

Krystyna Niedzielska, Maria Barańska-Gieruszczak

Leczenie padaczki

Zakład Neurofizjologii Klinicznej i II Klinika Neurologiczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Autorki przedstawiają współczesne zasady postępowania terapeutycznego u chorych z padaczką.

Summary

The authors present the current principles of pharmacotherapy of epileptic patients.

Postępy w leczeniu padaczki nie są może tak efektywne jak na polu innych schorzeń, ale dokonują się nieustannie, zwłaszcza na przestrzeni ostatnich 10–15 lat. Łączy się to z wprowadzeniem nowych metod diagnostycznych prowadzących do ulepszania klasyfikacji napadów padaczkowych i padaczek, rozwojem badań genetycznych, pojawieniem się nowych leków przeciwpadaczkowych i związanych z tym nowych strategii leczenia.

Padaczka jest przewlekłym zespołem chorobowym, który charakteryzuje się nawracającymi napadami będącymi odzwierciedleniem nadmiernych wyładowań neuronów korowych. Podatność na występowanie napadów jest uwarunkowana złożonym współdziałaniem czynników genetycznych z nabytymi zmianami w obrębie mózgu, morfologicznymi lub czynnościowymi.

Padaczka może manifestować się różnymi postaciami napadów; obraz poszczególnych napadów zależy od lokalizacji ogniska korowego i funkcji kory, z której wywodzi się napad, i od dróg rozprzestrzeniania się wyładowań padaczkowych w obrębie mózgu. Ze względu na wielopostaciowość napadów i towarzyszących im objawów Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa opracowała w 1989 r. klasyfikację napadów padaczkowych i padaczek (4). Tabele 1 i 2 przedstawiają skróconą wersję tej klasyfikacji z uwzględnieniem najczęściej spotykanych napadów i zespołów.

Klasyfikacja

Klasyfikacja napadów padaczkowych opiera się na danych kliniczno-elektroencefalograficznych. Wyodrębniono dwa typy napadów:

1. napady częściowe (ogniskowe) wywodzące się ze ściśle określonych rejonów jednej półkuli mózgu.
2. napady uogólnione – z równoczesnym zajęciem obu półkul mózgu od początku napadu (tabela 1).

Tabela 1. Skrócona klasyfikacja napadów padaczkowych

NAPADY
Napady częściowe proste (bez zaburzeń świadomości)
– napady ruchowe, somatosensoryczne, wegetatywne, psychiczne
Napady częściowe złożone (z zaburzeniami świadomości, często z automatyzmami)
– napady częściowe proste z następowym zaburzeniem świadomości
– z zaburzeniem świadomości od początku napadu
Napady częściowe wtórnie uogólnione
– napady częściowe proste lub złożone rozwijające się w napady uogólnione toniczno-kloniczne (GM)
– napady częściowe proste rozwijające się w częściowe złożone, a następnie w GM
Napady uogólnione
– nieświadomości (typowe i nietypowe)
– toniczno-kloniczne
– miokloniczne
– toniczne
– atoniczne

Klasyfikacja zespołów padaczkowych uwzględnia dodatkowo: prawdopodobną etiologię, wywiad rodzinny, wiek zachorowania, przebieg i rokowanie padaczki. Dokonuje ona zasadniczo podziału na padaczki: (1) częściowe czyli ogniskowe, związane z lokalizacją oraz (2) uogólnione; w każdej z nich, w zależności od etiologii, rozróżnia się postaci idiopatyczne, kryptogenne i objawowe (tabela 2).

Tabela 2. Skrócona klasyfikacja zespołów padaczkowych

PADACZKI
Padaczki częściowe (ogniskowe)
IDIOPATYCZNE
– łagodna padaczka dziecięca z iglicami w okolicy centralno-skroniowej (rolandyczna)
OBJAWOWE
– przewlekły postępujący zespół Kożewnikowa (epilepsia partialis continua)
– padaczka płata skroniowego, czołowego, ciemieniowego, potylicznego
Padaczki uogólnione
IDIOPATYCZNE
– dziecięca padaczka z napadami nieświadomości
– młodzieńcza padaczka z napadami nieświadomości
– młodzieńcza padaczka miokloniczna
– padaczka z napadami GM po obudzeniu
KRYPTOGENNE LUB OBJAWOWE
– zespół Westa
– zespół Lennox-Gastaut
– postępująca padaczka miokloniczna
SPECJALNE ZESPOŁY
– drgawki gorączkowe
– napady występujące tylko w przebiegu ostrych zaburzeń metabolicznych

Właściwa klasyfikacja rodzaju padaczki u danego chorego ma istotne znaczenie dla wdrożenia efektywnego leczenia celowanego i dla rokowania. Ogólnie można przyjąć, że prawie wszystkie padaczki idiopatyczne, zarówno uogólnione, jak i częściowe, najlepiej reagują na leki i mają najlepsze rokowanie; u 60–90% pacjentów udaje się zahamować napady leczeniem farmakologicznym. Z kolei w uogólnionych padaczkach objawowych czy kryptogennych, np. w zespole Lennox-Gastauta, rozwijającym się u dzieci na tle wieloogniskowego uszkodzenia mózgu, rokowanie jest zwykle niekorzystne, zarówno pod względem kontroli napadów, jak i rozwoju intelektualnego. Również niezbyt korzystne wyniki leczenia uzyskuje się w padaczkach częściowych objawowych (40–50%), przy czym efekt terapeutyczny zależy w dużej mierze od rodzaju zmian leżących u podłoża napadów.

Wskazania do wprowadzenia leczenia

W większości krajów europejskich wystąpienie pojedynczego napadu padaczkowego bez uchwytnej przyczyny nie upoważnia do rozpoznania padaczki i do włączenia leczenia; wyjątek stanowią pacjenci z dużym ryzykiem, to jest ze znacznym uszkodzeniem ogniskowym mózgu, licznymi wyładowaniami napadowymi w zapisie eeg, z obciążeniem rodzinnym. W Ameryce Północnej jednakże, u znacznie większej liczby pacjentów wprowadza się leki po wystąpieniu pierwszego napadu, ale wynika to raczej z przyczyn prawno-medycznych.

Ryzyko wystąpienia kolejnego napadu oceniane jest po pierwszym napadzie na 27%; wzrasta ono do 60% po dwóch kolejnych napadach (11, 19). Ryzyko to jest wyższe w pierwszych miesiącach po pierwszym napadzie i maleje wraz z upływem czasu. Badania Harta i wsp. (9) wykazały, że u 67% pacjentów napady powtórzyły się w ciągu roku, a u 78% w ciągu 3 lat. Nadal pozostaje sprawą dyskusyjną, czy wdrożenie leczenia po pierwszym napadzie zapobiegnie rozwinięciu się padaczki. Decyzja o rozpoczęciu leczenia może być niekiedy podjęta pod wpływem nacisku pacjenta; wymaga jednak zawsze rozważenia niekorzystnych następstw samych napadów, działania niepożądanego leków przeciwpadaczkowych, jak i konsekwencji społecznych. Na ogół w praktyce wprowadza się leczenie po wystąpieniu co najmniej dwóch pewnych napadów w krótkim odstępie czasu (17). Indywidualnie należy rozważyć celowość wprowadzenia leku w przypadkach, w których odstępy między napadami są bardzo długie, kiedy istnieje ściśle zdefiniowany czynnik prowokujący napady, gdy pacjent nie wyraża zgody na leczenie i jeśli nie można oczekiwać dobrej współpracy ze strony pacjenta.

Wybór leku przeciwpadaczkowego

Od wielu lat podstawową zasadą w leczeniu padaczki jest monoterapia, tj. podawanie jednego leku (10, 17). Zaletą monoterapii jest brak niekorzystnych interakcji z innymi lekami, łatwość kontrolowania objawów niepożądanych, szansa osiągnięcia dobrej współpracy z pacjentem.

Leczenie rozpoczynamy od podawania jednego leku podstawowego, najbardziej odpowiedniego dla danej postaci napadu i zespołu padaczkowego (tabela 3 i 4). Przy wyborze leku należy się kierować największą skutecznością leku przy występowaniu jak najmniejszej liczby objawów niepożądanych. Wprowadza się jeden z głównych leków przeciwpadaczkowych: karbamazepinę (CBZ), kwas walproinowy i jego sole (VPA) lub fenytoinę (PHT), rzadziej primidon (PRM) lub fenobarbital (PB). Wyniki najnowszych prób klinicznych w przypadkach nieleczonej dotychczas padaczki z napadami GM lub napadami częściowymi z wtórnym uogólnieniem wykazały bardzo zbliżony efekt terapeutyczny wszystkich tych pięciu leków (10). Niemniej większość epileptologów uważa, że lekiem pierwszego wyboru w padaczkach częściowych jest CBZ, a w padaczkach idiopatycznych uogólnionych VPA (6).

Fenobarbital i primidon działają silnie sedatywnie i powinny być stosowane jak najrzadziej. Ogólnie ogranicza się stosowanie PHT ze względu na częste objawy niepożądane, w tym niekorzystne efekty kosmetyczne i konieczność

Tabela 3. Leki stosowane w różnych typach napadów

Typ napadu	Leki	
	Nazwa międzynarodowa	Skrót
Napady częściowe proste i złożone (także z wtórnym uogólnieniem)	karbamazepina fenytoina fenobarbital kwas walproinowy wigabatryna lamotrygina klonazepam klobazam	CBZ PHT PB VPA VGB LTG CZP CLB
Napady pierwotnie uogólnione toniczno-kloniczne	kwas walproinowy karbamazepina fenytoina fenobarbital primidon lamotrygina	VPA CBZ PHT PB PRM LTG
Napady nieświadomości (typowe)	kwas walproinowy etosuksymid	VPA ETX
Napady miokloniczne	kwas walproinowy klonazepam primidon etosuksymid	VPA CZP PRM ETX
Napady nieświadomości (nietypowe) toniczne atoniczne	kwas walproinowy primidon klonazepam etosuksymid wigabatryna	VPA PRM CZP ETX VGB

Tabela 4. Leki stosowane w różnych wybranych postaciach padaczek

Padaczki i zespoły padaczkowe	Leki
Padaczka uogólniona	
IDIOPATYCZNA Padaczka z napadami nieświadomości (dziecięca i młodzieńcza)	VPA, ETX, LTG, CZP
Młodzieńcza padaczka miokloniczna	VPA, CZP, PRM, PB
KRYPTOGENNA I OBJAWOWA Zespół Westa Zespół Lennox-Gastaut	ACTH, prednizon, VGB, VPA, benzodiazepiny VGB, CLB, CBZ
Padaczka częściowa	
IDIOPATYCZNA Padaczka rolandyczna	CBZ, PHT
OBJAWOWA Padaczka płata czołowego skroniowego potylicznego	CBZ, VPA, PHT, VGB, PB, CZP

monitorowania poziomu leku we krwi z powodu jego specyficznych właściwości farmakokinetycznych: nawet niewielka zmiana dawki leku może spowodować nagłe wahania jego poziomu we krwi. W ostatnich latach pojawiły się postaci leków CBZ i VPA o przedłużonym działaniu; te same dawki leku zapewniają uzyskanie bardziej wyrównanego stężenia poziomu leków w surowicy i zmniejszenie ryzyka objawów niepożądanych. Leki te dostępne są w naszym kraju pod nazwami handlowymi: Tegretol CR, Neurotop Retard, Timonil Retard (CBZ) oraz Depakine Chrono (VPA). Ostatecznie o wyborze leku decyduje osobiste doświadczenie lekarza i tolerancja leku przez pacjenta.

Rozpoczęcie leczenia

Podstawową zasadą jest ostrożne wprowadzenie leku w celu uniknięcia wystąpienia objawów niepożądanych. Rozpoczynamy zwykle od podania 1/4 do 1/3 dawki dobowej i stopniowo ją podwyższamy aż do osiągnięcia dawki optymalnej w ciągu 3–4 tygodni (tabela 5). W wypadku CBZ, ze względu na często pojawiające się na początku leczenia objawy neurotoksyczne, oraz LTG (lamotryginy), ze względu na możliwość poważnych reakcji skórnych, rozpoczyna się leczenie od jeszcze niższych dawek.

U chorych hospitalizowanych, w razie konieczności szybkiego wdrożenia leczenia, można zastosować szybkie nasycenie lekiem podawanym doustnie, zwykle PHT. Fenytoinę podaje się pierwszego dnia w dawce 2–3-krotnie większej od przewidzianej do leczenia przewlekłego, czyli 5–7 mg/kg m.c. doustnie, ale nie wyższej niż 400 mg u dzieci lub 700 mg u dorosłych. Drugiego

Tabela 5. Dawkowanie leków przeciwpadaczkowych

Lek Symbol	Dawka dobową		Poziom terapeutyczny we krwi $\mu\text{g/ml}$	Czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego (dni)
	Dzieci mg/kg	Dorośli g		
CBZ	12–20	0,8–1,2	4–12	3–6
VPA	15–30	1,0–2,5	50–100	2–4
PHT	5–10	0,3–0,5	10–20	5–10
PB	3–4	0,06–0,24	10–40	16–21
PRM	10–20	0,75–1,5	5–12	1–5
CZP	0,05–0,20	0,002–0,008	0,02–0,07	5–7
ETX	20	1,0–2,0	40–100	3–6
VGB	40–80	2,0–4,0	C	1–3
LTG	2–15 ^A	0,1–0,4 ^B	1–3	5–6 dni mono 2–3 dni komb. 9–11 komb. z VPA

A przy monoterapii; dawka podtrzymująca

B przy monoterapii; dawka podtrzymująca, w połączeniu z VPA-dawka 0,1–0,2/dobę

C nie ma związku klinicznego stężenie/efekt leczenia

dnia podaje się 75% pierwszej dawki, a od trzeciego dnia dawkę przewidzianą do leczenia długotrwałego (5–7 mg/kg m.c.).

Prowadzenie leczenia

Dawkę leku zwiększamy aż do uzyskania ustąpienia napadów lub do momentu pojawienia się objawów toksycznych. Lek nieskuteczny wymieniamy stopniowo na inny lek podstawowy (np. CBZ na VPA). Odstawianie poprzedniego leku rozpoczynamy dopiero po wprowadzeniu pełnej dawki nowego leku (10).

Większość dotychczas stosowanych leków daje objawy niepożądane (tabela 6). Występują one u prawie połowy wszystkich leczonych, ale zmuszają do odstawienia preparatu tylko u 1–3% pacjentów. Należą do nich:

- 1) objawy neurotoksyczne (zwłaszcza na początku leczenia): senność, uczucie zmęczenia, zaburzenia widzenia, objawy mózdkowe i przed-sionkowe,
- 2) zaburzenia funkcji poznawczych: spowolnienie psychoruchowe, upośledzenie koncentracji uwagi, zaburzenia pamięci,
- 3) reakcje alergiczne,
- 4) zaburzenia żołądkowo-jelitowe: nudności, wymioty, biegunka lub zaparcie,
- 5) niekorzystne zmiany wyglądu: nadmierne owłosienie ciała, przerost dziąseł, pogrubienie rysów twarzy (PHT), czy też wypadanie włosów, przyrost wagi (VPA),
- 6) ciężkie objawy niepożądane: uszkodzenie wątroby, niedokrwistość aplastyczna, zaburzenia układu krzepnięcia, agranulocytoza oraz poważne zespoły nadwrażliwości na lek – występują rzadziej niż u 1% chorych (20). Działanie teratogenne leków będzie omówione poniżej.

Tabela 6. Objawy niepożądane wybranych leków przeciwpadaczkowych

Symbol	Objawy niepożądane
CBZ	wysypka, ataksja, podwójne widzenie, zawroty głowy, niedokrwistość aplastyczna, leukopenia, zaburzenia rytmu serca
VPA	drżenie rąk, niepokój, rozdrażnienie, przyrost wagi, obrzęki kończyn i twarzy, wypadanie włosów, zaburzenia krzepnięcia, hepatopatie*, zapalenie trzustki
PHT	oczopląs, ataksja, dyzartia, depresja, agresja, przerost dziąseł, dyskinezy, trądzik, pogrubienie rysów twarzy, powiększenie węzłów chłonnych, osteopatie, nadmierne owłosienie, toczeń układowy, niedokrwistość megaloblastyczna
VGB	podwójne widzenie, uczucie zmęczenia, depresja, rozdrażnienie, zmiana wagi ciała (często przyrost)
LTG	toksyczno-alericzne reakcje skórne i śluzówkowe, zwłaszcza w kombinacji z VPA, rozdrażnienie, zawroty głowy
PB	zaburzenia poznawcze, senność, spowolnienie, stany dysforyczne, depresja, przykurcz Dupuytrena, osteopatie, niedokrwistość megaloblastyczna
PRM	podobne do PB
CZP	senność, spowolnienie, nadmierne wydzielanie śliny (u dzieci), rozwinięcie się tolerancji na lek, objawy abstynencyjne, depresja oddechowa (i.v.)
ETX	zaburzenia snu, czkawka, niepokój, depresja, pobudzenie psychoruchowe, objawy psychotyczne, utrata apetytu, spadek wagi ciała

* w ciągu 1/2 roku od rozpoczęcia terapii, zwłaszcza u dzieci poniżej 2 r.ż.

Niestety u 25–30% chorych (11, 17) nie udaje się uzyskać oczekiwanej poprawy przy zastosowaniu monoterapii. Dlatego też wielu lekarzy ponownie rozważa stosowanie kombinacji leków przeciwpadaczkowych w wyselekcjonowanych przypadkach. Dodatkowy lek może należeć do grupy leków podstawowych lub leków wspomagających tzw. II rzutu (tabela 7). Należą tu znane od dawna leki przeciwpadaczkowe, np. etosuksymid (ETX), benzodiazepiny czy leki najnowszej generacji omówione poniżej. Uważa się, że najlepsze rezultaty daje połączenie leków o różnym spektrum i mechanizmie działania, znikomej interakcji z innymi lekami, dużym indeksie terapeutycznym (stosunek dawki toksycznej do dawki terapeutycznej) i wykazujących nieliczne objawy niepożądane.

Ostatnio wprowadzono na rynek światowy kilka nowych leków m.in.: wigabatorynę, lamotryginę, gabapentin, progabid, oksykabazepinę, felbamat, klobazam, zonisamide. Niektóre z tych leków są pochodnymi znanych leków przeciwpadaczkowych (oksykabazepina, klobazam), inne mają wspólny mechanizm działania, np. leki gabaergiczne gabapentin i progabid (11, 15). W ostatnim okresie zarejestrowano w Polsce dwa leki nowej generacji: wigabatorynę (1993) i lamotryginę (1995). Podajemy krótką charakterystykę tych leków.

Tabela 7. Najważniejsze leki przeciwpadaczkowe stosowane w Polsce

Nazwa międzynarodowa (polska)	Skrót	Nazwa handlowa	Firma	Postać handlowa (mg)
Karbamazepina	CBZ	Amizepin Tegretol CR Neurotop retard Timonil retard	Polfa Ciba Gerot Desitin	tabl. 200 tabl. 200, 400 tabl. 300, 600 tabl. 150, 300, 600
Kwas walproinowy	VPA	Dipromal Vupral Convulex Depakine Chrono	Polfa Polfa Gerot Sanofi	tabl. 200 zawiesina 20% (1 ml = 200) kaps. 150, 300, 500, syrop (1 ml = 50) tabl. 300, 500
Fenytoina	PHT	Phenytoinum Phenhydan Epanutin	Polfa Desitin Parke-Davis	tabl. 100 amp. (5 ml = 750) flakony (50 ml = 750) i.v. amp. (5 ml = 250)
Fenobarbital	PB	Luminalum	Polfa	tabl. 15, 100; amp. (1 ml = 200), czopki 15
Primidon	PRM	Mizodin	Polfa	tabl. 250
Klonazepam	CZP	Clonazepamum Rivotril	Polfa Roche	tabl. 0,5, amp. 1 tabl. 0,5, 2, amp. 1
Etosuksymid	ETX	Ronton Suxinutin Petinimid	Polfa Parke-Davis Gerot	syrop (5 ml = 250) kaps. 250, sok (5 ml = 250) kaps. 250
Wigabatryna	VGB	Sabril	Hoechst Marion Roussel	tabl. 500
Lamotrygina	LTG	Lamictal	Glaxo Wellcome	tabl. 25, 50, 100
Klobazam	CLB	Urbanyl Frisium	Diamant Hoechst	tabl. 10 tabl. 10, 20, kaps. 10
Diazepam	DZP	Relanium Diazepam rectal tube	Polfa Desitin	tabl. 2, 5, amp. 10 wlewki doodbytnicze 5, 10

Wigabatryna (VGB) – Sabril – firmy Hoechst Marion Roussel, jest swoistym inhibitorem transaminazy GABA, enzymu rozkładającego GABA (kwas gamma-aminomasłowy). Działanie leku polega na podwyższeniu poziomu GABA, głównego neuroprzekaźnika hamującego, którego deficyt może odgrywać rolę w wyzwalaniu napadów. VGB nie wchodzi w żadną interakcję z innymi lekami, stosuje się ją jako lek dodawany do uprzednio prowadzonego leczenia, które okazało się nieskuteczne, zwłaszcza w padaczce z napadami częściowymi, z wtórnym uogólnieniem lub bez niego (11, 20). W przypadkach opornych na leczenie lek ten redukuje częstość napadów co najmniej o połowę u 50% pacjentów; podczas leczenia obserwuje się poprawę funkcji poznawczych.

U dzieci lek ten wykazuje zachęcającą skuteczność w zespole Lennox-Gastaut. Niektórzy uważają nawet, że w napadach tych leczenie powinno się zaczynać od VGB; potwierdzono również długie utrzymywanie się skuteczności terapeutycznej u połowy z tych chorych, u których nastąpiła poprawa w pierwszym okresie leczenia. Objawy niepożądane: senność i uczucie zmęczenia, występujące zazwyczaj w pierwszych miesiącach leczenia, zawroty głowy, drażliwość, depresja, zwiększenie łaknienia. Objawy niepożądane zmuszają do odstawienia leku tylko u około 2% pacjentów (15, 20).

Lamotrygina (LTG) – Lamictal – firmy Glaxo-Wellcome. Mechanizm działania leku polega prawdopodobnie na hamowaniu uwalniania się neuroprzekaźników pobudzających, zwłaszcza kwasu glutaminowego. Okres półtrwania wynosi 24 godziny; takie leki jak: CBZ, PHT i PB skracają okres półtrwania do 14 godzin, z kolei VPA wydłuża go do 70 godzin. Interakcje te są klinicznie istotne i powodują konieczność modyfikacji dawkowania leków. LTG stosowana jest jako lek dodawany do standardowego leczenia w napadach częściowych wtórnie uogólnionych oraz w napadach pierwotnie uogólnionych toniczno-klonicznych. W różnych próbach klinicznych stwierdzano zmniejszenie częstości napadów o połowę u 13–77% chorych. Obserwacje kliniczne stosunkowo nielicznych grup dzieci chorych na padaczkę wskazują na to, że efekt terapeutyczny w padaczce częściowej jest zbliżony do efektu u dorosłych (11, 15); wykazano także pewną skuteczność LTG w napadach nieświadomości i zespole Lennox-Gastaut. Działania niepożądane leku występują średnio u 10% chorych. Są one głównie związane z ośrodkowym układem nerwowym: obserwuje się zawroty głowy, podwójne widzenie, ataksję i senność. W 2–3% przypadków występują zmiany skórne pod postacią wysypki i rumienia wielopostaciowego; u jednego chorego opisano zmiany podobne do zespołu Stevensa-Johnsona (15, 20). U około 1% chorych nasilenie zmian skórnych zmusza do odstawienia leku. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu LTG u osób starszych ze względu na możliwość powikłań nerkowych i wątrobowych; lek nie powinien być podawany dzieciom do 2 r.ż. i kobietom w ciąży i okresie karmienia.

Nowe leki przynoszą choremu w wielu przypadkach wymierną korzyść poprzez zmniejszenie objawów niepożądanych, np. przez możliwość obniżenia dawki leku podstawowego. U 5–15% pacjentów z napadami niedostatecznie kontrolowanymi można uzyskać ustąpienie napadów, a u dodatkowych 10–30% – istotne zmniejszenie liczby napadów. Stosowanie politerapii może wymagać okresowej kontroli poziomu leku w surowicy ze względu na nieprzewidziane interakcje.

Interakcje między lekami

Szereg leków przeciwpadaczkowych posiada duży potencjał wchodzenia w interakcje, tzn. mogą one podwyższać lub obniżać wzajemnie swój poziom w surowicy na drodze pobudzania lub hamowania enzymów mikrosomalnych

wątroby lub też wypierania z połączeń białkowych. Interakcje te są bardzo złożone, np. pod wpływem PB, PRM, PHT i CBZ może dojść do obniżenia poziomu VPA; PHT może obniżyć poziom CBZ, a VGB – poziom PHT. Z kolei VPA może podwyższyć poziom CBZ, PHT, a zwłaszcza LTG (niebezpieczeństwo reakcji toksyczno-alericznej!), a LTG – wywołać objawy przedawkowania CBZ.

Na **poziom leków przeciwpadaczkowych** mogą mieć także wpływ następujące leki stosowane w innych schorzeniach (21):

- leki stosowane w chorobie wrzodowej
 - leki alkalizujące – obniżenie poziomu PHT
 - cymetydyna i famotydyna – podwyższenie poziomu PHT i CBZ
- antybiotyki
 - erytromycyna – podwyższenie (nawet kilkakrotne) poziomu CBZ
 - sulfonamidy – podwyższenie poziomu PHT.

Z kolei leki przeciwpadaczkowe mogą zmienić **poziom innych grup leków** i tak na przykład:

- antybiotyki
 - PHT, PRM, PB i CBZ – obniżenie (nawet dwukrotne) poziomu doksycykliny
 - PB, PRM – zwiększenie toksyczności trimetoprimu (Biseptol)
- leki psychotropowe
 - PB, PRM – przyspieszenie wydalania trójcyklicznych antydepresantów i fenotiazyny (u chorych otrzymujących leki psychotropowe należy zatem rozważyć zwiększenie dawkowania tych leków, pamiętając o ich zdolności do wyzwalania napadów)
- leki stosowane w chorobach układu sercowo-naczyniowego
 - CBZ, PB, PRM – zmniejszają działanie przeciwwkrzepowe pochodnych kumaryny i warfaryny
- inne
 - PHT, PRM, CBZ – obniżenie poziomu niektórych hormonów (kortykosteroidy, doustne środki antykoncepcyjne), niektórych witamin (kwas foliowy, vit B₆, D)
 - jednoczesne stosowanie VPA i kwasu acetylosalicylowego zwiększa ryzyko wystąpienia skazy krwotocznej.

Decydując się na rozpoczęcie leczenia danym lekiem przeciwpadaczkowym nie wolno zapominać o **przeciwwskazaniach** do stosowania niektórych z nich u pacjentów ze współistniejącymi innymi schorzeniami. A mianowicie, przeciwwskazane są:

- benzodiazepiny w ostrej jaskrze i miastonii
- VPA w chorobach trzustki, wątroby, zaburzeniach krzepnięcia
- CBZ w bloku przedsionkowo-komorowym, nadwrażliwości na trójcykliczne leki przeciwdepresyjne
- PHT w bloku zatokowo-przedsionkowym i przedsionkowo-komorowym
- PHT, CBZ, PB, PRM i CZP w porfirii wątrobowej.

Z kolei należy zachować ostrożność przy podawaniu chorym na padaczkę następujących leków (ze względu na możliwą aktywację napadów padaczkowych): leki przeciwhistaminowe, np. klemastina (Tavegil), prometazyna (Diphegan), cetyryzyna (Zyrtec), przeciwdepresyjne, antagoniści dopaminy, indometacyna (Metindol), interferony, środki miejscowo znieczulające (np. lignokaina), neuroleptyki, piracetam (Nootropil), wirostatyki (zwłaszcza acyklowir podawany i.v.), cytostatyki (np. chlorambucyl), antybiotyki beta-laktamowe (penicyliny) – tylko podane w bardzo wysokich dawkach, i.v. lub dokanałowo.

Szczegółnej ostrożności wymaga podawanie teofiliny i jej pochodnych (grozi stanem padaczkowym). **Bezwzględnie przeciwwskazane** jest podawanie chemioterapeutyków z grupy chinolonów (Negram, Palin, Ciprinol, Tarivid, Abactal) oraz środków przeciwbaczących zawierających piperazynę (np. Helmitin).

Wskazania do oznaczania poziomu leków we krwi

Badanie to ma wartość względną, gdyż zarówno stężenie terapeutyczne leku w surowicy (przy którym nie występują już napady), jak również stężenie, przy którym pojawiają się objawy uboczne, są cechą indywidualną. W praktyce przy prowadzeniu pacjenta stosuje się leki w dawkach dobranych indywidualnie, kierując się skutecznością leczenia (16).

Wskazania do monitorowania poziomu leków ograniczamy więc do:

- 1) ustalenia optymalnej dawki leku,
- 2) stwierdzenia zatrucia lekami,
- 3) wykrycia interakcji lub dużych wahań stężeń leków, np. w ciąży, w czasie współistniejącej choroby,
- 4) potwierdzenia, czy pacjent przyjmuje leki w przepisanych dawkach.

Przy stosowaniu benzodiazepin i VGB można w zasadzie zrezygnować z określania poziomu leku, ze względu na brak istotnego związku między stężeniem leku we krwi a jego efektywnością i klinicznymi objawami niepożądanymi.

Mimo stosowania monoterapii i racjonalnej politerapii, 20–30% chorych nadal miewa napady padaczkowe. Przyczyną braku skuteczności leczenia może być m.in.: mylne rozpoznanie padaczki (np. w przypadkach omdleń lub napadów czynnościowych), błędne określenie rodzaju napadów czy zespołu padaczkowego i związany z tym nieprawidłowy dobór leku (np. CBZ w napadach nieświadomości), brak współpracy ze strony pacjenta.

Odstawianie leków

W zasadzie, jeśli napady nie występują przez 2–3 lata od chwili wprowadzenia leczenia, próbujemy stopniowo odstawić leki. Jednakże u chorych, u których występowało kilka postaci napadów, ustąpienie napadów uzyskano dopiero po

wielu latach leczenia, a poprzednia próba odstawienia leków nie powiodła się, okres beznapadowy uprawniający do odstawienia leków wydłuża się nawet do 5 lat. W padaczkach idiopatycznych nie należy przerywać leczenia w okresie dojrzewania. Okres odstawiania leków powinien rozciągać się przez co najmniej 6–12 miesięcy. Trzeba jednak pamiętać, że średnio u 35–40% pacjentów napady mogą pojawić się ponownie, a w młodzieńczej padaczce z napadami GM po obudzeniu – nawet u 85% (21). Większość nawrotów następuje zwykle podczas odstawiania leków i w pierwszym roku po całkowitym odstawieniu. Według ostatnich poglądów, obecność zmian napadowych w eeg nie jest przeciwwskazaniem do próby odstawienia leku. Natomiast wzrost lub pojawienie się wyładowań napadowych w eeg podczas odstawiania leku jest związany z większym prawdopodobieństwem nawrotu napadów w trakcie lub odstawieniu leku (8). Badanie eeg po nieprzespanej nocy lub badanie 24-godzinne eeg zwiększa szansę wykrycia nieprawidłowości w tym krytycznym okresie.

Czasowe odstawienie leków przeciwpadaczkowych

Jeśli podawanie leku doustnego musi być przerwane na dłużej niż 24 godziny, np. przed i po zabiegu operacyjnym, z powodu wymiotów lub konieczności odżywiania wyłącznie parenteralnego, stosuje się leczenie substytucyjne w formie domięśniowej (PB, DZP), dożylniej (PB, PHT, DZP) lub doodbytniczej (wszystkie doustne leki przeciwpadaczkowe mogą być zastąpione przez DZP doodbytniczy) jako czopki lub wlewki doodbytnicze. Jeśli przerwa w podawaniu leków doustnych ma być krótsza niż 24 godziny, podaje się dodatkową porcję doustnego leku wieczorem, przed i po operacji. Z oceną efektu leczniczego należy czekać do ustalenia się stanu stacjonarnego dla ostatniej dawki leku; jeśli efekt jest zbyt mały, w niektórych przypadkach należy czekać na opóźnioną odpowiedź terapeutyczną (niekiedy aż 8–10 tygodni, co dotyczy np. VPA) (21).

Leczenie operacyjne

W przypadkach rzeczywiście opornych na leczenie farmakologiczne pozostaje do rozważenia leczenie operacyjne. Stosowane jest najczęściej wycięcie odcinka kory lub nawet całego płata, w którym znajduje się ognisko padaczkorodne. Przy bardzo dokładnym zlokalizowaniu ogniska, zwłaszcza w wypadku resekcji przedniej części płata skroniowego, w ponad 50% przypadków można uzyskać całkowite ustąpienie napadów. Przy kwalifikacji pacjentów do zabiegu korzystne jest stwierdzenie ogniska jednostronnego, ściśle ograniczonego i umiejscowionego tak, że jego usunięcie nie spowoduje trwałego upośledzenia czynności układu nerwowego. Diagnostyka przedoperacyjna powinna odbywać się w wyspecjalizowanych oddziałach neurochirurgicznych.

Ciąża

U każdej kobiety w wieku rozrodczym chorej na padaczkę należy się liczyć z możliwością zajścia w ciążę. Przy stosowaniu antykoncepcji trzeba pamiętać, że środki hormonalne są mniej skuteczne, jeśli przyjmowane są razem z CBZ, PRM, PB i PHT, ponieważ leki te mogą obniżać poziom hormonów we krwi. Należy więc stosować dodatkowo inne środki zabezpieczające.

Ciąża powinna być planowana, gdyż ryzyko wystąpienia wad rozwojowych u dzieci matek przyjmujących leki przeciwpadaczkowe jest dwu–trzykrotnie wyższe niż w populacji zdrowej (14).

Najczęstsze są tzw. **małe wady**, np.: dysmorfizm w obrębie twarzoczaszki, hiperteloryzm oczny, zmarszczka nakątna, poszerzenie podstawy nosa, niedorozwój paznokci i paliczków dystalnych, opóźnienie wzrostu płodu.

Ryzyko tzw. **wad dużych** (np. rozszczep podniebienia, wady serca, tarrń dwudzielna, przepuklina oponowa, małogłowie) jest dwukrotnie wyższe niż w populacji ogólnej. Mogą one występować przy stosowaniu wszystkich leków przeciwpadaczkowych, najczęściej PHT.

Najrzadziej dochodzi do powstania wad rozwojowych cewy nerwowej. Mimo że CBZ uważana jest za stosunkowo najbezpieczniejszy lek w ciąży, ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej przy jej stosowaniu ocenia się na 0,5%; jeszcze większe ryzyko jest przy VPA (1,5%) (5). Niekorzystny wpływ na rozwój cewy nerwowej ma niedobór kwasu foliowego. Przy planowanej ciąży podaje się więc profilaktycznie, zwłaszcza u osób leczonych VPA i CBZ, kwas foliowy, w dawce 5 mg dziennie oraz witaminy z grupy B, zwłaszcza B₆ i B₁₂. Stosowanie tych środków rozpoczyna się już na 4–12 tygodni przed zajściem w ciążę i kontynuuje się co najmniej przez pierwszy trymestr ciąży, gdyż wady rozwojowe u płodu powstają do 28 dnia ciąży.

Przed planowaną ciążą, jeśli napady u chorej z padaczką nie występowały przez dwa lata, można rozważyć odstawienie leków przeciwpadaczkowych, przy rzadkich napadach przed zajściem w ciążę można ewentualnie zmniejszyć dotychczasową dawkę leku. W wypadku, gdy leczenie musi być kontynuowane, należy zrezygnować z politerapii i przejść na monoterapię. Lek powinien być dobrany zgodnie z typem napadu i zespołu padaczkowego, ale jeśli to możliwe, należy zmienić VPA na mniej toksyczny CBZ. Obu tych leków trzeba jednak unikać przy stwierdzeniu rodzinnego występowania tarrń dwudzielnej; u 30% dzieci, które rodzą się z wadami cewy, stwierdza się pozytywny wywiad rodzinny dotyczący występowania tarrń dwudzielnej wśród krewnych (18).

Kobiety w ciąży muszą być uprzedzone o potencjalnym wpływie leków przeciwpadaczkowych na płód i poinformowane o możliwościach diagnostyki prenatalnej. Przy podawaniu VPA i CBZ powinno się oznaczać alfa-fetoproteinę w płynie owodniowym, w 16 tygodniu ciąży. Badania USG przeprowadza się w 18–19 tygodniu ciąży (wykrywanie wad cewy nerwowej) oraz w 22–24 tygodniu (wykrywanie rozszczepu podniebienia, wad serca) (5, 18).

Po stwierdzeniu nieplanowanej ciąży nie należy odstawiać leków ani ich zmieniać, ponieważ niebezpieczeństwo zaburzeń rozwojowych jest największe w pierwszych kilku tygodniach ciąży. Natomiast wystąpienie napadu padaczkowego GM w czasie ciąży stwarza zagrożenie uszkodzenia płodu i matki podczas upadku, jak również może wywołać zaburzenia czynności serca i niedotlenienie płodu lub poronienie samoistne. Leki przeciwpadaczkowe powinny być podawane w kilku dawkach, 3–4 razy dziennie, zwłaszcza przy stosowaniu VPA, dla uniknięcia wysokich stężeń we krwi lub stosowane w formie retard. Istotną sprawą jest więc monitorowanie poziomu leków we krwi matki. Poziom leków podczas ciąży zwykle obniża się wskutek wzmożonego metabolizmu. Dawka leku powinna być jednak podwyższona dopiero wówczas, jeśli nastąpi nawrót napadów lub znaczne nasilenie czynności napadowej w eeg. Z kolei w czasie połogu stężenie leków może ulec podwyższeniu nawet do wartości toksycznych. Zwykle, u 50% kobiet chorych na padaczkę, ciąża nie wpływa na częstość napadów, u 30% napady mogą być częstsze, a u 20% są rzadsze lub mogą ustąpić (5).

Leki przeciwpadaczkowe nie powodują zwiększonego ryzyka wystąpienia zatrucia ciążowego, poronienia, przedwczesnego porodu; nie mają też wpływu na akcję porodową, nie powinny więc być w tym czasie odstawiane. Na 2 tygodnie przed porodem, jeśli matka leczona była w czasie ciąży PB, PHT lub CBZ, należy podawać jej 5–10 mg/dobę Vit. K₁ lub podać noworodkowi, natychmiast po urodzeniu, Vit. K₁ (Konaktion), jednorazowo w dawce 1 mg/kg wagi ciała. Lek ten podaje się profilaktycznie, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia śródczaszkowego u płodu, związane z defektem układu krzepnięcia spowodowanym blokiem czynników krzepnięcia zależnych od Vit. K (5, 21).

Leki przeciwpadaczkowe przedostają się do mleka matki, ale ich stężenie w mleku jest znacznie niższe, niż w surowicy i karmienie piersią jest zwykle możliwe. Szczególną ostrożność należy jednak zachować przy podawaniu dużych dawek PRM, PB i DZP, gdyż mogą one wpływać sedatywnie na noworodka wywołując nadmierną senność i osłabienie ssania. Przy nasileniu tych objawów należy stopniowo wycofać się z karmienia naturalnego. Jednakże zaprzestanie karmienia może narazić noworodka na wystąpienie zespołu abstynencyjnego pod postacią pobudzenia ruchowego, płaczu, drżenia. Objawy takie występują zwłaszcza przy stosowaniu CBZ, VPA, PRM (benzodiazepin) i mogą utrzymywać się nawet do tygodnia. W takich wypadkach zaleca się podawanie PB.

Padaczka a nadużywanie alkoholu

Opierając się na bardzo zróżnicowanych danych z piśmiennictwa, można przyjąć, że 5–15% alkoholików miewa napady padaczkowe. Patomechanizm tych napadów może być różny; napady mogą występować w różnych stadiach

choroby alkoholowej. Napady uogólnione toniczno-kloniczne (GM) mogą wystąpić w okresie rozpoczęcia nadmiernego picia, pojawiają się wówczas jedynie w stanie upojenia alkoholowego; najczęściej (u 9% chorych) pojawiają się w okresie bezpośrednio poprzedzającym wystąpienie delirium tremens, nierzadko występują też w okresie abstynencji, zwykle w 2 do 4 dni po całkowitym odstawieniu alkoholu lub po częściowym ograniczeniu picia. Napady częściowe lub napady GM z początkiem ogniskowym nasuwają zawsze podejrzenie uszkodzenia mózgu w związku ze świeżym urazem głowy (stłuczenie mózgu, krwiak podtwardówkowy lub nadtwardówkowy). W takim przypadku należy bezwzględnie przeprowadzić dokładne badanie neurologiczne i wykonać tomografię komputerową głowy. Należy pamiętać, że napady padaczkowe mogą być również objawem istniejącej już **padaczki pourazowej**, wynikającej z licznych urazów głowy u alkoholików.

Zasadniczym celem leczenia alkoholika jest osiągnięcie pełnej abstynencji. W wypadku pojedynczych napadów GM, występujących tylko w czasie intoksykacji alkoholowej, poza postępowaniem doraźnym nie włącza się na stałe leków przeciwpadaczkowych.

Leki można wprowadzić u tych pacjentów, którzy mimo abstynencji nadal mają napady, zwłaszcza ogniskowe. W pierwszym rzędzie zaleca się CBZ, znacznie rzadziej VPA czy PB (19). Natomiast nie jest wskazane podawanie leków u pacjentów, którzy nadal spożywają alkohol w nadmiernych ilościach, ze względu na duże ryzyko braku współpracy pacjenta i trudności z monitorowaniem leczenia. Alkohol może zmieniać właściwości farmakokinetyczne leków przeciwpadaczkowych, np. przyspieszać wchłanianie leków z przewodu pokarmowego (PHT, DZP, CZP) i zwalniać przemianę wątrobową, prowadząc do toksycznego wzrostu poziomu leków we krwi; w okresie odtruwania metabolizm leków może ulec przyspieszeniu, co prowadzi do nagłego spadku ich stężenia w osoczu. Stosowany w leczeniu alkoholizmu Disulfiram (Anticol, Antabus) potęguje działanie m.in. PHT i barbituranów (21), stąd niebezpieczeństwo intoksykacji i konieczność zachowania ostrożności przy podawaniu Disulfiramu u osób z napadami padaczkowymi. W zespole abstynencyjnym niepowikłanym w celu uzyskania zabezpieczenia przed wystąpieniem napadów proponuje się stosowanie DZP, np. w dawce 40 mg/dobę, klorazepatu dwupotasowego (Tranxene) – 60 mg/dobę, CBZ – 800–1 200 mg/dobę; przy bardziej nasilonym zespole łącznie z nitrazepamem 15 mg/dobę (3, 13).

Choroba alkoholowa jest jedną z głównych przyczyn występowania stanów padaczkowych napadów GM. W opanowaniu stanu padaczkowego najlepsze efekty uzyskuje się stosując diazepam (DZP): Relanium i.v. (DZP) lub Diazepam Desitin we wlewkach doodbytniczych i klometiazol (Hemineurine) i.v., przy intensywnym nadzorze pacjenta. Niektórzy zalecają podawanie DZP i.v. w kombinacji z klonidyną (Haemiton) i.m., która ma słabsze działanie niż klometiazol, ale działa mniej depresyjnie na układ oddechowy (2, 19).

Leczenie stanu padaczkowego napadów dużych oraz częściowych, prostych i złożonych

Stan padaczkowy napadów uogólnionych toniczno-klonicznych, jak również stan padaczkowy napadów częściowych (12) wymaga natychmiastowego działania. Lekiem pierwszego wyboru jest diazepam i.v. (10–20 mg podawany z szybkością 2 mg/min.) lub we wlewkach doodbytniczych (10–20 mg). Równie skuteczny może być klonazepam 1–2 mg i.v. Jeśli napady drgawkowe utrzymują się, można podać ponownie benzodiazepiny oraz (może być jednocześnie do drugiej żyły) PHT i.v. w dawce 15 mg/kg m.c. (nie szybciej niż 50 mg/min.). Jeśli napady ustąpiły, a stan padaczkowy miał charakter izolowany, podaje się PHT doustnie jeszcze przez tydzień.

W wypadku, gdy stan padaczkowy przedłuża się, można powtórzyć DZP lub CZP i.v. lub podać klometiazol (Hemineurine) we wlewie dożylnym, w 8% roztworze, w dawce początkowej 5–15 ml, do dawki maksymalnej 40–100 ml.

W przypadku braku poprawy, po 50–60 min., dalsze leczenie powinno odbywać się w oddziale intensywnej terapii. Można tu zastosować PB w dawce 15 mg/kg z szybkością nie przekraczającą 100 mg/min lub krótkotrwałą narkozę ogólną przy użyciu tiopentalu lub halotanu. Leczenie powinno się odbywać przy monitorowaniu oddechu, ekg, eeg, gazometrii, poziomu cukru we krwi (może ulec obniżeniu). Należy zwalczać obrzęk mózgu, obniżyć wysoką gorączkę, przeciwdziałać infekcjom, regulować gospodarkę wodno-elektrolitową.

Leczenie stanu padaczkowego napadów nieświadomości i mioklonicznych

Podaje się diazepam i.v. lub we wlewkach doodbytniczych: w razie niepowodzenia, powtarza się DZP i.v. lub podaje się CZP i.v., ewentualnie dodaje się VPA w syropie. Po uzyskaniu ustąpienia napadów podaje się dalej VPA lub ETX doustnie.

Leczenie profilaktyczne

1. W drgawkach gorączkowych

Dla zapobieżenia nawrotom drgawek stosuje się, tylko w okresie gorączki powyżej 38,5 stopni C, DZP we wlewkach doodbytniczych co 8 godzin, aż do spadku temperatury. Przewlekłe podawanie profilaktyczne PB lub VPA doustnie jest raczej niezalecane ze względu na działania niepożądane tych leków (wpływ PB na funkcje poznawcze, ryzyko toksycznego uszkodzenia wątroby przez VPA).

2. Urazy głowy

Po ciężkim urazie głowy wymagającym hospitalizacji pacjenta, zwłaszcza w urazach ze złamaniem kości pokrywy czaszki i długotrwałą utratą przytomności oraz z tzw. wczesnymi napadami padaczkowymi, korzystne może być podawanie PHT i.v. przez tydzień. Dalsze długotrwałe podawanie profilaktyczne leków przeciwpadaczkowych w celu zapobieżenia powstaniu padaczki później jest przez większość epileptologów uważane za niecelowe (17).

3. Udar mózgu

W przypadkach udaru mózgu rozpoczynającego się pojedynczymi napadami lub stanem padaczkowym stosuje się w ostrym okresie choroby PHT i.v. Wystąpienie napadów we wczesnej fazie udaru rzadko prowadzi do rozwinięcia się padaczki poudarowej. Profilaktyczne podawanie leków przeciwpadaczkowych u tych pacjentów nie jest obecnie zalecane (7).

Operacje tętniaków wewnątrzczaszkowych

Podobne są opinie na temat stosowania profilaktycznego leczenia padaczki u chorych po krwawieniach podpajęczynówkowych i operacjach tętniaków wewnątrzczaszkowych, nawet u chorych, u których wystąpiły pojedyncze napady drgawkowe w okresie pooperacyjnym. Ryzyko wystąpienia padaczki u pacjentów w ciągu pierwszych 12 miesięcy po takim zabiegu wynosi 7% (1).

Piśmiennictwo

1. **Bidziński J., Marchel A.:** W sprawie profilaktyki padaczki po operacjach tętniaków wewnątrzczaszkowych. *Neur. Neurochir. Pol.* 1995, 29/XLV/, 2, 213
2. **Brodie M. J.:** Status epilepticus in adults. *Epilepsy Octet. Lancet* 1990, 336, 551
3. **Busch H.:** Klinische Studien mit Carbamazepin beim Alkoholentzugssyndrom: methodische Aspekte des Wirksamkeitsnachweises. W: *Carbamazepin in der Psychiatrie.* Müller-Oerlighausen B. i wsp. (red.), Thieme Verlag Stuttgart, New York 1989, 58
4. **Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.** Proposal for the revised classification of epilepsies and epileptic syndroms. *Epilepsia* 1989, 30, 389
5. **Czerkwiński J., Jędrzejczak J.:** Współczesne postępowanie położniczo-neurologiczne u kobiet chorych na padaczkę. *Terapia* 1995, 7-8, 27
6. **Dam M.:** Drug therapy for different types of seizures. W: *Paediatric Epilepsy.* Sillanpää M. i wsp., Wighston Biomedical Publishing Ltd, Petersfield 1990, 269
7. **Fröscher W.:** Therapie und Prophylaxe. W: *Die Epilepsien. Grundlagen, Klinik, Behandlung.* Fröscher W., Vassella F. (red.), Walter de Gruyter, Berlin, New York 1994, 511
8. **Galimberti C.A. i wsp.:** Drug withdrawal in patients with epilepsy: prognostic value of the EEG. *Seizure* 1993, 2, 213

9. **Hart Y.M. i wsp.:** The National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990, 336, 1271
10. **Heller A.:** Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1995, 58, 44
11. **Johannessen S.J.:** New drugs for intractable epilepsy. W: *Intractable epilepsy*. Johannessen S.J. i wsp. (red.), Wighston Biomedical Publishing Ltd, Petersfield UK 1995, 191
12. **Krumholz A. i wsp.:** Complex partial status epilepticus accompanied by serious morbidity and mortality. *Neurology* 1995, 45, 1499
13. **Morgner J.:** Die Kombinationstherapie des Alkoholentzugssyndroms (AES) mit Carbamazepin (Finlepsin) – Nitrazepam (Radedorm). W: *Diagnostik und Therapie von Alkohol-, Medikamenten- und Drogenerkrankungen*. Kleinsorge (red.), Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg 1995, 35
14. **O'Brien M.D., Gilmour-White S.:** Padaczka i ciąża. *BMJ (wyd. polskie)* 1993, 307, 492
15. **Patsalos P.N., Duncan J.S.:** New antiepileptic drugs: A review of their current status and clinical potential. *CNS Drugs* 1994, 2 (1), 40
16. **Pellock J.M., Willmore L.J.:** A rational guide to routine blood monitoring in patients receiving antiepileptic drugs. *Neurology* 1995, 41, 961
17. **Richens A., Perucca E.:** Clinical pharmacology and medical treatment. W: *A Textbook of Epilepsy*, 4th edition. Laidlaw i wsp. (red.), Churchill Livingstone, London 1993, 495
18. **Ried S., Beck-Mannagetta G.:** Epilepsie und Kinderwunsch. W: *Epilepsie-Bericht 2*. Fröscher W. i wsp. (red.), Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin 1995, 1–74
19. **Schmidt D.:** *Pharmakotherapie der Epilepsien*. W: Zuckschwerdt Verlag München, Bern, New York 1993
20. **Schmidt D.:** Vigabatrin and Lamotrigine. Two new anticonvulsants. *Arzneimitteltherapie* 1993, 7, 219
21. **Schneble H., Ernst J.P.:** *Vademecum Antiepilepticum 1995/96*. Pharmacotherapy of Epilepsies. German Section of the International League against Epilepsy, Kork Epilepsy Center 1995.