

Hanna Podraza<sup>1</sup>, Monika Białecka<sup>2</sup>, Barbara Oleksy<sup>3</sup>

## Padaczka u kobiet – wybrane zagadnienia

### Epilepsy in women – selected issues

<sup>1</sup> Oddział Neurologii Wieku Rozwojowego i Pediatrii, SPS ZOZ „Zdroje”, Szczecin, Polska

<sup>2</sup> Katedra Farmakologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin, Polska

<sup>3</sup> Klinika Neurologii Dzieci i Młodzieży, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Hanna Podraza, ul. P. Skargi 52/1a, 71-422 Szczecin, tel.: +48 600 275 717, e-mail: podrazah@gmail.com

#### Streszczenie

Padaczka należy do najczęstszych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego i dotyka około 50 mln ludzi na świecie. Jest to heterogenna jednostka chorobowa, związana z różnymi manifestacjami klinicznymi i objawami współistniejącymi (takimi jak zaburzenia neurorozwojowe), co warunkuje różną odpowiedź na leki i różne rokowanie. Dowody kliniczne wskazują na istnienie padaczek i zespołów padaczkowych zależnych od płci. Hormony płciowe żeńskie i męskie wpływają na próg pobudliwości drgawkowej mózgu. Dobrze znanym przykładem jest padaczka katamenialna, w której mechanizmy neurohormonalne zależne od cyklu miesięczkowego wpływają na występowanie drgawek. Progesteron to hormon przeciwdrgawkowy, natomiast estrogeny mogą działać zarówno pro-, jak i przeciwdrgawkowo, w zależności od stanu fizjologicznego. Inaczej niż w przypadku progesteronu, potencjalny wpływ modulacji progu drgawkowego przez testosteron jest złożony. W modelach zwierzęcych, ale także w badaniach klinicznych testosteron nasila występowanie drgawek poprzez swój metabolizm do estrogenów. W pracy przedstawiono zagadnienia wpływu leków przeciwpadaczkowych na potomstwo matek chorych na padaczkę (wady wrodzone, mniejsza masa urodzeniowa, zaburzenia neurorozwojowe). Zbiorcze dane wskazują na największą teratogenność w czasie ekspozycji na kwas walproinowy i inne leki przeciwpadaczkowe stosowane w politerapii. Wpływ na rozwój płodu mogą mieć też inne czynniki: ciężkość samej padaczki, rodzaj napadów, iloraz inteligencji matki, status socjoekonomiczny oraz narażenie na czynniki toksyczne (również alkohol i pozostałe używki). W opiece nad kobietą w wieku rozrodczym chorą na padaczkę powinno się dążyć do optymalnego doboru leków przeciwpadaczkowych jeszcze przed planowanym zajściem w ciążę.

**Słowa kluczowe:** padaczka, hormony płciowe, ciąża

#### Abstract

Epilepsy is one of the most frequent diseases of the central nervous system and affects about 50 million people in the world. It is a heterogeneous disease entity associated with various clinical manifestations and coexisting symptoms (such as neurodevelopmental disorders), resulting in different response to medication and different prognosis. Clinical evidence points to the existence of epilepsy and epilepsy syndromes dependent on sex. Female and male sex hormones affect the brain convulsion threshold. Catamenial epilepsy is a well-known example here, in which the neurohormonal mechanisms dependent on the menstrual cycle affect the occurrence of convulsions. Progesterone is an anticonvulsant hormone, while oestrogens can be both pro- and anticonvulsant, depending on the physiological state. Unlike in the case of progesterone, the influence of the potential convulsion threshold modulation of testosterone is complex. In animal models, but also in clinical trials, testosterone intensifies the occurrence of convulsions through its metabolism to oestrogens. The paper presents the effects of antiepileptic drugs on the offspring of mothers with epilepsy (congenital malformations, lower birth weight, and neurodevelopmental disorders). Aggregate data indicate the highest teratogenicity of the exposure to valproic acid and other antiepileptics used in polytherapy. Other factors may also influence foetal development: severity of epilepsy itself, the type of seizures, mother's intelligence quotient and socioeconomic status as well as the exposure to toxic agents (including alcohol and other stimulants). The optimal selection of antiepileptic drugs should be sought even before the planned pregnancy in the care of women at childbearing age suffering from epilepsy.

**Keywords:** epilepsy, sex hormones, pregnancy

## EPIDEMIOLOGIA

**P**adaczka jest jednym z najczęstszych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego. Dotyka około 50 mln ludzi na świecie, z czego w Europie choruje między 2,6 a 6 mln. W Polsce na padaczkę cierpi około 400 tysięcy osób.

Zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (International League Against Epilepsy, ILAE) w zależności od etiologii można wyodrębnić padaczki o podłożu genetycznym, strukturalnym, metabolicznym, immunologicznym, infekcyjnym i nieznanym. Heterogenność padaczek, związana z różną manifestacją kliniczną i częstotliwością napadów oraz często współistniejącymi objawami, takimi jak zaburzenia neurorozwojowe, warunkuje różną odpowiedź na leki i odmienne rokowanie.

Do rozpoznania padaczki konieczne jest wystąpienie dwóch nieprovokowanych lub odruchowych epizodów napadowych w odstępie dłuższym niż 24 godziny albo tylko jednego nieprovokowanego lub odruchowego napadu z ryzykiem nawrotu szacowanym na przynajmniej 60%. Trzecią możliwością stanowi rozpoznanie zespołu padaczkowego.

Badania epidemiologiczne wykazują, że w krajach zachodnich rozpowszechnienie padaczki waha się w przedziale 6,2–7,6/100 000 osób. Zapadalność, czyli liczba nowych zachorowań w ciągu roku na 100 000 mieszkańców, wynosi 68–74 przypadków i jest nieznacznie niższa u kobiet. Duże rozbieżności w oszacowaniach liczby chorych wynikają z braku precyzyjnych narzędzi epidemiologicznych. Dane mogą wyglądać zupełnie inaczej, gdy zakwalifikowane jako padaczka zostaną napady objawowe (występujące w ostrym okresie choroby) i napady prowokowane, w tym drgawki gorączkowe.

W krajach rozwijających się statystyka jest mniej korzystna: zapadalność waha się od 100 do 190 przypadków na 100 tysięcy. Wynika to zapewne z gorszej opieki medycznej (również opieki okołoporodowej), chorób infekcyjnych oraz urazów głowy.

Zapadalność wykazuje różnice w zależności od grupy wiekowej. Największa jest w 1. roku życia, z czasem nieco spada i utrzymuje się na stałym poziomie do końca pierwszej dekady. Wśród dorosłych w średnim wieku ma najniższą wartość, potem jednak, po 65. roku życia, gwałtownie wzrasta. Wśród osób, które ukończyły 75 lat, wynosi 150/100 000 na rok.

Kumulacyjna zachorowalność na padaczkę, czyli prawdopodobieństwo zachorowania w którymś okresie życia, wynosi 2–4%. Prawdopodobieństwo przebycia przynajmniej jednego napadu w życiu to w przybliżeniu 8%, ale jeśli wliczyć ostre objawowe napady i drgawki gorączkowe, wskaźnik wzrasta do 10% przed 80. rokiem życia (Behr *et al.*, 2016; Brodie i Schachter, 2003; Jędrzejczak i Mazurkiewicz-Beldzińska, 2017).

Śmiertelność chorych na padaczkę jest 2–3 razy wyższa niż w populacji ogólnej. Wiąże się to przede wszystkim z chorobą będącą bezpośrednią przyczyną padaczki,

przykładowo z udarem, guzem, wadą mózgu. Istotnymi czynnikami wpływającymi na śmiertelność są także urazy, utonięcia i zaostrzenia napadów padaczkowych w przebiegu choroby podstawowej. Ryzyko wystąpienia SUDEP (*sudden unexpected death in epilepsy*) – zespołu nagłej śmierci u osób z padaczką – jest szacowane na 2%, jednak w przypadku lekooporności może wzrosnąć nawet do 20%. Nashef definiuje SUDEP jako niespodziewaną, nagłą śmierć, która nie ma związku z urazem, utonięciem czy samobójstwem. Z definicji SUDEP wykluczony jest udokumentowany stan padaczkowy, natomiast w badaniach *post mortem* nie stwierdza się zmian anatomicznych ani substancji toksycznych mogących odpowiadać za zgon. Większe zagrożenie SUDEP występuje u młodych mężczyzn z napadami toniczno-klonicznymi przyjmujących subterapeutyczne dawki leków przeciwpadaczkowych. Warto podkreślić, że w 40% przypadków przyczyna zgonu u chorych na padaczkę jest pozamózgowa (Nashef *et al.*, 1998).

## KLASYFIKACJA NAPADÓW PADACZKOWYCH

Badania epidemiologiczne sprzed 2010 roku opierają się na starszej klasyfikacji napadów, opracowanej przez ILAE w roku 1981, która dzieliła napady na częściowe i uogólnione oraz niesklasyfikowane. W 2010 roku ILAE opublikowała raport specjalny, zawierający nową klasyfikację napadów padaczkowych i zespołów padaczkowych, a w 2107 – kolejne jej ulepszenie. Określenie „napady częściowe” zastąpiono nazwą „ogniskowe”; opisano ich manifestację kliniczną i stopień zaburzeń świadomości oraz przedstawiono lokalizację i rozwój napadu. Dawne „napady wtórnie uogólnione” odpowiadają obecnie „napadom ogniskowym z wtórną ewolucją do obustronnych napadów uogólnionych”, a „napady pierwotnie uogólnione” zostały zastąpione koncepcją „gwałtownego zajęcia obustronnej sieci neuronalnych korowych i podkorowych”.

## CZĘSTOŚĆ NAPADÓW

Częstość napadów ogniskowych i napadów uogólnionych różni się między opracowaniami w zależności od tego, czy zastosowano dodatkowe narzędzie – badanie elektroencefalograficzne (EEG). Bez oceny EEG istnieje tendencja do przeszacowywania liczby napadów uogólnionych, jako że napady wtórnie uogólnione są trudne do identyfikacji bez elektroencefalografii. I tak w Europie częstość rozpoznania napadów uogólnionych dla całej populacji waha się od 17 do 60%, a napadów niesklasyfikowanych – od 2 do 8%. W populacji dorosłych częstość napadów ogniskowych waha się od 55 do 83%, podczas gdy napadów uogólnionych – od 6 do 32%. W populacji dziecięcej przedziały te wynoszą 42–60% dla napadów ogniskowych i 30–58% dla uogólnionych. Napady niesklasyfikowane stanowią 8–20% (Jędrzejczak, 2006; Rejdak *et al.*, 2016; Steinborn, 2017).

## RÓŻNICE PŁCI A PADACZKA

Dowody kliniczne wskazują na istnienie padaczek i zespołów padaczkowych zależnych od płci i wieku.

Opierając się na dużych badaniach epidemiologicznych, można stwierdzić, iż padaczka występuje nieznacznie częściej u mężczyzn niż u kobiet (50,7 vs 46,2 na 1 000 000). Różnica wynika z przewagi padaczek ogniskowych, związanych z częstszymi strukturalnymi uszkodzeniami mózgu u mężczyzn. Przewaga osób płci męskiej tłumaczona jest także większą wrażliwością i skłonnością do epileptogenezy w przebiegu uszkodzeń strukturalnych mózgu (Perucca *et al.*, 2014).

Zespół Westa, czyli encefalopatia padaczkowa, najczęściej rozpoczynająca się w niemowlęctwie, jak również związane z wiekiem specyficzne zespoły padaczkowe, takie jak zespół Landaua–Kleffnera, padaczka z ciągłymi wyładowaniami we śnie wolnofalowym, zespół Dravet i padaczka z mioklonicznymi napadami nieświadomości, częściej dotyczą płci męskiej – podobnie jak ogniskowa dysplazja korowa, różne typy malformacji kory mózgowej i okołokomorowa heterotopia guzkowa.

Odwrotną tendencję obserwuje się w grupie padaczek uogólnionych oraz idiopatycznych z prawdopodobnym tłem genetycznym. Charakterystyczne jest znacznie większe ich rozpowszechnienie wśród pacjentów płci żeńskiej. Dziecięca padaczka z napadami nieświadomości (*childhood absence epilepsy*, CAE) występuje 2–5 razy częściej u dziewczynek, młodzieńcza padaczka z napadami nieświadomości (*juvenile absence epilepsy*, JAE) – 3 razy częściej, a młodzieńcza padaczka miokloniczna (*juvenile myoclonic epilepsy*, JME) – 1,5 raza częściej. Mechanizmy odpowiedzialne za wskazane dysproporcje nie są znane (Perucca *et al.*, 2014; Qureshi i Mehler, 2014).

Rozwój badań genetycznych umożliwił wyodrębnienie grupy padaczek uwarunkowanych genetycznie, które rozwijają się u osób płci żeńskiej. Mutacja w genie *PCDH19* klinicznie manifestuje się jako poważny, na szczęście rzadki zespół padaczkowy występujący tylko u dziewcząt. Gen *PCDH19*, zlokalizowany na chromosomie X, koduje protokadherynę, która należy do rodziny białek podtrzymujących komunikację między komórkami centralnego układu nerwowego i przekazywanie sygnałów międzykomórkowych, a także tworzenie oraz integrację sieci synaptycznych. W przypadku mutacji funkcjonalność protokadheryny jest obniżona lub nie występuje wcale. Zaburzenie funkcji białka prowadzi do trudnych do opanowania drgawek ogniskowych we wczesnym okresie życia, trwających dni, a nawet tygodnie. Często zespół ten łączy się z upośledzeniem umysłowym (wyrażonym w różnym stopniu), zaburzeniami zachowania i cechami autystycznymi. Chorują kobiety, heterozygotyczne nosicielki mutacji, natomiast mężczyźni pozostają bezobjawowi (Depienne *et al.*, 2011; Duszyc *et al.*, 2015). Charakterystyczne jest obniżone stężenie allopregnanolonu – neurosteroidu naturalnie występującego w mózgu (Reddy, 2017).

Dobrze znanym przykładem padaczki zależnej od płci jest padaczka katamenialna, związana z cyklem miesięczkowym. Około 70% kobiet chorych na padaczkę podaje, że doświadcza wzrostu częstości napadów w konkretnych fazach cyklu. Objawy określane jako napady zgrupowane lub klastery istotnie pogarszają jakość życia pacjentek. Uważa się, że około 1/3 kobiet z lekoopornymi napadami częściowymi złożonymi może mieć właśnie padaczkę katamenialną. Fizjologiczne podstawy rozwoju choroby są związane ze zmianą stężeń hormonów płciowych i ich wpływem na neurony w zależności od fazy cyklu miesięczkowego. Należy zwrócić uwagę na różnice między kobietami mającymi cykle owulacyjne i bezowulacyjne. Ocena występowania lub niewystępowania owulacji jest możliwa dzięki pomiarowi poziomu progesteronu między 20. a 22. dniem cyklu. Wartości niższe niż 5 ng/ml wskazują na cykl bezowulacyjny. Częstość drgawek toniczno-klonicznych jest większa w cyklach bezowulacyjnych, co ma związek ze wzrostem stężenia estradiolu w surowicy w stosunku do progesteronu. Drgawki w cyklach bezowulacyjnych pojawiają się najczęściej poza okresem okołomenstruacyjnym, a ich występowanie wiąże się ze wzmożonym ryzykiem bezpłodności (Bangar *et al.*, 2016).

W czasie cyklu menstruacyjnego wyróżnia się trzy okresy możliwego zaostrzenia napadów: okres okołomiesięczkowy, okres okołowoowulacyjny oraz całą drugą połowę cyklu. Najczęściej zaostrzenie napadów przypada na okres okołomiesięczkowy (C1), między 25. dniem cyklu a 3. dniem cyklu następnego. Wzrost nasilenia napadów może występować przed miesiączką, w jej trakcie i po niej. Druga co do częstości zaostrzeń jest faza okołowoowulacyjna (C2), między 10. a 14. dniem cyklu, a trzecia – faza lutealna (C3), z intensyfikacją napadów między 17. dniem cyklu a 3. dniem cyklu kolejnego. Fazy C1 i C3 są związane ze spadkiem poziomu progesteronu, a C2 – ze wzrostem poziomu estrogenów.

Padaczka katamenialna jest chorobą nabytą i dotychczas nie znaleziono dowodów na jej genetyczne komponenty (Reddy, 2017). Pod uwagę brano różnorodne mechanizmy odpowiedzialne za zaostrzenia napadów: zmienność stężeń leków przeciwdrgawkowych, zmiany zawartości wody i elektrolitów, fizjologiczne różnice w stężeniach hormonów płciowych. Istnieją też doniesienia, zgodnie z którymi na częstość napadów wpływają ogniskowość i lateralizacja ogniska padaczkowego (Bangar *et al.*, 2016; Depienne *et al.*, 2011). Różnice widoczne są także w zależności od masy ciała, aktywności kompleksu enzymów cytochromu P450, systemu neurotransmiterów, a ponadto biologicznych różnic sieci neuronalnych kobiet i mężczyzn (Herzog, 2015).

Hormony steroidowe odgrywają ważną rolę w endokrynologicznej kontroli pobudliwości neuronów, a tym samym wpływają na próg drgawkowy. Jest to szczególnie widoczne w okresie dojrzewania, kiedy drastyczna zmiana stężeń hormonów oddziałuje na zachowanie nastolatków. Trzeba również zauważyć, że kluczowy kannabinoidowy system regulatorowy w mózgu jest odmienny u kobiet i mężczyzn.

Reguluje on różnorodne mechanizmy fizjologiczne, zachowania, procesy poznawcze i motywacyjne, odpowiedź na stres oraz występowanie padaczki (Herzog, 2015; Reddy, 2017).

### MECHANIZMY NEUROHORMONALNE LEŻĄCE U PODSTAW RÓŻNIC PŁCIOWYCH W PADACZCE

Progesteron, estrogeny i androgeny wpływają na występowanie drgawek. Progesteron jest hormonem przeciwdrgawkowym, natomiast estrogeny mogą działać zarówno pro-, jak i przeciwdrgawkowo, w zależności od stanu fizjologicznego. Estradiol, przedstawiciel estrogenów, to hormon zastrzający napady. Jego wysokie stężenie jest obecne w fazie folikularnej i lutealnej w czasie normalnego cyklu miesięczkowego. Androgeny mają bimodalny wpływ na aktywność drgawkową. Inaczej niż w przypadku progesteronu, potencjalny wpływ modulacji prognozy drgawkowej przez testosteron jest złożony. W modelach zwierzęcych, ale także w badaniach klinicznych testosteron nasila drgawki poprzez swój metabolizm do estrogenów. Dane epidemiologiczne wskazują, że występowanie drgawek ogniskowych lub toniczno-klonicznych u zwierząt jest o 50% wyższe u samców przed kastracją w stosunku do samców po kastracji.

Neurosteroidy mogą wywierać ogromny wpływ na próg drgawkowy poprzez zmianę neuronalnej pobudliwości. Progesteron i deoksokortykosteron mogą mieć działanie przeciwdrgawkowe. W modelach doświadczalnych dzieje się to poprzez ich konwersję do allopregnanolonu oraz allotetrahydrokortykosteronu (*tetrahydrodeoxycorticosterone*, THDOC). Najszerzej badane neurosteroidy syntetyzowane w mózgu to allopregnanolon, THDOC i androstanediol. Na obwodzie sterydowe prekursorów są syntetyzowane w gonadach, nadnerczach i łożysku z prekursorów cholesterolu. Łatwo przekraczają barierę krew-mózg, są wysoce lipofilne i akumuluje się w mózgu. Ułatwiają hamowanie transmisji przez receptory GABA-A i tym samym mają działanie przeciwdrgawkowe. Badania na zwierzętach dowodzą, że przewlekła ekspozycja na allopregnanolon, a następnie jego gwałtowne wycofanie (jak dzieje się to przed menstruacją i w czasie menstruacji) znacząco nasila ekspresję podjednostki alfa4 $\delta$  receptora GABA-A, związanej z neuronalną pobudliwością, zaostreniem aktywności drgawkowej i opornością na benzodiazepiny.

Częstym problemem endokrynologicznym u kobiet z padaczką jest zespół policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome*, PCOS), który oprócz zmian morfologicznych w jajnikach charakteryzuje się hiperandrogenizmem, bezowulacyjnymi cyklami miesięczkowymi, hirsutyzmem i otyłością. Częstość występowania zespołu szacuje się na 4–19%. Większość badań wykazuje związek PCOS z przyjmowaniem walproatów przez kobiety, czego nie obserwuje się w przypadku leczenia lamotryginą czy karbamazepiną. Kobiety przed 20. rokiem życia są szczególnie

wrażliwe na wystąpienie PCOS związanego ze stosowaniem kwasu walproinowego. Na szczęście po zaprzestaniu leczenia walproatami ten efekt jest w większości przypadków odwracalny (Herzog, 2015; Jędrzejczak, 2008; Savic, 2014; Svalheim *et al.*, 2015).

### CIĄŻA A PADACZKA

Decyzja o zajściu w ciążę powinna zostać podjęta odpowiednio wcześniej, tak by umożliwić kobiecie i prowadzącemu ją lekarzowi właściwy dobór leczenia przeciwpadaczkowego, które zminimalizuje ryzyko narażenia płodu na leki teratogenne.

Już w 1968 roku Meadow donosił o rozszczepach podniebienia i innych wadach u dzieci urodzonych przez matki chorujące na padaczkę oraz przyjmujące prymidon, fenobarbital i fenytoinę. Po ponad 50 latach liczne wieloosrodkowe badania potwierdzają wyższy odsetek wad płodów narażonych na leki przeciwpadaczkowe (LPP), mniejszą masę urodzeniową, jak również opóźnienie rozwoju dzieci. Przyczyny wymienionych zaburzeń obejmują – oprócz niewątpliwego wpływu LPP na płód – czynniki genetyczne, samą chorobę matki (choćby występowanie napadów w czasie ciąży) i sytuację socjoekonomiczną pacjentek (Tomson *et al.*, 2015). Od ponad 20 lat prowadzone są badania prospektywne, które mają na celu ocenę ryzyka teratogennego działania LPP.

Najczęściej publikowane rejestry obejmują populację USA i Kanady (North American AED Pregnancy Registry, NAAPR) oraz populację Wielkiej Brytanii i Irlandii (UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Register). Polska należy do rejestru EURAP (International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy), który gromadzi informacje z ponad 40 krajów. Rejestry australijski (Australian Register) oraz indyjski (Kerala Registry of Epilepsy and Pregnancy) są częścią EURAP, ale także publikują własne dane niezależnie.

Dane z 26 badań wykazały, że ryzyko dużych wad płodu u kobiet eksponowanych na LPP wynosi 6,1%, u kobiet z padaczką, które nie brały LPP – 2,8%, a u kobiet bez padaczki – 2,2% (Tomson *et al.*, 2018).

Najczęstsze wady wrodzone u potomstwa kobiet eksponowanych na LPP to wady serca, wady cewy nerwowej, rozszczep podniebienia i wady układu moczowego (w tym spodziectwo). Zbiorcza analiza 21 prospektywnych badań wskazała, że za cztery powyższe, główne grupy wad odpowiada pięć najczęściej stosowanych LPP w monoterapii. Wady kardiologiczne okazały się najczęstsze podczas przyjmowania karbamazepiny, lamotryginy, barbituranów i fenytoiny, podczas gdy uszkodzenia cewy nerwowej związane były z leczeniem walproatami.

W styczniu 2018 roku opublikowano duże badanie prospektywne, oparte na danych z rejestru EURAP z okresu 1999–2016, obejmujące 7555 ciężarnych kobiet. W badaniu porównywano ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u dzieci eksponowanych na jeden z najpopularniejszych

LPP (karbamazepina, lamotrygina, lewetiracetam, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina, topiramatu, kwas walproinowy). Najwyższy odsetek wad wrodzonych występował w przypadku kobiet przyjmujących kwas walproinowy: 142 (10,3%) z 1381 ciężarnych. Niższy odnotowano dla fenobarbitalu i fenytoiny – odpowiednio 19 (6,5%) z 294 i 8 (6,4%) z 125, karbamazepiny – 107 (5,5%) z 1957, topiramatu – 6 (3,9%) z 152, okskarbazepiny – 10 (3,0%) z 333, lamotryginy – 74 (2,9%) z 2514 i lewetiracetamu – 17 (2,8%) z 599. Podsumowując: w badaniu EURAP ryzyko wad związane z ekspozycją na lamotryginę, lewetiracetam i okskarbazepinę stosowane w monoterapii było niskie i zbliżało się do ryzyka dla populacji ogólnej (Lowes, 2011).

Analizując dane uzyskane z rejestru NAAPR, obejmujące populację kobiet z USA i Kanady, wykazano, że rozszczep podniebienia występował z częstością 7,3/1000 dzieci eksponowanych na lamotryginę w monoterapii, co stanowiło dziesięciokrotny wzrost w porównaniu ze zdrową populacją. Późniejsza metaanaliza, obejmująca 21 badań – łącznie 1412 ciężarnych kobiet eksponowanych na lamotryginę, nie potwierdziła istotnego wzrostu częstości wad u noworodków. Ponadto częstość poronień, martwych urodzeń, porodów przedwczesnych i małej masy urodzeniowej noworodków nie była wyższa niż w populacji ogólnej (Hunt *et al.*, 2008).

Wieloośrodkowe badania kohortowe z lat 2000–2010 oceniające częstość rozszczepów podniebienia wśród noworodków eksponowanych w trakcie ciąży na topiramatu wykazały, że ryzyko rozszczepów było około trzech razy większe w grupie przyjmującej topiramatu niż w grupie lamotryginy i grupie nieeksponowanej. W populacji ogólnej mniej więcej 1 na 1000 noworodków rodzi się z rozszczepem w obrębie jamy ustnej, tymczasem wśród dzieci narażonych na małe dawki topiramatu (100 mg na dobę) w pierwszym trymestrze ciąży ryzyko to wynosiło 2,1 na 1000 żywych urodzeń, a u kobiet stosujących topiramatu w większej dawce (200 mg na dobę) było znacznie wyższe: 12,3 na 1000 żywych urodzeń (Hunt *et al.*, 2008; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016).

W podsumowaniach rejestru EURAP dane dotyczące lamotryginy nie wskazują na znaczący odsetek wad. Dane na temat topiramatu i fenytoiny uznano za niewystarczające, aby móc je wiarygodnie interpretować – z powodu zbyt małych grup pacjentów.

Rejestry z Wielkiej Brytanii i Irlandii przedstawiają małą liczbę poważnych wad wrodzonych podczas stosowania lewetiracetamu w monoterapii. Częstość dużych wad wrodzonych wynosi tylko 0,7% (95% przedział ufności, *confidence interval*, CI: 0,19–2,51%), podczas gdy w politerapii – 5,56% (95% CI 3,54–8,56%). Dane korzystne dla lewetiracetamu dotyczą 304 kobiet eksponowanych na lek (niewielka liczebność grupy wynika ze znacznie krótszej obecności lewetiracetamu na światowym rynku farmakologicznym).

Dane związane z oceną teratogenności gabapentyny, pregabaliny, zonisamidu, lakosamidu nie są wystarczające

z powodu małej liczby kobiet w ciąży eksponowanych na wymienione leki.

Politerapia LPP w trakcie ciąży jest konieczna, jeśli monoterapia właściwie dobranym lekiem w odpowiedniej dawce nie zapewnia dobrej kontroli napadów. Dodatkowo zaleca się dobieranie leków działających poprzez różne mechanizmy molekularne i unikanie kombinacji leków działających w jednakowym mechanizmie.

W artykule Vajdy i wsp. (2018) zostały przedstawione doniesienia rejestru australijskiego. Spośród 1810 kobiet z padaczką przyjmujących LPP 508 stosowało politerapię. Badanie wykazało, że w grupie politerapii mniej pacjentek było wolnych od napadów w czasie ciąży niż w grupie monoterapii. Ponadto stwierdzono, iż kombinacje leków o podobnym mechanizmie działania oraz o przeciwnym mechanizmie działania pozwoliły na osiągnięcie podobnego odsetka kobiet wolnych od napadów. Wady wrodzone wystąpiły u dzieci 44 pacjentek spośród 508 stosujących politerapię (8,7%) i u dzieci 87 spośród 1302 otrzymujących monoterapię (6,7%). U pięciorga dzieci kobiet z padaczką stwierdzono wady, choć nie przyjmowały one LPP przynajmniej w pierwszej połowie ciąży (3,1%). Z analizy wynika, że znaczący wzrost częstości wad wrodzonych zależał od obecności kwasu walproinowego w kombinacjach lekowych. Podobny wniosek sformułowano w odniesieniu do topiramatu w politerapii.

Celami właściwego prowadzenia pacjentki z padaczką w czasie ciąży są minimalizacja ryzyka wad płodu i równocześnie maksymalna kontrola napadów. Dane uzyskane z omówionych badań wskazują, że połączenie lamotryginy i lewetiracetamu dawało najlepsze efekty (Mawhinney *et al.*, 2013). Informacja ta może się okazać bardzo użyteczna, gdy kobieta leczona jedną substancją nie jest wolna od napadów i wymaga politerapii, a pragnie zająć w ciąży. Autorzy proponują wówczas początkową monoterapię lewetiracetamem, lekiem bezpieczniejszym dla płodu i efektywniejszym w kontroli napadów. Jeśli maksymalna dawka lewetiracetamu nie zapewnia dostatecznej kontroli napadów, najlepszym lekiem dodanym wydaje się lamotrygina.

Ogólnoświatowe rejestry skupiają się na ocenie występowania wad wrodzonych u dzieci kobiet chorych na padaczkę. Wydaje się jednak, że padaczka i leczenie LPP mogą mieć także odległy wpływ na różne zaburzenia rozwojowe u potomstwa. Wymienia się tutaj niższy wskaźnik inteligencji, opóźnienie rozwoju mowy i większe ryzyko zaburzeń ze spektrum autyzmu. W badaniu przeprowadzonym na 7-latkach eksponowanych w życiu płodowym na LPP odnotowano niższe wyniki testów matematycznych, językowych i wiedzy ogólnej. Dotyczyło to dzieci eksponowanych przede wszystkim na kwas walproinowy oraz inne LPP w politerapii. Inne badania, przykładowo NEAD, wykazały obniżenie (średnio o 9 punktów) ilorazu inteligencji u dzieci między 3. a 6. rokiem życia urodzonych przez matki eksponowane na walproinianę. Dodatkowo stwierdzano opóźnienie rozwoju motoryki, zaburzenia emocjonalne i behawioralne (Cohen *et al.*, 2013; Lacey *et al.*, 2018).

Pomimo stosowania LPP w trakcie ciąży większość pacjentek rodzi zdrowe dzieci. Wpływ na wystąpienie wad wrodzonych, a także szeroko rozumianych zaburzeń rozwojowych mogą mieć również inne czynniki: ciężkość samej padaczki, rodzaj napadów, iloraz inteligencji matki, status socjoekonomiczny, pozostałe przyjmowane leki oraz alkohol i inne używki.

### Konflikt interesów

*Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo

- Bangar S, Shastri A, El-Sayeh H et al.: Women with epilepsy: clinically relevant issues. *Funct Neurol* 2016; 31: 127–134.
- Behr C, Goltzene MA, Kosmalki G et al.: Epidemiology of epilepsy. *Rev Neurol (Paris)* 2016; 172: 27–36.
- Brodie MJ, Schachter SC: Padaczka. *Via Medica*, Gdańsk 2003.
- Cohen MJ, Meador KJ, Browning N et al.; NEAD study group: Fetal antiepileptic drug exposure: adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. *Epilepsy Behav* 2013; 29: 308–315.
- Depienne C, Trouillard O, Bouteiller D et al.: Mutations and deletions in PCDH19 account for various familial or isolated epilepsies in females. *Hum Mutat* 2011; 32: E1959–E1975.
- Duszyc K, Terczynska I, Hoffman-Zacharska D: Epilepsy and mental retardation restricted to females: X-linked epileptic infantile encephalopathy of unusual inheritance. *J Appl Genet* 2015; 56: 49–56.
- Herzog AG: Catamenial epilepsy: update on prevalence, pathophysiology and treatment from the findings of the NIH Progesterone Treatment Trial. *Seizure* 2015; 28: 18–25.
- Hunt S, Russell A, Smithson WH et al.; UK Epilepsy and Pregnancy Register: Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2008; 71: 272–276.
- Jędrzejczak J: Padaczka. *Czelej Sp. z o.o.*, Lublin 2006.
- Jędrzejczak J: Padaczka. Najtrudniejsze są odpowiedzi na proste pytania. *Termedia*, Poznań 2008.
- Jędrzejczak J, Mazurkiewicz-Beldzińska M (eds.): Padaczka. Obraz kliniczny napadów padaczkowych. *Wydawnictwo Lekarskie PZWL*, Warszawa 2017.
- Lacey AS, Pickrell WO, Thomas RH et al.: Educational attainment of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 736–740.
- Lowes R: Topiramate linked to birth defects. 2011. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/738432> [cited: 13 March 2011].
- Mawhinney E, Craig J, Morrow J et al.: Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology* 2013; 80: 400–405.
- Meadow SR: Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet* 1968; 2: 1296.
- Nashef L, Garner S, Sander JW et al.: Circumstances of death in sudden death in epilepsy: interviews of bereaved relatives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 349–352.
- Perucca P, Camfield P, Camfield C: Does gender influence susceptibility and consequences of acquired epilepsies? *Neurobiol Dis* 2014; 72: 125–130.
- Qureshi IA, Mehler MF: Sex, epilepsy, and epigenetics. *Neurobiol Dis* 2014; 72: 210–216.
- Reddy DS: The neuroendocrine basis of sex differences in epilepsy. *Pharmacol Biochem Behav* 2017; 152: 97–104.
- Rejda K, Rola R, Mazurkiewicz-Beldzińska M et al.: Diagnostyka i leczenie padaczki u osób dorosłych – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol Przegl Neurol* 2016; 12: 15–27.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Epilepsy in Pregnancy. *Green-top Guideline No. 68*, June 2016. Available from: [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg68\\_epilepsy.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg68_epilepsy.pdf).
- Savic I: Sex differences in human epilepsy. *Exp Neurol* 2014; 259: 38–43.
- Steinborn B (ed.): *Neurologia wieku rozwojowego*. *Wydawnictwo Lekarskie PZWL*, Warszawa 2017.
- Svalheim S, Sveberg L, Mochol M et al.: Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure* 2015; 28: 12–17.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al.; EURAP Study Group: Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018; 17: 530–538.
- Tomson T, Xue H, Battino D: Major congenital malformations in children of women with epilepsy. *Seizure* 2015; 28: 46–50.
- Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE et al.: Antiepileptic drug polytherapy in pregnant women with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2018; 138: 115–121.