



## Porównanie stabilności stężeń i skuteczności dwóch postaci walproinianu w leczeniu padaczki u dzieci

### Comparison of pharmacokinetics and efficacy of two valproate formulations in treatment of epilepsy in children

Maria Mazurkiewicz-Beldzińska, Ewa Pilarska, Agnieszka Matheisel

Oddział Neurologii Wieku Rozwojowego, Katedra Neurologii, AM w Gdańsku  
Kierownik Katedry: dr hab. n. med. W. Nyka

#### Streszczenie

Słowa kluczowe: padaczka, dzieci, walproinian w postaci o przedłużonym uwalnianiu

**Cel:** W niedawno przeprowadzonych badaniach sugerowano, że walproinian w postaci o przedłużonym uwalnianiu może być bardziej skuteczny i lepiej tolerowany niż postaci konwencjonalne. Chcąc to ocenić w grupie najmłodszych dzieci, porównaliśmy dwie postaci walproinianu (Depakine chronosphere i Depakine syrop). **Materiał i metoda:** Badaniem objęto 22 dzieci z nowo rozpoznaną padaczką (w wieku od 7 mies. do 5 lat). Dwanaścioro z nich otrzymywało Depakine chronosphere a dziesięścioro postać w płynie. Średni wiek dzieci w obu grupach nie różnił się istotnie statystycznie. Stężenie walproinianu w surowicy oceniano w 10, 30 i 60 dniu leczenia (12 i 24 godz. po pierwszej dawce). Po 60 dniu oceniono skuteczność oraz tolerancję leczenia. **Wyniki:** Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w zakresie skuteczności i tolerancji leku pomiędzy oboma grupami, jednak wyniki zbliżyły się do granicy istotności statystycznej, przemawiając na korzyść grupy leczonej postacią Chronosphere. Stwierdzono statystycznie istotną różnicę w stężeniu walproinianu w surowicy pomiędzy obiema badanymi grupami. **Wnioski:** Badanie obejmowało niewielką grupę, zatem może być traktowane jako doniesienie wstępne. Nasze wyniki sugerują, że skuteczność i bezpieczeństwo postaci Chronosphere są podobne lub nawet lepsze niż w przypadku konwencjonalnej postaci walproinianu, większe stężenie walproinianu w surowicy w trakcie leczenia preparatem Chronosphere może sugerować lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich, ponieważ lek ten podaje się raz na dobę. Wyniki dowodzą, że Depakine Chronosphere można podawać raz na dobę.

#### Abstract

Key words: epilepsy, children, sustained release valproate

**Purpose:** In recent studies it has been suggested that sustained-release valproate formulations may be more effective and better tolerated than conventional forms. In order to investigate this problem in the smallest children group we compared two forms of valproate (Depakine chronosphere and Depakine sirup). **Materials and methods:** 22 children with new-diagnosed epilepsy (aged 7 months to 5 years) were included in the study. 12 of them received Depakine chronosphere and 10 the liquid form. There were no statistical differences in mean age between those two groups. Valproate serum levels were estimated at 10th, 30th and 60th day of treatment (12 and 24 hours after first dosis). After 60 days the efficacy of treatment and tolerability was estimated. **Results:** There were no significant difference in efficacy and tolerability between two groups, however the slight tendency to significance was observed in favor for group treated with chronosphere form. There was statistically significant difference between the valproate serum concentrations between investigated groups. **Conclusions:** This is a small study which can serve only as a preliminary one. Our results suggest that the efficacy and tolerability of chronosphere form is similar or even higher to that of conventional valproate, the higher serum concentrations of valproate during chronosphere therapy may suggest better compliance due to once-daily administration. The results show that Depakine Chronosphere may be ordered once daily.

Padaczka jest przewlekłą chorobą, wymagającą leczenia trwającego zwykle kilka lat. Skuteczne długotrwałe leczenie chorych na padaczkę wymaga wyboru najwłaściwszego schematu leczenia przeciwpadaczkowego, optymalnego dawkowania i przestrzegania dawkowania przez pacjentów. W osiągnięciu tych celów terapeutycznych pomocne mogą być leki przeciwpadaczkowe w preparatach o przedłużonym uwalnianiu. Bardzo ważne jest, aby w trakcie leczenia przeciwpadaczkowego uzyskać stabilne stężenia leku w surowicy, jednocześnie zmniejszając częstotliwość podawania leku, przez co chorzy lepiej przestrzegają zaleceń lekarza.

Skuteczność walproinianu sodu w leczeniu większości rodzajów padaczki jest dobrze znana [1]. Jest on skuteczny w leczeniu idiopatycznych padaczek z napadami uogólnionymi (z napadami nieświadomości, mioklonicznymi oraz toniczno-klonicznymi) oraz w leczeniu napadów padaczkowych z wtórnym uogólnieniem lub bez oraz w doraźnym leczeniu stanu padaczkowego. Walproinian dostępny jest w postaci doustnej i pozajelitowej. Do niedawna w grupie dzieci do ukończenia szóstego roku życia postacią do stosowania z wyboru były roztwory doustne lub syrop, które wymagały podawania dwa lub trzy razy na dobę. Nowa postać farmaceutyczna, swoście przystosowana do stosowania u dzieci, Chronosphere, którą można podawać raz na dobę, jest preparatem walproinianu o modyfikowanym uwalnianiu, składającym się z bezsmakowych mikrosfer, które można wysypać na papkowaty pokarm [2]. Powinno to pozwolić zminimalizować wahania stężenia leku w surowicy w okresie pomiędzy dawkami.

Głównym celem niniejszego badania było porównanie skuteczności i tolerancji, jak również parametrów farmakokinetycznych dwóch postaci walproinianu – Depakine syrop i Depakine Chronosphere.

## Materiał i metoda

Badaniem objęto 22 dzieci z nowo rozpoznaną padaczką w wieku od 7 mies. do 5 lat). Dwanaścioro z nich otrzymywało Depakine Chronosphere (raz na dobę wieczorem), a dziesięcioro płynną postacią Depakine syrop (dwa razy na dobę). Średni wiek dzieci w obu grupach nie różnił się istotnie statystycznie. Stężenie walproinianu w surowicy oceniano w 10, 30 i 60 dniu leczenia (12 i 24 godzin po pierwszej dawce). Po 60 dniach oceniono skuteczność oraz tolerancję leczenia. Jeżeli było to możliwe, cele badania były wyjaśnione rodzicom lub przedstawicielom ustawowym dzieci oraz uzyskano świadomą zgodę. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu STATISTICA for Windows, do porównania grup użyto testu t-Studenta.

## Wyniki

Leczenie rozpoczęto po pierwszym napadzie padaczkowym u jednego dziecka, po dwu napadach u sześciorga dzieci i po ponad dwu napadach u piętnaściorga. Charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli I. Pomiędzy dwiema badanymi grupami nie stwierdzono różnic w zakresie średniej dawki walproinianu. Nie stwierdzono również statystycznie istotnej różnicy w zakresie stężeń walproinianu w surowicy pomiędzy badanymi grupami po 30 i 60 dniach leczenia, 12 godzin po podaniu obu postaci (tab. II, ryc. 1). Stężenia w surowicy były większe w grupie otrzymującej postać Chronosphere.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w zakresie skuteczności i tolerancji leku pomiędzy obiema grupami, jednak wyniki zbliżały się do granicy istotności statystycznej przemawiając na korzyść grupy leczonej postacią Chronosphere, co mogło wynikać z większego stężenia leku w surowicy (tab. III). Jednego chorego otrzymującego postać Chronosphere oraz dwóch chorych otrzymujących postać płynną wykluczono z badania z powodu braku skuteczności; u wszystkich występowały częściowe, wtórnie uogólnione napady padaczkowe.

## Dyskusja

Niniejsze badanie obejmowało niewielką grupę, zatem może być traktowane jako doniesienie wstępne. Nasze wyniki sugerują, że skuteczność i bezpieczeństwo postaci Chronosphere są podobne lub nawet lepsze niż w przypadku konwencjonalnej postaci walproinianu. Nadal dyskutuje się, czy istnieje zależność pomiędzy stężeniem walproinianu w surowicy i jego skutecznością. Istnieją badania sugerujące, że do kontroli napadów częściowych konieczne są większe stężenia niż do kontroli napadów uogólnionych [3, 4]. Ciekawe, że w trakcie leczenia preparatem Chronosphere obserwowano większe stężenie walproinianu w surowicy, co może sugerować lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich, ponieważ lek ten podaje się raz na dobę. Interesująca byłaby ocena wahań stężenia walproinianu bezpośrednio po podaniu leku i po 4–6 godzinach, jednak nie przeprowadzono jej w niniejszym badaniu.

Możliwe jest także, że badanie obejmujące większą grupę mogłoby wykazać znamiennej różnicę w skuteczności i tolerancji leku. Interesujące będzie również zbadanie, którą z tych dwóch postaci preferują pacjenci/rodzice. Niemniej wyniki naszego badania wyraźnie potwierdzają tezę, że główną zaletą postaci Chronosphere jest dawkowanie leku raz na dobę.

**Tabela I.** Charakterystyka 22 dzieci podzielonych zgodnie z otrzymywanym leczeniem *Features of the 22 children divided according to received treatment*

Cecha	grupa otrzymująca syrop Depakine	grupa otrzymująca Depakine Chronosphere
Dziewczynki	5	5
Chłopcy	5	7
Wiek	średnia 22 miesiące	średnia 24 miesiące
<b>Rodzaj napadów padaczkowych</b>		
Miokloniczne	2	3
Toniczne	0	1
Nieświadomości	3	3
Częściowe wtórnie uogólnione	5	5
<b>Rodzaj padaczki</b>		
Idiopatyczna	4	5
Objawowa	4	4
Prawdopodobnie objawowa	2	3

**Tabela II.** Dawka dobową walproinianu i jego stężenie w surowicy (SC) (mg/l) *Daily dosage and serum concentrations (SC) (mg/l) of valproate*

Rodzaj leczenia	Dawkowanie (mg/kg/24 h) (średnia±SD)	SC 10 dzień rano	SC 10 dzień wieczorem	SC 30. dzień rano	SC 30 dzień wieczorem	SC 60. dzień rano	SC 60 dzień wieczorem
Depakine Chronosphere	23,1 ± 3,5	64,2 ± 11,1	56,3 ± 12,2	68,4 ± 12,3	63,2 ± 11,7	68,2 ± 12,3	62,1 ± 9,3
Depakine syrop	22,2 ± 2,1	55,2 ± 17,2	48,9 ± 16,2	52,8 ± 15,2	55,2 ± 12,2	49,2 ± 12,1	56,9 ± 11,3

P<0,005 – 

**Tabela III.** Skuteczność i tolerancja dwóch postaci walproinianu *Efficacy and tolerability of two formulations of valproate*

	Grupa otrzymująca Depakine Chronosphere	Grupa otrzymująca syrop Depakine
<b>SKUTECZNOŚĆ</b>		
Brak napadów padaczkowych	8	5
>50% ograniczenie napadów padaczkowych	3	3
Niezadowolająca skuteczność	1	2
<b>TOLERANCJA</b>		
Obecność działań niepożądanych	3	2
Senność	1	1
Drżenie	0	1
Zaburzenia snu	1	0
Zwiększone łaknienie	1	0

## Wnioski

Wyniki dowodzą, że Depakine Chronosphere można podawać raz na dobę.

## Piśmiennictwo

- [1] Perucca E.: Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs*, 2002;16, 695–714.
- [2] Genton P.: Progress in pharmaceutical development presentation with improved pharmacokinetics: a new formulation for valproate. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2005;112, 26–32.
- [3] Beydoun A., Sackellares J.C., Shu V.: Safety and efficacy of divalproex sodium monotherapy in partial epilepsy: a double-blind, concentration response design clinical trial. *Neurology*, 1997;48, 182–188.
- [4] Turnbull D.M., Rawlins M.D., Weightman D., Chadwick D.W.: Plasma concentrations of sodium valproate: their clinical value. *Ann. Neurol.*, 1983;14, 38–42.

### Adres do korespondencji:

Oddział Neurologii Wieku Rozwojowego  
Katedra Neurologii  
Akademia Medyczna w Gdańsku, Polska  
ul. Debinki 7  
80-952 Gdańsk  
Tel: +48 58 349 2396  
Faks: +48 58 349 2395  
e-mail: mmazur@amg.gda.pl