

Teratogenost modernih antiepileptika: pregledni rad

Lesar, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:646796>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ
FIZIOTERAPIJA

Nikolina Lesar

TERATOGENOST MODERNIH ANTIEPILEPTIKA: pregledni rad

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULTY OF HEALTH STUDIES
GRADUATE UNIVERSITY STUDY
OF PHYSIOTHERAPY

Nikolina Lesar

TERATOGENICITY OF MODERN ANTIEPILEPTICS: a review article

Master thesis

Rijeka, 2022

Izvešće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

Opći podatci o studentu:

Sastavnica	Fakultet zdravstvenih studija
Studij	Diplomski sveučilišni studij Fizioterapija
Vrsta studentskog rada	Pregledni rad
Ime i prezime studenta	Nikolina Lesar
JMBAG	1003130152 (1820021)

Podatci o radu studenta:

Naslov rada	Teratogenost modernih antiepileptika
Ime i prezime mentora	Doc. dr. sc. Siniša Dunatov, dr. med.
Datum predaje rada	15.08.2022.
Identifikacijski br. podneska	1883247064
Datum provjere rada	16.08.2022.
Ime datoteke	genost_modernih_antiepileptika_diplomski_rad_Lesar_Nikoli...
Veličina datoteke	1,03 M
Broj znakova	98382
Broj riječi	16147
Broj stranica	55

Podudarnost studentskog rada:

Podudarnost (%)	6%
-----------------	----

Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

Mišljenje mentora	
Datum izdavanja mišljenja	16.08.2022.
Rad zadovoljava uvjete izvornosti	<input checked="" type="checkbox"/> DA
Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti	<input type="checkbox"/>
Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)	

Datum
16.08.2022.

Potpis mentora



Rijeka, 23. 5. 2022.

Odobrenje nacrtu diplomskog rada

Povjerenstvo za završne i diplomske radove Fakulteta zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci
odobrava nacrt diplomskog rada:

TERATOGENOST MODERNIH ANTIEPILEPTIKA: pregledni rad

TERATOGENICITY OF MODERN ANTIEPILEPTICS: a review article


Student: Nikolina Lesar

Mentor: doc. dr. sc. Siniša Dunatov, dr. med.

Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija
Diplomski sveučilišni studij Fizioterapija

Povjerenstvo za završne i diplomske radove

Predsjednik Povjerenstva



Pred. Helena Štrucelj, dipl. psiholog – prof.

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	5
SUMMARY.....	6
1. UVOD	1
2. CILJEVI I HIPOTEZE	2
2.1. <i>Ciljevi</i>	2
2.2. <i>Hipoteze</i>	2
3. METODE	2
3.1. <i>Postupak /materijali</i>	2
3.1.1. <i>Izbor istraživanja</i>	2
3.1.2. <i>Prikupljanje podataka</i>	2
3.1.3. <i>Kriteriji uključivanja i isključivanja</i>	3
4. EPILEPSIJA	4
4.1. <i>Definiranje epilepsije i epileptičkog napadaja</i>	4
4.2. <i>Klasifikacija epilepsije</i>	5
4.3. <i>Dijagnosticiranje</i>	7
4.4. <i>Epidemiologija i prognoza</i>	8
4.4.1. <i>Incidencija i prevalencija epilepsije</i>	8
4.5. <i>Prevenција epilepsije</i>	9
4.6. <i>Komorbiditeti u djece i adolescenata s epilepsijom</i>	9
5. PRISTUP ANTIEPILEPTIČKIM LIJEKOVIMA	10
5.1. <i>Antiepileptici</i>	10
5.1.1. <i>Interakcije između antiepileptika, te antiepileptika i drugih lijekova</i>	12
5.2. <i>Epilepsija rezistentna na lijekove</i>	13
6. EPILEPSIJA U TRUDNOĆI	14
6.1. <i>Reproduktivno zdravlje žena s epilepsijom</i>	14
6.2. <i>Utjecaj trudnoće na epilepsiju</i>	15
6.3. <i>Utjecaj epilepsije na trudnoću</i>	16
6.3.1. <i>Učestalost napadaja tijekom trudnoće</i>	17
7. UTJECAJ STARIH I NOVIH ANTIEPILEPTIKA NA ZDRAVLJE FETUSA	20
7.1. <i>Prva generacija antiepileptika</i>	21
7.1.1. <i>Karbamazepin (Carbatrol, Epitol, Equetro, Tegretol)</i>	21
7.1.2. <i>Fenitoin (Di-Phen, Dilantin, Phenytek)</i>	22
7.1.3. <i>Fenobarbital (Solfoton)</i>	23
7.1.4. <i>Valproična kiselina (Depakene, Depakote, Epilim, Stavzor)</i>	24

7.2. Teratogenost modernih antiepileptika	25
7.2.1. Lamotrigin (<i>Lamictal</i>)	26
7.2.2. Levetiracetam (<i>Keppra</i>).....	28
7.2.3. Okskarbazepin (<i>Trileptal</i>).....	30
7.2.4. Topiramamat (<i>Topamax, Topiragen</i>)	31
7.2.5. Gabapentin (<i>Fanatrex, Gabarone, Gralise, Horizant, Neurontin</i>) i Pregabalin	32
7.2.6. Zonisamid (<i>Zonegran</i>)	32
7.2.7. Vigabatrin (<i>Sabril</i>)	33
7.2.8. Ostali noviji antiepileptici.....	33
7.4. Postupak liječenja epilepsije u trudnoći	36
7.5. Razine antiepileptika tijekom trudnoće	38
7.6. Monoterapija naspram politerapije	41
8. ZAKLJUČAK	44
9. LITERATURA	45

SAŽETAK

Epilepsija je jedan od najčešćih neuroloških poremećaja koja zahvaća velik broj žena u reproduktivnoj dobi, što zahtijeva pažljivo razmatranje ne samo vrste antiepileptika, već i doze, u slučaju planirane ili neplanirane trudnoće. Propisivanje antiepileptičkih lijekova trudnicama s epilepsijom zahtijeva praćenje i održavanje ravnoteže između ograničavanja napadaja i smanjenja izloženosti fetusa potencijalnim teratogenim učincima. Ciljevi ovog rada bili su proučiti kako epilepsija utječe na trudnoći i kako trudnoća utječe na epilepsiju, procijeniti imaju li moderni antiepileptici teratogeni učinak, te jesu li teratogeni učinci antiepileptika kašnjenjem uneurorazvoju djeteta. Elektroničkim pretraživanjem baza podataka (MEDLINE/PubMed, Embase, Hrčak i dr.) izdvojena su istraživanja koja zadovoljavaju parametre pretrage uključujući ključne pojmove temeljne za nastanak rada. Kriteriji uključenja obuhvaćali su članke i radove vezane za teratogenost modernih antiepileptika. Mnogi antiepileptički lijekovi (AED) imaju terapijsku primjenu koja se proteže izvan epilepsije i uključuje neuropatsku bol, migrenske glavobolje i psihijatrijske poremećaje. Rizik od nekih AED-a je jasno utvrđen, ali za novije lijekove male veličine uzorka i izloženost politerapiji onemogućuju konačno određivanje njihovog teratogenog potencijala. Većina žena s epilepsijom trebat će terapiju AED-om tijekom cijele trudnoće kako bi kontrolirale napadaje. Na temelju dosadašnjih kliničkih dokaza, levetiracetam i lamotrigin su se pokazali kao najsigurniji tijekom trudnoće, iako bi i drugi antiepileptički lijekovi mogli biti prikladni. Unatoč uvriježenom mišljenju, ne mogu sve kombinacije politerapije biti štetne, osobito kada se izbjegavaju valproat i topiramat.

Ključne riječi: epilepsija, trudnoća, teratogenost, antiepileptici

SUMMARY

Epilepsy is one of the most common neurological disorders that affects a large number of women of reproductive age, which requires careful consideration not only of the type of antiepileptic drug, but also of the dose, in case of planned or unplanned pregnancy. Prescribing antiepileptic drugs to pregnant women with epilepsy requires monitoring and maintaining a balance between limiting seizures and reducing fetal exposure to potential teratogenic effects. The goals of this work were to study how epilepsy affects pregnancy and how pregnancy affects epilepsy, to assess whether modern antiepileptic drugs have a teratogenic effect, and whether the teratogenic effects of antiepileptic drugs are a delay in the child's neurodevelopment. Through an electronic search of databases (MEDLINE/PubMed, Embase, Hrčak, etc.), studies were selected that met the search parameters, including the key terms fundamental to the creation of the work. Inclusion criteria included articles and works related to the teratogenicity of modern antiepileptic drugs. Many antiepileptic drugs (AEDs) have therapeutic uses beyond epilepsy and include neuropathic pain, migraine headaches, and psychiatric disorders. The risk of some AEDs is clearly established, but for the newer drugs, small sample sizes and polytherapy exposure preclude definitive determination of their teratogenic potential. Most women with epilepsy need to be treated with an AED throughout their pregnancy to control their seizures. Based on clinical evidence to date, levetiracetam and lamotrigine have been shown to be the safest during pregnancy, although other antiepileptic drugs may also be suitable. Despite popular belief, not all combinations of polytherapy can be harmful, especially when valproate and topiramate are avoided.

Key words: *epilepsy, pregnancy, teratogenicity, antiepileptic drugs*

1. UVOD

Prevalencija epilepsije kreće se između 100 i 190 na 100.000 osoba u zemljama u razvoju, te 40 i 70 na 100.000 osoba u većini razvijenih zemalja. Takvim omjerima epilepsija postaje treći najčešći neurološki poremećaj nakon moždanog udara i Alzheimerove bolesti (1). Epilepsija je bolest mozga koju karakterizira trajna predispozicija za generiranje napadaja i neurobiološke, kognitivne, psihološke i socijalne posljedice ponavljanja napadaja (2). Epilepsija je bolest koja je još uvijek stigmatizirana u društvu, ali i među zdravstvenim djelatnicima. Tek u posljednjih dvadeset godina raste i sustavno se pokazuje interes za posebna pitanja epilepsija u žena, unatoč činjenici da žene čine 50% oboljelih od bolesti (1). Kod žena oboljelih od epilepsije zabilježeni su poremećaji menstrualnog ciklusa, plodnosti, trudnoće, razvoja fetusa, menopauze i seksualne disfunkcije. Stanje žena oboljelih od epilepsije može se pogoršati kada ona ostane u drugom stanju. U usporedbi s trudnoćom žena koje nemaju epilepsiju, procjenjuje se da je stopa smrtnosti majki koje boluju od epilepsije, 10 puta veća. Poznato je da česti epileptički napadaji tijekom trudnoće ugrožavaju kognitivni i fizički razvoj fetusa. Dakle, epilepsija nije štetna samo za majku, već može imati i potencijalno gore posljedice za fetus (3). Tijekom trudnoće otprilike dvije trećine trudnica uzima barem jednu vrstu antiepileptika (4). Međutim, utvrđeno je da uzimanje nekih antiepileptika (AED) donosi različite rizike za dijete, uključujući intrauterini rizik, ograničenje rasta, kongenitalne malformacije, negativne učinke na kognitivne funkcije i povećan rizik od razvoja poremećaja živčanog sustava (5). Problem teratogenosti od velike je važnosti, a posljednjih se deset godina intenzivno istražuje. Indikacije za AED nastavljaju se diverzificirati, čime se pojavljuju i novi moderni antiepileptici na tržištu, a politerapija postaje sve češća, što onemogućuju konačno procjenu teratogenog potencijala pojedinih antiepileptika (6). Cilj ovog preglednog diplomskog rada je proučavanje i procjena teratogenog učinka modernih antiepileptičkih lijekova, te njihov utjecaj na mentalni, socijalni i intelektualni razvoj djeteta kroz sustavni pregled dostupne literature. Također, cilj je utvrditi učestalost strukturnih i kognitivnih teratogenih učinaka pojedinih antiepileptika.

2. CILJEVI I HIPOTEZE

2.1. Ciljevi

Proučiti i procijeniti imaju li moderni antiepileptici teratogeni učinak.

Utvrditi učestalost strukturnih i kognitivnih teratogenih učinaka pojedinih antiepileptika.

Proučiti jesu li poremećaji u razvoju fetusa uzrokovani epilepsijom ili su posljedica teratogenog učinka antiepileptika.

Istražiti može li teratogeni učinak antiepileptika rezultirati neujednačenošću ili kašnjenjem u razvoju mentalnih funkcija kod djeteta.

2.2. Hipoteze

Moderni antiepileptici imaju teratogeni učinak.

Pojedini antiepileptici imaju češći teratogeni učinak od drugih antiepileptika.

Korištenje antiepileptika negativno utječe na trudnoću i plod.

Teratogeni učinak antiepileptika može rezultirati neujednačenošću ili kašnjenjem u razvoju mentalnih funkcija djeteta.

3. METODE

3.1. Postupak /materijali

3.1.1. Izbor istraživanja

Sustavnim elektroničkim pretraživanjem MEDLINE/ PubMed (National Library of medicine), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley), Embase (Elsevier, Web of Science, Hrčak i Cochrane baza podataka sustavnih pregleda pretražiti će se istraživanja koja zadovoljavaju kriterije uključivanja. Strategija pretraživanja zasnivati će se na korištenju relevantnih ključnih riječi: epilepsija, trudnoća, teratogenost, antiepileptici (*epilepsy, pregnancy, teratogenicity, antiepileptic drugs*). Zbog etičkih razloga izvori korišteni u radu biti će retrospektivna istraživanja objavljena od 2012 do 2022. godine. Prema tome, studije koje će se uzeti u obzir biti će one koje istražuju teratogeni učinak antiepileptika, te će iste biti identificirane u bazama podataka prema navedenim kriterijima uključivanja i isključivanja.

3.1.2. Prikupljanje podataka

Konciznim, pažljivim i postepenim pregledom naslova i sažetaka identificirani će biti potencijalno relevantni članci. Pretragom i postupkom isključivanja pronađen je znatan broj

naslova, a izdvojeni će biti najrelevantniji povezani s ciljevima ovog rada. U prisutnosti nesuglasica, kroz raspravu s mentorom biti će postignut konsenzus. Studije će biti isključene samo ako će dostupne informacije u naslovu ili sažetku jasno pokazati da članak nije prihvatljiv. Rezultati pretrage će se razvrstati tako da se utvrdi učestalost strukturnih i kognitivnih teratogenih učinaka pojedinih antiepileptika.

3.1.3. Kriteriji uključivanja i isključivanja

Uključena će biti objavljena retrospektivna klinička ispitivanja u periodu od 2012. do 2022.g. koji istražuju teratogenost modernih antiepileptika, odnosno strukturnu i/ili kognitivnu teratogenezu.

Isključeni će biti svi članci i studije koja govore o starim antiepilepticima, studije na životinjama, studije koje ne sadržavaju originalne rezultate.

4. EPILEPSIJA

Epilepsija je jedna od najčešćih i vrlo ozbiljnih bolesti mozga koja pogađa čak 70 milijuna ljudi širom svijeta (7). Epilepsija je epizodno i paroksizmalno stanje koje mnogi, uključujući i zdravstvene djelatnike, pogrešno razumiju (1). Njena učestalost ima bimodalnu distribuciju s najvećim rizikom u dojenčadi i starijih dobnih skupina. Napredak u genomskoj tehnologiji razotkriva složenu genetsku arhitekturu uobičajenih vrsta epilepsije i pokreće promjenu paradigme. Epilepsija nije stanje s jednim izrazom i uzrokom, već kompleks simptoma s više čimbenika rizika i snažnom genetskom predispozicijom (7).

4.1. Definiranje epilepsije i epileptičkog napadaja

Definira se kao kronična bolest mozga karakterizirana abnormalnom električnom aktivnošću, odnosno trajnom, to jest perzistentnom predispozicijom za razvijanje spontanijih epileptičkih napadaja. Također uzrokuje neuobičajeno ponašanje, osjete i ponekad gubitak svijesti, te ima brojne neurobiološke, kognitivne i psihosocijalne posljedice (7). Javlja se neprovocirana nikakvim neposrednim inzultom središnjeg živčanog sustava, te neurobiološkim, kognitivnim, psihološkim i društvenim posljedicama ponavljanja napadaja. Pogađa oba spola u bilo kojoj dobi, a rasprostranjena je diljem svijeta (2).

Epileptički napadaji su ponavljajući paroksizmalni događaji karakterizirani stereotipnim promjenama ponašanja koje odražavaju neuralne mehanizme koji leže u pozadini bolesti. Diferencijalna dijagnoza epilepsije obuhvaća niz kliničkih stanja karakteriziranih prolaznom promjenom svijesti i/ili ponašanja. Dok svi ljudi s epilepsijom imaju napadaje, nemaju svi pojedinci s napadajima epilepsiju. Epileptički napadaji također se mogu pojaviti nakon akutnog inzulta središnjeg živčanog sustava (SŽS) (strukturnog, sistemskog, toksičnog ili metaboličkog). Ovi događaji (akutni simptomatski ili provocirani napadaji) su zamišljeni kao akutne manifestacije inzulta i ne moraju se ponoviti kada je temeljni uzrok uklonjen ili je akutna faza prošla (2). Međunarodna liga protiv epilepsije (ILAE) definira epileptični napadaj kao "prolazno pojavljivanje simptoma i/ili znakova zbog abnormalne prekomjerne ili neuronske aktivnosti u mozgu". Budući da konceptualnu definiciju može biti teško primijeniti u svakodnevnoj praksi, ILAE je odabrao operativnu definiciju koja je prikladnija za kliničku upotrebu. Prema operativnoj definiciji, može se smatrati da je epilepsija prisutna kada je ispunjen bilo koji od sljedećih uvjeta: 1) najmanje dva neprovocirana (ili refleksna) napadaja koja se javljaju u razmaku od više od 24 sata; 2) jedan neprovocirani (ili refleksni) napadaj i vjerojatnost daljnjih napadaja slična općem riziku od ponavljanja nakon dva neprovocirana

napadaja (najmanje 60%) koja se dogode tijekom sljedećih 10 godina; i 3) dijagnoza sindroma epilepsije (8). Aktivna epilepsija definirana je redovitim liječenjem antiepileptičkim lijekovima ili ako se zadnji napadaj dogodio u zadnjih 5 godina (2).

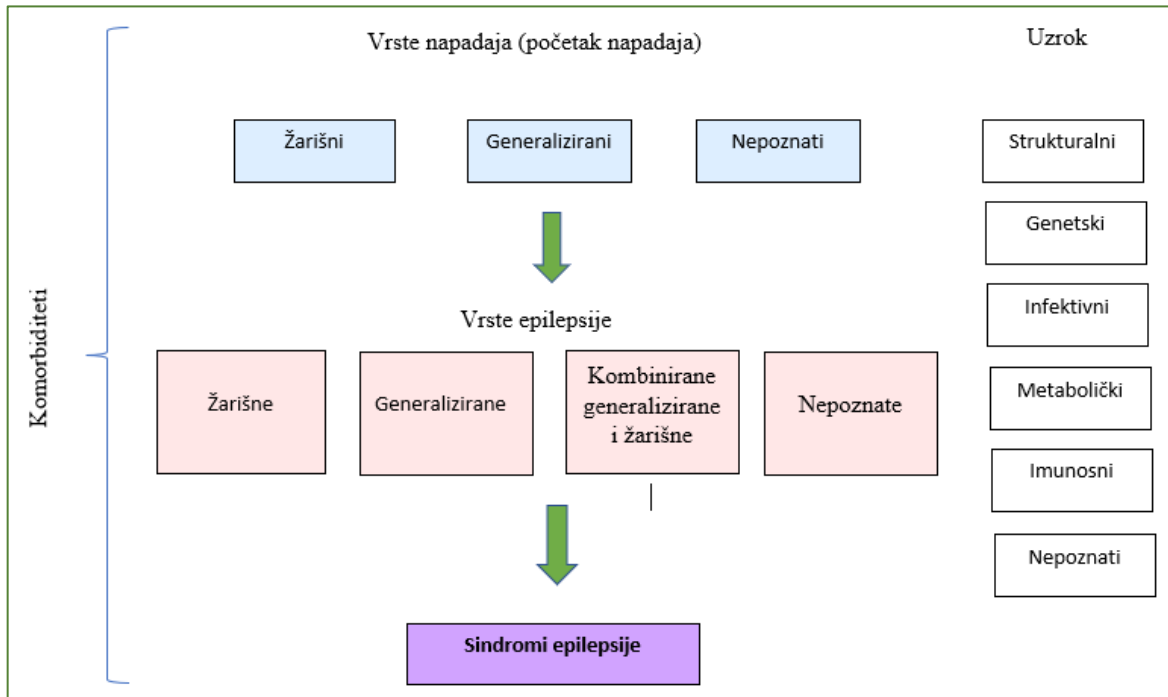
O epilepsiji u remisiji se govori kod osoba koje su ili imale epileptički sindrom ovisan o dobi, ali su sada prešle primjenjivu dob ili one koje nisu imale napadaje zadnjih 10 godina i nisu uzimale lijekove protiv napadaja najmanje zadnjih 5 godina. Ova definicija održava razliku između neprovociranih i provociranih nerefleksnih (ili akutnih simptomatskih) napadaja, koji su napadaji izazvani čimbenicima koji privremeno smanjuju prag napadaja i nisu povezani s dugotrajnom predispozicijom te stoga ne ispunjavaju uvjete za dijagnozu epilepsije. Primjeri takvih napadaja su oni koji se javljaju unutar 7 dana od moždanog udara ili traume glave, ili u kombinaciji s metaboličkim poremećajem (8).

4.2. Klasifikacija epilepsije

Prečesto se ljudi kategoriziraju kao da imaju epilepsiju, dok bi dijagnoza trebala biti što specifičnija i preciznija. Međunarodna liga protiv epilepsije 2017. godine ažurirala je klasifikaciju i terminologiju napadaja i epilepsije. Nova shema uključuje napredak u razumijevanju epilepsije. Klasifikacija se vrši na tri razine: tip napadaja, tip epilepsije i sindrom (Slika 1). U svakoj fazi treba identificirati uzrok i popratne bolesti jer oni mogu imati važne terapijske implikacije. Uzroci su podijeljeni u šest kategorija: genetski, strukturni, metabolički, infektivni, imunološki i nepoznati (7).

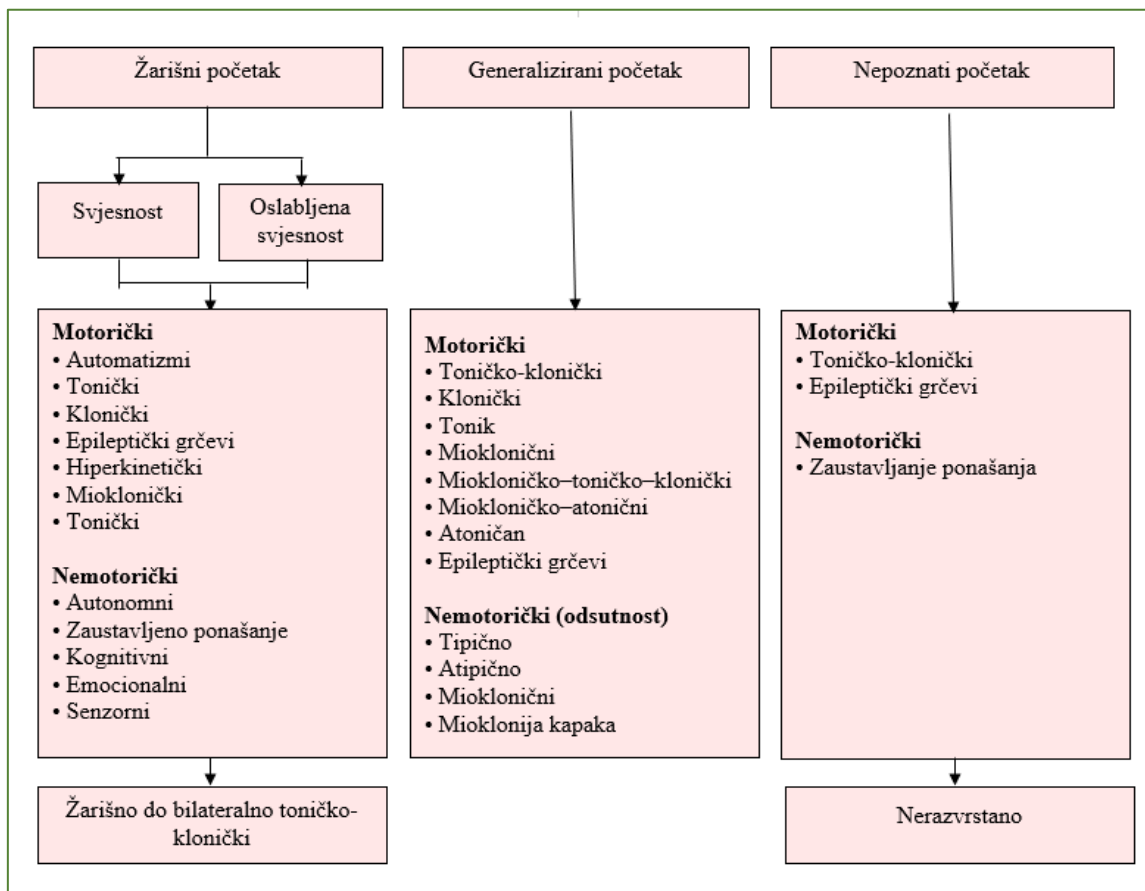
Napadaji se prvo klasificiraju prema početku kao žarišni, generalizirani ili nepoznati. Razina svijesti dijeli žarišne napadaje na one kod kojih je svijest očuvana i one kod koji je svijest narušena. Žarišni napadaji dalje se kategoriziraju prema najranijoj i najizraženijoj motoričkoj ili nemotoričkoj manifestaciji (Slika 2.). Generalizirani napadaji se dijele na motoričke i nemotoričke (apsansne) napadaje. Napadaji nepoznatog početka mogu imati značajke koje se ipak mogu klasificirati. Uobičajeni scenarij uključuje nekoga tko ima konvulzije bez kliničkih dokaza za žarišni ili generalizirani početak. Ovi se napadaji mogu klasificirati kao toničko-klonički napadaji nepoznatog početka. U onih koji imaju konvulzije s pretpostavljenim žarišnim početkom, preporučuje se izraz žarišni do bilateralni toničko-klonički, dok su generalizirani toničko-klonički napadaji ograničeni na one s generaliziranom epilepsijom (7).

Slika 1. Okvir Međunarodne lige protiv epilepsije za klasifikaciju epilepsija.



Izvor: Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 512–21.

Slika 2. Okvir Međunarodne lige protiv epilepsije za klasifikaciju epileptičkih napadaja



Izvor: Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 512–21.

Neprovoćirani napadaj je napadaj koji se javlja u nedostatku precipitirajućih čimbenika. Oni uključuju događaje koji se zbivaju u nedostatku prepoznatih etioloških ili rizičnih čimbenika (idiopatski i kriptogeni napadaji), u bolesnika s prethodnim stabilnim (neprogresirajućim) inzultima SŽS-a (udaljeni simptomatski napadaji) ili u onih s progresivnim abnormalnostima SŽS-a, poput tumora mozga ili degenerativnih stanja (progresivni simptomatski napadaji). *Status epilepticus (SE)* je epileptički napadaj koji je dovoljno dugotrajan ili se ponavlja u dovoljno kratkim intervalima da proizvede dugotrajno epileptično stanje. SE može imati dugoročne posljedice uključujući ozljedu ili smrt neurona i promjenu neuronskih mreža, ovisno o vrsti i trajanju napadaja (2).

Vrste epilepsije dijele se u četiri kategorije: žarišne, generalizirane, kombinirane generalizirane i žarišne te nepoznate. Nova kategorija kombinirane generalizirane i žarišne epilepsije koristi se za one koji imaju oba tipa napadaja. Uobičajeni primjeri su Dravet ili Lennox-Gastautov sindrom. Identificiranjem sindroma epilepsije postiže se najveća razina preciznosti. Ova dijagnoza proizlazi iz skupa kliničkih značajki uključujući dob početka, vrste napadaja, komorbiditet, EEG i slikovne značajke. Obrazovna web stranica Međunarodne lige protiv epilepsije pruža smjernice za dijagnostičku obradu (7). *Refleksna epilepsija* je rijetki epileptički sindrom s napadajima izazvanim specifičnim čimbenicima (bilo vizualnom, slušnom, somato-senzitivnom ili somato-motoričkom stimulacijom, ili višom kortikalnom funkcionalnom stimulacijom) (9).

Iznenadna neočekivana smrt od epilepsije (Sudden Unexpected Death in Epilepsy – SUDEP) je iznenadna, neočekivana, očevidna osvjedočena i atraumatska smrt kod pacijenata s epilepsijom, s ili bez dokaza za napadaj i isključujući dokumentirani SE, u kojoj obdukcija ne otkriva toksikološke ili anatomske uzroke smrti. U većini slučajeva, SUDEP je potaknut napadajem, a kardiorespiratorne promjene izazvane napadajem vjerojatna su hipoteza.

4.3. Dijagnosticiranje

U većini slučajeva, bolest se može dijagnosticirati pažljivom anamnezom ili promatranjem napadaja. Iako se etiološki uzročnik može identificirati, još uvijek u otprilike polovici slučajeva uzrok je nepoznat. Varijabilna genetska predispozicija za manifestne napadaje i različita distribucija nekih okolišnih čimbenika rizika mogu objasniti heterogenost učestalosti, tijeka i posljedica bolesti u svijetu. Uz ponovnu pojavu napadaja, temeljni uzrok i štetni učinci liječenja imaju neurološke, kognitivne, psihološke i socijalne posljedice koje značajno utječu na kvalitetu života oboljelih pojedinaca i čine bolest složenom nozografskom cjelinom. (2).

4.4. Epidemiologija i prognoza

Fizičke, psihološke i socijalne posljedice epilepsije predstavljaju značajan teret za ljude koji žive s tim stanjem i njihove obitelji. Diljem svijeta osobe s epilepsijom i njihove obitelji pate od stigme i diskriminacije, često se suočavaju s ozbiljnim poteškoćama u obrazovanju, zapošljavanju, braku i reprodukciji.

4.4.1. Incidencija i prevalencija epilepsije

Približno 80% ljudi s epilepsijom nalazi se u zemljama sa srednjim i niskim prihodima, te većina njih nema pristup liječenju. Preko 75% osoba s aktivnom epilepsijom se ne liječi, a uglavnom su koncentrirani u zemljama s niskim i srednjim prihodima, što predstavlja velik nedostatak već u samom početku tretiranja bolesti. Učestalost epilepsije u zemljama s visokim prihodom dosljedna je u različitim regijama s incidencijom oko 50 (raspon 40-70) na 100 000 godišnje. Učestalost i prevalencija epilepsije viša je kod muškaraca nego kod žena. Razlika se može objasniti različitom prevalencijom najčešćih čimbenika rizika i prikrivanjem stanja u žena iz sociokulturnih razloga u određenim regijama. Bimodalno je raspoređen s dva maksimuma: u dojenčadi mlađe od 1 godine i kod osoba od 50 godina starosti pa nadalje. U starijih osoba (>50 godina) incidencija raste s dobi, a najveća je kod onih starijih od 70 godina. Iz nepoznatih razloga, incidencija je manja u zemljama s visokim prihodom nego u zemljama s niskim prihodom i obično iznad 80-100 na 100 000 ljudi godišnje. Međutim, nekvalitetan sustav pružanja zdravstvenih usluga, loša higijena, loši osnovni sanitarni uvjeti i veći rizik od infekcija i traumatskih ozljeda mozga mogu pridonijeti razvitku bolesti (2, 7). Prevalencija aktivne epilepsije je 5-8 na 1000 stanovnika u zemljama s visokim dohotkom i 10 na 1000 stanovnika u zemljama s niskim dohotkom, gdje su čak i više stope zabilježene u ruralnim područjima (8).

Epilepsija bi trebala biti globalni zdravstveni prioritet, posebice jer su dostupni isplativi tretmani koji mogu značajno smanjiti morbiditet, invaliditet i smrtnost. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) je 1997. godine u suradnji s Međunarodnom ligom protiv epilepsije i Međunarodnim uredom za epilepsiju pokrenula Globalnu kampanju protiv epilepsije, koja je rezultirala Svjetskom zdravstvenom skupštinom 2015., pozvavši sve države da se pozabave specifičnim potrebama osoba s epilepsijom (7).

Očekuje se da će se broj osoba s epilepsijom dodatno povećati zbog sve duljeg životnog vijeka diljem svijeta i sve većeg udjela ljudi koji prežive inzulte koji često dovode do epilepsije, kao što su traume rođenja, traumatske ozljede mozga (TBI), infekcije mozga i moždani udar (10).

4.5. Prevencija epilepsije

Visok globalni teret epilepsije zahtijeva prevenciju bolesti gdje god je to moguće. Kao glavni promjenjivi čimbenici rizika za nastanak epilepsije navode se perinatalni čimbenici rizika, infekcije središnjeg živčanog sustava (CNS), TBI i moždani udar, koji zajedno čine oko 25% slučajeva epilepsije. Perinatalni rizični čimbenici povezani s epilepsijom uključuju gestacijsku dob pri porodu, porođajnu težinu (PT), zdravstveno stanje majke kao što je stanje uhranjenosti, preeklampsija, prisutnost i vještina roditelja, način poroda, perinatalna infekcija (primjerice virus humane imunodeficiencije – HIV), i druge štetne događaje i stanja.

Primarna prevencija ovih uzroka ima značajan utjecaj na razvoj epilepsija i zahtijeva poboljšanje zdravstvene zaštite majki i opstetričkih usluga, kontrolu zaraznih bolesti, prevenciju ozljeda te kardiovaskularno i cerebrovaskularno zdravlje uz smanjenje glavnih čimbenika rizika od nezaraznih bolesti. Razumijevanje razvoja epilepsije nakon inzulta mozga ili parazitske infekcije, ključno je za razvoj sekundarnih preventivnih strategija (10).

4.6. Komorbiditeti u djece i adolescenata s epilepsijom

Zbog značaja porođajnih ozljeda kao uzroka dječje epilepsije, čak 70% djece s epilepsijom ima komorbiditet (ovisno o referentnoj populaciji) (11). Komorbiditeti u djece s epilepsijom mogu se kategorizirati kao neurološki/kognitivni, psihološki/bihevioralni i fizički. Neurološki komorbiditeti u djece s epilepsijom su različiti, uključujući intelektualne nedostatke, jezične nedostatke, migrenu i probleme sa spavanjem. Intelektualni invaliditet (cjelokupni kvocijent inteligencije <70 i nedostaci u adaptivnom ponašanju) je najčešći komorbiditet u djece s epilepsijom (30-40%). Kognitivni deficiti povezani s epilepsijom koja se javlja u djetinjstvu mogu ostati tijekom odrasle dobi. Djeca s epilepsijom također mogu imati znatno niže jezične rezultate u poznavanju riječi, tečnosti kategorija i odgovoru na naredbe sve veće duljine i složenosti, osobito kod onih s ranijom dobi epilepsije. Pojavnost poremećaja govora može biti čak 27,5% kod djece s epilepsijom. Veća je prevalencija migrene u djece s epilepsijom (14,7%) nego u općoj populaciji (2,7-11%). Djeca s epilepsijom imaju znatno više problema sa spavanjem. To uključuje parasomnije, interakciju roditelj/dijete tijekom noći, fragmentaciju sna, dnevnu pospanost i poteškoće s odlaskom na spavanje (12).

Najčešći psihijatrijski poremećaji/poremećaji ponašanja među djecom koja imaju epilepsiju uključuju poremećaj autističnog spektra (ASD), poremećaj pažnje i hiperaktivnost (ADHD), depresivne i anksiozne poremećaje. Iako rijetko, kod djece koja boluju od epilepsije mogu se

pojaviti psihoze, poremećaji oporbenog prkosa i tikovi. Djeca s ASD-om imaju povećanu prevalenciju napadaja, koja se procjenjuje na 20-25% ukupnog spektra. Procjenjuje se da je prevalencija ADHD-a između 12% i 39% u djece s epilepsijom i mnogo je viša od 3-7% u općoj populaciji djece. Poremećaji raspoloženja (depresija i anksioznost) prijavljeni su u 12-26% djece s epilepsijom. Emocionalni poremećaji mogu se naći u oko 16% djece s epilepsijom u usporedbi s 4,2% u općoj populaciji (12).

Djeca s epilepsijom mogu doživjeti tjelesna komorbidna stanja koja su posljedica stanja ili štetnih učinaka liječenja. Većina dobro poznatih nuspojava lijekova protiv napadaja uočljiva je i vjerojatno se poništava nakon prestanka uzimanja lijekova. To uključuje alergijsku reakciju, trombocitopeniju, neravnotežu elektrolita, bubrežno ili jetreno oštećenje i neurobiheviornalne nuspojave, kao što su koncentracija, poremećaj raspoloženja i somnolencija (pospanost). Neki tjelesni komorbiditeti povezani s lijekovima protiv napadaja, uključujući poremećaje hormonalne ravnoteže, potencijalno mogu imati dugoročni učinak na tjelesno zdravlje i kvalitetu života djece s epilepsijom (12).

5. PRISTUP ANTIEPILEPTIČKIM LIJEKOVIMA

Pristup učinkovitom liječenju protiv napadaja ostaje nedostižan za veliku većinu ljudi s epilepsijom. Procjene nedostataka u liječenju u zemljama s niskim dohotkom iznose više od 75%, a obično su veće u ruralnim naspram urbanih područja. Identificirani su brojni pokretači globalnog jaza u liječenju, uključujući neadekvatan pristup obučanim stručnjacima, dijagnostici, prijevozu i zdravstvenim ustanovama; sociokulturni čimbenici uključujući stigmatizaciju, svijest i prihvatljivost liječenja; kao i slaba dostupnost i nedostupnost lijekova (13).

Osobe s epilepsijom zahtijevaju redovito liječenje dugi niz godina, ponekad i cijeli život. Naglo ukidanje lijekova protiv napadaja može imati posljedice opasne po život, uključujući epileptični status. Stoga je bitno osigurati da se pristup tim lijekovima održava tijekom vremena kako bi se omogućilo neprekinuto liječenje (10).

5.1. Antiepileptici

Glavni dio terapije epilepsije čine antiepileptički lijekovi. Do 1993. izbor AED-a bio je ograničen na sedam ili osam glavnih agenasa. Međutim, od tada je odobreno i stavljeno na tržište 16 novih AED-a. S tako velikim izborom AED-a potrebno je mnogo smjernica u odabiru AED-a za početnu terapiju, kasniju zamjensku monoterapiju ili dodatnu terapiju. Razmatranja

pri izboru AED-a moraju uključivati spektar učinkovitosti AED-a, njegova farmakokinetička svojstva, njegovu sigurnost i profil podnošljivosti te njegovu učinkovitost protiv komorbiditeta, što je relevantno za specifične okolnosti pacijenta (14). Lijekovi protiv napadaja koji su trenutno uključeni u WHO Model popis osnovnih lijekova navedeni su u Tablici 1.

Tablica 1. Lijekovi protiv napadaja uključeni u WHO Model popis osnovnih lijekova

Lijek	Formulacija lijekova
Karbamazepin	Oralna tekućina: 100 mg/5 mL. Tableta (za žvakanje): 100 mg; 200 mg. Tableta (s urezom): 100 mg; 200 mg.
Diazepam	Gel ili rektalna otopina: 5 mg/mL u 0,5 mL; 2- mL; epruvete od 4 mL.
Lamotrigin*	Tableta: 25 mg; 50 mg; 100 mg; 200 mg. Tableta (za žvakanje, raspadljiva): 2 mg; 5 mg; 25 mg; 50 mg; 100 mg; 200 mg. <i>*Kao pomoćna terapija za parcijalne ili generalizirane napadaje otporne na liječenje.</i>
Lorazepam*	Parenteralna formulacija: 2 mg/mL u 1-mL ampuli; 4 mg/mL u 1-mL ampula. <i>*Slična klinička učinkovitost unutar svoje farmakološke klase.</i>
Magnezijev sulfat*	Injeksija: 0,5 g/ mL u ampuli od 2 mL (ekvivalentno 1 g u 2 mL; 50 % težine/volumen); 0,5 g/mL u ampuli od 10 ml (ekvivalentno 5 g u 10 ml; 50% težina/volumen). <i>*Za upotrebu kod eklampsije i teške preeklampsije, a ne za druge konvulzivne poremećaje.</i>
Midazolam	Otopina za oromukoznu primjenu: 5 mg/mL; 10 mg/ml. Ampula*: 1 mg/mL; 10 mg/mL. <i>*Za bukalnu primjenu kada otopina za oromukoznu primjenu nije dostupna.</i>
Fenobarbital	Injeksija: 200 mg/mL (natrij). Oralna tekućina: 15 mg/5 mL. Tablete: 15 mg do 100 mg.
Fenitoin	Injeksija: 50 mg/mL u bočici od 5 ml (natrijeva sol). Oralna tekućina: 25 mg do 30 mg/5mL.* Čvrsti oralni oblik doziranja: 25 mg; 50 mg; 100 mg (natrijeva sol). Tableta (za žvakanje): 50 mg. <i>*Prisutnost jačine od 25 mg/5 mL i 30 mg/5 mL na istom tržištu izazvala bi zabunu pri propisivanju i izdavanju i treba je izbjevati.</i>
Valproična kiselina (natrij valproat)	Oralna tekućina: 200 mg/5 mL. Tableta (može se drobiti): 100 mg. Tableta (enterično obložena): 200 mg; 500 mg (natrijev valproat).
Dopunski popis	
Etosuksimid	Kapsula: 250 mg. Oralna tekućina: 250 mg/5 mL
Valproična kiselina (natrijev valproat)	Injeksija: 100 mg/mL u ampuli od 4 ml; 100 mg/mL u 10-mL ampuli

Izvor: *Epilepsy: a public health imperative*. Geneva: World Health Organization; 2019: 23-28. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Američka Uprava za hranu i lijekove (FDA) od 2016. godine odobrila je tri nova AED-a: brivaracetam, kanabidiol i stiripentol, dok je andezogabin uklonjen s tržišta zbog smanjene upotrebe kao posljedice plavičaste pigmentacije kože i zabrinutosti zbog potencijalne toksičnosti za mrežnicu. Stariji antiepileptici su učinkoviti, ali imaju nedostatke u podnošljivosti i farmakokinetici. Nekoliko novijih antiepileptika prošlo je usporedna ispitivanja koja su pokazala jednaku učinkovitost i podnošljivost barem jednaku ili bolju od starijih AED-a kao prve linije terapije. Popis uključuje lamotrigin (LTG), okskarbazepin (OXC), levetiracetam (LEV), topiramet (TPM), zonisamid (ZN) i lakozamid (LCM). Utvrđeno je da je pregabalin (PGB) manje učinkovit od lamotrigina. Lakozamid, pregabalin i eslikarbazepin prošli su uspješna ispitivanja prelaska na monoterapiju. Drugi noviji antiepileptici s različitim mehanizmima djelovanja prikladni su za dodatnu terapiju. Nedavno je FDA usvojila politiku prema kojoj se učinkovitost lijeka kao dodatne terapije kod odraslih može ekstrapolirati na učinkovitost u monoterapiji (15).

Mnogi AED-ovi dostupni su za liječenje epilepsije, s određenim prednostima i nedostacima. Neki AED imaju dodatnu učinkovitost u liječenju komorbiditeta kao što su migrena ili bipolarni poremećaj. Razmatranja pri odabiru AED-a uključuju profil učinkovitosti AED-a kao i čimbenike specifične za pacijenta. Kombinacije AED-a trebale bi izbjegavati nepovoljne farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije (14, 15).

5.1.1. Interakcije između antiepileptika, te antiepileptika i drugih lijekova

Do jedne četvrtine osoba s epilepsijom uzima dva ili više antiepileptika, a zabilježeno je da se taj udio povećava na više od 75% među pacijentima otpornim na liječenje koji posjećuju tercijarne referentne centre. Osim toga, postoji velika vjerojatnost da će AED biti propisivan zajedno s drugim lijekovima u nekom trenutku života (10, 16).

Interakcije mogu biti farmakokinetičke ili farmakodinamičke prirode. Farmakokinetičke interakcije uključuju promjene u metabolizmu lijeka ili, rjeđe, u apsorpciji lijeka, distribuciji i izlučivanju putem bubrega, a povezane su s promjenom koncentracije lijeka na koji djeluje u serumu. Nasuprot tome, farmakodinamičke interakcije događaju se na mjestu djelovanja i ne uključuju promjene u serumskoj koncentraciji lijeka na koji djeluje. Farmakokinetičke interakcije lakše je objektivno dokumentirati, pa se o njima češće izvještava, ali nisu nužno važnije od farmakodinamičkih interakcija (17, 18).

Mnogi AED imaju visok potencijal da budu uzrok ili meta klinički važnih interakcija lijekova. Većina tih interakcija uključuje indukciju ili inhibiciju enzima koji metaboliziraju lijek i mogu

se predvidjeti poznavanjem relevantnih mehanizama. Općenito, interakcije između AED-a mogu se kontrolirati prilagodbom doze, potpomognute praćenjem razine lijeka u serumu i pažljivom procjenom kliničkog odgovora. Neke interakcije s ne-antiepilepticima mogu imati ozbiljne posljedice i ne mogu se uvijek riješiti prilagodbom doze. Mnogi od novijih generacija AED-a lišeni su inducirajuće i inhibirajuće aktivnosti enzima i manje su sklone izazvati klinički važne interakcije. Zbog toga njihova uporaba može biti posebno korisna kod pacijenata kojima su potrebni drugi lijekovi zbog istodobnih zdravstvenih stanja (16).

5.2. Epilepsija rezistentna na lijekove

Napadaji u oko 30 do 40% pacijenata s epilepsijom ne reagiraju na antiepileptike ili druge tretmane. Dok se mnogo govorilo o rizicima novih terapija lijekovima, nije se dovoljno pažnje posvetilo rizicima od nekontrolirane i progresivne epilepsije (19).

Međunarodna liga protiv epilepsije 2010. godine objavila je konsenzusnu definiciju epilepsije rezistentne na lijekove koja je imala za cilj poboljšati skrb za pacijente i olakšati istraživanje, a koja bi u konačnici trebala dovesti do ranijeg prepoznavanja i boljeg razgraničenja sindroma povezanih s rezistencijom na lijekove. Ukupni okvir sastoji se od dvije "hijerarhijske" razine. Razina 1 pruža opću shemu za kategorizaciju ishoda svake terapijske intervencije kao odsustvo napadaja ili neuspjeh liječenja na temelju standardnih kriterija. Kada je pacijent imao pokus s antiepileptičkim lijekom koji je neinformativan za određivanje učinkovitosti, takvo pokusno liječenje treba se smatrati neutvrđenim ishodom. To se događa, na primjer, kada je antiepileptik neadekvatno isproban prije ranog prekida u niskim dozama. Ova procjena razine 1 čini osnovu za određivanje razine 2, koja definira epilepsiju rezistentnu na lijekove kao neuspjeh odgovarajućih ispitivanja dva (ili više) toleriranih, odgovarajuće odabranih i primjereno korištenih režima antiepileptika (bez obzira da li se primjenjuju kao monoterapije ili u kombinaciji) kako bi se postigla sloboda od napadaja. Ova se definicija temelji na zapažanju da ako se potpuna kontrola napadaja ne postigne ispitivanjem dvaju odgovarajućih antiepileptika, vjerojatnost uspjeha sljedećih režima znatno je smanjena. Iako otpornost na lijekove može "popustiti" tijekom vremena (po stopi od 4% godišnje među odraslima i višoj stopi među djecom), recidiv napadaja je čest, što ukazuje na fluktuirajući tijek. Drugi dosljedni klinički prediktori rezistencije na lijekove uključuju veliki broj ili učestalost napadaja u ranoj fazi poremećaja i prisutnost poznatog, često strukturalnog uzroka epilepsije, osobito hipokampalne skleroze (19, 20).

6. EPILEPSIJA U TRUDNOĆI

Otprilike 50% populacije oboljele od epilepsije čine žene, što čini više od milijun žena u reproduktivnoj dobi. Tek je u posljednjih dvadeset godina porastao interes oko posebnih pitanja vezanih za žene s epilepsijom u želji za trudnoćom. Reproductivna funkcija može negativno djelovati na žene s epilepsijom (ŽSE) smanjenjem plodnosti, povećanjem rizika od sindroma policističnih jajnika, abnormalnim menstrualnim ciklusima i promijenjenim metabolizmom antiepileptičkih lijekova. Oko 24 000 beba godišnje rode žene s epilepsijom. Iako više od 90% ovih žena ima zdrave bebe, postoji posebna zabrinutost za ŽSE, kod kojih poremećaj može značajno utjecati na zdravlje majke i fetusa. Zdravstvena skrb često je fragmentirana s nekoliko medicinskih grupa koje pružaju zajedničku opstetričko-epileptičku skrb za ŽSE s brojnim problemima i potrebama koje treba riješiti. Za žene s epilepsijom potreban je individualizirani pristup koji provodi tim neurologa, opstetričara, liječnika primarne zdravstvene zaštite, kliničkih farmaceuta i medicinskih sestara koji poznaju različite aspekte epilepsije u trudnoći kako bi se poboljšali ishodi u trudnica s epilepsijom (1, 21).

6.1. Reproductivno zdravlje žena s epilepsijom

Problem reproductivne disfunkcije javlja se kod muškaraca jednako kao i kod žena. Kod žena s epilepsijom javljaju se problemi poput nepravilnih menstruacija, to jest poremećaj menstrualnog ciklusa, abnormalnosti hormona hipofize, anovulatornih ciklusa, poremećaja hormona hipotalamusa, hipofiznih hormona ili oboje, i policističnih jajnika, te poremećaja steroida gonada (21). Kod oba spola javljaju se poremećaji i smetnje spolne želje i uzbuđenja, što pogađa čak 40% osoba s epilepsijom. Reproductivna disfunkcija česta je kod žena s epilepsijom. Mehanizam same reproductivne disfunkcije nije u potpunosti shvaćen, ali može biti posljedica psiholoških, farmakoloških ili fizioloških čimbenika. Međutim, moždana funkcija povezana s epilepsijom u regijama SŽS koje sudjeluju u kontroli reproductivne fiziologije i ponašanja vjerojatno je donekle odgovorna za ovaj fenomen. Osim toga, AED pogoduju poremećajima reproductivnog zdravlja snižavanjem razine steroida u plazmi (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) ili povećanjem razine androgena gonada (valproat) u plazmi. U žena koje primaju valproat češća je pojava policističnih jajnika i nepravilnosti menstrualnog ciklusa, zacijelo radi povezanosti valproata s povećanjem težine i hiperinzulinemijom (1, 21).

6.2. Utjecaj trudnoće na epilepsiju

Epilepsija se ističe kao jedan od najčešćih neuroloških poremećaja tijekom trudnoće. Uzrok bilo kakvog povećanja napadaja kod trudnica s epilepsijom nije jasno shvaćen i vjerojatno je multifaktorski. Trudnoća je povezana s nizom endokrinih, fizioloških i psiholoških promjena koje, pojedinačno ili zajedno, mogu pridonijeti snižavanju praga napadaja (1). Tijekom procesa fizioloških promjena mijenja se i farmakokinetika antiepileptika, što može rezultirati nižim razinama i pogoršanjem napadaja kod ŽSE (22).

Kao drugo stanje, trudnoća nema utjecaj na kontrolu napadaja kod znatnog broja ŽSE. Prema populacijskim studijama kod 15-30% žena simptomi epilepsije se pogoršavaju tijekom trudnoće, dok je poboljšanje vidljivo kod sličnog udjela žena. To bi djelomično moglo odražavati nasumične fluktuacije (23). U prospektivnoj međunarodnoj studiji procijenjeno je da od 1736 trudnoća oko 60% žena nije imalo napadaje tijekom cijele trudnoće (24).

Istraživanje EURAP-a (Europski i međunarodni registar antiepileptika u trudnoći) iz 2013. godine nad 3806 trudnica, otkrilo je da je 66,6% ŽSE ostalo bez napadaja tijekom trajanja cijele trudnoće, dok se u drugu ruku pogoršanje kontrole napadaja dogodilo u 15,8% trudnoća u drugom i trećem tromjesečju u usporedbi s prvim (25). Mala prospektivna slučaj-kontrola studija iz 2014. godine, s odgovarajućim kontrolama ŽSE koje nisu trudne, dokazala je prethodna zapažanja i pokazala da je 72% slučajeva trudnoća ŽSE ostalo "nepromijenjeno" (sa ~80% onih bez napadaja), dok je 8% "poboljšano", odnosno 19% "pogoršano". Brojevi i izraženi postoci se nisu razlikovali značajno od kontrolnih skupina u kojima žene nisu bile trudne (26). Čini se da je prevalencija kod trudnica s epilepsijom bez napadaja viša u žena s genetskom (idiopatskom) generaliziranom epilepsijom (73,6%) nego u onih sa sindromom fokalne epilepsije (59,5%) (25). Dokazano je da su ŽSE sa žarišnim početkom napadaja imale veći rizik od napadaja tijekom trudnoće s dva vrhunca relapsa napadaja, jednim oko drugog do trećeg mjeseca i drugim oko šestog mjeseca. Međutim, dokazano je da je ukupni relaps napadaja bio najveći tijekom tri peripartalna dana. Učestalost napadaja prije trudnoće bila je dobar prediktor za recidiv napadaja tijekom trudnoće. Vjerojatnost da bi trudnice s epilepsijom ostale bez napadaja tijekom trudnoće kreće se od 84% do 92% kod ŽSE koje su bile bez napadaja najmanje 9 mjeseci do 1 godine prije trudnoće, dok su žene koje su imale napadaje u mjesecu prije trudnoće imale 15 puta veći rizik od napadaja tijekom trudnoće (27).

Studija podataka prikupljenih u Australskom registru trudnoća od 1999. Vajde i suradnika uključivala je procjenu 148 ŽSE koje ne koriste AED te na vrlo sličan način zaključila da je

glavna odrednica za rizik od pojave napadaja u trudnica koje nisu liječene antiepilepticima bilo "aktivno" (prisutnost napadaja) ili "neaktivno" stanje (bez napadaja) u godini prije trudnoće sa stopama bilo kojih napadaja 82,4% naspram 29,7% (relativni rizik [RR]: 4,00), i konvulzivnih napadaja 36,5% naspram 12,2% (RR: 3,00) (28). Učestalost napadaja mogu promijeniti mnogobrojne promjene tijekom trudnoće od fizioloških promjena koje uključuju hormonske varijacije, promjene u apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i izlučivanju lijeka (farmakokinetika AED-a) (29, 30), do psihosocijalnih prilagodbi s novim stresovima i deprivacijom sna koje mogu sniziti prag napadaja. Loše pridržavanje uzimanja AED-a zbog percepcije da su takvi lijekovi štetni za fetus zbog potencijalnih malformacija kod potomaka još je jedan od faktora koji mogu povećati učestalost i intenzitet napadaja. Vrlo veliki problem postoji kod ŽSE kojima često nedostaje znanje o epilepsiji i planiranju prije začeća, trudnoći i porodu kako bi donijele istinski informirane odluke o svojim režimima liječenja (31). Čimbenici psihološkog stresa poput tjeskobe koja rezultira nedostatkom sna smatraju se značajnim u smanjivanju praga napadaja. Iako se egzacerbacija napadaja javlja kod nekih trudnica zbog nepridržavanja ili nedostatka sna, u većina ŽSE niz fizioloških promjena koje se javljaju tijekom trudnoće odgovoran je za povećanje učestalosti napadaja. Žene tijekom trudnoće često dobivaju na težini, što parcijalno može biti izazvano povećanim zadržavanjem vode i natrija (1).

6.3. Utjecaj epilepsije na trudnoću

Razine hormona hipotalamusa i hipofize mogu biti promijenjene zbog napadaja što može dovesti do reproduktivnih endokrinih poremećaja. Regulatori reproduktivnog sustava (hormoni hipotalamusa i hipofize) u interakciji su s temporolimbickim strukturama uključenim u patogenezu epilepsije. Kod žena koje pate od unilateralne epilepsije temporalnog reznja i reproduktivnog endokrino poremećaja dokazana je povezanost lateralizacije epileptiformnih iscjedaka na desnu stranu i hipogonadotropnog hipogonadizma, dok je iscjedak na lijevoj strani bio povezan sa sindromom policističnih jajnika (PCOS) (32, 33).

Također je dokazano da su menstrualni poremećaji češći kod ŽSE nego u općoj ženskoj populaciji, u razmjeru od 1/3 ŽSE naspram 12-14% u općoj populaciji. ŽSE usto pate od PCOS-a u većem omjeru od opće populacije (10-20% odnosno 5-6%) (33).

Kod ŽSE smanjena je plodnost u usporedbi s općom ženskom populacijom, dok druge nisu pokazale nikakvu razliku (34). Pennell i suradnici 2018. godine pokazali su da nema razlike u stopama trudnoće između ŽSE i kontrolne skupine (60,7% odnosno 60,2%). Ishodi trudnoće bili su slični između skupina (81,5% imalo je živorođenu djecu); stope pobačaja također su bile

slične (14,8% u ŽSE i 18,5% u kontrolnim skupinama), kao i stope seksualne aktivnosti i ovulacije (35).

6.3.1. Učestalost napadaja tijekom trudnoće

Oprilike jedna trećina žena s epilepsijom tijekom trudnoće imaju povećanu učestalost napadaja (1). Dokazano je da je najbolji pokazatelj učestalosti napadaja tijekom trudnoće učestalost napadaja godinu dana prije trudnoće (22). Egzacerbacija napadaja u pravilu se javlja na kraju prvog i na početku drugog tromjesečja, u većini slučajeva kao rezultat raznih fizioloških promjena i nepridržavanja. U drugu ruku, neke žene imaju napadaje samo tijekom trudnoće. Promjena učestalosti napadaja tijekom trudnoće neovisna je o vrsti napadaja i njihovoj pregestacijskoj učestalosti. Napadaji se mogu iznenadno javiti u trudnoći kao rezultat idiopatske epilepsije, koja se javlja prvi put u trudnoći (gestacijska epilepsija). Isto tako, mogu se pojaviti nakon eklampsije, cerebrovaskularne bolesti, hiponatrijemije, tijekom epiduralne anestezije, sinkope s napadajima ili kao psihogeni napadaji (1).

U istraživanju Battina i suradnika 2013. godine dokazano je da 66,6% (n = 2521) žena nije imalo napadaje tijekom trudnoće. Od preostalih 33,4% (n = 1263) trudnica koje su imale napadaje, 15,2% (n = 576) imalo je generalizirane toničko-kloničke konvulzije (GTCC), a 18,2% (n = 687) imalo je nekonvulzivne napadaje. Ova studija je pokazala da je učestalost napadaja bila nepromijenjena u 70,5% (n = 2634), 12,0% (n = 448) imalo je smanjenje učestalosti napadaja, a 15,8% (n = 589) imalo je povećanje napadaja. U skupini koja je imala pojačane napade, 32% (n = 189) imalo je učestalije napadaje tijekom drugog tromjesečja, 39% (n = 229) imalo je povećanje u trećem tromjesečju, a 29% (n = 171) imalo je povećanje drugom i trećem tromjesečju. Zabilježen je 21 slučaj epileptičkog statusa, od kojih je jedan rezultirao perinatalnom smrću, a nijedan smrtnim slučaj majke. Zanimljivo je da je pogoršanje kontrole napadaja u drugom i trećem tromjesečju bilo češće kod žena koje su uzimale lamotrigin (LTG) od onih koje su bile izložene karbamazepinu (CBZ) ili valproatu/ valproičnoj kiselini (VPA) (25). Reisinger je pak istraživanjem pokazao kako su se napadaji povećali u 38,4% (n = 44) pacijentica tijekom trudnoće unatoč povećanim dozama AED-a; 44,3% (n = 51) nije imalo promjene, a 17,4% (n = 20) imalo je smanjenje napadaja u svim tromjesečjima u usporedbi s osnovnom vrijednošću prije začeća. Veću vjerojatnost pogoršanja napadaja tijekom trudnoće imale su žene s napadajima 12 mjeseci prije začeća, one s epilepsijom povezanom s lokalizacijom i ispitanice na AED politerapiji (36).

Tomson i Hiilesmaa u svom članku o terapijskim problemima koji nastaju kada pacijentica s epilepsijom na liječenju zatrudni, spominju kako unatoč niskom riziku, udio smrtnosti majki od epilepsije u Ujedinjenom Kraljevstvu veći je od očekivanog, što se može objasniti pojavom napadaja kod žena koje prestanu uzimati lijekove kada shvate da su u drugom stanju. Ta činjenica naglašava važnost učinkovitog liječenja epilepsije tijekom trudnoće (23).

O neliječenoj epilepsiji u trudnoći i fetalnim ishodima postoji vrlo malo podataka. Štoviše, potrebno je dodatno istražiti povezanost fetalnih rizika s majčinim napadajima. Teorija da epilepsija kao bolest sama po sebi može povećati rizik od velikih kongenitalnih malformacija odavno je odbačena (31). Teorija velikih kongenitalnih malformacija (VKM) definira ih kao strukturne abnormalnosti koje značajno ometaju funkciju, život i/ili zahtijevaju operaciju radi korekcije. Stope u općoj populaciji slične su onima ŽSE bez korištenja AED-a i kreću se između 1,6 i 3,2%, dok je prosječna prevalencija za ŽSE na bilo kojem AED-u otprilike dva do tri puta viša i varira između 3,1 i 9%. 6-20% dojenčadi rođene u ŽSE pogađaju ostale anomalije koje ne ometaju funkciju ali zahtijevaju intervenciju, što čini približno 2,5 puta više od stope opće populacije (29). Istraživanje provedeno 2015. godine o neliječenoj epilepsiji u trudnoći uspoređivalo je kontrolu napadaja i prevalenciju VKM nad 148 ŽSE koje ne koriste AED-e. Studija je pokazala da je kod ispitanika neliječene skupine postojala veća šansa da će imati epileptične napadaje od bilo kojeg tipa tijekom trudnoće u usporedbi s liječenom skupinom (56,1 naspram 46,9%), kao i više konvulzivnih napadaja (24,3 naspram 18,9%), što je rezultiralo da je približno polovica ispitanica započela s liječenjem do termina. Međutim, istraživanjem se pokazalo da su stope velikih fetalnih kongenitalnih malformacija bile slične kod neliječene i liječene skupine, pritom izuzevši trudnoće prethodno izložene poznatim visokorizičnim AED teratogenima (valproat [VPA] i topiramet [TPM]). Studija nije obuhvatila neonatalne ili opstetričke ishode. Istraživanje također spominje neonatalnu smrtnost od 1,3% u neliječenoj skupini i 0,8% u liječenoj skupini, ali razlika nije statistički značajna (28).

Premda druge vrste napadaja imaju neznčajne učinke, toničko-klonički napadaji povećavaju pritisak u maternici i mogu dovesti do traume ako pacijentica padne. Isto tako, mogu uzrokovati laktacidozu, koja se prenosi na fetus. Međutim, nedavna izvješća pokazuju da je broj mrtvorodenih u adekvatno liječenih žena s epilepsijom sličan onom u osnovnoj populaciji (23, 24). Trenutno ne postoji dovoljno čvrstih dokaza koji mogu potvrditi da napadaji i epilepsija tijekom trudnoće povećavaju rizik od opstetričkih komplikacija, poput preeklampsije, prijevremenog poroda ili abrupcije posteljice. Prema tome, postoji mala vjerojatnost da će

napadaji ili sama epilepsija uvelike pridonijeti povećanom riziku od urođenih nedostataka uočenih kod ŽSE.

Epilepsija se ne navodi kao indikacija za ranu indukciju poroda ili elektivni carski rez. Carski rez je potreban kod čestih toničko-kloničkih napadaja ili napadaja druge vrste koji uvelike ometaju suradnju trudnice kod poroda i sam porod. Ako se tijekom poroda pojavi generalizirani toničko-klonički napad neophodan je porođaj carskim rezom. Indikacija za carski rez također može biti i refraktorni epileptički status u trećem tromjesečju trudnoće. Navedeno čine rijetke pojave kod ŽSE uslijed poroda, dok većina ŽSE ima normalne porode (23).

Veliki utjecaj na fetus vjerojatno neće imati fokalni napadaji koji se ne razvijaju u bilateralne toničko-kloničke napadaje, iako postoji nekoliko izvješća o slučajevima koji ukazuju na kratki fetalni distress, izražen kao usporavanje fetalnog otkucaja srca za 2,5-3,5 minute, tijekom žarišnog napadaja s poremećajem svijesti (37). Generalizirani toničko-klonički napadaji, uključujući žarišne do bilateralne toničko-kloničke napadaje prema trenutnoj klasifikaciji prema Fisheru i suradnicima (38), povezani su s hipoksijom i laktacidozom koje se tijekom trudnoće prenose na fetus kroz placentu i mogu dovesti do asfiksije (39). Prema Voinescu, jedan kratki toničko – klonički napadaj može uzrokovati depresiju otkucaja srca fetusa dulje od 20 minuta, dok dulji ili ponavljajući toničko-klonički napadaji tako mogu potaknuti acidozu, uz već navedenu hipoksiju majke i fetusa, te moguće pobačaje i mrtvorodenčad. Sukladno tome, brojne vrste napadaja mogu dovesti do traume s dodatnim rizikom od infekcije, prijevremenog poroda i abruptio placente (javljaju se u 1-5% manjih i 20-50% većih tupih ozljeda) (29, 31). Padovi povezani s napadajem mogu utjecati na fetus uzrokujući tupu ozljedu maternice (37).

Vrlo je malo objavljenih radova o opstetričkim komplikacijama. Međutim, postoje radovi koji govore o riziku od prijevremenih trudova ili prijevremenog poroda, i poroda kod ŽSE koje uzimaju AED koji vjerojatno nije veći od 1,5 puta. Dok je moguće da postoji značajno povećan rizik od prijevremenih trudova i prijevremenog poroda, te poroda tijekom trudnoće za ŽSE koje konzumiraju duhanske proizvode (31). Studija Edeya i suradnika iz 2014. godine temeljena na izvješću Povjerljivih istraga o smrti majki Ujedinjenog Kraljevstva, potvrdila je prethodne procjene i izračunala stopu od 1:1000 žena s epilepsijom koja umire tijekom ili ubrzo nakon trudnoće. 9/14 ili 64% smrtnih slučajeva majki bile su ŽSE na lamotriginu (40, 41).

Istraživanje Chena i suradnika iz Tajvana temeljeno na nacionalnom registru, otkrilo je povezanost među pojavom svih vrsta napadaja tijekom trudnoće i male veličine fetusa za gestacijsku dob. Istraživanje je pokazalo da su napadaji tijekom trudnoće vjerojatnije bili

povezani s prijevremenim porođajem i manjom porođajnom težinom (MPT). U navedenoj studiji govori se o pojavi napadaja kod žena koje su bile hospitalizirane ili liječene na hitnom odjelu zbog epilepsije tijekom trudnoće, ali nije prikazana razlika između različitih vrsta napadaja (42). U drugoj manjoj retrospektivnoj studiji iz Norveške nisu pronađene razlike u opstetričkim komplikacijama između žena s napadajima tijekom posljednjih pet godina, na temelju medicinske dokumentacije (vrsta napadaja nije navedena), i onih bez njih (43). Međutim, razlike u metodologiji otežavaju usporedbu rezultata ova dva istraživanja. Rizike za majku također predstavljaju epilepsija i nekontrolirani napadaji. Za ŽSE evidentiran je do 10 puta veći rizik od smrtnosti majki (40) ili smrtnosti tijekom poroda u bolnici (44). Prilikom analize uzroka smrti dokazano je da je većina bila povezana s napadajima ili iznenadnom neočekivanom smrću zbog epilepsije (40). Dakle, generalizirani toničko-klonički napadaji povezani su s rizicima za fetus kao i za trudnicu. Ostali napadaji su vjerojatno manje štetni, ali mogu biti povezani s ozljedom, intrauterinim zastojem u rastu i prijevremenim porodom (37).

Rizik od napadaja tijekom trudnoće i posljedice koje oni mogu imati na fetus u razvoju kao i na majku temeljni su razlozi za korištenje AED-a, što ne bi trebalo biti drugačije za ŽSE u reproduktivnoj dobi jer mogu zatrudnjeti (45).

Za žene s epilepsijom koje nemaju napadaje, trudnoća je vrijeme kada treba održavati potpunu kontrolu napadaja, ako je ikako moguće, uz racionalizaciju i smanjenje izloženosti antiepileptičkim lijekovima. Tamo gdje trudnice i dalje imaju napadaje, cilj smanjenja potencijalno štetne izloženosti AED-u mora biti uravnotežen s potrebom smanjenja učestalosti i težine napadaja (46).

7. UTJECAJ STARIH I NOVIH ANTIEPILEPTIKA NA ZDRAVLJE FETUSA

Velika većina pacijenata koji pate od napadaja zahtijevaju svakodnevnu AED terapiju, što je u većini slučajeva doživotno liječenje. Ovo također vrijedi za žene s epilepsijom tijekom njihovih reproduktivnih godina. Liječenje ŽSE u godinama potencijalne reproduktivne dobi dobilo je sve veći fokus tijekom posljednjeg desetljeća (47). Propisivanje antiepileptičkih lijekova (AED) trudnicama s epilepsijom zahtijeva praćenje i održavanje ravnoteže između ograničavanja napadaja i smanjenja izloženosti fetusa potencijalnim teratogenim učincima. AED se također često koristi za psihijatrijske poremećaje, poremećaje boli i migrene (48).

Desetljećima je poznato da je prenatalna izloženost AED-u povezana s povećanim rizikom za manje i veće urođene mane. U različitim studijama, prevalencija VKM u potomaka žena koje

su uzimale AED kretala se od 4-10%, što odgovara dva do četiri puta povećanju u odnosu na očekivane stope u općoj populaciji. Sve je više dokaza o različitim učincima različitih AED-a na fetus, kako u pogledu učestalosti tako i u pogledu obrasca malformacija. Širom svijeta, velike multicentrične opservacijske studije prikupljaju podatke već dugi niz godina. Najveći broj trudnoća upisan je u EURAP, u kojem se potomstvo prati do navršene 1. godine života (49).

7.1. Prva generacija antiepileptika

Posljednjih dvadeset godina istraživanja provedena nad AED korištenim kod ŽSE u trudnoći bila su fokusirana na probleme koje izazivaju prve generacije lijekova. Valproat kao jedan od prvih AED pokazao je osobit teratogeni potencijal. (50). Nedavna analiza obrazaca propisivanja AED-a u ŽSE koje su u svojoj reproduktivnoj dobi te su izrazile želju za trudnoćom, pokazala je trend preferiranja upotrebe druge generacije AED-a u plodnih žena: lamotrigin, gabapentin (GBP) i topiramata su češće korišteni kod žena, dok su karbamazepin, VPA, fenitoin (PHT) i okskarbazepin (OXC) korišteni u većoj mjeri kod muškaraca nego kod žena s epilepsijom (51, 52).

7.1.1. Karbamazepin (*Carbatrol, Epitol, Equetro, Tegretol*)

Među različitim studijama o velikim kongenitalnim malformacijama, jedna od najvažnijih je studija koju su proveli Holmes i suradnici, u kojem su zamijetili mikrocefaliju i zastoj u rastu u 58 dojenčadi izložene monoterapiji karbamazepinom među 386 žena koje su uzimale jedan ili više antikonvulziva tijekom trudnoće (53).

Karbamazepin je relativno stariji AED i izvrstan je izbor za ŽSE u reproduktivnoj dobi s obzirom na njegovu nisku cijenu i široku međunarodnu dostupnost. Utvrđeno je da je stopa VKM-a kod djece rođene od žena na CBZ-u upisanih u NAAPR (North American AED Pregnancy Registry) 3%, s relativnim rizikom od 1,5 u usporedbi s LTG, i 2,7 u usporedbi sa skupinom koja nije bila izložena. Veiby i suradnici prijavili su sličnu stopu VKM za CBZ od sveukupno 2,9%, ali niži RR od 1,06, što se ne može razlikovati od neizložene zdrave referentne skupine, na temelju podataka Norveškog medicinskog registra rođenih (54).

Procjena neonatalnih ishoda u kohorti NEAD (*Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs*) pokazala je blagi povećani rizik od male porođajne težine za gestacijsku dob (12,9), ali se težina korigirala do 3. godine života. Slično, CBZ je također bio povezan s višim stopama mikrocefalije pri rođenju (19%) i 12 mjeseci starosti (24%), ali se stopa mikrocefalije gotovo normalizirala na 4% do 36 mjeseca. Studija nije bila namijenjena odvajanju skupine djece

izložene CBZ-u na temelju doziranja lijeka. Druga je studija otkrila da su djeca ŽSE na monoterapiji CBZ-om imali 1,92 povećan rizik od perinatalne smrtnosti, blago povećanje stope prijevremenog poroda i niske porođajne težine, iako nije došlo do povećanja stope za MPT gestacijske dobi. Potomci u punom terminu imali su više od dvostruko veći rizik od potrebe za liječenjem dišnog sustava u usporedbi s onima koji nisu bili izloženi (55).

Neurorazvojni profil za CBZ povoljan je u nekoliko studija. Izvještaji iz studije NEAD ukazali su na moguće oštećenje verbalnih sposobnosti ovisno o dozi u dobi od 3 godine, ali istraživači nisu mogli ponoviti ovo otkriće testiranjem u dobi od 6 godina (56). Detaljne meta-analize u Cochrane pregledu također nisu otkrile značajnu razliku u razvojnim stopama i kvocijentima inteligencije za djecu izloženu CBZ-u u usporedbi s neizloženom djecom ili djecom koja su bila izložena LTG-u (57). Također, nekoliko je studija istraživalo odnos između doze CBZ-a i kognitivnog ishoda djeteta i većina studija nije uspjela pokazati značajnu povezanost između povećanja doza i smanjene globalne kognitivne sposobnosti djeteta (58). Postoji samo jedna objavljena studija iz Velike Britanije koja pokazuje povezanost povećan učestalosti IQ <85 i slabije verbalne sposobnosti (41). U dvije studije nije pronađen značajan porast poremećaja iz autističnog spektra za djecu koja su in utero bila izložena CBZ-u (58,59).

S indikacijom napadaja s žarišnim početkom, čini se da CBZ pruža dobru kontrolu napadaja kod 67,3% trudnica ŽSE na CBZ-u bez napadaja prema najnovijim podacima EURAP-a. Studija izvješćuje o jednom od najvećih rizika od napadaja tijekom poroda za ŽSE na CBZ-u, slično onom za ŽSE na LTG (2,6%) (25). Izvješće Australskog registra o trudnoći otkriva malo veći postotak ŽSE na monoterapiji CBZ-om koje imaju bilo koju vrstu napadaja (37,8%) i generalizirane toničko-kloničke konvulzije (18,5%) tijekom trudnoće (60).

7.1.2. Fenitoin (Di-Phen, Dilantin, Phenytek)

Fenitoin je AED prve generacije širokog spektra, ali rijetko sredstvo izbora u trudnica. Podaci o njegovoj uporabi u trudnoći stoga su ograničeni i većina studija ima manji broj ispitanika za PHT u usporedbi s drugim AED-ima. PHT je povezan s fetalnim hidantoinskim sindromom; in utero izloženost ovom lijeku može rezultirati karakterističnim dismorfnim sindromom u novorođenčeta, uključujući nisko postavljenu kosu, kratki vrat s pterygium colli, mali nos, duboki nosni hrbat, epikantus, hipertelorizam, velika usta, malformirane uši, hipoplastične distalne falange prste na rukama i nogama, i palčeve poput prstiju. Ove dismorfne značajke često su povezane s retardacijom rasta i odgođenim psihomotornim razvojem. Kao i kod drugih antiepileptika, rizik od oralnih rascjepa i srčanih malformacija je pet puta veći među dojenčadi

izloženoj hidantoinu, ali uloge epilepsije i antiepileptika u etiologiji ovih malformacija nisu jasno utvrđene (31,61). Prikazi slučajeva također ukazuju na povećani rizik od pojave benignih ili malignih tumora, poput neuroblastoma ili drugih neonatalnih tumora (ependimom, ektodermalni tumori, Wilmsov tumor) (52).

U usporedbi s drugim AED-ima prve generacije, posebno VPA, PHT ima povoljan profil velikih urođenih malformacija (VUM). Studija NAAPR izvijestila je o stopi VUM od 2,9%, koja se ne razlikuje značajno od karbamazepina (CBZ) s RR od 1,5 u usporedbi s LTG. Drugi registri izvijestili su o stopi VUM-a u rasponu od 2,4 do 7% (60). Što se tiče pojedinih VUM-a, čini se da dosadašnji podaci ukazuju na veći rizik od srčanih i urogenitalnih malformacija, oralnih rascjepa, ali ne i defekata neuralne cijevi (62). Neonatalni ishodi za PHT bili su povoljni u kohorti studije NEAD, bez povećanja MPT i stope mikrocefalije niže od one za druge proučavane AED (8% pri rođenju) koja se normalizirala za 2 godine, profil usporediv s onim za LTG (63).

Ista studija NEAD pokazuje da je IQ u dobi od 6 godina bio sličan kod djece izložene PHT-u, CBZ-u i LTG-u. Štoviše, stopa desnorukosti bila je normalna i nije bilo razlike između verbalnih i neverbalnih sposobnosti (56).

7.1.3. Fenobarbital (Solfoton)

Fenobarbital (PB) je jedan od najstarijih AED-a prve generacije, zbog značajnih nuspojava rijetko se koristi kao prvi izbor u liječenju epilepsije kod odraslih, ali se još uvijek intenzivno koristi u drugim dijelovima svijeta, posebno za generaliziranu epilepsiju, zbog niske cijene i učinkovitosti (31).

NAAPR i EURAP studije pokazuju visoku stopu VKM od 6-7% koja ovisi o dozi, pri čemu doze >150 mg/dan rezultiraju značajno povećanim rizikom u usporedbi s dozama od 150 mg. Međutim, u usporedbi s LTG <300 mg/dnevno, čak niže doze PB <150 mg/dan povezane su sa značajno povećanim rizikom VKM od 2,5 puta (50). Rizik od malformacija fetusa u žena izloženih fenobarbitalu tijekom trudnoće veći je nego u općoj populaciji. Djeca izložena PB-u tijekom fetalnog života imaju povećani rizik od srčanih, orofacijalnih ili urogenitalnih defekata pri rođenju (62). Nalazi iz Sjevernoameričkog registra trudnoća s AED-om otkrili su 5,5% učestalost velikih malformacija (srčane mane i oralne rascjepe) među 199 trudnoća povezanih s uporabom PB (64). Ovi su podaci u skladu s opservacijskom studijom EURAP (2011.), koja pokazuje da je stopa VKM-a u novorođenčadi izložena PB-u tijekom trudnoće 5,4% (za doze <150 mg dnevno) (50). Sigurno je da se fetalna toksičnost PB-a pojačava kada se primjenjuje

u kombinaciji s drugim AED-ima. Istraživanje Tice i suradnika procijenilo je teratogenost PB-a i CBZ-a pri istodobnoj primjeni kod trudnica; ovo izvješće naglašava mogućnost da PB/CBZ terapija tijekom fetalne organogeneze može inducirati sirenomeliju, sinergističkim teratogenim učinkom i podržava preporuku korištenja samo jednog lijeka u trudnica s epilepsijom. Malo je podataka o neonatalnim ili neurorazvojnim ishodima, ali dokazano je da izloženost PB-u tijekom ranog razvoja može imati dugoročne štetne učinke na kognitivne performanse, posebno na rezultate verbalne inteligencije, što dovodi do preporuke da PB treba izbjegavati tijekom trudnoće, ako je moguće, kako bi se smanjio rizik od loših kognitivnih ishoda (65). Ne postoji izvješće o poremećajima iz autističnog spektra za djecu s in utero izloženošću PB (57). Podaci iz NAAPR-a sugeriraju da <20% ŽSE na PB ima napadaje tijekom trudnoće, a EURAP daje brojke od ~30%, što PB čini učinkovitim AED. S obzirom na njegovu trenutačnu ograničenu upotrebu, nema dostupnih novijih studija za procjenu njegove učinkovitosti u usporedbi s novijim AED-ima (25, 66, 64).

7.1.4. Valproična kiselina (Depakene, Depakote, Epilim, Stavzor)

Valproična kiselina ili Valproat je AED širokog spektra, često se propisuje za epilepsiju, kao i za bipolarni poremećaj i migrensku glavobolju. Razne istraživačke studije u različitim dijelovima svijeta dosljedno su pružale podatke koji potvrđuju povezanost s povećanom stopom VKM-a i lošijim razvojnim ishodima u usporedbi s drugim AED-ima. S obzirom da je VPA učinkovit tretman i jedan od najučinkovitijih kod generaliziranih i neklasificiranih ili mješovitih tipove napadaja, još uvijek se ponekad propisuje ženama s epilepsijom u reproduktivnoj dobi. Preporuke su da se propisuje tek nakon što su druga AED ispitivanja bila neuspješna za epilepsiju i bipolarni poremećaj, a sada je Kategorija X za liječenje migrenskih glavobolja tijekom trudnoće (66,67).

Stope VKM-a za trudnoće izložene VPA-u najviše su među svim AED-ima za sve studije. Stope VKM bile su 9-10% u studijama NAAPR i EURAP i, u usporedbi s LTG, RR je bio 5,1% (50, 64). Dokazano je da je VPA najteratogeniji AED, s nezanemarljivim, nekoliko puta povećanim rizikom za VKM u usporedbi s neizloženim kontrolnim skupinama i LTG-om, ali i s CBZ-om – sa solidnim prethodnim podacima koji to potvrđuju (68). VPA je dosljedno povezan s većim rizikom od defekata neuralne cijevi, hipospadije, srčanih defekata i oralnih rascjepa. U usporedbi s izostankom izlaganja AED-u tijekom prvog tromjesečja, monoterapija VPA bila je povezana sa značajno povećanim rizikom za spinu bifidu, defekt atrijsalnog septuma, rascjepa nepca, hipospadiju, polidaktiliju, i kraniosinostozu, u analizi temeljenoj na podacima

EUROCAT-a (Registar kongenitalnih anomalija) (69). Izvješće UK/Irske sugerira da je porast defekata neuralne cijevi, rascjepa lica, genitourinarnih i skeletnih malformacija značajno povećan kod VPA u usporedbi s CBZ-om ili LTG-om, ali nije pronađena značajna razlika za srčane malformacije između CBZ i VPA (70).

Neonatalni ishodi također su nepovoljni za VPA s visokom stopom malformacija (14,5%) i mikrocefaliju (11%) (manje od CBZ, ali više od LTG i PHT) u studiji NEAD; te su se stope normalizirale do 3. godine života (63). Slično tome, podaci iz Danskog medicinskog registra rođenih pokazuju određeno povećanje stope MPT za gestacijsku dob do 15,3% (71). Osim toga, studija NEAD otkriva češće smanjene APGAR rezultate u VPA i PHT skupinama nakon 1 minute, ali su rezultati bili gotovo normalni u svim skupinama nakon 5 minuta. Međutim, finski registar je utvrdio da su djeca in utero izložena VPA-u imale više od dvostruko veći rizik od niskih 5-minutnih APGAR rezultata, respiratornih tretmana i prijema u jedinicu za neonatalnu skrb u usporedbi s neizloženom kontrolnom skupinom (55).

Žene čija je posljednja trudnoća rezultirala malformacijom fetusa imaju značajno povećan rizik od daljnjih malformacija fetusa ako ponovno zatrudne dok uzimaju iste AED-e, osobito VPA. Ovo sugerira da čimbenici majke, možda genomski, predisponiraju barem malformacije povezane s VPA. Ovo znanje, zajedno s informacijama o ishodu bilo koje prethodne trudnoće, trebalo bi pomoći u savjetovanju žena s epilepsijom liječenom AED-om koje planiraju daljnju trudnoću. Izloženost majke VPA u prvom tromjesečju povećava rizik od VKM-a, neovisno o bilo kakvom doprinosu samog sindroma epilepsije (72). Studija iz Ujedinjenog Kraljevstva potvrđuje prethodna otkrića o nižem kvocijentu inteligencije kod djece izložene VPA, kao i utjecaj doze (41).

Ako je moguće, VPA treba izbjegavati u prvom tromjesečju zbog većih rizika; međutim, pregledni rad Mole i suradnika ilustrira terapijske prednosti VPA i naglašava da se neselektivno izbjegavanje VPA treba prepoznati kao pogrešno tumačenje trenutnih smjernica za epilepsiju jer može naštetiti mladim ljudima (73).

7.2. Teratogenost modernih antiepileptika

Očekuje se da će se novi AED-i bolje podnositi i da će utjecati na kognitivne funkcije u manjoj mjeri od starih AED-a. Iako se većina prethodnih studija bavila navodnim prednostima novijih u odnosu na starije AED-e, nakon njihove primjene primijećeni su neki ozbiljni štetni učinci na središnji živčani sustav. Slično tome, sedativni učinci i poremećaji koordinacije starih AED-a predstavljaju najčešće prijavljene štetne učinke novih AED-a povezanih sa SŽS, iako su

sedativni učinci češći i ozbiljniji kod starih AED-a: fenobarbitala i primidona. Međutim, problemi s koordinacijom dokumentirani su u svim AED-ima treće generacije (gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, pregabalin, retigabin, tiagabin, topiramet, zonisamid) (74,75).

7.2.1. Lamotrigin (Lamictal)

Lamotrigin je jedan od preferiranih tretmana za ŽSE tijekom njihovih reproduktivnih godina. LTG je najbolje proučen AED druge generacije. Ubrzo nakon uvođenja, ovaj lijek se snažno reklamirao kao alternativa VPA kod žena u reproduktivnoj dobi. To je AED širokog spektra i intenzivno se koristi za liječenje bipolarnog poremećaja. To je jedini noviji AED s uvjerljivim podacima s velikim brojem upisanih ŽSE na LTG u registrima za trudnoću, kao i njegovo uključivanje u studiju NEAD, najveće prospektivno istraživanje kognitivnih ishoda nakon izlaganja fetusa za nekoliko AED monoterapija (CBZ, LTG, PHT i VPA) (31).

Analiza NAAPR-a koju su proveli Hernandez-Diaz i suradnici u 2012. godini, otkrio je da je LTG već bio najčešće prijavljen AED u Registru, sa stopom VKM od 2,0% i RR 1,8 u usporedbi s neizloženom referentnom skupinom (64), što ga čini jednim od najsigurnijih među uobičajeno propisivanim AED-ovima u tom trenutku. Studija koja je koristila Australijski registar trudnoća, s manjim brojem trudnoća izloženih LTG-u, daje višu stopu VKM od 4,6%, ali sličan RR 1,4 u usporedbi s neizloženim trudnoćama (60). Norveški medicinski registar rođenih zabilježio je sličan broj od 3,4% s RR 1,26 (54). Studijska skupina EURAP-a izvijestila je o korisnom opažanju, pokazujući da čak i za LTG postoji povećani rizik s povećanom dozom u vrijeme začeća, a rizik teratogeneze udvostručuje se s dozama >300 mg/dan (50). Ažurirana opažanja iz Registra trudnoća Ujedinjenog Kraljevstva/Irske pokazuju sličan trend ovisan o dozi, ali s manjom razlikom od 1,3% povećanja stope VKM za doze >400 mg/dan naspram <200 mg/dan i nije statistički značajno (70). Među VKM opaženim u fetusa izloženih LTG-u, više je slučajeva srčanih kongenitalnih malformacija i hipospadije, a manje defekata neuralne cijevi i rascjepa nepca i usne (62). Starije studije koje su izvještavale o visokoj učestalosti oralnog rascjepa nisu potvrđene novijim podacima, pažljivo filtriranim za monoterapiju, što sugerira da ti rezultati vjerojatno odražavaju kontaminaciju podacima o politerapiji (31).

Podaci iz Finskog medicinskog registra rođenih sugeriraju da su rođena djeca izložena monoterapiji LTG-om bila pod povećanim rizikom od prijema u jedinicu za neonatalnu skrb u usporedbi s potomcima žena koje nisu bile izložene (55). Što se tiče neonatalnih ishoda, studija NEAD nije otkrila rizik MPT za gestacijsku dob, iako je pokazala blagi porast u stopama

mikrocefalije za bebe izložene LTG (9%). Zamijećeno obilježje bilo je manje od onoga uočenog za CZB i VPA; mikrocefalija je oslabila za 24 mjeseca i normalizirala se za 36 mjeseci. Štoviše, nije utjecalo na kognitivne ishode procijenjene u dobi od 3 godine (63). Studija NEAD također je izrazila zabrinutost da su verbalne sposobnosti bile lošije od neverbalnih sposobnosti kod djece izložene LTG-u, što bi moglo utjecati na cerebralnu lateralizaciju, jer je dešnjak bio rjeđi od očekivanog kod djece izložene LTG-u. Odnos između doze lijeka i neurorazvoja djeteta nije pronađen. Baker i suradnici otkrili su da djeca izložena LTG-u in utero nisu imala značajno niži kvocijent inteligencije ili specifične verbalne, neverbalne ili prostorne sposobnosti u usporedbi s djecom iz kontrolne skupine (41). Kod jedne studije koja je istraživala stope poremećaja spektra autizma u djece izložene LTG-u in utero, utvrđeno je povećanje s 1,8% u općoj populaciji na 3,3% u izloženoj skupini, ali nalazi nisu bili značajni i brojevi su bili mali (30 ukupnih izloženosti LTG-om) (58).

LTG ima kompliciranu farmakokinetiku i potrebno je pažljivo praćenje razine lijeka i prilagođavanje doze tijekom trudnoće. Vezan je za 55% proteina i podvrgava se metabolizmu u jetri pomoću UGT1A4 (UDP-glukuronosiltransferaza 1-4 enzim) i vjerojatno drugih UGT enzima. Pretpostavlja se da rastuće razine estrogena tijekom trudnoće mogu inducirati enzimski sustav UGT i posljedično povećati metabolizam LTG-a što dovodi do smanjenja koncentracije LTG-a. Kod većine žena dolazi do značajnog povećanja klirensa i smanjenja koncentracije u serumu, što zahtijeva čestu prilagodbu doze (76). Pennell i suradnici u svom istraživanju pokazali su da se klirens LTG-a, ukupni i slobodni, povećavao tijekom trudnoće s vrhuncem od 94% (ukupno) i 89% (slobodno) u trećem tromjesečju (77). Stoga su autori zaključili da je praćenje ukupnih razina bilo dovoljno bez potrebe za besplatnim mjerenjem razine. Ova je studija također pokazala da je korištenje empirijskog postporođajnog rasporeda smanjenja LTG-a tijekom 10-14 dana smanjilo pojavu postporođajne toksičnosti. Naknadna studija s formalnijim farmakokinetičkim modeliranjem pokazala je da je podskupina žena (23%) doživjela minimalno povećanje klirensa, vjerojatno sekundarno zbog genotipskih varijacija u aktivnosti ili indukciji UGT1A4, dok je preostalih 77% doživjelo više od trostrukog povećanja klirensa, s povratkom na početni klirens tijekom 3 tjedna. Individualne varijacije naglašavaju potrebu za terapijskim praćenjem lijekova tijekom trudnoće (76).

Postoje studije koje izazivaju zabrinutost da iako je LTG povezan s jednim od najbenignijih teratogenih profila, može biti povezan s relativno visokim rizikom od pogoršanja napadaja ako se tijekom trudnoće ne primjenjuje terapijsko praćenje lijeka i/ili prilagođavanje doze. Prema NAAPR-u, približno 30% žena na monoterapiji LTG ili LEV imalo je napadaje tijekom

trudnoće (64). Podaci iz Australanskog registra trudnoća pokazuju da je približno 50% žena na LTG doživjelo napadaje tijekom trudnoće (60). Studija EURAP u početku nije otkrila razliku u kontroli napadaja među uspoređenim AED-ima (50), ali revidirani podaci s fokusom na kontrolu napadaja izvijestili su da su ŽSE na LTG-u tijekom trudnoće imale ukupno više napadaja (42%), više generaliziranih toničko-kloničkih konvulzija (21 %), veću vjerojatnost pogoršanja kontrole napadaja od prvog do drugog ili trećeg tromjesečja (20%) i napadaja tijekom porođaja (2,6%), te je vjerojatnije da će zahtijevati povećanje količine lijeka (48%) (25). Međutim, neki od ovih nalaza mogu biti sekundarni zbog farmakokinetike LTG-a i neadekvatne korekcije doze tijekom trudnoće. Osim toga, ŽSE na LTG <300 mg/dan u vrijeme začeća imale su bolji profil kontrole napadaja u usporedbi s onima na višim dozama, što sugerira da će podaci vjerojatno više odražavati ozbiljnost epilepsije nego učinkovitost LTG-a. Iste studije koje pažljivo karakteriziraju farmakokinetiku lijeka pokazale su da je, uz korištenje terapijskog praćenja lijeka, postotak ŽSE na monoterapiji LTG-a s pogoršanjem napadaja tijekom trudnoće bio sličan onom zabilježenom s drugim AED-ima koji se smatraju stabilnijima za kontrolu napadaja (76, 77). Nadalje, uspjeli su pokazati da se učestalost napadaja povećala kada se razina LTG-a smanjila na 65% od predkonceptijske individualizirane ciljne koncentracije LTG-a. Druga studija, ali s retrospektivnim pristupom, otkrila je da su se kod svih monoterapija napadaji značajno pogoršali kada su koncentracije AED-a u krvi pale na <65% početne vrijednosti prije začeća. Minimalni cilj terapijskog praćenja lijeka s LTG-om trebao bi biti održavanje koncentracije LTG-a tijekom trudnoće iznad 65% početne vrijednosti prije začeća (36).

7.2.2. *Levetiracetam (Keppra)*

Levetiracetam je noviji AED s ograničenim profilom nuspojava i jednostavnom farmakokinetikom, prikladan i za žarišnu i za generaliziranu epilepsiju. Postao je jedan od AED-a izbora za ŽSE u reproduktivnoj dobi, posebno za one sa sindromima idiopatske generalizirane epilepsije, s obzirom na to da je alternativa VPA, te je više puta dokazano da ima štetne učinke na fetus (60,78).

Chaudhry i suradnici (79) pregledali su literaturu i uključili osam studija: pet registara trudnoće (NAAPR [64]; UK i Irski registri epilepsije i trudnoće [78], EURAP [50], Australški registar trudnoća [80], UCB Registar trudnoće s antiepileptičkim lijekovima i danska populacijska kohorta [81]) i jedna populacijska kohortna studija koja je analizirala stopu kongenitalnih malformacija, kao i dvije studije koje su istraživale neurorazvoj kod djece izložena LEV-u.

Pokazali su da je ukupni rizik od kongenitalnih malformacija za djecu ŽSE na LEV 2,2%, ali kada se ograniči na VKM (isključujući mladeži, položajne deformacije i manje anomalije), stopa je bila samo 1,7%, čime se ne razlikuje značajno od djece ŽSE bez AED-a i opće populacije (1-3%). Ovo je u skladu s nedavno revidiranim podacima iz Australskog registra za trudnoću (82) i Medicinskog registra rođenih Norveške (MBRN) (54). Niti Irski registri epilepsije i trudnoće i Ujedinjenog Kraljevstva, niti NAAPR nisu pronašli povezanost između doze LEV-a i stope VKM-a, iako prvi sugerira trend s obzirom na to da je srednja doza povezana s VKM-om (3000 mg) bila gotovo dvostruko veća od one korištene u onih s normalnim ishodom trudnoće (31).

Registar za epilepsiju i trudnoću UK/Irske je registar koji je u prošlosti izazvao zabrinutost zbog potencijalno niske PT nakon izlaganja LEV-u; međutim, novija studija opovrgla je ovu povezanost (78). Slično tome, MBRN izvješćuje da nema rizika od ograničenja rasta za LEV, sa stopom male porođajne težine ili opsega glave sličnim onima za normalnu populaciju (54). To je u suprotnosti s podacima iz Finske, izvješće s nižim brojevima (ukupno 56, 12 trudnoća izloženih monoterapiji), što je izazvalo zabrinutost da uporaba LEV-a može dovesti do povećanog rizika od carskog reza i više od dvostrukog povećanja rizika od prijevremenog poroda, te više od tri puta povećan rizik od niske PT u usporedbi s potomstvom žena koje nisu bile izložene (55), iako to vrijedi samo kada analiza uključuje slučajeve politerapije, a ne monoterapije. Što se tiče razvojnih ishoda, podaci iz istog britanskog/irskog registra za epilepsiju i trudnoću sugeriraju da izloženost LEV-u in utero nema štetne učinke na neurorazvoj – testirano na djeci u dobi od 24 mjeseca i u dobi od 3-4 godine. Ne postoji studija u literaturi koja bi ukazala na korelaciju između poremećaja iz spektra autizma i in utero izloženosti LEV-u (83).

Farmakokinetičke studije LEV-a pokazale su potrebu za pomnim praćenjem razina tijekom trudnoće i nakon poroda zbog velikih promjena klirensa. LEV ima potpunu oralnu bioraspodivnost, bez vezanja za proteine plazme i bez metabolizma u jetri, približno 30% se metabolizira hidrolizom, a ostatak se eliminira primarno nepromijenjen izlučivanjem putem bubrega. Značajne promjene u klirensu tijekom trudnoće primijećene su za LEV s povećanjem do dva puta u odnosu na početnu vrijednost kod ŽSE koje nisu u drugom stanju. To dovodi do pada koncentracije u serumu za 40-60% u usporedbi s početnim razinama prije trudnoće i potrebe za povećanjem doze za 40% do kraja trudnoće kako bi se održale početne koncentracije u serumu (36). Međutim, dozu je potrebno ponovno prilagoditi nakon poroda s obzirom na brzo povećanje serumskih koncentracija unutar prvog tjedna nakon poroda (30).

Također postoje nedavni podaci o učinkovitosti za kontrolu napadaja tijekom trudnoće sa stopom pojavnosti napadaja od 30-40% u različitim studijama: 30% (NAAPR) (64), 31,7% (Australški registar za trudnoću) i 38,2% (Registar trudnoća i epilepsija UK/Irske) (60) za bilo kakve napadaje. Za konvulzivne napadaje, prijavljeni postoci su oko 15%: 13,4% (Australški registar trudnoće) i 17,8% (UK/Irski registar epilepsije i trudnoće) (78), slično ukupnoj stopi za sve starije AED. S obzirom na značajne farmakokinetičke promjene u trudnoći za LEV, pogoršanje napadaja može biti u korelaciji s neprilagođenim padom razine LEV-a. Istraživanje Reisingera i suradnika pokazalo je da su se, ako je razina lijeka pala za 35% od početne vrijednosti prije začeća, napadaji značajno pogoršali tijekom drugog tromjesečja, čak i kada se kontrolira pojava napadaja u godini prije začeća (36).

7.2.3. Okskarbazepin (*Trileptal*)

Okskarbazepin je derivat CBZ-a. Dosadašnji podaci pokazuju nisku stopu VKM za OXC, koja se značajno ne razlikuje od neizloženih kontrolnih skupina: 2,2% – NAAPR (64), 2,8% – Danska (81), 1,8% – Norveška (54), 3,3% (6/184) – EURAP (50, 62), 1,0% (1/99) – Finska (55); združeni podaci iz ovih studija dali bi kumulativnu stopu od 2,5%. Neonatalni ishodi također su relativno povoljni s jednom studijom koja je izvijestila da nema ograničenja u rastu fetusa (Norveška), a dvije druge su pokazale skroman povećan rizik od MPT (Danska [61], Finska), od kojih je jedna također izvijestila o povećanoj stopi elektivnih carskih rezova (Finska). Nema podataka o ukupnom neurorazvoju djece koja su bila izložena OXC-u u maternici. Međutim, jedna je studija izvijestila o nešto višoj stopi poremećaja iz spektra autizma, ali ne i o autizmu nakon izlaganja OXC-u u maternici (84).

OXC je predlijek koji se brzo reducira u 10,11-dihidro-10 hidroksi-karbazepin (monohidroksi derivat, MHD), klinički relevantan metabolit OXC-a, koji se zatim uklanja uglavnom glukuronidacijom. MHD je oko 40% vezan za proteine plazme. Nekoliko je studija potvrdilo da postoji pad koncentracije MHD-a u serumu tijekom trudnoće od 30-40%, vjerojatno zbog estrogenskog povećanja glukuronidacije i povećanja razine MHD-a unutar 7-8 dana nakon poroda (30, 49). Stoga OXC treba pažljivo pratiti razinu u plazmi i prilagoditi dozu.

Izveštaji NAAPR-a dovode do jedne potencijalne zabrinutosti, u smislu da bi njegova učinkovitost u kontroli napadaja tijekom trudnoće mogla biti suboptimalna, s 43% ŽSE na monoterapiji OXC-om koje ima napadaje tijekom trudnoće (64). Pojačani napadaji tijekom trudnoće u ovoj skupini vjerojatno su povezani sa značajnim farmakokinetičkim promjenama tijekom trudnoće, zasigurno zbog povećanja glukuronidacije estrogena i povećanog izlučivanja

bubrezima tijekom trudnoće. Stoga ne iznenađuje da je studijska skupina EURAP-a izvijestila da se doza povećavala češće u trudnoćama na monoterapiji OXC-om u usporedbi s drugim tretmanima (85).

7.2.4. Topiramata (Topamax, Topiragen)

Topiramata je druga generacija AED-a, s indikacijom za liječenje epilepsije i migrene, a u novije vrijeme i morbidne pretilosti. Njegova upotreba među ŽSE reproduktivne dobi znatno je porasla u prošlom desetljeću i stoga je sada dostupno više podataka o njegovoj učinkovitosti u kontroli napadaja i utjecaju na fetuse koji su izloženi maternici (31).

Stopa VKM-a bila je dosljedno viša nego kod drugih novijih AED-a u većini studija: podaci NAAPR-a otkrili su stopu VKM-a od 4,2% (64) i EURAP od 6,8% (5/73) puta (50); analiza danskog medicinskog matičnog registra otkrila je stopu VKM-a od 4,6% (81), a nedavna studija koja je koristila podatke norveškog medicinskog matičnog registra izvijestila je o stopi VKM-a od 4,2%, ali ima niske brojke (54); dok su podaci Australanskog registra za trudnoću sa slično niskim brojevima otkrili nižu stopu od 2,4% (82). NAAPR analiza iz 2012. otkrila je veći broj oralnih rascjepa, što je u skladu s prethodnim publikacijama i podacima iz studija na životinjama. Bilo je nekoliko hipospadija i srčanih malformacija, ali bez defekata neuralne cijevi (64). Novija retrospektivna kohortna studija podupire povećani rizik od oralnih rascjepa, s omjerom prevalencije od 5,4 u TPM kohorti u usporedbi s neizloženom kontrolnom skupinom (86). Slično tome, ranija studija koja je izvještavala o rezultatima Studija epidemiološkog centra o urođenim manama (1997. – 2009.) i Nacionalne studije o sprječavanju urođenih mana (1997. – 2007.) pokazala je usporedive brojke s omjerom prevalencije za oralne rascjepe od 5,4 (1,5 – 20,1) (87).

Nepovoljni neonatalni ishodi su još jedna briga kod upotrebe TPM-a tijekom trudnoće. Nedavni podaci iz NAAPR-a upućuju na povećani rizik od niske PT od 17,9% za TPM, s prosječnom nižom porođajnom težinom od 221 g, odnosno manjom prosječnom neonatalnom težinom duljine 1 cm u usporedbi s izloženošću LTG-om (88). Druga studija iz 2014. iz Norveške, s manjim brojevima, izaziva istu zabrinutost da je TPM povezan sa značajnim rizikom od mikrocefalije i MPT (54). Što se tiče neurorazvojnih ishoda, do sada je samo jedna studija istraživala sposobnosti djece izložene TPM-u in utero i prijavila značajnu razliku između djece izložene TPM-u u usporedbi s djecom iz kontrolne skupine (89). Ovo je ipak bila mala studija i potrebno je više podataka prije nego što se donese zaključak o riziku neurorazvojne štete od terapije TPM-om.

TPM ima dobru bioraspoloživost, samo 15% se veže za proteine plazme, 20-30% se metabolizira, a ostatak se eliminira nepromijenjen putem bubrega (30, 90). S obzirom na povećan protok krvi kroz bubrege tijekom trudnoće i naknadni povećani klirens TPM-a, serumske koncentracije TPM-a mogu pasti do 40% tijekom trudnoće (30). Stoga treba razmotriti praćenje razine u serumu i možda će trebati prilagoditi dozu tijekom trudnoće i nakon poroda.

Od podataka NAAPR-a objavljenih 2012. (64) koji otkrivaju da je 33% (100/359) ŽSE na TPM-u imalo napadaje tijekom trudnoće, do ažuriranja usmjerenog na TPM (88). koji otkriva da je 32,2% (91/347) imalo napadaje, a Australijski registar trudnoća izvještava o stopama od 54,8% žena koje imaju napadaje i 33,3% konvulzivnih napadaja, žene na TPM-u nemaju optimalnu kontrolu nad napadajima tijekom trudnoće. Opet, ovo bi moglo odražavati da liječnici odabiru TPM za žene koje imaju medicinski otporniju epilepsiju i stoga se ne mogu napraviti izravne usporedbe s izvješćima o drugim AED-ima (60).

7.2.5. *Gabapentin (Fanatrex, Gabarone, Gralise, Horizant, Neurontin) i Pregabalin*

Gabapentin i pregabalin se ne metaboliziraju, već se nepromijenjeni eliminiraju putem bubrega (91). Budući da se bubrežni protok krvi povećava za 50-80% tijekom trudnoće, njihove serumske koncentracije mogu znatno pasti. Međutim, do sada nisu objavljene sustavne studije o farmakokinetici GBP ili PGB tijekom trudnoće. Izvješća o posljedicama prenatalne izloženosti GBP su ograničena i neuvjerljiva (92). U jednoj studiji koja je uključivala 51 dojenčad, nije pronađen povećani rizik za malformacije fetusa. Međutim, treba napomenuti da je studija u šest žena ukazala na aktivan transplacentalni transport GBP-a s nakupljanjem u fetusu. Srednji omjer koncentracije u pupkovini i plazmi bio je blizu 2, srednji omjer mlijeko-plazma GBP je oko 1, a relativna doza za dojenčad je izračunata na 1,3-3,8% majčine doze. Koncentracija u plazmi djeteta bila je približno 6-12% majčine koncentracije. U promatrane dojenčadi nisu primijećeni nikakvi štetni učinci koji se mogu pripisati GBP-u, pa je dojenje stoga predloženo kao sigurno (49). Međutim, navedeni podaci temelje se na ukupno samo sedam pacijenata. Podaci o PGB-u i dojenju trenutno su ograničeni na jedan slučaj. Prolaz lijeka u majčino mlijeko bio je opsežan, ali su niske koncentracije izmjerene u dojenčadi (93).

7.2.6. *Zonisamid (Zonegran)*

Zonisamid je AED širokog spektra i koristi se i za žarišne i za generalizirane napadaje, često kao pomoćno liječenje. Skupina NAAPR izvijestila je o stopi ZNS monoterapije VKM od 0% (0/90) 2012. godine, iako sa skromno malim brojem izloženosti (64).

Slično TPM-u, kod odraslih koji uzimaju lijek, može uzrokovati veliki gubitak težine. Nema studije koja bi se bavila ima li uzimanje lijeka utjecaj na težinu majke tijekom trudnoće, ali postoje informacije o rastu fetusa. Analiziran paralelno s TPM-om u studiji korištenjem podataka NAAPR-a, ZNS je također bio povezan s povećanom stopom male porođajne težine od 12,2% u usporedbi s neizloženom kontrolnom skupinom, ali nije značajno u usporedbi s grupom izloženom LTG-u (88).

Nema podataka o utjecaju na kognitivne sposobnosti djece koja su in utero bila izložena zonisamidu.

Farmakokinetika ZNS-a tijekom trudnoće nije dovoljno proučena. Otprilike je napola vezan za proteine u serumu i opsežno se metabolizira acetilacijom, konjugacijom glukuronida i oksidacijom, a 15-30% se eliminira izlučivanjem putem bubrega (30,49). Nekoliko izvješća o slučajevima sugerira mogućnost povećanog klirensa tijekom trudnoće, ali potrebni su dodatni podatci kako bi se donijeli zaključci o njegovim promjenama u farmakokinetici i kliničkom učinku povezanim s trudnoćom. Dostupni su vrlo ograničeni podaci o njegovoj učinkovitosti u kontroli napadaja u trudnoći. Jedna studija, koristeći podatke NAAPR-a, izvještava da je 19,6% (19/97) ŽSE na monoterapiji ZNS imalo napadaje tijekom trudnoće (88).

7.2.7. Vigabatrin (Sabril)

Vigabatrin (VGB) je ireverzibilni inhibitor GABA-transaminaze. Prijavljeno je vrlo malo podataka o njegovoj teratogenosti. Izlaganje u odrasloj dobi uzrokuje ireverzibilni gubitak vidnog polja u 30-40% korisnika, stoga se općenito koristi samo kod pacijenata sa specifičnom refraktornom epilepsijom. Prijavljeni teratogeni ishodi izloženosti monoterapiji VGB-u su nedosljedni. Europska agencija za procjenu medicinskih proizvoda izvijestila je da je 14,5% od 192 trudnoće izložene VGB-u imalo kongenitalne malformacije, od kojih su 64,3% rezultirale VKM; međutim, žene procijenjene u ovoj studiji također su bile izložene drugim AED (92). Sorri i suradnici prijavili su dva slučaja djece izložene VGB-u s malformacijama, ali su obje majke također primale druge AED tijekom trudnoće (CMZ i VPA) (94). Lawthom i sur. izvijestili su da nema vizualnih implikacija kod četvero proučavane djece s in utero izloženošću VGB-u (95,96).

7.2.8. Ostali noviji antiepileptici

AED druge generacije, kao što su felbamat, tiagabin imaju još niže stope propisivanja kod odraslih s epilepsijom i njihov učinak na trudnoću nije dobro definiran. AED treće generacije

čine lakozamid, eslikarbazepin, retigabin/ezogabin, perampanel, brivaracetam, kanabidiol, stiripentol, andezogabin. Eslikarbazepin (ESL) se brzo pretvara u S-enantiomer monohidroksikarbazepina. Nedavno je lansiran kao vlastiti lijek i neki ga autori smatraju AED-om treće generacije (Tablica 3.) (97), unatoč činjenici da je racemat monohidroksikarbazepina aktivni metabolit OXC-a. Samo se vrlo mali dio ESL-a biotransformira u OXC (98). Nadalje, čini se da su potrebne niže koncentracije S-enantiomera u serumu u usporedbi s racematom monohidroksikarbazepina, što može predstavljati prednost tijekom trudnoće. Moguće promjene kinetike ESL-a tijekom gestacije do sada nisu posebno proučavane. Međutim, vjerojatno je da će, slično racematu, koncentracije u serumu pasti. Do sada nisu objavljena nikakva izvješća o ESL-u i dojenju. Primjena drugih lijekova druge generacije kao što su tiagabin, vigabatrin, felbamat, stiripentol i rufinamid, kao i lijekova treće generacije retigabina i lakozamida (Tablica 3.), trenutno je uglavnom ograničena na dodatno liječenje teških oblika napadaja, te za kontrolu epilepsije ili kod specifičnih sindroma (vigabatrin: Westov sindrom; stiripentol: Dravetov sindrom; rufinamid: Lennox–Gastautov sindrom). Podaci o njihovoj farmakokinetici u trudnoći, njihovom teratogenom potencijalu, prolasku u majčino mlijeko i neurorazvojnim učincima u potomstva vrlo su ograničeni ili nepostojeći (95). Stoga se njihova primjena u trudnica ne preporučuje dok se ne sazna više o njihovom potencijalu izazivanja štetnih učinaka na fetus. Lakozamid se većim dijelom izlučuje nepromijenjen urinom (99), dok se retigabin uklanja iz tijela višestrukim putovima, N-acetilacijom, bubrežnim klirensom i glukuronidacijom (uglavnom putem UGT1A4). Za oba lijeka može se očekivati povećani klirens tijekom trudnoće (100).

Malo je podataka o primjeni AED-a treće generacije tijekom trudnoće. Jedna studija spominje slučajnu trudnoću kod jedne pacijentice koja je primala približno 6 mjeseci terapije perampanelom i nakon potvrde trudnoće prekinuto je liječenje. Prema izvješću, pacijentica je rodila zdravo donošeno dijete (101).

Tablica 3. Tri generacije antiepileptika i godina njihova uvođenja u Europu.

Generacija AED-a	AED	Godina proizvodnje
Prva generacija	Bromid	1857
	PB	1912
	PHT	1939
	PRM	1960
	STM†	1960
	CBZ	1965
	VPA	1970
Druga generacija	VGB†	1989
	OXC	1990
	pukovnik	1991
	GBP	1994
	FBM†	1994
	TPM	1995
	TGB†	1996
	LEV	2000
	PGB	2005
	ZNS	2007
	STP†	2007
	RUF†	2007
Treća generacija	ESL	2010
	LCM	2010
	RTG (ezogabin)	2011

†Prodavan u maloj količini ili za ograničenu upotrebu.

AED: Antiepileptik; CBZ: karbamazepin; ESL: Eslikarbazepin; FBM: Felbamat; GBP: Gabapentin; LCM: lakozamid; LEV: Levetiracetam; LTG: Lamotrigin; OXC: okskarbazepin; PB: fenobarbital; PGB: pregabalin; PHT: fenitoin; PRM: primidon; RTG: retigabin; RUF: Rufinamid; STP: stiripentol; STM: sulthiamine; TGB: tiagabin; TPM: topiramate; VPA: valproat; VGB: Vigabatrin; ZNS: Zonisamid.

Izvor: Reimers A, Brodtkorb E. Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2012;12:6; 707-717. doi: 10.1586/ern.12.32.

7.4. Postupak liječenja epilepsije u trudnoći

Premda normalan ishod trudnoće doživi preko 90% ŽSE, u odnosu na opću populaciju trudnice s epilepsijom imaju veći rizik od razvoja perinatalnih komplikacija u koje se ubraja i prijevremeni porod, preeklampsija, mortalitet majke i fetusa. Liječenje epilepsije potrebno je nastaviti tijekom trudnoće (22).

Ženama s epilepsijom preporuča se planiranje trudnoće kako bi se na vrijeme započelo s korištenjem folne kiseline (4 mg/dan) radi antifolatnog djelovanja velikog broja AED koji povećavaju opasnost razvitka kongenitalnih malformacija. Uz navedeno, primjenjivost folne kiseline prije i vrijeme trudnoće poboljšava kognitivni razvoj kod potomaka. Antifolatno djelovanje AED povećava rizik od oštećenja neuralne cijevi fetusa koja se formira tijekom prva četiri tjedna gestacije, kada žena nije svjesna svoje trudnoće. Prije trudnoće svakako je potrebno kod ŽSE ponoviti procjenu i prilagoditi terapiju neposredno trudnoći (102, 103).

Smatra se da bi ŽSE u trudnoći trebale uzimati AED koji je prikladan da njihov tip epilepsije, izuzevši valproat koji je potrebno izbjegavati. Nije navedeno postojanje optimalne terapije trudnica koje se bore s epilepsijom zbog toga što nedostaju podaci o poredbenoj sigurnosti i učinkovitosti lijekova. Posljedično tome, oformirani su registri zaslužni za prikupljanje podataka o korištenju AED i ishodu trudnoće. Obradom podataka iz registra Australije koji je prikupio informacije o trudnoćama preko 1000 ŽSE koje su liječene AED monoterapijom, pokazana je bolja kontrola epilepsije kod žena liječenih starijim verzijama AED (karbamazepin, valproat, fenitoin), od onih liječenih "novim" antiepilepticima (lamotrigin, levetiracetam, topiramet), prema evidentiranih 35% naspram 48% trudnoća s minimalno jednim zabilježenim epileptičkim napadajem (60).

Slabija učinkovitost lamotrigina naspram drugih AED, usprkos povećanju doze za 26% kroz prva dva tromjesečja trudnoće, zabilježena je temeljem podataka izvučenih iz međunarodnog registra EURAP-a u istraživanju koje su proveli Battino i suradnici (25). Tijekom trudnoće preporučljivo je nadgledanje kliničkog statusa trudnice i očitavanje koncentracije lamotrigina, kao i ostalih AED zbog dvostrukog ili trostrukog povećanja klirensa lamotrigina. Valproat je jedan od antiepileptika koji uzrokuje veći rizik od neurorazvojnih poremećaja i teratogenosti naspram drugih AED (104-106). Proučavanjem literature, može se zaključiti da se uz primjenu AED u monoterapijskom obliku liječenja od epilepsije, rizik od kongenitalnih malformacija kreće od 3 do 5% za klonazepam, karbamazepin, topiramet, lamotrigin, te od 9 do 16% za valproat. U kombiniranom obliku terapije bolesti, rizik se povećava. Studija objavljena 2016.

godine pokazala je da se rizik od velikih kongenitalnih malformacija povećava uz korištenje novijeg AED – pregabalina (107).

Tijekom trudnoće preporučuje se primjena učinkovitih AED koji mogu utjecati na kontrolu kompleksnih parcijalnih ili/i toničko-kloničkih napadaja u što je nižoj dozi moguće. Osim toga, preporuča se i već spomenuto kontroliranje plazmatske koncentracije AED (lamotrigina, levetiracetama, okskarbamazepina, fenitoina i topiramata) u trudnoći. Sukladno tome, potrebno je izbjegavati kombiniranje AED, posebice onih koji sadržavaju valproat, fenobarbiton i karbamazepin, osim ako je kontrola epilepsije nemoguća drugim lijekovima. Također, nije preporučljivo mijenjati antiepileptike kako bi se smanjila rizičnost teratogenosti, što bi moglo rezultirati pogoršanjem bolesti i povećanjem izloženosti fetusa AED. Isto je tako dokazana nekorisnost promjene lijekova protiv epilepsije nakon što osoba sazna da je u drugom stanju već nekoliko tjedana (68).

Određivanje alfa-fetoproteina (amniocentezom ili serumski) i ultrasonografija omogućuju postupak probirljivosti malformacija uz primjenu AED. Preporuča se probir alfa-fetoproteina od 14. do 16. tjedna trudnoće kako bi se otkrile spina bifida i anencefalije, posebice kod žena koje primaju karbamazepin i valproat. Pregled ultrazvukom preporuča se od 18. do 20. tjedna trudnoće kako bi se detektirali defekti neuralne cijevi, srčane anomalije, rascjepi usne i nepca te kako bi se procijenile anomalije fetusa. U posljednjem je mjesecu trudnoće preporučljiva konzumacija vitamina K (10-20 mg/dan) radi indukcije jetrenih enzima zbog primjene AED (fenitoina, primidona, lamotrigina, fenobarbitona, okskarbamazepina, topiramata, karbamazepina). Shodno tome, navedeni AED utječu na smanjenje učinkovitosti oralne kontracepcije, o čemu je vrlo važno informirati ŽSE ukoliko nastoje planirati trudnoću. Ukoliko se koriste AED čijom se konzumacijom smanjuje učinkovitost oralnih kontraceptiva, alternativnu i učinkovitu opciju nudi korištenje dugodjelujućih reverzibilnih kontraceptiva, primjerice ulošci s levonorgestrelom (108).

Liječnici koji sudjeluju u tretiranju trudnica s epilepsijom koje koriste AED, obavezni su registrirati se i pridonijeti prikupljene podatke u registre, ako se u obzir uzme bitnost praćenja principa liječenja bolesti tijekom trudnoće te ishoda iste. Republika Hrvatska dio je međunarodnog registra EURAP-a (108).

7.5. Razine antiepileptika tijekom trudnoće

Trudnoća i porođaj nose povećani rizik, s 2-5% žena s epilepsijom koje imaju napadaje u tim trenucima. Antiepileptički lijekovi mogu se razlikovati s obzirom na učinkovitost tijekom trudnoće (23).

Koncentracija antiepileptičkih lijekova u krvnoj plazmi tijekom trudnoće može oscilirati kao rezultat fizioloških promjena u apsorpciji, promijenjenog jetrenog i bubrežnog klirensa, povećanja distribucije volumena plazme i indukcije jetrenih enzima ženskih spolnih steroidnih hormona. Ovi parametri variraju ovisno o AED-u koji se koristi. Isto tako, apsorpcija lijeka u trudnoći može biti promijenjena radi smanjenog želučanog tonusa i motiliteta; međutim, to nije dokazano u studijama. Mučnina i povraćanje mogu utjecati na uzimanje lijeka, osobito tijekom prvog tromjesečja. S povećanjem tjelesne težine i povećanjem volumena plazme povećava se i volumen distribucije. Povećanje ukupne količine vode u tijelu rezultira povećanjem volumena plazme za 40-50%. Sukladno tome, promjene u jetrenoj aktivnosti enzima koji metaboliziraju lijekove, protoku krvi i transporterima lijeka mogu utjecati na jetreni klirens AED-a (22, 107). Navedene su promjene važne za AED metabolizirane od enzima nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) citokrom P450 reduktaza, enzimi uridin difosfat glukoza (UDP) glukuronoziltransferaze i AED koji se izlučuju putem bubrega. Generalno gledamo, povećani klirens može utjecati na koncentracije AED-a i zahtijevati prilagodbu doze kako bi se održale razine prije trudnoće. Pojačanje napadaja kod nekih pacijenata može biti rezultat smanjenja razine AED-a u krvi >35% od početnih razina prije trudnoće (36). Za pojedinačne pacijente trebale bi se odrediti ciljane koncentracije AED-a u plazmi na temelju povijesti napadaja i terapijskih koncentracija tijekom planiranja prije začeća. Cilj je održavati ovu ciljnu razinu AED-a tijekom cijele trudnoće kako bi se izbjegli napadaji, dok će doze AED-a možda biti potrebno prilagoditi prema potrebi (22).

Antiepileptici koji imaju najnižu prevalenciju velikih urođenih malformacija, poput LTG-a, LEV-a i OXC-a, preferiraju se kod ŽSE koje razmišljaju o trudnoći. Ovi AED-i imaju povećan klirens s promjenama u razinama lijeka u plazmi tijekom trudnoće i zahtijevaju pažljivo praćenje. Nekoliko je studija dokumentiralo povećanje klirensa LTG i LEV tijekom trudnoće (36, 77, 108). Opservacijsko istraživanje nad 53 trudnice na LTG-u otkrila je da se srednji ukupni klirens LTG-a povećao za 94% u trećem tromjesečju u usporedbi s osnovnom vrijednošću za žene koje nisu trudne. Sukladno tome, pokazano je da u drugom tromjesečju koncentracija LTG <65% početne ciljane koncentracije pojedinca može predvidjeti pogoršanje

napadaja (77). U drugom istraživanju također pokazano da se srednji vršni klirens LTG povećao za 191% za 69 ŽSE na monoterapiji LTG i 207% za 15 pacijentica na monoterapiji LEV tijekom drugog tromjesečja trudnoće u usporedbi s osnovnom vrijednošću kod žena koje nisu trudne. Zanimljivo je da je u ovoj istoj studiji primijećeno da je klirens LTG imao izraženu varijabilnost s ponovljenim jednoplođnim trudnoćama, što sugerira da se promjene u klirensu LTG primijećene u prvoj trudnoći možda neće ponoviti u drugoj trudnoći za istu pacijenticu. (36).

Druga studija procijenila je stopu uklanjanja oralnog uzimanja LTG-a tijekom trudnoće i postporođajnog razdoblja pristupom temeljenim prema modelu istraživanja Polepallyja i suradnika iz 2014. godine u kojem je proučavano je 60 trudnoća i identificirane su dvije subpopulacije. Većina žena (77%) pokazala je značajno povećanje klirensa LTG, dok je 23% imalo minimalno povećanje klirensa LTG u odnosu na početnu vrijednost. Autori ove studije sugeriraju da genotipske varijacije mogu utjecati na aktivnost i indukciju UGT1A4 (76). Također, ovo istraživanje naglašava važnost terapijskog praćenja lijekova tijekom trudnoće kako bi se spriječilo pogoršanje napadaja.

S obzirom na OXC, postoji povećanje eliminacije OXC aktivnog metabolita 10-monohidroksi-10,11-dihidro-karbamazepina (MHD) u usporedbi s razinama prije trudnoće. Retrospektivna studija 13 pacijenata na monoterapiji OXC-om otkrila je povećanje eliminacije MHD-a u usporedbi s razinama prije trudnoće. Autori su utvrdili da je omjer koncentracije i doze (CDR) MHD-a smanjen za 26,2% tijekom prvog tromjesečja, za 36,5% tijekom drugog tromjesečja i za 38,2% tijekom trećeg tromjesečja (108). Ovo smanjenje MHD-a bilo je povezano s pogoršanjem napadaja u gotovo 64% pacijenata. Studijska grupa Međunarodnog registra antiepileptičkih lijekova i trudnoće (EURAP) izvijestila je da je 58,5% pacijentica na monoterapiji OXC-om imalo napadaje tijekom trudnoće ili poroda. Osim toga, u EURAP studiji uporaba monoterapije OXC-om bila je povezana s većim rizikom od konvulzivnih napadaja u usporedbi s drugim režimima liječenja AED-om (24).

Usprkos brojnim čimbenicima koji pogoduju korištenju druge ili treće generacije AED-a, mnogi pacijenti diljem svijeta imaju pristup samo starijim AED-ima. Farmakokinetika starijih AED-a, kao što su CBZ, fenobarbital (PB), fenitoin (PHT) i VPA, tijekom trudnoće pregledana je u nekoliko studija. Studije su dokumentirale smanjenje ukupne koncentracije u plazmi starijih AED-a tijekom trudnoće, s najvećim smanjenjem u trećem tromjesečju (22).

Kod ŽSE tijekom trudnoće često se koristi CBZ koji je dostupan diljem svijeta. Podaci o farmakokinetici CBZ tijekom trudnoće su različiti; neki tvrde da se klirens CBZ povećava

tijekom trudnoće, a drugi tvrde da nema značajne razlike. U istraživanju Johnsona i suradnika razine ukupnog i slobodnog CBZ-a i karbamazepin epoksida (CBZ-EPO), kao i učestalost napadaja, uspoređivane su u 15 trudnoća (12 žena) od početka trudnoće i svakog tromjesečja. Istraživanje nije pokazalo značajne promjene u klirensu slobodnog i ukupnog CBZ-a i ukupnog i slobodnog CBZ-EPO tijekom trudnoće, dok su se koncentracije slobodnog CBZ-a smanjile od početne vrijednosti do prvog tromjesečja ($p = 0,03$), ali to nije bilo održano u drugom i trećem tromjesečju (109). Drugo istraživanje od vrlo malim uzorkom ($n=6$) pokazalo je slične rezultate, a liječenje monoterapijom CBZ-om nije pokazalo povećanje klirensa tijekom trudnoće (36). Podaci o klirensu CBZ-a su mješoviti i veće studije mogu pomoći u razjašnjavanju farmakokinetike CBZ-a tijekom trudnoće.

Osim CBZ-a, drugi često korišteni AED u svijetu su PHT, VPA i PB. Ovi AED nisu idealni tijekom trudnoće, ali su često jedini dostupni AED u mnogim zemljama u razvoju. Jedno je istraživanje pokazalo da su se ukupne koncentracije VPA, PHT i PB u plazmi značajno smanjile tijekom trudnoće. Ukupna koncentracija PB-a smanjena je za 55% u trudnoći, pri čemu je najveći pad zabilježen u prvom tromjesečju, a koncentracija nevezanog PB-a opada za 50%. Ukupna koncentracija PHT smanjila se za 56-61%, s najvećim smanjenjem u prvom tromjesečju, a nevezana koncentracija smanjena je za 18-33% u trudnoći. Drugo istraživanje zabilježilo je slično smanjenje PHT-a. U usporedbi s početnom vrijednošću, do kraja trećeg tromjesečja ukupna koncentracija PHT u plazmi smanjila se za 61%, ali se koncentracija slobodnog PHT smanjila za samo 18%, a ta smanjenja koncentracije nisu bila povezana s povećanjem učestalosti napadaja. Utvrđeno je da se koncentracije VPA smanjuju za 39% tijekom trudnoće, a razine nevezanog VPA za 22%. Višestruke studije identificirale su visok rizik od teratogenosti i neurokognitivnih kašnjenja s VPA. Za neke žene s generaliziranom epilepsijom VPA može biti jedini lijek koji kontrolira njihove napadaje. Neki pružatelji usluga preferiraju VPA formulaciju s produljenim oslobađanjem za bolju suradljivost i moguću ravnomjernu koncentraciju u plazmi. Međutim, ne postoje studije koje pružaju podatke koji podupiru upotrebu VPA formulacije s produljenim oslobađanjem u odnosu na formulaciju s trenutnim oslobađanjem u ŽSE tijekom trudnoće. (22, 110).

7.6. Monoterapija naspram politerapije

Nakon pregleda literature, odbor stručnjaka 2009. godine odredio je nove parametre prakse u neurologiji. Preporučili su korištenje monoterapije AED-ima i izbjegavanje politerapije antiepileptika u trudnoći (68). Od tada, čini se da nekoliko studija ukazuje na to da je uključivanje određenih AED-a – posebice VPA-a – ono što dovodi do lošijih ishoda VKM-a, a ne politerapija sama po sebi (113). Podaci iz Australanskog registra trudnoća objavljeni 2010. sugeriraju da fetalna opasnost od AED politerapije u odnosu na monoterapiju ovisi o stupnju izloženosti VPA. Podaci NAAPR-a iz 2011. otkrili su na sličan način da LTG u kombinaciji s VPA imaju višu stopu VKM nego sam LTG, ali su također pokazali da je stopa za kombinaciju LTG i CBZ-a bliska onoj za monoterapiju LTG-om (90,114). Noviji podaci iz Australanskog registra trudnoća inkriminiraju TPM kao još jedno sredstvo koje, kada se koristi u politerapiji, povećava rizik za VKM (82). Čini se da podaci iz Norveške ukazuju na sličan trend minimalnog povećanja stope VKM-a za politerapiju s "novijim" AED-ima, osim TPM-a, koji je, slično VPA-u, podigao stopu VKM-a (54).

Unatoč novim podacima koji pojašnjavaju stope VKM-a za određene kombinacije politerapije, malo je informacija dostupno o drugim opstetričkim, neonatalnim i neurorazvojnim rizicima. Jedna retrospektivna studija na velikom broju djece (1235) izloženih AED-u, uglavnom CBZ-u ili PHT-u, pokazala je da djeca izložena politerapiji imaju povećan rizik od lošeg uspjeha u školi. U navedenom istraživanju pokazalo se da učenici izloženi AED na kraju školske godine nisu uspjeli postići pozitivne konačne ocjene iz određenih predmeta, što odražava da dijete nije pohađalo predavanja, te samim time, da je dijete išlo u posebne škole za djecu sa statičkom encefalopatijom. U ovom istraživanju djeca izložena politerapiji imala su povećani rizik da na kraju školske godine ne dobiju pozitivnu ocjenu, dok je kod djece izložene monoterapiji situacija bila obrnuta (115). Saznanja o monoterapiji AED-om u trudnoći u posljednjih 20 godina opisana su u nastavku i sažeta su u tablici 2.

Tablica 2. Podaci o djelotvornosti pojedinih antiepileptika u kontroli napadaja, utjecaju na fetalni rast i neurorazvoj, opstetričkim ishodima i farmakokinetici.

AED	PB	PHT	CBZ	VPA	OXC	LTG	GBP	TPM	LEV	ZNS
Stopa VKM	(ovisno o dozi)		(ovisno o dozi)	(ovisno o dozi)		(ovisno o dozi)				
%	6–7%	2.4–7%	3–8.7%	9–10%	1–3.3%	2–4.4%	0–5.9%	2.4–6.8%	0.7–2.4%	0%
RR u LTG	2.5	1.5	1.5-4.6	5.1	1.1	Referenca	0.3	2.2	1.2	N/A
Najčešći VKM (srčani [C], oralni rascjepi [OC], spina bifida [SB], urogenitalni [UG])	C i OC	C	Ništa	SB	Ništa	C i UG	Ništa	OC	Ništa	N/A
Neonatalni ishodi										
MGA PT	N/A	Ne	12.9%	14.5%		Ne	12.5%	17.9%	Ne	12.2%
MGA OG	N/A	8%	19%	11%	N/A	9%	N/A	14.9%	Ne	N/A
Opstetrički ishodi (prijevremeni, CR)	N/A	N/A	Smanjeni APGAR rezultat nakon 1 minute (RR 2,0) Povećani rizik od respiratornog liječenja Povećan rizik od prijema u neonatalni odjel Povećan rizik od perinatalne smrti (RR 1,9)	Smanjeni APGAR rezultat (RR ~2,7) Povećan rizik od prijema u neonatalni odjel (RR ~2,6)	N/A	Povećan rizik od prijema u neonatalnu jedinicu (RR ~2,0)	N/A	N/A ^f	Ne	N/A
	N/A	Pogodan	Povećan rizik od prijevremenog poroda, LBW	Pogodan	Povećanje selektivnog carskog reza	Pogodan	N/A	N/A	Pogodan	N/A

Podaci o pojedinačnom AED-u u vezi sa stopom velikih malformacija (VKM), utjecajem na rast fetusa – mala za gestacijsku dob (MGA), porodna težina (PT) i opseg glave (OG), opstetrički ishodi – uključujući prijevremeni porod i carski rez (CR), neurorazvoj – kvocijent inteligencije (IQ) i povezanost s poremećajem iz spektra autizma (ASD), farmakokinetika i prijavljena učestalost napadaja - za bilo koji napadaj ili generaliziranu toničko-kloničku konvulziju (GTCC).

¹
Izvor: Voinescu PE, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy. Expert Reviews Neurother. 2015;15(10):1171–1187.

Tablica 2. Podaci o djelotvornosti pojedinih antiepileptika u kontroli napadaja, utjecaju na fetalni rast i neurorazvoj, opstetričkim ishodima i farmakokinetici.

AED	PB	PHT	CBZ	VPA	OXC	LTG	GBP	TPM	LEV	ZNS
Neonatalni ishodi										
IQ	N/A	Nema smanjenja	Nema smanjenja		N/A		N/A			N/A
Oslabljene specifične kognitivne sposobnosti	N/A	Zabrinutost zbog nižeg indeksa pamćenja, slabih verbalnih sposobnosti, usporenog motoričkog razvoja	Zabrinutost zbog slabih verbalnih sposobnosti	Verbalne, memorijske i izvršne sposobnosti	N/A	Zabrinutost zbog oštećenja verbalnih sposobnosti	N/A	Mogući negativni utjecaj	Ograničeni podaci ne otkrivaju negativan učinak	N/A
Potreba za obrazovnom podrškom	N/A	Nepoznato	Nepoznato	Vjerojatno	N/A	Nepoznato	N/A			N/A
Odnos prema ASD-u (Napomena: Prevalencija ASD-a u općoj populaciji 1,8%)	Ništa nije prijavljeno	Ništa nije prijavljeno	Nema značajnog povećanja ASD-a	Povećana prevalencija (3-15%)	Ništa nije prijavljeno	Povećane autistične osobine prijavljene u 2 studije s malim n	Ništa nije prijavljeno	Ništa nije prijavljeno	Ništa nije prijavljeno	Ništa nije prijavljeno
Očekivana varijacija koncentracije u plazmi	Smanjenje do 50%.	16–49% smanjenje	Povećanje slobodne frakcije	Smanjenje do 50%.	Pad od 30-40%.	Smanjenje do 60%	Prijavljene male varijacije	Smanjenje do 40%.	Smanjenje do 60%	Nedovoljno podataka
Očekivana varijacija koncentracije u plazmi	Da	Da	Ne	Da	Da	Da	Preporučeno	Da	Da	Da
Prijavljena učestalost napadaja tijekom trudnoće										
% bilo kakvog napadaja	26.6	27.2.	32.7	25.0	43.6	41.8→29.1	44.8	32.2	30.9	19.6
% GTCC	14.0	N/A	12.6	11.5	N/A	21.1	N/A	N/A	N/A	N/A
Podaci o pojedinačnom AED-u u vezi sa stopom velikih malformacija (VKM), utjecajem na rast fetusa – mala za gestacijsku dob (MGA), porodna težina (PT) i opseg glave (OG), opstetrički ishodi – uključujući prijevremeni porod i carski rez (CR), neurorazvoj – kvocijent inteligencije (IQ) i povezanost s poremećajem iz spektra autizma (ASD), farmakokinetika i prijavljena učestalost napadaja - za bilo koji napadaj ili generaliziranu toničko-kloničku konvulziju (GTCC).										

Izvor: Voinescu PE, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy. Expert Reviews Neurother. 2015;15(10):1171–1187.

Čini se da politerapijska uporaba AED-a donosi veći rizik od kašnjenja u neurorazvoju (68). Rizik politerapije AED-om za druge ishode uključuje izloženost tijekom sva tri tromjesečja. Nedavna analiza podataka EURAP-a otkriva da je 2,6% ŽSE imalo još jedan AED dodan početnoj monoterapiji za bolju kontrolu napadaja, a ta se mjera češće primjenjivala za trudnoće s napadajima tijekom prvog tromjesečja. Dodavanje drugog AED-a bilo je češće među dugotrajnim trudnoćama (4,6% 58/1251) (25).

8. ZAKLJUČAK

Izazov u liječenju epilepsije tijekom trudnoće predstavlja uravnoteženje fetalnih i majčinih rizika povezanih s napadajima u odnosu na teratogene rizike izloženosti ploda AED-u. Rješavanje problema povezanih s trudnoćom trebalo bi započeti mnogo prije začeća kako bi se ishodi trudnoće maksimalno poboljšali. Sve više dokaza ukazuje na to da izloženost određenim AED-ima tijekom kritičnih razdoblja razvoja može izazvati prolazne ili dugotrajna neurorazvojna oštećenja kognitivnih, motoričkih i bihevioralnih funkcija. Živčani sustav u razvoju može izdržati dugotrajnu kroničnu izloženost AED-u tijekom trudnoće (in utero) ili tijekom djetinjstva, što može dovesti do neurorazvojnih defekata kao što su kongenitalni defekti neuralne cijevi, niži IQ, jezični deficiti, autizam i ADHD. Jasno je da se AED razlikuju po svom teratogenom potencijalu. Do danas je valproat najpriznatiji AED koji značajno negativno utječe na neurorazvoj i pokazuje veće štetne učinke od bilo kojeg drugog do sada istraženog AED-a, s najvećim rizicima za malformacije kao i za nepovoljne kognitivne i bihevioralne ishode i treba ga, kad god je to moguće, izbjegavati u liječenju ŽSE u trudnoći. Druga generacija AED-a sve se više koristi kod trudnica. Lamotrigin i levetiracetam povezani su s najmanjim rizicima za malformacije, ali podaci o neurorazvoju za levetiracetam temelje se na malom uzorku, a dokazi o učincima prenatalne izloženosti na neurorazvoj nedostaju ili su nedostadni za druge AED. Korištenje TPM-A pak izaziva zabrinutost kod ŽSE u trudnoći. Za preostale moderne AED-ove zabilježeno je malo ili nimalo izloženih trudnoća i nijedna kongenitalna anomalija. Otkrivene su četiri poveznice između uporabe novijih AED-a i specifičnih kongenitalnih anomalija: lamotrigin i anencefalija, lamotrigin i transpozicija velikih krvnih žila, topiramata i rascjep usne te topiramata i hipospadija. Od njih, samo se povezanost između topiramata i rascjepa usne sa ili bez rascjepa nepca smatra sigurnom. Postoji izražena interindividualna varijabilnost učinaka AED-a te se preporučuje često terapijsko praćenje lijeka. Prilagodba doze može biti potrebna za održavanje kontrole napadaja; ovom pitanju treba posvetiti pozornost u prvoj fazi trudnoće. Nema dovoljno dokaza za donošenje konačnih zaključaka za većinu AED-a, te su potrebna daljnja istraživanja i praćenje kako bi se kvantificirao rizik. Teratogene rizike treba razmotriti rano u vrijeme početka liječenja u mladih ŽSE. Savjetovanje prije trudnoće ključno je kako bi se osigurao najprikladniji AED tretman uz najmanji rizik za ženu i njezino dijete. Na kraju treba naglasiti da će većina žena s epilepsijom imati uredne trudnoće i roditi zdravo dijete.

9. LITERATURA

1. Miškov S. Reproductive Health Concerns For Women With Epilepsy. *Acta clin Croat.* 2002; 41;51-55.
2. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology.* 2020; 54;185–191. doi: <https://doi.org/10.1159/000503831>
3. AlSheikh MH. Prevalence of epilepsy in Saudi pregnant women and possible effects of anti-epileptic drugs on pregnancy outcomes. *Neurosciences.* 2020;25 (1); 32-37. doi: 10.17712/nsj.2020.1.20190077
4. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving Knowledge of the Teratogenicity of Medications in Human Pregnancy. *American Journal of Medical Genetics Part C Semin Med Genet.* 2011;157;175–182. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30313>
5. Mikhailova NF, Krasko AS, Odintsova GV, Larina IV, Mikhailov VA. Mental development of children from paired mothers with epilepsy: assessing remote teratogenic effects and predictors of developmental disorders. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2021; 13 (3): 221-225. doi: <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.097>
6. Jones GD i suradnici. Development of EpiRisk: An online clinical tool for estimating the risk of major congenital malformations in pregnant women treated for epilepsy. *Epilepsia Open.* 2018; 1–5. doi: 10.1002/epi4.12109
7. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *The Lancet-Seminar.* 2019;393;689-701. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0)
8. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *The Lancet-Seminar.* 2015;385:884-898. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60456-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60456-6)
9. Beghi E and Hesdorffer D. Prevalence of epilepsy--an unknown quantity. *Epilepsia.* 2014;55(7);963-7.
10. Epilepsy: a public health imperative. Geneva: World Health Organization; 2019: 23-28. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
11. Pastor PN, Reuben CA, Kobau R, Helmers SL, Lukacs S. Functional difficulties and school limitations of children with epilepsy: findings from the 2009-2010 National Survey of Children with Special Health Care Needs. *Disabil Health J.* 2015;8(2);231-9.

12. Wei SH and Lee WT. Comorbidity of childhood epilepsy. *J Formos Med Assoc.* 2015;114(11);1031-8.
13. Saxena S and Li S. Defeating epilepsy: A global public health commitment. *Epilepsia Open.* 2017;2(2);153-5.
14. Abou-Khalil BW. Antiepileptic Drugs. *Continuum.* 2016;22(1);132–156.
15. Abou-Khalil BW. Update on Antiepileptic Drugs 2019. 2019;25(2);508-536.
16. Zaccara G, Emilio P. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord* 2014; 16 (4); 409-32.
17. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, i sur. Enzyme induction with antiepileptic drugs: Cause for concern? *Epilepsia* 2013; 54: 11- 27.
18. Perucca E. Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy. *Epilepsia.* 2013; 54(9); 97-104.
19. Laxer KD i sur. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy & Behavior.* 2014;37; 59–70.
20. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-Resistant Epilepsy. *The new england journal of medicine.* 2011;365; 919-26.
21. Borgelt LM, Hart FM, Bainbridge JL. Epilepsy during pregnancy: focus on management strategies. *International Journal of Women’s Health.* 2016;8:505–517.
22. Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* 2016; 9(2);118–129. doi: 10.1177/1756285615623934
23. Tomson T, Hiilesmaa V. Epilepsy in pregnancy. *BMJ Clinical Research.* 2007;335;769-773. doi: 10.1136/bmj.39266.473113.BE
24. The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy. Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology.* 2006;66:354-60.
25. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E i sur. Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia.* 2013; 54(9);1621-1627.

26. Neve A, Boero G, Francavilla T i sur. Prospective, case–control study on the effect of pregnancy on seizure frequency in women with epilepsy. *Neurol Sci.* 2014; 36(1);7983.
27. Thomas S, Syam U, Devi S. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia.* 2012;53(5);85-88.
28. Vajda FJ, O’Brien TJ, Graham J i sur. The outcomes of pregnancy in women with untreated epilepsy. *Seizure.* 2015;24;7781.
29. Pennell P. Pregnancy, epilepsy, and women’s issues. *Continuum.* 2013;19(3);697-714.
30. Tomson T, Landmark C, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia.* 2013;54(3);405-14.
31. Voinescu PE, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy. *Expert Reviews Neurother.* 2015;15(10);1171–1187.
32. Herzog AG. Disorders of Reproduction in Patients with Epilepsy: Primary Neurological Mechanisms. *Seizure.* 2008; 17; 101–110.
33. Parekh K, Kravets HD, Spiegel R. Special Considerations in the Management of Women with Epilepsy in Reproductive Years. *J. Pers. Med.* 2022; 12(1);88. doi: 10.3390/jpm120100
34. Kariuki J, Joshi M, Adam A, Kwasa T, Machoki M. Fertility Rate of Epileptic Women at Kenyatta National Hospital. *East Afr. Med. J.* 2008;85; 341–346.
35. Pennell PB, French JA, Harden CL, Davis A, Bagiella E, Andreopoulos E, Lau, C, Llewellyn N, Barnard S, Allien S. Fertility and Birth Outcomes in Women With Epilepsy Seeking Pregnancy. *JAMA Neurol.* 2018; 75; 962.
36. Reisinger TL, Newman M, Loring D, Pennell P, Meador K. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;29 (1); 13–18.
37. Tomson T i sur. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord.* 2019;21(6);497-517.
38. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017; 58(4);522-530.

39. Hiilesmaa V, Teramo K. Fetal and maternal risks with seizures. In: Harden C, Thomas SV, Tomson T, Hoboken NJ. *Epilepsy in women*. Wiley-Blackwell. 2013: 115-27.
40. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia*. 2014;55(7);72-74.
41. Baker G, Bromley R, Briggs M i sur. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology*. 2015;84(4);382-90.
42. Chen YH, Chiou HY, Lin HC, Lin HL. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Arch Neurol*. 2009: 66(8); 979-984.
43. Borthen I, Eide MG, Daltveit AK, Gilhus NE. Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study. *BJOG*. 2011: 118(8); 956-965.
44. Macdonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernandez-Diaz S. Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States. *JAMA Neurol*. 2015: 72(9);981-988.
45. Sveberg L, Svalheim S, Tauboll E. The impact of seizures on pregnancy and delivery. *Seizure* 2015: 28;35-8.
46. Leach JP i sur. *Epilepsy and Pregnancy: For healthy pregnancies and happy outcomes. Suggestions for service improvements from the Multispecialty UK Epilepsy Mortality Group*. *Seizure*. 2017;50;67–72.
47. Bromley RL, G. Baker GA. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes. *Seizure*. 2017: 44; 225–231.
48. Qingmei N, Baohua S, Jianping W. Neurological teratogenic effects of antiepileptic drugs during pregnancy (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016;12; 2400-2404. doi: 10.3892/etm.2016.3628
49. Reimers A, Brodtkorb E. Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2012;12:6; 707-717. doi: 10.1586/ern.12.32.
50. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, i sur. 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.

51. Landmark CJ, Fossmark H, Larsson PG, i sur. Prescription patterns of antiepileptic drugs in patients with epilepsy in a nation-wide population. *Epilepsy Res.* 2011;95; 51-9.
52. Verrotti A, Mencaroni E, Castagnino M, Zaccara G. Foetal safety of old and new antiepileptic drugs. *Expert Opin. Drug Saf.* 2015;14(10). doi: 10.1517/14740338.2015.1084288
53. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA i sur.. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Eng J Med.* 2001;344;1132-8.
54. Veiby G, Daltveit A, Engelsen B, Gilhus N. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol.* 2014;261(3); 579-88.
55. Artama M, Gissler M, Malm H i sur.. Effects of maternal epilepsy and antiepileptic drug use during pregnancy on perinatal health in offspring: nationwide, retrospective cohort study in Finland. *Drug Saf.* 2013; 36(5):359-369.
56. Meador K, Baker G, Browning N i sur. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurology.* 2013;12(3);244-52.
57. Bromley R, Weston J, Adab N i sur. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Systemat Rev.* 2013;10; CD010236.
58. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M i sur. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2013;84(6);637-43.
59. Veiby G, Daltveit A, Schjølberg S i sur. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia.* 2013; 54(8);1462-72.
60. Vajda FJ, O'Brien T, Lander C, Graham J, Eadie M. The efficacy of the newer antiepileptic drugs in controlling seizures in pregnancy. *Epilepsia.* 2014;55:1229–34.
61. Singh R, Kumar N, Arora S i sur. Fetal hydantoin syndrome and its anaesthetic implications: A case report. *Case Rep Anesthesiol.* 2012;370-412.
62. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2012; 11(9);803-13.

63. Pennell PB, Klein AM, Browning N i sur. Differential effects of antiepileptic drugs on neonatal outcomes. *Epilepsy & behavior: E&B*. 2012;24(4); 449-56.
64. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A i sur. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012;78;1692-9.
65. Tica OS, Tica AA, Brailoiu CG i sur. Sirenomelia after phenobarbital and carbamazepine therapy in pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97:425-8.
66. U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: valproate anti-seizure products contraindicated for migraine prevention in pregnant women due to decreased IQ scores in exposed children. 2013.
67. Unknown. PRAC recommends restricting valproate. *Reactions Weekly*. 2014.1524(1);4.
68. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS i sur. American Academy of Neurology, American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009;73:142.
69. Jentink J, Loane M, Dolk H i sur. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010: 362(23);2185-93.
70. Campbell E, Kennedy F, Russell A i sur. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(9); 1029-34.
71. Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard M i sur. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs—A population-based study. *Epilepsia*. 2014;55(11); 1714-21.
72. Thomas S, Sukumaran S, Lukose N i sur. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48; 2234-40.
73. Mole TB, Marson A, Appleton R. Withholding the choice of sodium valproate to young women with generalised epilepsy: are we causing more harm than good? *Seizure*. 2015;24; 127-30.

74. Kubova H. Side Effects of Antiepileptic Drugs. *Antiepileptic Drug Discovery: Novel Approaches, Methods in Pharmacology and Toxicology*. 2016; 329-350. doi 10.1007/978-1-4939-6355-3_17
75. Martyn-St James M, Glanville J, McCool R i sur. The efficacy and safety of retigabine and other adjunctive treatments for refractory partial epilepsy: a systematic review and indirect comparison. *Seizure*. 2012;21;665–678.
76. Polepally A, Pennell P, Brundage R i sur. Model-based lamotrigine clearance changes during pregnancy: clinical implication. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2014;1(2); 99-106.
77. Pennell PB, Peng L, Newport DJ i sur. Lamotrigine in pregnancy: Clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology*. 2007;70(22): 2130-6.
78. Mawhinney E, Craig J, Morrow J i sur. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*. 2013;80(4);400-5.
79. Chaudhry S, Jong G, Koren G. The fetal safety of Levetiracetam: a systematic review. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*. 2014;46;40-5.
80. Vajda F, O'Brien T, Lander C i sur. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. *Epilepsia*. 2012;54(1);181-6.
81. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA*. 2011; 305(19);1996-2002.
82. Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM. The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs - an update. *Acta Neurol Scand*. 2014; 130(4);234-8.
83. Shallcross R, Bromley RL, Cheyne CP i sur. In utero exposure to levetiracetam vs valproate: development and language at 3 years of age. *Neurology*. 2014;82(3); 213-21.
84. Christensen J, Grønberg T, Sørensen M i sur. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16);1696-703.
85. Group E. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology*. 2006;66(3);354-60.
86. Mines D, Tennis P, Curkendall S i sur. Topiramate use in pregnancy and the birth prevalence of oral clefts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014; 23(10);1017-25.

87. Margulis A, Mitchell A, Gilboa S i sur. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstetr Gynecol.* 2012:207(5); 405.1-7.
88. Hernandez-Diaz S, Mittendorf R, Smith C i sur. Association between topiramate and zonisamide use during pregnancy and low birth weight. *Obstetr Gynecol.* 2014:123(1); 21.
89. Rihtman T, Parush S, Ornoy A. Preliminary findings of the developmental effects of in utero exposure to topiramate. *Reproduct Toxicol (Elmsford, NY).* 2012: 34(3);308-11.
90. Holmes L, Hernandez-Diaz S. Newer anticonvulsants: lamotrigine, topiramate and gabapentin. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012:94(8); 599-606.
91. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin. Pharmacokinet.* 2010: 49(10); 661–669.
92. Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev. Neurother.* 2010: 10(6); 943–959.
93. Ohman I, de Flon P, Tomson T. Pregabalin kinetics in the neonatal period, and during lactation. *Epilepsia.* 2011: 52(6); 249–250.
94. Sorri I, Herrgard E, Viinikainen K, Paakkonen A, Heinonen S, Kalviainen R. Ophthalmologic and neurologic findings in two children exposed to vigabatrin in utero. *Epilepsy Res.* 2005: 65(1–2); 117–120.
95. Lawthom C, Smith PE, Wild JM. In utero exposure to vigabatrin: no indication of visual field loss. *Epilepsia.* 2009: 50(2); 318–321.
96. Wlodarczyk BJ i sur. Antiepileptic Drugs and Pregnancy Outcomes. *Am J Med Genet A.* 2012: 158A(8); 2071–2090. doi:10.1002/ajmg.a.35438.
97. Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev. Neurother.* 2010:10(1); 119–140.
98. Perucca E, Elger C, Halász P, Falcão A, Almeida L, Soares-da-Silva P. Pharmacokinetics of eslicarbazepine acetate at steady-state in adults with partial-onset seizures. *Epilepsy Res.* 2011: 96(1–2): 132–139.

99. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Ninth Eilat Conference (EILAT IX). *Epilepsy Res.* 2009;83(1); 1–43.
100. Czuczwar P, Wojtak A, Cioczek-Czuczwar A, Parada-Turska J, Maciejewski R, Czuczwar SJ. Retigabine: the newer potential antiepileptic drug. *Pharmacol. Rep.* 2010; 62(2); 211–219.
101. Rektor I, Krauss GL, Bar M i sur. Perampanel Study 207: long-term openlabel evaluation in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2012;126(4);263-9.
102. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, Hitchcock AA, Perucca P, Lander CM, Eadie MJ. Folic Acid Dose, Valproate, and Fetal Malformations. *Epilepsy Behav.* 2021; 114; 107569.
103. American College of Obstetricians and Gynecologists. Neural tube defects. Dostupno na: http://guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3994&nbr=3131. Datum pristupa: 15.7.2022
104. Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Covanis A, Gaily E, Kälviäinen R, Trinka E. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia.* 2015;56:1006–19.
105. Vajda FJ, Graham J, Roten A i sur. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs—the Australian experience. *J Clin Neurosci.* 2012;19:57–9.
106. Meador KJ, Baker GA, Browning N i sur. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. *Neurology.* 2012;78:1207–14.
107. Zhao Y, Hebert M, Venkataramanan R. Basic obstetric pharmacology. *Semin Perinatol.* 2014;38; 475–486.
108. Petrenaite V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Seizure deterioration in women treated with oxcarbazepine during pregnancy. *Epilepsy Res.* 2009; 84; 245–249.
109. Johnson E, Stowe Z, Ritchie J, Newport D, Newman M, Knight B i sur. Carbamazepine clearance and seizure stability during pregnancy. *Epilepsy Behav.* 2014; 33; 49–53.
110. Bialer M, Johannessen S, Kupferberg H, Levy R, Perucca E, Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII). *Epilepsy Res.* 2007; 73;; 1–52.

111. Winterfeld U, Merlob P, Baud D i sur. Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology*. 2016;86:2251–7.
112. Erdeljić Turk V, Vitezić D. Lijekovi i trudnoća. *Farmakovigilancija. Medicus*. 2017;26(1):23-36.
113. Vajda F, Hitchcock A, Graham J i sur. The teratogenic risk of antiepileptic drug polytherapy. *Epilepsia*. 2010;51(5);805-10.
114. Holmes L, Mittendorf R, Shen A i sur. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch Neurol*. 2011;68(10); 1275-81.
115. Forsberg L, Wide K, Kallen B. School performance at age 16 in children exposed to antiepileptic drugs in utero—a population-based study. *Epilepsia*. 2011: 52(2);364-9.