

Teratogeny wpływ leków przeciwpadaczkowych

Ewa Nagańska

Klinika Neurologii i Epileptologii, SPSK im. Prof. W. Orłowskiego CMKP

STRESZCZENIE

Leczenie padaczki u kobiet w okresie rozrodczym jest szczególnie istotnym problemem w praktyce codziennej. Najpoważniejsze wady wrodzone, dotyczące układu nerwowego i serca, powstają we wczesnym okresie organogenezy, dlatego tak istotne jest świadome zaplanowanie ciąży i ustalenie najbezpieczniejszych form farmakologicznego leczenia padaczki. Odsetek kobiet z dobrą kontrolą napadów wynosi 65–70%, niezależnie od leku i stosowanej dawki, dlatego zawsze należy dążyć do stosowania najmniejszych skutecznych dawek. Największe statystycznie ryzyko wad wrodzonych wiąże się z ekspozycją na działanie kwasu walproinowego w okresie organogenezy. Określenie skuteczności mniejszych dawek leków wymaga czasem kilkumiesięcznego okresu obserwacji, stąd szczególne zalecenie zaplanowania ciąży. Przy ocenie ryzyka wystąpienia wad u płodu, poza przyjmowanymi lekami przeciwpadaczkowymi, należy uwzględnić również inne czynniki. Ocena wpływu leków na stan płodu i rozwój dziecka jest możliwa między innymi na podstawie danych pochodzących z rejestrów obejmujących kobiety z padaczką w ciąży.

Polski Przegląd Neurologiczny 2012; 8 (3): 129–135

Słowa kluczowe: leki przeciwpadaczkowe, wady wrodzone, dawkozależny efekt teratogeny

Leczenie farmakologiczne jest podstawową formą terapii pacjentów z padaczką. Wśród chorych z napadami padaczkowymi można wyróżnić grupy pacjentów wymagających szczególnej uwagi przy podejmowaniu decyzji o wyborze leków przeciwpadaczkowych. Sytuacje związane z modyfikacją leczenia przeciwpadaczkowego mogą

mieć miejsce kilkakrotnie w przebiegu choroby. Wyjątkową podgrupą chorych są kobiety w wieku rozrodczym. Dolna granica wieku dziewcząt podejmujących współżycie płciowe, tym samym potencjalnie zachodzących w ciążę, obniża się w ostatnich latach. Decyzja o wprowadzaniu określonych leków przeciwpadaczkowych, w aspekcie jak największego bezpieczeństwa dla pacjentki i jej dziecka, zapada więc stosunkowo wcześnie. Pytania, na które musi odpowiedzieć lekarz prowadzący kobiety z padaczką będące w wieku rozrodczym wymagają gruntownej wiedzy oraz ciągłego jej uzupełniania. Dane pochodzące z różnego rodzaju rejestrów obejmujących kobiety ciężarne przyjmujące leki przeciwpadaczkowe stanowią podstawę do tworzenia kolejnych wytycznych w tym zakresie.

Skalę zagadnienia leczenia kobiet planujących ciążę oraz ciężarnych chorujących na padaczkę podkreślają dane statystyczne wskazujące, że w populacji ogólnej około pół miliona kobiet z padaczką jest w wieku reprodukcyjnym. Częstość występowania nowych przypadków padaczki rozpoznawanej u kobiet w okresie rozrodczym wynosi 20–30/100 000/rok, a ciążę kobiet z padaczką stanowią około 0,3–0,7% wszystkich ciąż. Badania amerykańskie wskazują jednak, że 50% ciąż nie jest planowanych, a 40% pacjentek z rozpoznaną padaczką nie konsultuje się z lekarzem przed zajściem w ciążę [1]. W ponad 90% przebiegają one prawidłowo, a około 95% kobiet rodzi zdrowe dzieci (w porównaniu z 98% w populacji ogólnej), 3–4 noworodki/1000 urodzeń/rok stanowią dzieci kobiet chorych na padaczkę. Ryzyko komplikacji ciąży jest 1,5–3 razy wyższe u kobiet z padaczką otrzymujących leki przeciwpadaczkowe niż u kobiet, które nie chorują na padaczkę; w populacji kobiet zdrowych ryzyko wystąpienia wad u płodu określane jest na około 2–3%. Ryzyko wystąpienia padaczki

Adres do korespondencji: dr n. med. Ewa Nagańska
Klinika Neurologii i Epileptologii SPSK im. Prof. Orłowskiego CMKP
ul. Czerniakowska 231, Warszawa
tel.: 22 584 11 28, faks: 22 584 13 06
Polski Przegląd Neurologiczny 2012, tom 8, 3, 129–135
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2012 Via Medica

u dziecka przy obciążeniu tą chorobą jednego z rodziców wynosi około 5%. Mniej więcej 30% pacjentek doświadcza nasilenia częstości napadów w czasie ciąży. Znaczna liczba napadów padaczkowych w pierwszym tryestrze ciąży zwiększa ryzyko uszkodzenia płodu do 12,3%. Natomiast przy występowaniu napadów w późniejszym okresie ciąży ryzyko takie jest określane na około 4,3%. Nie wiąże się ono zwykle z bezpośrednim mechanicznym urazem płodu podczas napadu, ale następstwami niedotlenienia, przede wszystkim (ale nie tylko) w czasie fazy tonicznej napadów uogólnionych. Dzieci matek przyjmujących leki przeciwpadaczkowe w pewnym odsetku charakteryzują się mniejszą wagą urodzeniową, mniejszą długością ciała oraz mniejszym obwodem głowy [2, 3].

Potencjalny teratogeny wpływ leku powinien być jednym z podstawowych elementów pełnej oceny i charakterystyki każdego leku. Wszystkie nowe leki przeciwpadaczkowe przed ich zarejestrowaniem były oceniane od kątem wpływu na rozwój płodu u zwierząt. Ocena ta nie była natomiast obowiązkowym elementem badań wiele lat temu, gdy na rynek wchodziły „stare” czy „klasyczne” leki przeciwpadaczkowe. Wszystkie leki przeciwpadaczkowe są kwalifikowane przez *Food and Drug Administration* (FDA) do grupy C lub D, jako leki o potencjalnym wpływie teratogenym. Dopiero jednak na przestrzeni kolejnych lat stosowania tych leków w populacji osób chorych możliwa jest rzeczywista ocena skali problemu. Dlatego tak istotne jest tworzenie rejestrów obejmujących jak największe grupy pacjentek, obserwowanych w sytuacjach codziennej praktyki lekarskiej, bez kryteriów włączenia czy wyłączenia, niezależnie od liczby stosowanych leków i wielkości ich dawek. Dane takie są najbardziej wartościowe dla oceny rzeczywistej sytuacji, natomiast wymagają one bardzo szczegółowej, wnikliwej analizy i ostrożności przy formułowaniu wniosków.

Największą wartość dla oceny statystycznej ma regularna ocena i rejestracja stanu klinicznego pacjentki oraz zmian w stosowaniu leczenia farmakologicznego, a także szczegółowa ocena stanu dziecka nie tylko bezpośrednio po urodzeniu, ale do końca pierwszego roku życia. Wyniki dotychczas prowadzonych badań wskazują bowiem, że istnieją znaczące statystycznie różnice w odsetku wad stwierdzanych tuż po urodzeniu w stosunku do ich liczby po zakończeniu pierwszego roku życia. Pełna ocena stanu dziecka powinna obejmować także różnorodne elementy rozwoju psychoruchowego, często niemożliwe do oceny we wcze-

snym okresie noworodkowym. Z najnowszych danych pochodzących z Raportu Międzynarodowego Rejestru Leków Przeciwpadaczkowych i Ciąży (*An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry, EURAP interim report XI 2012*) wynika, że spośród 431 stwierdzonych dużych wad u dzieci w badanej prospektywnie grupie 8476 kobiet, 240 malformacji stwierdzono w momencie urodzenia, a kolejnych 95 w ciągu następnych 12 miesięcy życia. Ocenie podlegają przede wszystkim duże wady płodu (strukturalne defekty powstałe podczas organogenezy, które mogą mieć znaczący wpływ na dysfunkcję organizmu lub jego śmierć — wady cewy nerwowej, wady serca, małogłowie, wady narządów moczowo-płciowych, rozszczepy wargi i podniebienia); małe wady (strukturalne defekty stwierdzane podczas rozwoju, które zaburzają funkcje organizmu, ale nie powodują poważnej choroby bądź śmierci, nawet jeśli nie są leczone lub korygowane chirurgicznie), cechy dysmorficzne (niezwykłe cechy morfologiczne bez medycznych konsekwencji), zaburzenia perinatalne spontaniczne i sztuczne poronienia. Morfologiczne wady wrodzone w większości powstają we wczesnym okresie, do 12. tygodnia ciąży.

W omawianej grupie 431 dużych wad wrodzonych „tylko” 80 zostało rozpoznanych podczas badania ultrasonograficznego; w 40 przypadkach indukowano aborcję, stwierdzono 4 martwe porody, 3 przypadki śmierci w okresie okołoporodowym i 33 żywo urodzone noworodki. Ponadto wystąpiło 49 przypadków zaburzeń chromosomalnych i 15 zespołów monogenowych: zespół Marfana (n = 2), zespół Noonan (n = 2), stwardnienie guzowate (n = 2), dziedziczna zaćma wrodzona (n = 1), dziedziczna jaskra wrodzona (n = 1), wrodzona kraniosynostoza (n = 1), zespół Di George’a (n = 1), płodowy zespół walproinianowy (n = 1), lisencefalia sprzężona z chromosomem X (n = 1), rybia łuska sprzężona z chromosomem X (n = 1). Przypadki 431 dużych malformacji stanowią 5,4% wszystkich 7946 ciąż poddanych analizie prospektywnej (wykluczono 530 poronień samoistnych) [4].

Natomiast „odległe” efekty działania leków przeciwpadaczkowych na płód dotyczące funkcji narządów zmysłów, rozwoju psychicznego, funkcji poznawczych mogą być związane ze stosowaniem leków do końca ciąży. Należy o tym pamiętać w kontekście niejednokrotnie konieczności modyfikowania dawek leków przeciwpadaczkowych w przebiegu ciąży w związku między innymi z wahaniami stężenia leków w kolejnych miesiącach ciąży. Sytuacja taka ma miejsce najczęściej w przy-

padku lamotryginy, okskarbazepiny, a także lewetiracetamu. W trakcie ciąży spadek stężenia leków przeciwpadaczkowych, zwłaszcza w III trymestrze, powoduje wzrost częstości napadów u 8–46% kobiet. Klirens leków może wtedy zwiększyć się 3,5-krotnie, jednocześnie po porodzie obserwuje się istotny wzrost stężenia leków przeciwpadaczkowych, co wymusza ponowne dostosowanie dawki leku [5, 6]. Warto pamiętać, że stężenie leków przeciwpadaczkowych będących induktorami enzymów wątrobowych wzrasta w surowicy w okresie 10–14 dni po porodzie w odróżnieniu od pozostałych, których stężenie może osiągać wartości toksyczne już 3–4 dni po zakończeniu ciąży.

Przegląd piśmiennictwa światowego obejmującego badania prospektywne z kilkudziesięciu lat wskazuje, że ryzyko wad płodu w grupie pacjentek z padaczką wynosi 2,3–18,6%. Zwykle podkreślano wyższy odsetek wad w przypadku stosowania leków konwencjonalnych w porównaniu z grupą leków nowych. U kobiet leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w monoterapii ryzyko rozwoju wad u dzieci wynosi 3,3–4,5% [7–9]. Większość publikacji dotyczących teratogennej wpływu leków przeciwpadaczkowych dotyczy oceny „klasycznych leków”. Są one obecne na rynku znacznie dłużej, dłuższy jest okres obserwacji nawet odległych objawów niepożądaných, liczniejsze są grupy pacjentek objętych obserwacją. Wyniki dotyczące wpływu teratogennej działania kwasu walproinowego powtarzają się konsekwentnie we wszystkich badaniach prowadzonych na całym świecie [10]. Stosowanie kwasu walproinowego było oceniane jako element niezależny od innych stosowanych leków oraz innych czynników mogących mieć wpływ na wystąpienie tego typu powikłań [analiza wieloczynnikowa (OR, *odds ratio*) = 7,3, $p < 0,0001$] [11] lub w połączeniu z równoległym stosowaniem innych leków przeciwpadaczkowych. [12–17].

W ostatnim okresie, ze względu na rosnący udział nowych leków przeciwpadaczkowych w terapii pacjentek w wieku rozrodczym, powstają nowe rejestry kobiet ciężarnych z padaczką. Liczba kobiet przyjmujących nowe leki przeciwpadaczkowe, najczęściej w terapii dodanej, jest coraz większa, a dane ich dotyczące coraz bardziej reprezentatywne. Najczęściej stosowanym lekiem z tej grupy jest lamotrygina, która przez długi okres była uważana za lek „stosunkowo bezpieczny w ciąży”.

W ramach Międzynarodowego Rejestru Ciąży i Lamotryginy (*International Lamotrigine Pregnancy Registry*), prowadzonego przez ponad 18 lat, pro-

spektywnej ocenie poddano częstość wad wrodzonych u dzieci narażonych na działanie lamotryginy w pierwszym trymestrze życia płodowego. W badanej grupie lamotryginę w monoterapii stosowało 1558 kobiet. Wystąpienie dużych wad stwierdzono w 35 przypadkach (2,2%); odsetek wad był większy podczas stosowania lamotryginy w politerapii, w tym w połączeniu z kwasem walproinowym w 150 przypadkach (10,7%). Przy połączeniu lamotryginy z innymi lekami (bez kwasu walproinowego) wady wystąpiły u 430 dzieci (2,8%) [18]. Wyniki Północnoamerykańskiego Rejestru Ciąży i Leków Przeciwpadaczkowych (*North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*) [19] również dotyczyły między innymi oceny efektu działania teratogennej lamotryginy. Zgłoszono 15 malformacji (2,7%) wśród dzieci z 564 ciąż z ekspozycją na lamotryginę stosowaną w monoterapii w pierwszym trymestrze ciąży, rozpoznano 5 przypadków izolowanego rozszczepu podniebienia (8,9/1000 przy zakładanym ryzyku 0,5–2,6/1000). We wnioskach z opracowania stwierdzono, że kobiety przyjmujące lamotryginę w pierwszym trymestrze ciąży wykazują 10-krotnie wyższe ryzyko urodzenia dziecka z rozszczepem wargi, rozszczepem podniebienia lub wadą podwójną. Tak wysokie wskaźniki występowania tej wady nie zostały potwierdzone w innych rejestrach.

Niektóre firmy farmaceutyczne produkujące nowe leki przeciwpadaczkowe prowadzą podobne rejestry mające na celu ocenę działania produkowanych przez nie leków. Do takich należy Rejestr Ciążowy UCB. Dane opublikowane w 2010 roku wskazują, że spośród 415 zgłoszonych pacjentek w ciąży stosujących lewetiracetam w latach 2004–2009, z których ocenie poddano 385 chorych, a których obserwacja prowadzona była do zakończenia ciąży, stwierdzono 365 żywych urodzeń. W 26 przypadkach obserwowano wystąpienie wad wrodzonych, w tym: u 10 dzieci matek przyjmujących w ciąży lewetiracetam w monoterapii od I trymestru; 14 dzieci matek przyjmujących lewetiracetam w politerapii — w 7 przypadkach w połączeniu z lamotryginą, 2 — z fenytoiną, 1 — z fenobarbitalem, 1 — z karbamazepiną i fenytoiną, 1 — z kwasem walproinowym. Dane te nie są, również według opinii ekspertów przy UCB *AED Pregnancy Registry*, wystarczające do wyciągnięcia ostatecznych wniosków. Keppra jest lekiem zakwalifikowanym do kategorii ciążyowej C [20]. Najnowsze wyniki rejestru australijskiego wskazują, że nie znaleziono wyraźnej różnicy między klasycznymi i nowymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Tabela 1. Wpływ ekspozycji na leki przeciwpadaczkowe podczas ciąży na rozwój dziecka (lek „klasyczny” v. „nowy” (źródło [22])

Rozwój	Lewetiracetam (n = 51)	Kwas walproinowy (n = 44)	Grupa kontrolna (n = 97)
Lokomotoryczny	97,36	84,66	95,24
Społeczny	98,00	89,82	97,95
Słyszenie i mowa	100,57	90,48	101,27
Koordinacja wzrokowo-ruchowa	101,88	88,21	97,43
Funkcje wykonawcze	101,75	88,88	101,48
Całkowity współczynnik rozwoju	99,96	87,93	98,87

wymi, poza kwasem walproinowym, w aspekcie teratogennego wpływu na płód [21].

Warto zwrócić uwagę na porównanie wpływu klasycznego (kwas walproinowy) i nowego (lewetiracetam) leku przeciwpadaczkowego na elementy psychoruchowego rozwoju dziecka. Oceniano je z wykorzystaniem skali *Griffiths Mental Development Scale*, umożliwiającej ocenę dziecka już w okresie noworodkowym. Dane zdecydowanie wskazują na korzystniejszy efekt działania lewetiracetamu (wartości porównywalne w uzyskanych w grupie kontrolnej dzieci zdrowych matek) (tab. 1) [22].

W Polsce powołano Ogólnopolskie Centrum Padaczki dla Kobiet w Ciąży (OCPK), którego badania uzupełniają dane rejestru EURAP. Liczba zgłoszeń pacjentek z Polski jest bardzo mała (ok. 40 pacjentek do 2010 roku). Liczba zgłoszonych pacjentek dostępna na stronie www.eurapinternational.org jest na bieżąco aktualizowana, a szczegółowa analiza statystyczna ukazuje się w postaci raportów dwa razy w roku. Ostatni raport EURAP z listopada 2011 roku wskazuje, że do rejestru zgłoszono 16 938 kobiet, ale w ocenie statystycznej wzięto pod uwagę tylko te, dla których są dostępne informacje dotyczące całego okresu przebiegu ciąży oraz obserwacja urodzonych dzieci do ukończenia przez nie pierwszego roku życia. W grupie kobiet ciężarnych w obserwacji prospektywnej (zgłoszonych do rejestru przed ukończeniem 16. tygodnia ciąży), obejmującej 8476 kobiet, monoterapia była stosowana przez 6774 kobiet (79,9%), dwa leki przyjmowało 1361 kobiet (16%), 3 leki i więcej stosowało 243 kobiety (2,9%). W badanej grupie było 98 kobiet (1,2%) z padaczką, które nie przyjmowały leków przeciwpadaczkowych w pierwszym trymestrze ciąży.

Najczęściej stosowanymi lekami w monoterapii były: karbamazepina (n = 1989), lamotrygina

(n = 1986), kwas walproinowy (n = 1442), fenobarbital (n = 318), okskarbazepina (n = 284), lewetiracetam (n = 253). Zwraca uwagę coraz większy udział lamotryginy stosowanej w monoterapii u kobiet w ciąży i zmniejszająca się liczba pacjentek otrzymujących w tym czasie preparaty kwasu walproinowego. Najczęstsze połączenia lekowe obejmowały lamotryginę + kwas walproinowy (n = 193), lamotryginę + lewetiracetam (n = 99); karbamazepinę + lamotryginę (n = 96), karbamazepinę + lewetiracetam (n = 76), karbamazepinę + fenobarbital (n = 68), karbamazepinę + kwas walproinowy (n = 64). Wyraźny jest rosnący udział „nowych” leków przeciwpadaczkowych (zwłaszcza lamotryginy i lewetiracetamu) stosowanych w terapii dodanej. Leki nowej generacji były przyjmowane w różnych kombinacjach w liczbie: lamotrygina — 710 ciąż, lewetiracetam — 321 ciąż, topiramata — 234, okskarbazepina — 132, gabapentyna — 52, wigabatryna — 36, zonisamid — 19, pregabalina — 11, tiagabina — 8 ciąż.

Istotnym zagadnieniem jest, przewijający się w większości badań, element zależności występowania wad wrodzonych u płodu od dawki przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych. Wcześniej publikowane wyniki dotyczyły określenia „bezpiecznej” dawki kwasu walproinowego oraz lamotryginy. Z danych Brytyjskiego Rejestru Ciąg (2005) wynikało, że ryzyko wystąpienia wad przy stosowaniu VPA w dawce do 1000 mg/d. wynosiło 5,1%, w przypadku lamotryginy w dawce dobowej do 200 mg ryzyko wynosiło 2,1%, natomiast przy ponad 200 mg/d. ryzyko wzrastało do 5,4%.

Do czasu opublikowania najnowszych wyników (EURAP — *International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*) w możliwych przypadkach zalecano stosowanie dawki dobowej kwasu walproinowego nie wyższej niż 800 mg/d. i lamotryginy niższej niż 200 mg. Powyżej tych dawek obser-

Tabela 2. Zależny od dawki efekt teratogeny najczęściej stosowanych leków przeciwpadaczkowych w monoterapii w I trymestrze ciąży (EURAP 2011) (źródło [23])

Leki przeciwpadaczkowe	Dawka dobową	Wady do pierwszego miesiąca życia (%)	Wady do pierwszego roku życia (%)
Karbamazepina	< 400	1,3	3,4
	400–1000	3,2	5,3
	> 1000	7,7	8,7
Lamotrygina	< 300	1,7	2,0
	> 300	3,6	4,5
Kwas walproinowy	< 700	4,2	5,6
	700–1500	9,0	10,0
	> 1500	23,2	

wowano znacznie wyższe ryzyko występowania wad wrodzonych u dzieci.

Najnowszy raport z rejestru EURAP [4] nie zawiera odniesienia do poszczególnych dawek leków w połączeniu ze stwierdzanymi wadami wrodzonymi. Dane takie zostały opublikowane w „Lancet Neurology” w czerwcu 2011 roku [23]. Znajduje się w nim ocena zależnego od dawki efektu działania teratogennego najczęściej stosowanych leków przeciwpadaczkowych w monoterapii — kwasu walproinowego, karbamazepiny, lamotryginy i fenobarbitalu, stosowanych w momencie poczęcia, z podziałem na poszczególne przedziały dawek (tab. 2.) [23].

Lamotrygina jest uważana za jeden z „najbezpieczniejszych” leków przeciwpadaczkowych dla kobiet w okresie rozrodczym. Wyniki analizy wieloczynnikowej wskazują, że ryzyko wad przy dawce lamotryginy poniżej 300 mg/d. jest niższe niż podczas stosowania kwasu walproinowego i fenobarbitalu we wszystkich badanych dawkach oraz karbamazepiny w dawce dobowej powyżej 400 mg. Należy pamiętać, że nie są to dawki ekwiwalentne [23].

W ramach prowadzonych badań próbowano poszukiwać związku między rodzajem leku przeciwpadaczkowego a typem stwierdzanej wady wrodzonej. Fenytoinie przypisywano powodowanie dysmorfizmu twarzy, rozszczepu wargi i podniebienia, wady serca, hipoplazji palców, określając ten zespół wad jako płodowy zespół hydantoinowy [24], natomiast fenobarbital, primidon najczęściej łącznie z wadami serca i rozszczepem podniebienia [25]. Ze stosowaniem kwasu walproinowego wiązano występowanie głównie wady cewy nerwowej, wady twarzoczaszki, wady sercowo-naczyniowe oraz wylewy wewnątrzczaszkowe. W latach 80.

XX wieku określono zespół wad nazwany płodowym zespołem walproinianowym. Przypomina on płodowy zespół hydantoinowy. Cechy dysmorficzne twarzy spotykane u dzieci z zespołem walproinianowym obejmują: długą rynienkę podnosową, krótki nos, przodopochylenie nozdrzy, płaską nasadę nosa, zmarszczki nakątne, długą i wąską górną wargę, grubą dolną wargę, mikrostomię, przerzedzenie brwi w linii środkowej, opuszczone w dół kąciaki ust, niekiedy hiperteloryzm [26]. Wydaje się jednak, że określenie „płodowy zespół leków przeciwpadaczkowych” nie znajduje pełnego uzasadnienia.

Nie ma danych wskazujących na łączenie występowania jednego typu wady u dziecka z przyjmowaniem przez matkę określonego leku przeciwpadaczkowego w odniesieniu do nowych leków przeciwpadaczkowych. Z rejestru *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry* z 2010 roku wynikał wniosek o znacznie wyższym odsetku rozszczepów podniebienia u dzieci matek przyjmujących lamotryginę [26, 27] — dane te nie zostały potwierdzone w innych badaniach i wymagają dalszej obserwacji.

Pozostaje pytanie dotyczące mechanizmu teratogenności leków przeciwpadaczkowych. Nie znaleziono do tej pory wyjaśnienia rzeczywistego mechanizmu tego niekorzystnego zjawiska. Dlatego najbardziej prawdopodobna wydaje się teoria wieloczynnikowa. Do prawdopodobnych mechanizmów teratogenności leków przeciwpadaczkowych należą działanie epoksydów (fenytoina, karbamazepina są utleniane do epoksydów) oraz obecność aktywnych metabolitów (VPA-2-propyl-4-pantotenowy kwas(4-en) [28]. Karbamazepina jest prawie w całości metabolizowana najpierw do

10,11-epoksydu, a następnie do 10,11-dihydroksydu. Znaczenie przypisuje się zarówno polimorfizmowi, jak i niedoborowi hydroksylazy epoksydowej, odpowiedzialnej za przekształcanie epoksydów. Określono także, że kwas walproinowy podnosi stężenie pochodnej epoksydowej karbamazepiny w surowicy przez hamowanie hydrolazy epoksydowej. Z tym faktem może się wiązać wyjątkowo duże ryzyko występowania wad wrodzonych w przypadku jednoczesnego stosowania karbamazepiny i kwasu walproinowego wynoszące 24% [29].

Wielokrotnie zwracano uwagę na możliwy wpływ niedoboru kwasu foliowego u kobiet w ciąży zwiększający ryzyko wad u wrodzonych. Zmniejszone stężenie kwasu foliowego może być indukowane przez leki przeciwpadaczkowe. Kwas walproinowy i karbamazepina są antagonistami kwasu foliowego, a karbamazepina, fenytoina, fenobarbital upośledzają jego wchłanianie. Ponadto kwas walproinowy hamuje aktywność formylotransferazy glutaminianowej, tym samym wywierając wpływ na wytwarzanie kwasu folinowego. W rozważaniach należy także uwzględnić czynniki genetyczne w aspekcie polimorfizmu enzymów metabolizujących leki przeciwpadaczkowe oraz hamowanie metabolizmu folianów i interakcje metabolitów leków przeciwpadaczkowych z receptorami dla glikokortykoidów [30]. Zwraca uwagę niskie stężenie kwasu foliowego u kobiet, których dzieci urodziły się z wadami (5,8%). Wszystkie kobiety planujące ciążę mają zalecane stosowane kwasu foliowego w dawce dobowej wynoszącej 0,4–5 mg. Zaskakujące okazały się wnioski z rejestru EURAP z grudnia 2011 roku, wskazujące na znaczny wzrost ryzyka wad u dzieci kobiet stosujących kwas foliowy. Wyniki są kontrowersyjne: wydaje się, że przy ich ocenie należy wziąć pod uwagę fakt, że kwas foliowy jest zwykle stosowany przez kobiety wstępnie kwalifikowane do grupy wyższego ryzyka powikłań, stąd być może niekorzystny wynik w tej grupie. Wyniki Rejestru Brytyjskiego opublikowane w 2009 roku pokazywały, że kwas foliowy nie ma wpływu na występowanie wad u płodu.

Wyniki różnych rejestrów są różne, ponieważ grupy pacjentek nie są homogenne i różne są także kryteria czasowe oceny stanu dziecka, stąd wnioski należy wyciągać z dużą ostrożnością.

Podsumowanie

Biorąc pod uwagę wyniki wielu badań obejmujących coraz większe grupy kobiet, rodzi się pytanie, czy istnieje idealny lek dla kobiet? Taki, który

zapewnia kontrolę napadów stosowany w monoterapii, wykazuje niski stopień łączenia się z białkami, brak utleniających się metabolitów, korzystny metabolizm (bez indukcji P450, bez tworzenia wolnych rodników, bez obniżania stężeń folianów). Cechy te można przypisać większości nowych leków przeciwpadaczkowych. Leki konwencjonalne są lepiej poznane, wciąż częściej stosowane, ale ich przyjmowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem działań teratogennych. Dlatego tak ważne jest objęcie kompleksową opieką kobiet w wieku rozrodczym chorujących na padaczkę. Świadome zaplanowanie ciąży pozwala na dostosowanie leczenia (monoterapia, leki o przedłużonym działaniu, nowe leki przeciwpadaczkowe) oraz prewencyjne stosowanie kwasu foliowego, co, jak wykazały różne badania, zmniejsza ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u płodu. Najnowsze wyniki wskazują, że odsetek kobiet bez napadów padaczkowych jest podobny przy stosowaniu wszystkich badanych leków we wszystkich badanych dawkach i wynosi 65–70%. Należy więc dążyć do stosowania możliwie najmniejszych dawek leków i modyfikacji (zmniejszania dawki w możliwych przypadkach) jeszcze przed planowaną ciążą. Największe ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u dziecka wiąże się ze stosowaniem preparatów kwasu walproinowego, jednak obecnie brak alternatywy w leczeniu pacjentek z padaczką pod postacią napadów pierwotnie uogólnionych, czy zespołów padaczkowych, takich jak młodzieńcza padaczka miokloniczna. Zaleca się szeroko zakrojone informowanie pacjentek o ryzyku związanym z przyjmowaniem tych preparatów.

PIŚMIENNICTWO

1. Grimes D.A. Unplanned pregnancies in the United States. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67: 438–442.
2. Hvas C.L., Henriksen T.B., Ostergaard J.R., Dam M. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birthweight. *BJOG* 2000; 107: 896–902.
3. Battino D., Kaneko S., Andermann E. i wsp. Intrauterine growth in the offspring of epileptic women: a prospective multicenter study. *Epilepsy Res.* 1999; 36: 53–60.
4. An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry (EURAP interim report XI 2011).
5. Tomson T., Dahl M.L., Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 24: CD002216. Review.
6. Petrenaite V., Sabers A., Hansen-Schwartz J. Seizure deterioration in women treated with oxcarbazepine during pregnancy. *Epilepsy Res.* 2009; 84: 245–249.
7. Lindhout D., Hoppener R.J., Meinardi H. Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation (of carbamazepine). *Epilepsia* 1984; 25: 77–83.
8. Samren E.B., van Duijn C.M., Christiaens G.C., Hofman A., Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann. Neurol.* 1999; 46: 739–746.

9. Artama M., Auvinen A., Raudaskoski T., Isojarvi I., Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005; 64: 1874–1878.
10. Vajda F.J., Eadie M.J. Maternal valproate dosage and foetal malformations. *Acta Neurol. Scand.* 2005; 112: 137–143.
11. Vajda F.J., Hitchcock A. i wsp. Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 645–654.
12. Samren E.B., van Duijn C.M., Christiaens G.C., Hofman A., Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann. Neurol.* 1999; 46: 739–746.
13. Artama M., Auvinen A., Raudaskoski T., Isojarvi I., Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005; 64: 1874–1878.
14. Canger R., Battino D., Canevini M.P. i wsp. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1999; 40: 1231–1236.
15. Samren E.B., van Duijn C.M., Koch S. i wsp. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 981–990.
16. Duncan S., Mercho S., Lopes-Cendes I. The effects of valproic acid on the outcome of pregnancy: a prospective study. 25th IEC Proceedings. *Epilepsia* 2003; 44 (supl.) 8: 60.
17. Wyszynski D.F., Nambisan M., Surve T., Alsdorf R.M., Smith C.R., Holmes L.B. Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005; 64: 961–965.
18. Cunningham M.C., Weil J.G., Messenheimer J.A., Ferber S., Yerby M., Tennis P. Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology* 2011; 76: 1817–1823.
19. Holmes L.B., Wyszynski D.F., Baldwin E.J., Smith C.R., Habecker E., Glassman L.H. Increased frequency for isolated cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2008; 70: 2152–2158.
20. Montouris G., Harden C., Alekar S., Leppik I. UCB Antiepileptic Drug Pregnancy Registry — Keppra® data, 2010.
21. Vajda F.J., Graham J., Roten A., Lander C.M., O'Brien T.J., Eadie M. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs — the Australian experience. *J. Clin. Neurosci.* 2012; 19: 57–59.
22. Shallcross R., Bromley R.L., Irwin B., Bonnett L.J., Morrow J., Baker G.A.; Liverpool Manchester Neurodevelopment Group; UK Epilepsy and Pregnancy Register. Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology* 2011; 76: 383–389.
23. Tomson T., Battino D., Bonizzoni E. i wsp.; EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 609–617.
24. Azarbayjani F., Danielsson B.R. Phenytoin-induced cleft palate: evidence for embryonic cardiac bradyarrhythmia due to inhibition of delayed rectifier K⁺ channels resulting in hypoxia-reoxygenation damage. *Teratology* 2001; 63: 152–160.
25. Jones K.L., Johnson K.A., Chamber C.C. Pregnancy outcome in women treated with phenobarbital monotherapy. *Teratology* 1992; 45: 452–453.
26. Schorry E.K., Oppenheimer S.G., Saal H.M. Valproate embryopathy: clinical and cognitive profile in 5 siblings. *Am. J. Med. Genet.* 2005; 133: 202–206.
27. North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry Winter 2010. www.aedpregnancyregistry.org.
28. Lindhout D., Hoppener R.J., Meinardi H. Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation (of carbamazepine). *Epilepsia* 1984; 25: 77–83.
29. Kaneko S., Battino D., Andermann E. i wsp. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 1999; 33: 145–158.
30. Pulikkunel S.T., Thomas S.V. Neural tube defects: pathogenesis and foetele metabolism. *J. Assoc. Physicians India* 2005; 53: 127–135.