on Good Clinical Practice* i Deklaracją Helsińską. W każdym ośrodku protokół badania został zaaprobowany przez odpowiednią komisję bioetyczną. Wszyscy pacjenci (rodzice lub opiekunowie prawni) podpisali zgodę na udział w badaniu.

Badana populacja

Kryteriami włączenia do badania były: wiek 6–65 lat, rozpoznanie padaczki, wystąpienie co najmniej jednego napadu w ciągu 3 miesięcy przed wizytą kwalifikacyjną, możliwego do sklasyfikowania według *International Classification of Seizures*, w przypadku kobiet — ujemny wynik testu ciążowego w moczu lub surowicy w momencie włączenia do badania lub bezpłodność. Powodem wykluczenia z badania było przyjmowanie więcej niż 2 AED lub walproinianu ER, stosowanie któregośkolwiek z badanych leków w czasie ostatnich 12 tygodni, długotrwałe stosowanie każdego leku mogącego wpłynąć na kontrolę napadów, ostra lub postępująca choroba neurologiczna lub ciężka choroba psychiczna, a także każde schorzenie związane z istotnymi zmianami masy ciała.

Ocena skuteczności

Przez cały okres badania każdy chory (ew. rodzic lub opiekun prawny) zapisywał datę napadu oraz liczbę i rodzaj napadów w specjalnym dzienniczku, który lekarze sprawdzali podczas każdej wizyty kontrolnej. Wyjściową częstość napadów obliczano na podstawie danych z 3 miesięcy poprzedzających badanie. Punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały procentową zmianę liczby wszystkich napadów w miesiącu w okresie badania w stosunku do wartości wyjściowych oraz odsetek chorych, u których częstość napadów w miesiącu zmniejszyła się w okresie badania o 50% lub więcej ($\geq 50\%$ odpowiedzi na leczenie), a także odsetek osób wolnych od napadów padaczkowych. Za osoby wolne od napadów uważano pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu do końca i nie mieli napadu przez cały okres badania. Osoby, które przedwcześnie przerwały udział w badaniu, nie zostały zakwalifikowane jako wolne od napadów.

Ocena bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo leczenia oceniano na podstawie występowania zdarzeń niepożądanych, monitorowania czynności życiowych oraz badań przedmiotowego i neurologicznego. Odnotowywano ciężkość zdarzeń niepożądanych (łagodne, umiarkowane i ciężkie) oraz ich związek ze stosowanym leczeniem.

Ocena jakości życia

W przypadku chorych w wieku 18 lat lub starszych ocenę jakości życia związanej ze stanem zdrowia przeprowadzono, stosując kwestionariusz QOLIE-31. To powszechnie używane narzędzie diagnostyczne, opracowane specjalnie do oceny jakości życia u dorosłych chorych na padaczkę, zostało gruntownie przebadane pod kątem trafności i rzetelności [5, 6]. Kwestionariusz QOLIE-31 składa się z 31 pytań podzielonych na 7 następujących kategorii (podskali): dobrostan emocjonalny, funkcjonowanie społeczne, aktywność/zmęczenie, funkcje poznawcze, obawa przed napadami, efekt leczenia i ogólna jakość życia. Punktację dla każdej podskali obliczano osobno jako średnią z należących do niej pytań. Odpowiadając na pytanie 31., chory podaje subiektywną ocenę ogólnego stanu zdrowia. Pytanie to nie należy do żadnej z podskali. Punktację QOLIE-31 (wyjściową i po zakończeniu trwającej 6 miesięcy terapii) obliczano dla każdej skali cząstkowej zgodnie z instrukcją. Wyższa punktacja oznacza lepszą jakość życia, niższa — gorszą.

Metody analizy statystycznej

Statystyki opisowe określono dla wszystkich zmiennych dotyczących punktów końcowych i wyrażono je jako średnie \pm odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*) lub jako mediany i zakresy. Procentowe ograniczenie częstości napadów w miesiącu w stosunku do wartości wyjściowych porównano, stosując test sumy rang Wilcoxon. Wskaźnik 50% lub więcej odpowiedzi na leczenie, odsetek chorych bez napadów i związane z leczeniem zdarzenia niepożądane zsumowano, używając statystyk opisowych. Sparowany test *t* zastosowano w celu oceny punktacji w każdej podskali kwestionariusza QOLIE-31 przed i po leczeniu. Analizę statystyczną wszystkich danych przeprowadzono za pomocą oprogramowania SPSS 13.0. Różnice uznawano za istotne statystyczne dla wartości *p* poniżej 0,05.

Wyniki

Próba

Do analizy włączono 958 chorych z rozpoznaniem padaczki (średnia wieku 17,6 roku; zakres 6–65 lat). Mężczyźni stanowili 61,6%, a kobiety 38,4% badanej populacji. Charakterystykę badanych przedstawiono w tabeli 1. U 112 pacjentów (11,7%) zaprzestano stosowania walproinianu ER z powodu niedostatecznej kontroli napadów i wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Tabela 1. Charakterystyka badanych i dane dotyczące choroby

Płeć, n (%)	
Mężczyźni	590 (61,6)
Kobiety	368 (38,4)
Wiek, w którym wystąpił pierwszy napad, średnia \pm SD	
Przedział wieku	Od momentu urodzenia do 65 lat
Typ padaczki, n (%)	
Uogólniona	446 (46,6)
Ogniskowa	314 (32,8)
Niesklasyfikowany	198 (20,6)
Liczba przyjmowanych jednocześnie AED, n (%)	
0	671 (70,1)
1	236 (24,6)
2	51 (5,3)

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; AED (*antiepileptic drug*) — lek przeciwpadaczkowy

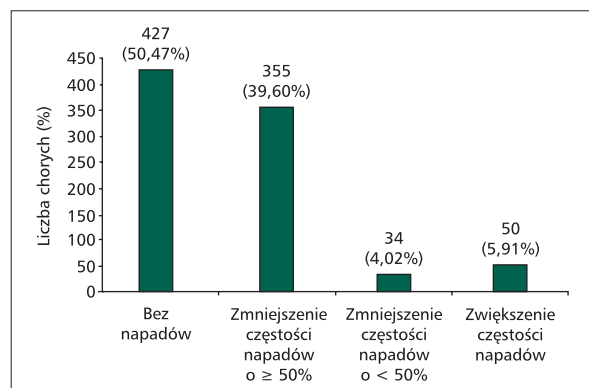
Tabela 2. Częstość napadów w miesiącu — dane uzyskane podczas kolejnych wizyt

Liczba napadów/ /miesiąc	V0 (n = 846)	V1 (n = 846)	V2 (n = 846)	V3 (n = 846)	p*V0-V3	p*V1-V3	p*V2-V3
Minimum	0,33	0	0	0			
Maksimum	333,0	540	160	333			
Średnia ± SD	8,56 ± 38,38	3,69 ± 20,07	1,45 ± 9,21	1,00 ± 11,31			
Mediana (percentyle 25.,75.)	0,67 (1,00–1,83)	0 (0,00–1,00)	0 (0,00–0,50)	0 (0,00–0,00)	0,000	0,000	0,000

V (visit) — wizyta; SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

Dawki badanego leku a skuteczność terapii

Na początku badania (wizyta V0) mediana dawki walproinianu ER wynosiła 500 mg na dobę (zakres 125–2000 mg/d.), a przy następnej wizycie zwiększyła się do 750 mg na dobę (zakres 125–2000 mg/d.). Mediana (percentyle 25. i 75.) liczby napadów na miesiąc zmniejszała się istotnie ($p = 0,000$) przy każdej kolejnej wizycie kontrolnej (w stosunku do wartości odnotowanych podczas poprzedniej wizyty) (tab. 2). Wyniki analizy skuteczności w populacji chorych, u których występowały napady mimo leczenia innymi AED ($n = 297$) i w populacji chorych z nowo rozpoznaną padaczką ($n = 549$), były zgodne z wynikami uzyskanymi w całej badanej populacji. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami ($p > 0,05$). Przez cały, 6-miesięczny okres badania mediana liczby wszystkich typów napadów w miesiącu zmniejszyła się o 88,3% w stosunku do wartości wyjściowych. U 90,1% chorych przyjmujących walproinian ER częstość napadów zmniejszyła się o co najmniej 50% (dobra odpowiedź na leczenie), a u 50,5% napady w ogóle nie występowały (ryc. 1). Nie stwierdzono różnic w kontroli



Rycina 1. Procentowa zmiana częstości występowania wszystkich typów napadów (w miesiącu) w okresie od rozpoczęcia do zakończenia badania

napadów pod wpływem leczenia walproinianem ER w zależności od typu padaczki (napady uogólnione lub ogniskowe). Jednak mediana dawki walproinianu ER w fazie leczenia podtrzymującego była istotnie wyższa ($p < 0,05$) u osób z napadami ogniskowymi (1000 mg/d.) niż u pacjentów z padaczką uogólnioną (750 mg/d.). Skuteczność leczenia była podobna w obu grupach.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z danymi zebranymi podczas pierwszej wizyty działania niepożądane związane ze stosowaną w czasie badania terapią wystąpiły u 9,2% chorych. Chorzy skarżyli się najczęściej na zwiększenie apetytu, zawroty głowy, nudności, wymioty i pogorszenie funkcji poznawczych. Po 6 miesiącach leczenia u 6,7% pacjentów odnotowano następujące działania niepożądane: zwiększenie masy ciała, wypadanie włosów, drżenie rąk i suchość w jamie ustnej. Siedem osób (7%) wycofano z badania z powodu działań niepożądanych.

Jakość życia

Badanie jakości życia za pomocą kwestionariusza QOLIE-31 przeprowadzono u 407 dorosłych osób na początku badania oraz po 6 miesiącach leczenia. W tabeli 3 zestawiono punktację w poszczególnych podskalach. Po 6-miesięcznym okresie stosowania leku nastąpiła istotna poprawa w zakresie następujących kategorii kwestionariusza QOLIE-31: „obawa przed napadami” ($p = 0,000$), „ogólna jakość życia” ($p = 0,000$), „funkcjonowanie społeczne” ($p < 0,01$) i „pytanie 31.” ($p = 0,000$), natomiast punktacja w podskali „energia/zmęczenie” była istotnie niższa ($p = 0,000$).

Dyskusja

Walproinian jest lekiem z grupy AED o szerokim spektrum działania, skutecznym w leczeniu wszystkich rodzajów napadów. Dane z 41 badań

Tabela 3. Punktacja w poszczególnych podskalach kwestionariusza QOLIE-31 przed i po trwającym 6 miesięcy leczeniu walproinianem

Kategorie	V0	V3	t	p
Obawa przed napadami	50,58 ± 18,61	54,12 ± 15,84	5,66	0,000
Ogólna jakość życia	34,24 ± 11,42	38,70 ± 10,97	10,30	0,000
Samopoczucie emocjonalne	42,91 ± 26,46	41,12 ± 29,38	-1,64	0,157
Aktywność/zmęczenie	42,30 ± 28,42	37,79 ± 31,00	-4,34	0,000
Funkcje poznawcze	48,51 ± 20,80	47,47 ± 21,85	-1,36	0,174
Efekty leczenia	42,06 ± 21,60	41,95 ± 20,28	-0,14	0,889
Funkcjonowanie społeczne	34,24 ± 25,33	37,69 ± 28,05	3,16	0,002
Pytanie 31.	73,63 ± 13,56	79,87 ± 12,05	15,16	0,000

V (visit) — wizyta

(w większości niemających charakteru porównawczego), w których oceniano leczenie walproinianem przez różny czas [7], dotyczące wskaźnika skuteczności, określanego jako odsetek chorych, u których nastąpiło ograniczenie częstości napadów o ponad 75% w stosunku do wartości wyjściowych, wskazują, że lek ten stosowany najczęściej w terapii skojarzonej, był skuteczny u 61% chorych. Odpowiedź na leczenie była zwykle większa u chorych z napadami uogólnionymi niż u osób z napadami ogniskowymi. W badaniu brytyjskim z udziałem osób dorosłych *Adult* EPITEG oceniono 300 chorych z nowo rozpoznaną i nieleczoną wcześniej padaczką, z których około połowa miała napady ogniskowe, a u pozostałych stwierdzano pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne [8]. Po 3-letniej obserwacji stwierdzono, że walproinian i karbamazepina były równie skuteczne, niezależnie od typu napadów.

Działania niepożądane walproinianu oceniono w badaniach klinicznych i w szczegółowych raportach postmarketingowych [9–11]. Do najczęstszych, zależnych od dawki objawów niepożądanych występujących na początku leczenia należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak: nudności, wymioty, niestrawność, rzadziej biegunka, bóle brzucha oraz zaparcia. Objawy te są zwykle przejściowe i nie wymagają odstawienia leku [9, 12]. Objawy niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) rzadziej występują po leczeniu walproinianem niż w przypadku stosowania innych AED. W badaniu *Adult* EPITEG drżenie rąk wystąpiło u 6% chorych leczonych walproinianem i u 2% chorych leczonych karbamazepiną [8]. Do rzadziej występujących objawów niepożądanych ze strony OUN należą: bóle głowy, oczopląs, zawroty głowy, podwójne widzenie, ambliopia, nieostre widzenie, zaburzenia koordynacji, objawy parkinsonowskie i zaburzenia behawioralno-psy-

chiatryczne [10, 13]. Jedynym istotnym działaniem niepożądanym walproinianu w przypadku długotrwałej terapii jest przyrost masy ciała [14]. W badaniu EPITEG zwiększenie masy ciała odnotowano u 15% osób leczonych walproinianem [8].

Walproinian jest ważnym AED o szerokim spektrum działania i małej toksyczności. U pacjentów stosujących ten lek przez długi okres stężenie walproinianu w osoczu ulegało dużym zmianom między dawkami z powodu małej objętości dystrybucji, szybkiej absorpcji i krótkiego okresu półtrwania. Aby zmniejszyć dobowe wahania stężenia leku w osoczu, zaleca się stosowanie walproinianu ER w miejsce preparatów szybko wchłaniających się. Walproinian ER wykazuje inne właściwości farmakokinetyczne niż konwencjonalne formy leku, maksymalne stężenie leku w osoczu jest niższe, a czas do jego osiągnięcia — dłuższy [15]. Ponadto stosowanie preparatów o przedłużonym uwalnianiu pozwala uniknąć hepatotoksycznego działania walproinianu, którego ryzyko zwiększa się przy wysokim stężeniu leku [16]. Wykazano, że mniejsze dobowe wahania stężenia walproinianu w przypadku leczenia preparatem ER wiążą się z obniżeniem stężenia jego metabolitów, w tym najbardziej toksycznego 4-en walproinianu [17].

Wyniki badania autorów dowodzą, że stosowanie walproinianu ER w monoterapii lub w terapii skojarzonej przez 6 miesięcy spowodowało zmniejszenie częstości wszystkich typów napadów o 88,3% w stosunku do wartości wyjściowych. Uzyskano także wysoki wskaźnik odpowiedzi na leczenie i wysoki odsetek osób, u których napady nie wystąpiły przez cały okres badania (50,5%). Tylko 6,7–9,2% chorych zgłaszało działania niepożądane na różnych etapach badania. Uzyskane wyniki wskazują ponadto, że w celu uzyskania podobnej skuteczności u chorych z napadami ogniskowymi należało zastosować istotnie większe

dawki walproinianu ER niż u osób z napadami uogólnionymi. Powyższe obserwacje są zgodne w wynikami wcześniejszych badań, jednak autorzy stwierdzili niższy odsetek działań niepożądanych, co było spowodowane głównie korzystnymi właściwościami farmakologicznymi walproinianu ER.

Mimo że wykazano związek między ustąpieniem napadów a poprawą jakości życia związanej ze stanem zdrowia, wpływ zmniejszenia częstości napadów nie jest tak jednoznaczny. Dlatego istotna jest ocena jakości życia związana ze stanem zdrowia w badaniach klinicznych dotyczących AED. Wyniki badania wykazały poprawę w zakresie pewnych aspektów jakości życia związanej ze stanem zdrowia mierzonych za pomocą kwestionariusza QOLIE-31 po 6 miesiącach stosowania walproinianu ER. Rezultaty wcześniejszych badań sugerowały, że poprawa jakości życia występująca niezależnie od zmiany częstości napadów może być spowodowana wieloma czynnikami, takimi jak zmniejszenie ciężkości napadów lub korzystne psychotropowe albo stabilizujące nastrój działanie AED [13, 16]. Dane autorów potwierdzają wcześniejsze obserwacje na temat poprawy nastroju, interakcji społecznych i ogólnego dobrostanu u chorych na padaczkę leczonych walproinianem [18]. W badaniach serii przypadków, badaniach otwartych i przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną wykazano, że walproinian jest skutecznym lekiem stabilizującym nastrój w zaburzeniach dwubiegunowych.

Ograniczenia powyższego badania wiążą się z tym, że zaprojektowano je jako nierandomizowane, niezaślepienie i bez grupy kontrolnej. W celu zrekomensowania tych niedostatków autorzy włączyli do badania 958 chorych i uzyskali wysoki odsetek uczestników, którzy ukończyli badanie, co zwiększyło dokładność i wiarygodność wyników.

U chorych na padaczkę, którzy przez 6 miesięcy stosowali walproinian ER w leczeniu skojarzonym lub w monoterapii, uzyskano istotne zmniejszenie częstości wszystkich typów napadów w stosunku do wartości wyjściowych. Ponadto odnotowano wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie i wysoki odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady przez cały okres obserwacji. U chorych z napadami ogniskowymi stosowano istotnie większą dawkę walproinianu ER niż u osób z napadami uogólnionymi, w celu uzyskania podobnej skuteczności terapii. Chorzy na padaczkę uczestniczący w badaniu dobrze tolerowali leczenie i odczuli poprawę jakości życia po 6-miesięcznym stosowaniu walproinianu ER.

Konflikt interesów

Żaden z autorów nie zgłosił konfliktu interesów w związku z niniejszym artykułem.

Podziękowania

Autorzy pragną podziękować wymienionym niżej badaczom za ich znakomitą pracę: Jiong Qin, Xun Wu, Lie-min Zhou, Sen-yang Lang, Li-ping Zou, Yi-bing Yu, Xi-shun Huang, Yu-xin Gao, Yu-qin Zhang, Yi Wang, Jie Wu, Hui-qin Xu, Mei-ping Ding, Lie-min Zhou, Wei-ing Liao, Jian-xiang Liao, Hong Lin, Dong Zhou, Yuan-gui Huang i Xue-feng Wang. Ponadto pragną wyrazić wdzięczność wszystkim chorym biorącym udział w badaniu oraz ich rodzinom. Badanie zostało sfinansowane ze środków przekazanych przez firmę *Sanofi Aventis* (Chiny). Autorzy zapewniają, że praca spełnia etyczne wymogi czasopisma „Seizure”.

PIŚMIENNICTWO

- Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002; 16: 695–714.
- Bialer M. Extended-release formulations for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2007; 21: 765–774.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–399.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489–501.
- Leone M.A., Beghi E., Righini C., Apolone G., Mosconi P. Epilepsy and quality of life in adults: a review of instruments. *Epilepsy Res.* 2005; 66: 23–44.
- Kline Leidy N., Rentz A.M., Grace E.M. Evaluating health-related quality of life outcomes in clinical trials of antiepileptic drug therapy. *Epilepsia* 1998; 39: 965–977.
- Pinder R.M., Brogden R.N., Speight T.M., Avery G.S. Sodium valproate: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy. *Drugs* 1977; 13: 81–123.
- Richens A., Davidson D.L.W., Cartledge N.E.F., Easter D.J. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy: the Adult EPILEG Collaborative Group. *J. Neurol. Neurosurg.* 1994; 57: 682–687.
- Davis R., Peters D.H., McTavish D. Valproic acid: a reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1994; 47: 332–372.
- Genton P., Gelisse P. Valproic acid: adverse effects. W: Levy R.H., Mattson B.S., Meldrum B.S. i wsp. (red.). *Antiepileptic drugs*. Wyd. 5. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002: 837–851.
- Schmidt D. Adverse effects of valproate. *Epilepsia* 1984; 15 (supl. 1): S44–S49.
- Wagner P.G., Welton S.R., Hammond C.M. Gastrointestinal adverse effects with divalproex sodium and valproic acid. *J. Clin. Psychiatry* 2000; 61: 302–303.
- Battino D., Dukes M.N.G., Perucca E. Anticonvulsants. W: Dukes M.N.G., Aronson J.K. (red.). *Meyler's side effects of drugs*. Wyd. 14. Elsevier Science BV, Amsterdam 2000: 164–197.
- Dinesen H., Gram L., Andersen T., Dam M. Weight gain during treatment with valproate. *Acta Neurol. Scand.* 1984; 70: 65–69.
- Tatsuhara T., Muro H., Matsuda Y., Morita T., Amisaki T., Takeshita K. Pharmacokinetics of valproic acid and its metabolites after single oral administration of a sustained-release preparation of sodium valproate (KW-606N). *Jpn. J. Pharmacol. Ther.* 1988; 19: 749–757.
- Kingsley E., Tweedale R., Tolman K.G. Hepatotoxicity of sodium valproate and other anticonvulsants in rat hepatocyte cultures. *Epilepsia* 1980; 21: 699–704.
- Kondo T., Tokinaga N., Suzuki A. i wsp. Altered pharmacokinetics and metabolism of valproate after replacement of conventional valproate with the slow-release formulation in epileptic patients. *Pharmacol. Toxicol.* 2002; 90: 135–138.
- Amann B., Grunze H., Vieta E., Trimble M. Antiepileptic drugs and mood stability. *Clin. EEG Neurosci.* 2007; 38: 116–123.