

# Wpływ postępu w terapii i wielospecjalistycznej opiece medycznej na poprawę jakości życia kobiet chorych na padaczkę planujących macierzyństwo

## The influence of advances in therapy and specialized care on the improvement of quality of life of epileptic women planning maternity

© GinPolMedProject 2 (36) 2015

Artykuł poglądowy/Review article

STEFAN MILLER<sup>1</sup>, EWA WITKOWSKA<sup>2</sup>, MAŁGORZATA SOBCZAK<sup>1</sup>, ZOFIA REBEŚ<sup>3</sup>, PRZEMYSŁAW OSZUKOWSKI<sup>4</sup>, PIOTR WOŹNIAK<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Przychodnia Specjalistyczna Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi  
Kierownik: dr hab. n. med. prof. ICZMP Piotr Woźniak  
Dyrektor ICZMP: prof. dr hab. n. med. Maciej Banach
- <sup>2</sup> Poradnia Psychologa Klinicznego ICZMP
- <sup>3</sup> Poradnia Neurologiczna
- <sup>4</sup> Klinika Perinatologii i Ginekologii ICZMP  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Przemysław Oszukowski

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Stefan Miller

Przychodnia Specjalistyczna Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki  
ul. Rzgowska 281/289 93-338 Łódź  
tel. +48 601 221 069, e-mail: stefanmiller@poczta.onet.pl

### Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 3209/3632

Tabele/Tables 0

Ryciny/Figures 2

Piśmiennictwo/References 29

Received: 06.02.2015

Accepted: 16.04.2015

Published: 26.06.2015

### Streszczenie

Padaczka należy do najczęściej występujących schorzeń neurologicznych. Jako przewlekła choroba wyrażająca się nawracającymi napadami, których pierwotna przyczyna znajduje się w mózgu, jest klinicznym wyrazem różnych zaburzeń mózgowych dotyczących ludzi w każdym wieku. W Polsce na padaczkę choruje około 1,0% ogólnej populacji. Około 0,3–0,5% kobiet chorych na padaczkę zachodzi w ciążę i wymaga leczenia lekami przeciwpadaczkowymi. Stanowi to każdego roku w Polsce grupę około 3000 ciężarnych, dla których padaczka może być zagrożeniem zdrowia, a nawet życia kobiety oraz rozwijającego się płodu. Przełom XX i XXI wieku przyniósł wielki postęp w leczeniu farmakologicznym padaczki. Powstało i zostało wprowadzonych do terapii wiele nowych leków przeciwpadaczkowych. Nowe leki przeciwpadaczkowe stworzyły nowe możliwości i wpłynęły w zdecydowany sposób na poprawę jakości życia kobiet chorych na padaczkę w wieku rozrodczym planującym macierzyństwo. Leki w skuteczny sposób kontrolują napady padaczkowe oraz eliminują lub znacznie ograniczają teratogenne ryzyko terapii. Kompleksowa opieka neurologa, położnika, psychologa i neonatologa polegająca na odpowiednim uświadomieniu i przygotowaniu kobiet chorych na padaczkę do ciąży, ma również duży udział w poprawie jakości ich życia.

**Słowa kluczowe:** padaczka; ciąża; leki przeciwpadaczkowe; postęp w terapii

### Summary

Epilepsy is one of the most frequent neurological diseases. As a chronic disease manifested by reoccurring seizures, with primary source in brain, it can be a clinical manifestation of a number of brain disorders affecting people in every age. In Poland approximately 1.0% of the general population is affected by epilepsy. Around 0.3-0.5% of women suffering from epilepsy become pregnant and requires treatment with antiepileptic drugs. Each year this groups consists of approximately 3000 pregnant women, for which epilepsy may pose threat to health

or even the life of both the woman and the developing fetus. The turn of 20<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> centuries has brought a huge leap in the pharmacological treatment of epilepsy. New antiepileptic drugs have created new possibilities and decisively influenced the improvement of quality of life of epileptic women who plan maternity in their reproductive age. The drugs effectively control the epileptic seizures and eliminated or largely limit the teratogenic risk of therapy. Complex care of neurologist, obstetrician, psychologist and neonatologist based on proper education and preparation of epileptic women for pregnancy, also largely contributes to the improvement of their quality of life.

**Keywords:** epilepsy; pregnancy; antiepileptic drugs, advances in therapy

## WSTĘP

Padaczka (*epilepsja, morbus sacer – choroba święta, gutta, cadiva, morbus Herculeus, morbus divinus, morbus lunaticus, choroba Św. Walentego, choroba wielka*) jest jedną z najwcześniej opisanych chorób. Między innymi Aleksander Macedoński, Gajusz Juliusz Cezar, Dante Alighieri, George Byron, Fiodor Dostojewski, Piotr Czajkowski chorowali na padaczkę [1].

W chrześcijańskiej *Biblii* opis napadu padaczkowego i cudownego wyleczenia przez Jezusa zostało opisane w Nowym Testamencie w ewangelii św. Marka i św. Łukasza. W Żydowskim *Talmudzie*, w hipokratejskim *Corpus Hipocraticum*, w rzymskiej encyklopedii Medycznej Celsusa *De Medicina Libri Octo*, w bizantyjskim *Tetrabiblion Aetiusa* z Amis, czy w *Canon Medicinæ* Avicenny znajduje się opis padaczki. Pisma te obrazują stan ówczesnej wiedzy i poziom poznania ogólnych praw biologii człowieka, jak również opisują padaczkę, jako chorobę tajemniczą, która rozpoczyna się nagle i gwałtownie u pozornie zdrowego człowieka. Wierzone, że choroba – kara zsyłana jest przez bogów lub złe demony. Czasy średniowiecza w Europie stanowią najczarniejszą kartę w historii padaczki. Padaczkę uważano, jako karę za grzechy lub też objaw opętania. Epileptyków poddawano często torturom lub palono na stosie. W rozpowszechnianiu takich poglądów istotny udział miały zapisy w ewangeljach, dość jednoznacznie traktujące epileptyków, jako opętanych przez „ducha nieczystego” [2].

Pogląd na epilepsję, jako chorobę, oraz na człowieka chorego na padaczkę, zmieniały się na przestrzeni wieków, pozostawiając jednak do dziś lęk przed epileptykami. Jeszcze do niedawna w wielu krajach nawet wysoko rozwiniętych utrzymywały się uprzedzenia i dyskryminacje w stosunku do ludzi chorych na padaczkę. Do 1982 roku ustawodawstwo stanu Missouri nie zezwalało chorym na padaczkę na zawieranie związków małżeńskich. W Południowej Karolinie ustawodawstwo dopuszczało przymusową sterylizację kobiet chorych na padaczkę. Jeszcze w latach 50. ubiegłego wieku w kilku krajach Europy lekarze zalecali kobietom chorym na padaczkę zabieg sterylizacji. Nadal istnieje pogląd wśród części lekarzy, że kobiety chore na padaczkę nie powinny posiadać potomstwa z powodu swojej choroby oraz zażywania leków przeciwpad-

## INTRODUCTION

Epilepsy (*epilepsia, morbus sacer – the sacred disease, gutta, cadiva, morbus Herculeus, morbus divinus, morbus lunaticus, St. Valentine's disease, the great disease*) is one of the earliest diseases to be described. Among others suffering from epilepsy there were: Alexander the Great, Gaius Iulius Cesar, Dante Alighieri, George Byron, Fiodor Dostoyevsky and Peter Tchajkovsky [1]. The Christian *Bible* contains a description of epileptic seizure and the miraculous cure by Jesus, that was described in Gospels of Mark and Lucas. The Jewish *Talmud*, the *Corpus Hipocraticum* by Hippocrates, the Roman medical encyclopedia of Celsus - *De Medicina Libri Octo*, the Byzantine *Tetrabiblion* of Aetius of Amis or the Avicenna's *Canon Medicinæ* all contain descriptions of epilepsy. Those works also portray the state of knowledge and the level to which the general laws of human biology were known at the time of their creation, describing the epilepsy as a mysterious disease that starts unforeseen and abruptly in seemingly healthy individuals. It was believed, that the disease is a punishment sent by gods or bad demons. The medieval ages in Europe mark one of the darkest pages in the history of epilepsy. Epilepsy was believed to be a punishment for sins, or a sign of possession. The epileptics were frequently tortured or killed by burning. The gospels had a significant share in propagation of such beliefs, by quite unanimously treating the epileptics as possessed by “unclean spirit” [2].

The view of epilepsy, as a disease and the person suffering from it, changed over the centuries still leaving some fear of epileptics today. It was not long ago that even in some of the highly developed countries there were prejudices and discrimination affecting the epileptics. Until 1982 the legislation of the State of Missouri has excluded epileptics from entering marriages. The law of Southern Carolina allowed non-consensual sterilization of epileptic women. As late as in 1950s epileptic women were recommended sterilization in some of the European countries. Even among some of the doctors today there is a belief that epileptic women shall not have progeny due to their disease and antiepileptic drugs they take. Some of them order their epileptic patients planning maternity to stop taking drugs, regardless to their previous history of disease [3,4].

daczkowych. Kobietom chorującym na padaczkę i planującym macierzyństwo, niektórzy z nich zalecają zaprzestanie przyjmowania leków przeciwpadaczkowych bez względu na dotychczasowy przebieg choroby [3,4].

Padaczka, jako przewlekła choroba wyrażająca się nawracającymi napadami, których pierwotna przyczyna znajduje się w mózgu, jest klinicznym wyrazem różnych zaburzeń mózgowych dotyczących ludzi w każdym wieku. W Polsce, gdzie podobnie jak w innych krajach choruje na padaczkę około 1,0% ogólnej populacji, dotkniętych jest nią około 400 tys. osób. Około 0,3–0,5% kobiet chorych na padaczkę zachodzi w ciążę i wymaga leczenia lekami przeciwpadaczkowymi. Stanowi to każdego roku w Polsce grupę około 3000 ciężarnych, dla których padaczka może być zagrożeniem zdrowia a nawet życia kobiety oraz rozwijającego się płodu [5].

Pomimo wprowadzenia do terapii nowoczesnych leków przeciwpadaczkowych i znacznej poprawy opieki nad chorymi z padaczką, choroba ta wciąż należy do grupy wysokiego ryzyka położniczego. W grupie ciężarnych chorych na padaczkę częściej występują powikłania w czasie trwania ciąży, w porodzie i płożu oraz występuje podwyższony wskaźnik umieralności okołoporodowej. Stosowana obecnie nowoczesna terapia przeciwpadaczkowa pozwala na kontrolowanie około 75% napadów padaczkowych. Choroba ta, zwłaszcza przebiegająca z dużymi napadami, jest przyczyną obniżenia jakości życia cierpiących na nią ludzi. Wielu z nich dotyka problem bezrobocia lub niewystarczającego zatrudnienia, gorszego wykształcenia, co skutkuje dużymi kosztami ekonomicznymi i społecznymi dla chorych, ich rodzin oraz całego społeczeństwa. Kobiety chorujące na padaczkę często boją się podejmować decyzję o posiadaniu potomstwa, głównie z obawy przed urodzeniem dziecka niepełnosprawnego [6,7]. Tradycyjne leki przeciwpadaczkowe, takie jak karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, prymidon, kwas walproinowy, etosuksymid i klonazepam wywołują zaburzenia funkcji poznawczych i zaburzenia zachowania u pacjentów stosujących powszechnie przyjęte nietoksyczne dawki. Można wnioskować, że w większości tradycyjne leki przeciwpadaczkowe wywołują istotne klinicznie działania niepożądane, takie jak zaburzenia pamięci, koncentracji, szybkości rozumowania, pogorszenia sprawności umysłowej oraz obniżenie nastroju. Udowodnione jest działanie teratogenne tradycyjnych leków przeciwpadaczkowych stosowanych u ciężarnych chorych na padaczkę w okresie organogenezy [8]. U potomstwa matek chorych na padaczkę przyjmujących tradycyjne leki przeciwpadaczkowe stwierdza się zwiększoną częstotliwość występowania wad rozwojowych. Ryzyko wystąpienia wad u dzieci zwiększa się wraz ze stosowaniem politerapii lekami przeciwpadaczkowymi. Niektórzy autorzy uważają, że istnieje zależność między ilością stosowanych w terapii leków przeciwpadaczkowych a częstotliwością występowania wad

Epilepsy as a chronic disease manifested by reoccurring seizures, with primary source in brain, can be a clinical manifestation of a number of brain disorders affecting people in every age. In Poland approximately 1.0% of the general population is affected by epilepsy. Around 0.3-0.5% of women suffering from epilepsy become pregnant and requires treatment with antiepileptic drugs. Each year this groups consists of approximately 3000 pregnant women, for which epilepsy may pose threat to health or even the life of both the woman and the developing fetus [5].

Even though modern antiepileptic drugs were introduced and the care provided for epilepsy patients improved largely, this disease is still considered a high risk factor for obstetrics. The group of pregnant epileptic women more frequently experiences complications during pregnancy, labor and childbed, with higher near-birth mortality rates. The currently used modern antiepileptic therapy allows for controlling of approximately 75% of epileptic seizures. This disease, especially when connected with large seizures, contributes to lowering of patient's quality of life. Many of them are affected by the problem of unemployment or insufficient employment, worse education, which results in large economical and social costs for the patients, their families and the whole society. Women affected by epilepsy more often fear the decision about having progeny, mainly due to the fear of giving birth to a handicapped baby [6,7]. Traditional antiepileptic drugs, such as carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, valproic acid, ethosuximide and clonazepam cause disturbances of cognitive functions and behavioral disorders in patients on commonly accepted, non-toxic medication. We can assume, that in majority of cases the traditional antiepileptic drugs cause clinically significant, adverse side-effects, such as memory, concentration, thinking pace disorders, worsening of intellectual capabilities and lowered mood. What is also proven are the teratogenic effects of traditional antiepileptic medications in case of pregnant women during organogenesis [8]. The progeny of epileptic women on traditional antiepileptic medication shows increased frequency of congenital disorders. This risk increases with the use of multi-drug antiepileptic therapy. Some of the authors believe that there is a dependency between the number of antiepileptic drugs used in therapy and the frequency of occurrence of congenital disorders. A single drug (mono-therapy) in low dose should be introduced, and then the dose increased after several weeks (depending on the severity of situation) in order to determine an efficient and well-tolerated treatment plan [9-11].

rozwojowych. Należy wprowadzać jeden lek (monoterapię) w małej dawce, a następnie zwiększać ją w ciągu tygodni (w zależności od leku oraz stopnia nagłości sytuacji), aby ustalić skuteczny i dobrze tolerowany sposób leczenia [9-11].

## TRADYCYJNE LEKI PRZECIWPADACZKOWE

### ■ CBZ – *Carbamazepina*

Zsyntetyzowana przez Schindlera w 1953 roku, zastosowana w leczeniu padaczki w 1963 roku. Na przestrzeni lat karbamazepina zdobyła uznanie, jako lek pierwszego rzutu w napadach częściowych i toniczno-klonicznych. Działanie CBZ polega na zabezpieczeniu przed powtarzającymi wyładowaniami potencjałów czynnościowych w depolaryzowanych neuronach poprzez blokowanie kanałów sodowych zależnych od napięcia i stanu czynnościowego. Karbamazepinę należy wprowadzać do terapii zaczynając od małych dawek i zwiększając je w zależności od stopnia nagłości sytuacji. Powolne wprowadzanie zmniejsza nasilenie działań niepożądanych ze strony OUN i umożliwia wątrobową autoindukcję metabolizmu CBZ. Dawkę można zwiększyć w ciągu jednego lub dwóch miesięcy, aby osiągnąć taką, która w pełni kontroluje napady. U każdego pacjenta należy osiągnąć kompromis między szybkością uzyskania kontroli napadów i możliwym do zaakceptowania przejściowym wpływem toksycznym na OUN. Dawka docelowa zależy od zakresu, w jakim CBZ indukuje swój własny metabolizm. Mimo tak ostrożnego podejścia niektórzy pacjenci nie są w stanie tolerować neurotoksycznych działań CBZ, nawet przy niskich dawkach i stężeniach osoczowych. Karbamazepina jest teratogenna. Najczęstszą wadą którą wywołuje u płodów jest rozszczep kręgosłupa-0,5%. Poza indukcją własnego metabolizmu, lek ten może przyspieszać metabolizm wątrobowy wielu leków rozpuszczalnych w tłuszczach. Najczęstsze są interakcje z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, co wymusza stosowanie preparatów wysokodawkowych.

### ■ PHT – *Fenytoina*

Odkrycie PHT i kliniczne badania nad tym lekiem przeprowadzone przez Merritta i Putnama przypadają na lata 30. XX wieku. Fenytoina w ciągu ostatnich 60. lat stała się lekiem pierwszego rzutu w zapobieganiu napadom częściowym i toniczno-klonicznym, a także w doraźnym leczeniu napadów padaczkowych i stanów padaczkowych. Natomiast jest nieskuteczna w terapii napadów mioklonicznych, atonicznych i nieświadomości. Podobnie jak CBZ, fenytoina blokuje zależne od napięcia kanały sodowe. Fenytoina metabolizowana jest w wątrobie. Lek ten powoduje indukcje enzymów wątrobowych i może przez to obniżać osoczowe stężenie innych leków metabolizowanych w wątrobie. Ponadto zmniejsza skuteczność innych leków rozpuszczalnych w tłuszczach, w tym przeciwzakrzepowych i doustnych środków antykoncepcyjnych.

## TRADITIONAL ANTIEPILEPTIC DRUGS

### ■ CBZ – *Carbamazepine*

Discovered by Schindler in 1953 it was used for treatment of epilepsy in 1963. Over the years carbamazepine won a lot of acclaim, as first-line medication in partial and tonic-clonic seizures. The CBZ works by preventing repeated discharges of active potentials in de-polarized neurons, by blocking the voltage and activity-dependant sodium channels. The carbamazepine therapy is to be introduced starting with small doses, that are to be increased depending on the severity of image. Slow introduction lowers the adverse effects from the CNS and allows for liver auto-induction of CBZ metabolism. The dose can be increased after a month or two, in order to reach such that would fully control the seizures. In case of every patient a compromise has to be reached between the time in which the seizure control is achieved and the acceptable transitional CNS toxicity. The target dose depends on the degree to which CBZ induces its own metabolism. Even with that cautious approach some of the patients will not tolerate the neurotoxic effects of CBZ, even in low doses and blood serum concentrations. Carbamazepine is teratogenic. The most frequent defect that it produces in fetuses is the spina bifida – 0.5%. Apart from inducing its own metabolism this drug can also accelerate the liver metabolism of many lipid-solvent medications. The most frequent interactions are found in case of orally administered contraceptives, which requires the use of high-dose drugs.

### ■ PHT – *Phenytoin*

The discovery of PHT by Merritt and Putnam and first clinical trials of this drug took place in 1930s. During the last 60 years phenytoin has become a first-line drug for prevention of partial and tonic-clonic seizures, and also in first aid in treatment of epileptic seizures and conditions. It is not effective in case of myoclonic, atonic and absence seizures. Similarly to CBZ the phenytoin blocks the voltage-dependant sodium channels. Phenytoin is metabolized in the liver. This drug induces liver enzymes and can thus lower the blood serum levels of other lipid-solvent drugs, including anti-clotting drugs and orally administered contraceptives.

### ■ VPA – *Walproinian sodu*

Właściwości przeciwdrgawkowe VPA zostały wykorzystane po raz pierwszy w 1963 roku przez Pierra Eymarda. Obecnie VPA jest uważany za lek pierwszorzutowy skuteczny w przypadku różnych rodzajów napadów, mający szczególną wartość w przypadku idiopatycznych padaczek uogólnionych. Walproinian sodu działa przeciwpadaczkowo na drodze ograniczenia nie wygaszających się powtarzanych wyładowań, poprzez wpływ na kanały sodowe zależne od napięcia i od stanu czynnościowego. Ułatwia on także działanie neurotransmitera hamującego – kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA). Lek osiąga pełną skuteczność po kilku tygodniach stosowania, dlatego częste zmiany dawki zaraz po włączeniu leczenia jest nieuzasadnione. Obecne dane sugerują, że terapia VPA zwiększa ryzyko wystąpienia wad rozwojowych u płodów, w tym głównie wad cewy nerwowej. Walproinian sodu nie zaburza metabolizmu hormonalnych składowych doustnych środków antykoncepcyjnych.

### ■ ESM – *Etosuksymid*

Od czasu wprowadzenia w 1958 roku ESM stał się lekiem z wyboru u dzieci z napadami nieświadomości, u których nie występują jednocześnie napady toniczno-kloniczne lub miokloniczne. Etosuksymid jest również skuteczny w atypowych napadach nieświadomości, ale nieskuteczny w napadach mioklonicznych, toniczno-klonicznych i napadach częściowych. Jego działanie polega na zmniejszeniu przepływu przez kanały wapniowe typu T w neuronach wzgórzowych. Etosuksymid jest metabolizowany w wątrobie. W minimalnym stopniu wiąże się z białkami, a interakcje leku nie stanowią problemu. ESM stosowany w ciąży wykazuje działanie teratogenne.

### ■ PB – *Fenobarbital*

Jest najstarszym lekiem przeciwpadaczkowym powszechnie stosowanym w praktyce klinicznej. Dawniej stosowano go często w przypadku napadów częściowych i toniczno-klonicznych. Obecnie fenobarbital uważany jest raczej za lek drugiego rzutu, ze względu na to, że nierzadko wywołuje sadację i zaburzenia zachowania, takie, jak depresja lub pobudzenie. Nadmierna aktywność może pojawić się u dzieci i starszych osób. Pozajelitową postać PB sporadycznie wykorzystuje się, jako lek pomocniczy w przypadku stanu padaczkowego. Fenobarbital można stosować także w napadach mioklonicznych. Wzmacnia on działanie GABA poprzez wydłużenie czasu otwarcia kanału chlorkowego w receptorze GABAA, co prowadzi do hiperpolaryzacji neuronu. Fenobarbital jest metabolizowany w wątrobie: silnie wpływa na metabolizm wątrobowy, przyspieszając przemianę wielu innych leków rozpuszczalnych w tłuszczach.

### ■ PRM – *Primidon*

Primidon jest metabolizowany w wątrobie do PB i drugiego aktywnego związku fenyloetylomalonamidu.

### ■ VPA – *Valproate sodium*

The anticonvulsant properties of VPA were first proven in 1963 by Pierre Eymard. Currently the VPA is considered a first-line drug effective in different types of seizures, and of special value in case of idiopathic generalized epilepsies. The Valproate sodium's anti-epileptic action is the limiting of the non-exhausting repeated discharges, by influencing the voltage and state-dependent sodium channels. It also facilitates the action of the inhibitory synaptic neurotransmitter – the GABA transaminase. The drug is fully effective after several weeks of treatment, and thus frequent changes of dose directly after starting the medication are not recommended. Current data suggests that the VPA therapy increases the risk of congenital defects of fetuses, mainly of neural tube. The valproate sodium does not influence the metabolism of hormonal components of orally administered contraceptives.

### ■ ESM – *Ethosuximide*

Since its introduction in 1958 ESM became a drug of choice in case of children with absence seizures that show no tonic-clonic or myoclonic seizures at the same time. Ethosuximide is also effective in case of atypical absence seizures, but ineffective in myoclonic, tonic-clonic and partial seizures. Its mechanism is through affecting the T-type calcium channels flow in the neurons of thalamus. Ethosuximide is metabolized in liver. It binds with proteins to a limited extent and drug interactions are no issue in its case. ESM administered during pregnancy shows teratogenic action.

### ■ PB – *Phenobarbital*

It is the oldest antiepileptic drug that is still commonly used in clinical practice. In the past it was frequently used in case of partial and tonic-clonic seizures. Currently the Phenobarbital is perceived as a second-line drug, due to the fact that it frequently causes sedation and behavioral disorders such as depression or irritability. Excessive activity can also appear in case of children and older people. The extraintestinal form of PB is sporadically used as a supportive drug in case of epileptic condition. The Phenobarbital can also be used in case of myoclonic seizures. It increases the activity of GABA by extending the time the chloride channel in the GABAA receptor, thus leading to hyper-polarization of neuron. The Phenobarbital is metabolized in the liver: it largely influences liver metabolism, accelerating the metabolism of many other lipid-solvent drugs.

### ■ PRM – *Primidone*

Primidone is metabolized in liver to PB and another active compound – the PEMA. In case of partial seizures the Primidone is equally effective to CBZ, PHT and PB but shows higher rates of adverse effects, especially sedation and ataxia. Due to generally bad tolerance it is mainly used as a supportive drug.

Primidon jest tak samo skuteczny, jak CBZ, PHT, PB w przypadku napadów częściowych, ale cechuje się wyższym odsetkiem występowania objawów ubocznych, szczególnie sadacji i ataksji. Ze względu na dość słabą tolerancję jest on stosowany głównie jako lek uzupełniający.

## NOWE LEKI PRZECIWPADACZKOWE

Przełom XX i XXI wieku przyniósł wielki postęp w leczeniu farmakologicznym padaczki. Powstało i zostało wprowadzonych do terapii wiele nowych leków przeciwpadaczkowych. W tym okresie dokonano znacznego postępu w wielu dziedzinach związanych ze zrozumieniem patofizjologii padaczki, historii naturalnej tej choroby, jak również w zakresie strategii leczniczych. Z tego względu okres ten w piśmiennictwie przez wielu autorów nazywany jest „Dekadą Mózgu”.

W latach 90. ubiegłego wieku, po prawie trzydziestoletniej przerwie zarejestrowano dziewięć nowych leków przeciwpadaczkowych. Niektóre z nich można stosować w monoterapii w przypadku łagodnych zaburzeń napadowych w przypadkach nowo rozpoznanej padaczki [29].

### ■ GBP – *Gabapentyna (Neurontin)*

Powstała przez dodanie grupy cycloheksylowej do GABA, co umożliwiło jej przechodzenie przez barierę krew-mózg. Mimo tej budowy GBP nie wiąże się z receptorami GABA w OUN. Mechanizm jej działania jest nieznan. GBP została zatwierdzona, jako lek uzupełniający w napadach częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez u pacjentów powyżej 12. roku

## NEW ANTIPILEPTIC DRUGS

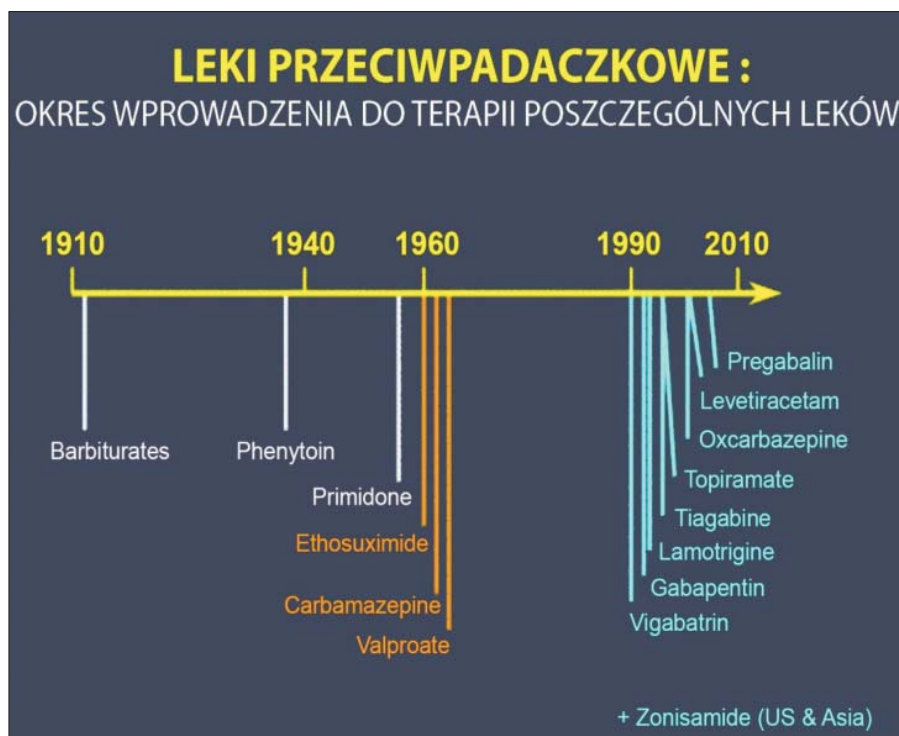
The turn of 20<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> brought a huge leap in the pharmacological treatment of epilepsy. Many new antiepileptic drugs were developed and introduced in the therapy. Major advances were also made in many disciplines connected with understanding of the pathophysiology of epilepsy, the natural history of this disease and also treatment strategies. Due to that this period is frequently referred to in literature as “the Brain Decade”.

After almost a 30 years of interval the 1990s saw the registration of nine new antiepileptic drugs. Some of them can be used in mono-therapy in case of mild seizures in cases of newly diagnosed epilepsy [29].

### ■ GBP – *Gabapentin (Neurontin)*

It was created by adding cyclohexyl group to GABA, which allowed it to pass the blood-brain barrier. Even though similar, the GBP is not bound by GABA receptors of the CNS. The mechanism of its action remains unknown. GBP was approved as a supportive medication in partial seizures with secondary generalization, or without it, for patients aged 12 and more. Recently GBP was registered for mono-therapy in many countries. Gabapentin is not metabolized and does not induce or halt liver enzymes. This makes drug interactions not an issue. As the GBP is eliminated by kidneys in unchanged form, the patients with renal impairment require lower doses and less frequent administration. Side effects of use of GBP are most often mild and transitional. Most common include: sleepiness, ataxia, dizziness and nystagmus.

**Ryc. 1.** Leki przeciwpadaczkowe  
**Fig. 1.** Antiepileptic drugs. Introduction period of the respective medications



życia. Ostatnio GBP zarejestrowano w wielu krajach w monoterapii. Gabapentyna nie jest metabolizowana i nie indukuje, ani nie hamuje enzymów wątrobowych. Stąd interakcje lekowe nie są problemem. Ponieważ GBP jest eliminowana przez nerki w formie niezmiennionej, pacjenci z niewydolnością nerek wymagają stosowania mniejszych dawek i rzadszego dawkowania. Objawy uboczne stosowania GBP są najczęściej łagodne i przejściowe. Do najbardziej powszechnych należą: senność, ataksja, zawroty głowy oraz oczopląs.

#### ■ LTG – *Lamotrygina (Lamitrin)*

Jest powszechnie znana, jako lek uzupełniający u dorosłych z padaczką lekooporną. W coraz większej liczbie krajów stosuje się ją u dzieci, a także w monoterapii w nowo zdiagnozowanych przypadkach padaczki. Blokując selektywnie wolny nieaktywny kanał sodowy, przez co zapobiega uwalnianiu aminokwasowych neurotransmiterów pobudzających, szczególnie glutamianu i asparginianu. Lamotrygina jest skuteczna w odniesieniu do napadów różnego rodzaju, w tym napadów częściowych, idiopatycznych napadów uogólnionych oraz w zespole Lennox-Gastauta. Zdolność LTG do redukcji wyładowań międzynaapadowych może tłumaczyć poprawę funkcji poznawczych zgłaszaną przez niektórych pacjentów zażywających ten lek. Skuteczność LTG może zostać wzmocniona poprzez połączenie z VPA, chociaż kombinacja ta wiąże się z większą częstotliwością objawów ubocznych. Do chwili obecnej nie ma dowodów, że LTG jest teratogenna. Lamotrygina nie wpływa na metabolizm leków rozpuszczalnych w tłuszczach, a także innych leków przeciwpadaczkowych i doustnych środków antykoncepcyjnych.

#### ■ VGB – *Wigabatryna (Sabril)*

Wigabatryna to lek, którego działanie przeciwpadaczkowe polega na zwrotnym hamowaniu transaminazy GABA, enzymu odpowiedzialnego za rozkład metaboliczny GABA. VGB jest skutecznym lekiem uzupełniającym u pacjentów z napadami częściowymi z wtórnym uogólnieniem. Może nasilać mioklonie i uogólnione napady nieświadomości. Wielu pediatrów uważa wigablastynę za lek z wyboru w terapii napadów zgięciowych, powodujący ich ustąpienie po tygodniu leczenia u ponad 50% dzieci. Najczęstszymi objawami ubocznymi stosowania VGB są: uczucie zmęczenia, bóle głowy oraz przyrost masy ciała. Nie ma dowodów, że wigabatryna jest teratogenna u ludzi.

#### ■ LEV – *Levetiracetam (Keppra)*

Enancjomer analogu etylowego piracetamu, ma nieznanne działanie farmakologiczne. Wiąże się z białkami w mniej niż 10%, a główny szlak metabolizmu polega na hydrolizie grupy amidowej kwasu octowego do nieaktywnej pochodnej węglowej. Ponieważ jego metabolizm jest niezależny od wątrobowego układu cytochromu P450, nie występuje interakcja farmakokinetyczna

#### ■ LTG – *Lamotrigine (Lamitrin)*

It is a commonly known supportive drug for adults with drug-resistant epilepsy. Increasing number of countries accept its use in children and also mono-therapy of newly diagnosed cases of epilepsy. It selectively blocks a free inactive sodium channel, thus inhibiting the release of aminacid activating neurotransmitters, especially glutamate and aspartic acid. Lamotrigine is effective in relation to seizures of different types, including partial and generalized idiopathic seizures and the Lennox-Gastaut syndrome. The ability of LTG to reduce the discharges between the seizures can also explain the improvement of cognitive functions reported by some patients on this medication. The effectiveness of LTG can be increased by its connection with VPA, still this combination more frequently produces adverse effects. Up till now there is no proof that LTG is teratogenic. Lamotrigine does not influence the metabolism of the lipid-solvent drugs, including other antiepileptic drugs and orally administered contraceptives.

#### ■ VGB – *Vigabatrin (Sabril)*

Vigabatrin is a medication with antiepileptic action based on inhibiting the GABA transaminase, that is the enzyme responsible for metabolic decomposition of GABA. VGB is an effective supportive medication for patients with partial seizures and secondary generalization. It can increase myoclony and absence seizure strength. Many pediatricians believe that vigabatrin a drug of choice in contraction seizures, causing their relief after a week of treatment in case of over 50% of children. The most frequent side effects of VGB use are: exhaustion, head pain and increased body mass. There is no proof that vigabatrin is teratogenic for humans.

#### ■ LEV – *Levetiracetam (Keppra)*

Enantiomer of ethyl analogue of piracetam that has unknown pharmacological action. It binds with proteins in less than 10% and the main metabolic course is through hydrolysis of the amid group of acetic acid to inactive carbon derivative. As its metabolism is independent from to P450 cytochrome system there is no pharmacokinetic reaction with other drugs, including orally administered contraceptives. Constant levels are reached after 2 days of administering the drug twice a day. It was confirmed that Levetiracetam is effective in treating the drug-resistant partial seizures. There is convincing evidence for its efficiency in different types of generalized seizures, including myoclonic and absence seizures. Up to date no teratogenic effects of this medication were observed.

z innymi lekami, w tym z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Stałe stężenie uzyskuje się po 2 dniach podawania leku 2 razy dziennie. Potwierdzono, iż Levetiracetam jest skuteczny w terapii opornych na leczenie napadów częściowych. Istnieją przekonujące dowody na jego skuteczność w różnych rodzajach napadów uogólnionych, w tym w napadach mioklonicznych i napadach nieświadomości. Dotychczas nie obserwowano działania teratogennego tego leku.

#### ■ TPM – *Topiramate (Topamax)*

Jest monosacharydem z podstawioną grupą amidosulfonianową, który cechuje się potrójnym działaniem farmakologicznym obejmującym blokowanie kanałów sodowych, osłabienie odpowiedzi indukowanych przez kainę oraz wzmocnienie neuroprzeźnaczności GABAergicznego. Hamuje on także anhidrazę węglowodanową, co odzwierciedla się w profilu objawów ubocznych. Topiramate ma udowodnioną skuteczność w napadach częściowych i toniczno-klonicznych. Wydaje się także skuteczny w padaczkach mioklonicznych, w tym niektórych ciężkich zespołach wieku dziecięcego. W dawkach terapeutycznych nie obserwowano działania teratogennego. TPM przyspiesza metabolizm doustnych środków antykoncepcyjnych.

#### ■ OXC – *Oksykarbamazepina (Trileptal)*

OXC – 10-ketoanalog karbamazepiny, zarejestrowana w ponad 50. krajach, w tym ostatnio w Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych. Jest to prolek, który zostaje szybko poddany redukcji w wątrobie do aktywnego metabolitu – 10, 11-dihydro-10-hydroksy-karbamazepiny. Głównym działaniem OXC jest zapobieganie napadom wyładowań neuronów na drodze blokowania kanałów sodowych oraz modeluje ona także przepływ wapnia i potasu. Oksykarbamazepina nie wykazuje wpływu na własny metabolizm, ale indukuje pojedynczą izoformę cytochromu P450, powodując przyspieszenie eliminacji hormonalnych składników doustnych środków antykoncepcyjnych. Oksykarbamazepina ma podobne do karbamazepiny spektrum skuteczności wobec napadów częściowych i toniczno-klonicznych. Jest to lek nieco lepiej tolerowany niż CBZ. Nie ma dowodów, że oksykarbamazepina w dawkach terapeutycznych wykazuje działanie teratogenne u ludzi.

#### ■ TGB – *Tiagabina (Gabitril)*

Tiagabina hamuje selektywnie neuronalny i glejowy wychwyt zwrotny GABA, przez co wzmacnia hamowanie zależne od GABA. Wchłania się szybko i całkowicie. TGB jest intensywnie metabolizowana na drodze oksydacji wątrobowej. Nie wiadomo, czy TGB jest bezpieczna w ciąży, ale w badaniach na zwierzętach nie jest teratogenna w dawkach terapeutycznych. Tiagabina została zarejestrowana w całej Unii Europejskiej i zatwierdzona do użytku w Stanach Zjednoczonych w terapii uzupełniającej w lekoopornej padaczce częściowej.

#### ■ TPM – *Topiramate (Topamax)*

It is a sulfamate-substituted monosaccharide, characterized by triple pharmacological action that includes blocking sodium channels, inhibiting the responses induced by kainite and boosting the GABA-related neurotransmission. It also inhibits the carbonic anhydrase, which is reflected in the profile of its side-effects. Topiramate has proven clinical efficiency in partial and tonic-clonic seizures. It also seems effective in myoclonic epilepsies, also in some acute syndromes in children. In therapeutic doses no teratogenic action was observed. TPM accelerates the metabolism of orally administered contraceptives.

#### ■ OXC – *Oxcarbazepine (Trileptal)*

10-keto analogue of carbamazepine, registered in over 50 countries, including – recently – the United Kingdom and the United States. It is a prodrug which is quickly activated to eslicarbazepine in the liver, through chemical reduction. The main action of OXC is the prevention of seizures of neuron discharges by blocking the sodium channel and also modulating the flow of calcium and potassium. Oxycarbazepine shows no influence on its own metabolic processes, but induces a single isoform of P450 cytochrome, thus accelerating the elimination of hormonal components of orally administered contraceptives. Oxycarbazepine is similar in efficiency of applications to carbamazepine against partial and tonic-clonic seizures. It is a drug that is tolerated better than CBZ. There is no proof that oxycarbazepine, in therapeutic doses, shows teratogenic action.

#### ■ TGB – *Tiagabine (Gabitril)*

Tiagabine selectively increases the neuronal and glia reuptake rate of GABA, thus increasing the GABA-dependant inhibitory action. It is quickly and totally absorbed. TGB is intensively metabolized through liver oxidation. It remains unknown if TGB is safe for pregnancy, but in tests on animals it was not teratogenic in therapeutic doses. Tiagabine is registered in whole European Union and accepted for use in the United States, for supportive therapy of drug-resistant partial epilepsy.



### ■ ZNS – Zonisamid

Jest pochodną sulfamidu, która pod względem chemicznym i strukturalnym nie wykazuje związku z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Blokuje on zależne od napięcia kanały sodowe oraz kanały wapniowe typu T, a także czynnie hamuje uwalnianie neurotransmiterów pobudzających. Hamuje również w małym stopniu czynność anhidrozy węglanowej, co chociaż prawdopodobnie nie jest głównym elementem działania farmakologicznego ZNS może się odzwierciedlać w profilu objawów ubocznych. Istnieją dowody eksperymentalne na możliwy wpływ neuroprotekcyny. Zonisamid ma potwierdzoną skuteczność w opornych na leczenie napadach częściowych. Jest on również skuteczny w napadach zgięciowych oraz w różnych rodzajach napadów uogólnionych, w tym toniczno-klonicznych, tonicznych, atonicznych i atypowych nieświadomości. Jeżeli chodzi o profil objawów ubocznych, ZNS może wywoływać anoreksję, zawroty głowy, ataksję, męczliwość, senność, splątanie oraz osłabienie koncentracji [12].

### WPŁYW CIĄŻY NA PRZEBIEG PADACZKI

Istnieje wiele doniesień dotyczących częstości występowania napadów padaczkowych u kobiet w ciąży. W pracy przeglądowej Schmidt podsumował wyniki badań 2165 ciąży u kobiet chorych na padaczkę. U 24% badanych stwierdzono zwiększenie częstości napadów, u 23% zmniejszenie, u pozostałych 53% częstość nie uległa zmianie. Wpływ ciąży na występowanie napadów padaczkowych u poszczególnych kobiet jest więc zróżnicowany. U większości kobiet, u których zwiększyła się częstość występowania napadów, stwierdzono subterapeutyczne stężenia leków przeciwpadaczkowych w krwi [13]. Wpływ zmian metabolicznych w ciąży na występowanie napadów padaczkowych nie jest dokładnie zbadany. Wzrost masy ciała ciężarnych, retencja wody i sodu oraz inne metaboliczne zmiany takie jak: oddechowa alkalozja, czy hipomagnezemia mogą mieć związek z częstością napadów padaczkowych [14]. Zaburzenia snu, niestosowanie się ciężarnej do zaleceń lekarskich, niewłaściwa terapia przeciwpadaczkowa, uważane są za najważniejsze czynniki, które mogą wpływać na wzrost częstości napadów w czasie ciąży [15]. Otani stwierdził, że lęk o wynik ciąży był ważnym czynnikiem wpływającym na częstość występowania napadów. Prawie połowa leczonych kobiet z obawy o niekorzystny wpływ leków przeciwpadaczkowych na ciążę samowolnie odstawiła stosowaną terapię przeciwpadaczkową. Lęk ciężarnych stosujących leki przeciwpadaczkowe o los dziecka jest ważnym czynnikiem zwiększającym stres w trakcie przebiegu ciąży. Właściwa edukacja oraz wyjaśnienie korzyści ze stosowania leków przeciwpadaczkowych i wpływu padaczki na rozwój płodu może przyczynić się do zmniejszenia czynnika stresowego u tych chorych [14,16].

Istnieją dane, że niektóre leki przeciwpadaczkowe mogą obniżać stężenie kwasu foliowego w surowicy. Należą do nich fenobarbital i fenytoina [17-20]. U wielu

### ■ ZNS – Zonisamide

Is a sulfonamide derivative, that in terms of chemistry and structure shows no connection with other antiepileptic drugs. It blocks the voltage-dependant sodium channels and also the T-calcium channels, also actively blocking the release of activating neurotransmitters. To small extent it also inhibits the carbonic anhydrase, which is probably not the main element for pharmacology of ZNS but can still be reflected in the profile of side-effects. There is experimental evidence that may suggest the possible neuro-protective influence. Zonisamide has proven effective in treatment-resilient partial seizures. It is also effective in contractive seizures and in different forms of generalized seizures, including tonic-clonic, tonic, atonic and atypical absence seizures. When it comes to the profile of side effects the ZNS can cause anorexia, dizziness, weariness, sleepiness, confusion and poor concentration [12].

### INFLUENCE OF PREGNANCY ON COURSE OF EPILEPSY

There are many reports concerning the frequency of epileptic seizures in case of pregnant women. In his review Schmidt summarized the results of tests of 2165 pregnancies of epileptic women. 24% experienced the increase of seizure frequency, 23% the lowering and the remaining 53% experienced no change whatsoever. The influence of pregnancy on the occurrence of epileptic seizures is differentiated. In case of majority of women who experienced increase in frequency of seizures subtherapeutic concentrations of antiepileptic drugs were found in blood [13]. The influence of metabolic changes of pregnancy on the frequency of epileptic seizures remains not fully understood. The increase of body mass, water and sodium retention, as well as other metabolic changes such as: breath alkalosis or magnesium deficiency can be connected with the frequency of epileptic seizures [14]. Sleep disorders, failure of the patient to adhere to doctor's orders, wrong antiepileptic therapy are considered the most important factors that can influence the frequency of seizures during pregnancy [15]. Otani found, that the fear of the outcome of the pregnancy was a major factor influencing the frequency of seizures. Almost half the number of treated women, fearing the detrimental effect of antiepileptic drugs on pregnancy, decided to stop therapy on their own. The fear of pregnant women using antiepileptic drugs, concerning the fate of their child, is an important factor increasing the stress during pregnancy. Proper education and explanation of advantages of antiepileptic drugs and the influence of epilepsy on fetal development can contribute to diminishing the stress factor in case of these patients [14,16].

There is data suggesting, that some of the antiepileptic drugs may lower the levels of folic acid in blood serum. These include Phenobarbital and phenytoin [17-20]. Many mothers suffering from epilepsy, even those

matek z padaczką, pomimo stosowania wyższych dawek leków, stężenie leków przeciwpadaczkowych spada w trakcie trwania ciąży [14]. Minkoff i wsp. opisali przypadek stwierdzenia badaniem ultrasonograficznym krwawienia wewnątrzmoźgowego u płodu w 19. tyg. ciąży, matki z uogólnionymi drgawkami [19,21]. Stwierdza się zwiększone ryzyko krwawień śródczaszkowych u tych dzieci w pierwszych 24. godzinach życia. Powyższa obserwacja dotyczy szczególnie dzieci matek leczonych barbituranami (phenobarbital i primidon) [22]. Krwawienia te mogą być spowodowane niedoborem witaminy K wpływającej na czynniki krzepnięcia krwi (II, VII, IX, X). U noworodków stwierdza się wydłużony czas protrombinowy i APTT. Leki przeciwpadaczkowe wywierają wpływ na zmniejszenie transportu wit. K przez łożysko. Można temu zapobiec poprzez stosowanie dużych dawek wit. K. Doustne podawanie matce wit. K, rozpoczęte na dwa tygodnie przed planowanym porodem, może zapobiec wystąpieniu krwawień u noworodków [22,24].

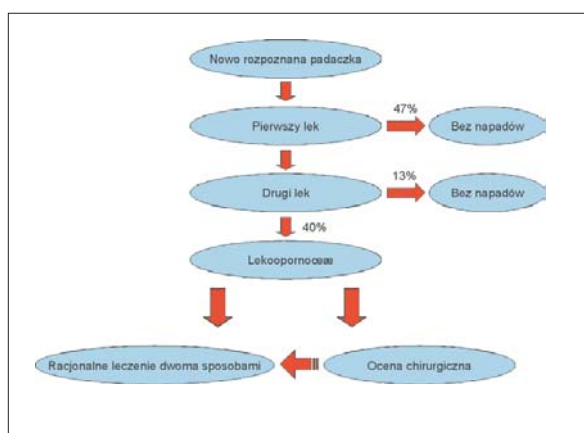
Dzieci matek z padaczką mają zwiększone ryzyko wystąpienia tej choroby w przyszłości. Grudzińska i wsp. na podstawie badań retrospektywnych stwierdzili występowanie padaczki u 5,7% potomstwa matek chorych na padaczkę [23]. Różnice w częstości występowania padaczki u dzieci matek chorych zależą głównie od długości okresu obserwacji, gdyż jak wiadomo występowanie niektórych typów padaczki i zespołów padaczkowych u dzieci jest ściśle związane z wiekiem [26].

Sukces w leczeniu napadów u kobiety w wieku rozrodczym musi stanowić efektywną kontrolę napadów padaczki u matki i najmniejsze ryzyko szkodliwego działania na płód. Należy pamiętać, że wszystkie tradycyjne leki przeciwpadaczkowe przechodzą przez łożysko i mają teratogeny wpływ na płód, dlatego należy wybrać taki lek, który jest najbardziej odpowiedni dla chorej matki i typu napadów [27,28]. Nowe leki przeciwpadaczkowe stworzyły nowe możliwości i wpłynęły w zdecydowany sposób na poprawę jakości życia

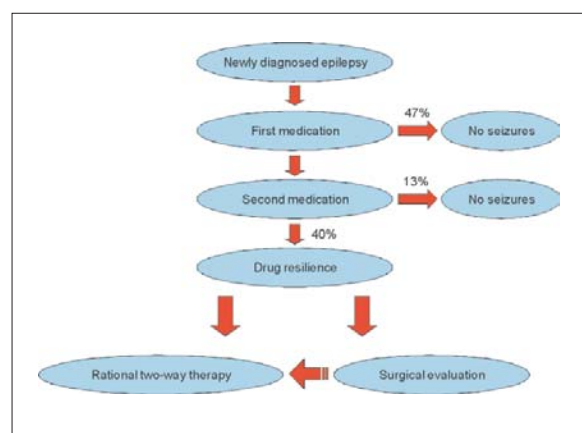
using higher doses of medication, have experienced a drop in levels of antiepileptic drugs during pregnancy [14]. Minkoff et al. described a case of ultrasound examination that has shown a cerebral hemorrhage in case of a 19-week fetus of a mother with generalized convulsions [19,21]. It is confirmed, that the increased risk of intracranial hemorrhage affects children in their first 24 hours of life. The above observation concerns especially the children of mothers treated with barbiturates (Phenobarbital and primidone) [22]. These hemorrhages can be caused by lack of vitamin K that increases the blood clotting factors (II, VII, IX, X). The newborns show increased prothrombin time and APTT. The antiepileptic drugs lower the transmission rate of vitamin K through placenta. These hemorrhages can be prevented by oral administration of vitamin K, starting two weeks before the planned delivery [22,24].

Children of epileptic mothers have an increased risk of developing that disease in future. Grudzińska et al., based on retrospective study, have confirmed the occurrence of epilepsy in 5.7% of progeny of epileptic mothers [23]. The differences in frequency of epilepsy cases in case of affected mothers depend mostly on the period of observation, because, as we know, some types of epilepsy and epileptic syndromes of children are strictly bound with time.

The success in treating seizures of women in reproductive age has to form an effective control of epileptic seizures in case of the mother and the lowest possible detrimental effect on the fetus. It is to be remembered, that all traditional antiepileptic drugs pass through placenta and have teratogenic, and thus such a drug should be chosen, that will be most appropriate for both the mother and her type of seizures [27,28]. New antiepileptic drugs have created new possibilities and largely influenced the improvement of quality of life of epileptic patients who plan maternity in their reproductive age. These drugs efficiently control epileptic seizu-



**Ryc. 2.** Zasady wprowadzania farmakoterapii w przypadkach nowo rozpoznanej padaczki



**Fig. 2.** Rules for introduction of pharmacotherapy in newly diagnosed epilepsy

kobiet chorych na padaczkę w wieku rozrodczym planującym macierzyństwo. Leki te w skuteczny sposób kontrolują napady padaczkowe oraz eliminują lub znacznie ograniczają teratogenne ryzyko terapii [29].

## ZASADY OPIEKI NAD KOBIETĄ Z PADACZKĄ W CIĄŻY

Opieka nad kobietą leczoną z powodu padaczki, planującą ciążę, powinna rozpocząć się przed ciążą [5,8,17]. Z codziennej praktyki wiadomo jednak, że taka optymalna sytuacja zdarza się rzadko. Zwykle do poradni neurologicznej lub poradni ginekologicznej zgłasza się kobieta będąca już w ciąży, często bardzo zaawansowanej. Należy zatem dążyć do propagowania modelu wczesnego obejmowania opieką młodych kobiet leczonych w poradniach neurologicznych i wchodzących w okres rozrodczy. Zespół specjalistyczny neurolog-położnik powinien zastosować bezpieczną terapię padaczki odpowiednio wcześniej przed planowanym zajściem w ciążę, a w wielu sytuacjach zalecić właściwą antykoncepcję.

Podstawowym zadaniem jest optymalizacja leczenia z utrzymaniem monoterapii i zastosowaniem najmniejszej, skutecznej przeciw napadowej dawki terapeutycznej, z wykorzystaniem nowych leków przeciwpadaczkowych oraz nowoczesnych form leków retard i chrono [8,20]. Kontrola poziomu leku powinna być przeprowadzona raz w miesiącu, z ewentualną korektą dawki [26,27].

Kobieta chorująca na padaczkę, a pragnąca zajść w ciążę, powinna zostać poinformowana o istniejącym ryzyku dla niej i jej dziecka wynikającego z choroby zasadniczej oraz stosowanego leczenia przeciwpadaczkowego. Właściwa edukacja oraz wyjaśnienie chorej korzyści ze stosowania leków przeciwpadaczkowych (szczególnie nowej generacji) oraz wpływu padaczki na rozwój płodu, może przyczynić się do zmniejszenia lęku o losy dziecka, który niewątpliwie stanowi silny czynnik napadotwórczy w padaczce. W przeprowadzeniu właściwej edukacji ważną rolę może spełnić psycholog współpracujący z neurologiem i położnikiem. Kobietom chorym na padaczkę, będącym w wieku rozrodczym, planującym ciążę należy uświadomić, że postęp jaki nastąpił w ostatnich latach polegający na wprowadzeniu do terapii padaczki nowych leków oraz wprowadzenia nowych, kompleksowych zasad opieki w okresie prekonceptyjnym, w okresie ciąży oraz porożu stworzyły nowe szanse posiadania zdrowego dziecka. Nowoczesny model kompleksowej opieki nad tymi kobietami pozwolił na uzyskanie efektów położniczych zbliżonych do populacji zdrowych kobiet [25,28]. W okresie planowania ciąży należy ustalić strategię leczenia z wyborem rodzaju leku oraz wielkości i rozkładu dawki dobowej. Przy wyborze leku należy zwrócić uwagę nie tylko na rodzaj padaczki, ale także na ewentualne ryzyko teratogenne działania podawanego środka. W okresie prekonceptyjnym i w okresie wczesnej ciąży wszystkie pacjentki chore na padaczkę powinny otrzymywać

res and eliminate or largely limit the teratogenic risk of therapy [29].

## RULES FOR EPILEPTIC PREGNANT WOMEN CARE

The care of woman treated for epilepsy and planning pregnancy shall start prior to pregnancy [5,8,17]. Still the practice shows that this optimal situation rarely happens. It is usually the already pregnant, even in advanced stages of pregnancy, woman reporting to the neurological or gynecology practice. It is thus advisable to aim to propagate the early care of young women treated in neurological practices and entering the reproductive period. The specialized neurologist-obstetrician team shall use safe therapy for epilepsy prior to the pregnancy, and in many cases – order appropriate contraception.

The basic task is to optimize the treatment with maintaining of mono-therapy and use of the smallest seizure effective therapeutic dose, with use of new antiepileptic drugs and modern forms of retard and chrono drugs [8,20]. The measurement of drug levels shall be performed once a month, with the possible correction of dose [26,27].

A woman suffering from epilepsy and willing to become pregnant should be informed about the existing risks – both for her and the child – resulting from her main disease and about antiepileptic treatment. Proper education and explaining the patient the advantages of using antiepileptic drugs (especially new generation ones) and the influence of epilepsy on the fetal development, can lower the anxiety about the fate of child, which – without doubt – forms a strong seizure-inducing factor in epilepsy. An important role in proper education could be played by a psychologist, cooperating with neurologist and obstetrician. Women suffering from epilepsy and still in their reproductive age, planning a pregnancy should be made aware that there is advancement in recent years, concerning the introduction of new drugs for treatment of epilepsy, new complex rules for care in the pre-conception stage, during pregnancy and childbed, that have produced new chances of having healthy child. The modern model of complex care over these women allowed for obtaining obstetric results similar to those of the population of healthy women [25,28]. Treatment strategy should be set during the planning stage of pregnancy, choosing the type of drug and the size and daily distribution of the dose. In choosing the medication not only the type of epilepsy, but also the possible teratogenic effects should be taken into account. During the pre-conception stage and in early pregnancy all patients suffering from epilepsy should receive substitutive doses of folic acid in the dose of 4mg/day, vitamins and microelements, as prophylaxis of congenital disorders [21,29].

substytucyjnie kwas foliowy w dawce 4 mg/dobę, witaminy i mikroelementy, jako profilaktykę wad rozwojowych u płodu [21,29].

## PODSUMOWANIE

Postęp jaki dokonał się w ostatnich latach w opiece i leczeniu chorych na padaczkę wpłynął w zdecydowany sposób na poprawę jakości życia tych chorych oraz spowodował, że coraz większa liczba kobiet z epilepsją decyduje się na zajście w ciążę i urodzenie dziecka.

## SUMMARY

The advancement in epilepsy treatment and care that we experienced in recent years largely influenced the improvement in quality of life of those patients, and caused a growing number of epileptic women to decide to become pregnant and give birth to a child.

### Piśmiennictwo / References:

1. **Siger-Zajdel M, Kasprzyk M, Niewodniczy A.** Historia leczenia padaczki. *Łódzki Biuletyn Neurologiczny*, 6(2/97):15-18.
2. **Albert S, Lyons R, Petrucelli J. II.** Ilustrowana historia medycyny. Warszawa 1996;354.
3. **Yerby M, Devinsky O.** Epilepsy and pregnancy. *Adv Neurol*, 1994;64:45-63.
4. **Miller S.** Ocena klinicznego znaczenia czynników ryzyka u ciężarnych chorych na padaczkę. Praca na stopień doktora nauk medycznych. Wojskowa Akademia Medyczna Łódź 1999.
5. **Wilczyński J, Miller S, Rebeś Z i wsp.** Perinatalne aspekty opieki nad chorymi z padaczką w okresie prekonceptyjnym, w okresie ciąży i porodu. *Epileptologia*, 1994;2:3-9.
6. **Olafsson E, Hallgrimsson JT, Hauser WA et al.** Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia*, 1998;39(8):887-892.
7. **Majkowski J, Miller S, Stachowiak G, Kociszewska I.** Fetal heart rate patterns during epileptic seizures. *Kliniczna Perinatologia i Ginekologia*, 1995;(9):260-265.
8. **Wilczyński J, Miller S, Rebeś Z i wsp.** Perspektywy rozwoju opieki perinatalnej nad ciężarnymi z padaczką. *Ginekologia Praktyczna*, 1994;2:23-25.
9. **Majkowski J.** Wiga batryna - wpływ na ciążę. *Epileptologia* 1996;4:217-224.
10. **Lindhout D, Schmidt D.** In utero exposure to valproate and neural-tube defectus. *Lancet* 1986;2:1392-1393.
11. **Lindhout D, Omtzigt JGC.** Pregnancy Risk of Teratogenicity. *Epilepsia* 1992;33(4):41-48.
12. **Martin J, Brodie.** Fast Facts – *Epilepsy Second edition* 2001;20:57.
13. **Schmidt D, Olsson SE, Gallus A, Moretti M.** Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1983;46:751-755.
14. **Otani K, Schmidt LS, Bower C.** Risk factors for the increased seizure frequency during pregnancy and the puerperium *Folia Psychiatr. Neurol Jpn*, 1985;39:33-42.
15. **Olsen OV, Jensen DN.** The influence of folic acid on phenytoin (DPH) metabolism and the 24-hours fluctuation in urinary output 5-(p-hydroxyphenyl)-5 phenyl-hydantoin (HPPH). *Acta Pharmacol Toxicol* 1970; 28, 265-269.
16. **Bayliss EM.** Influence of folic acid on blood phenytoin levels. *Br Med J* 1971;1:62-64.
17. **Dansky LV, Rosenblatt DS, Andermann E.** Mechanisms of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy. *Neurology* 1992;42(5):32-42.
18. **Strauss RG, Bernstein R.** Folic acid and Dilantin antagonism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974;44:345-348.
19. **Minkoff B, Schaffer RM, Delke I, Grunebaum AN.** Diagnosis of intracranial hemorrhage in utero after a maternal seizure. *Obstet Gynecol* 1985;65(3):225-243.
20. **Eller DP, Patterson CA, Webb GW.** Maternal and fetal implications of anticonvulsive therapy during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24(3): 523-534.
21. **Yerby M, Devinsky O.** Epilepsy and pregnancy. *Adv Neurol* 1994;64:45-63.
22. **Żukiel R, Jankowski R, Tokarz F.** Padaczka a ciąża. *Kliniczna Perinatologia i Ginekologia* 1992;3:156-161.
23. **Grudzińska B.** Epidemiologia i lekarsko-społeczne zagadnienia padaczki w populacji dużego miasta przemysłowego. Praca habilitacyjna. Katowice 1974.
24. **Hiilesmaa VK.** Pregnancy and birth in women with epilepsy. *Neurology* 1992;42(5):8-11.
25. **Wendorff J, Juchowicz B, Wilczyński J, Rebeś Z, Helwich E.** Wczesny rozwój fizyczny, psychoruchowy i występowanie padaczki u dzieci matek z padaczką - wstępne wyniki badania prospektywnego. *Epileptologia* 1994;2:179-187.
26. **Nakane Y, Okuma T, Takahashi R.** Multi-institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of anticonvulsants: a raport of collaborative study group in Japan. *Epilepsia* 1980;21,663-680.
27. **Richmond J, Krishnamoorthy P, Andermann E.** Epilepsy and pregnancy: An obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol*, 2004;190:371 – 379.
28. **Czerkwiński J, Jędrzejczak J.** Ciąża i padaczka - postępowanie diagnostyczne i leczenie. *Epileptologia* 1995;3:121-134.
29. **Diaz-Arrastia R, Agostini M, Van Ness P.** Evolving treatment strategies for epilepsy. *Jama* 2002;287:2917-2920.