

Leczenie epilepsji u kobiet ciężarnych

Część I. Skuteczność a bezpieczeństwo farmakoterapii

Epilepsy treatment in pregnancy

Part I. The efficacy and safety of pharmacotherapy

Anna Juszcak¹, Magdalena Cerbin²

¹ Studenckie Koło Naukowe Opieki Farmaceutycznej przy Pracowni Farmacji Praktycznej, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Pracownia Farmacji Praktycznej, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Pomimo że epilepsja nie jest przeciwwskazaniem do posiadania potomstwa, wiele kobiet zmagających się z tą chorobą świadomie rezygnuje z macierzyństwa, obawiając się nasilenia napadów w okresie ciąży oraz komplikacji wynikających z farmakoterapii lekami przeciwpadaczkowymi. Niezwykle istotna jest tym samym edukacja pacjentek oraz nakłanianie ich do wcześniejszych konsultacji ginekologicznych oraz neurologicznych, celem zindywidualizowania zaleceń terapeutycznych. Optymalizację leczenia zapewnia również wysoki poziom adherence, monitorowanie poziomu leku we krwi oraz włączenie stosowanej suplementacji. W związku z powyższym, jednym z narzędzi służącym zapewnieniu skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii staje się profesjonalne doradztwo farmaceutyczne. (*Farm Współ 2013; 6: 1-7*)

Słowa kluczowe: doradztwo farmaceutyczne, efektywność terapii, bezpieczeństwo terapii, leki przeciwpadaczkowe, ciąża

Summary

Although epilepsy does not preclude pregnancy, many women suffering from this disease are afraid of increasing frequency of seizures and complications of antiepileptic medication use. That is why many of them decide to forgo motherhood. Patients education and urging them to gynecological and neurological consultations appears to be critical to individualize therapeutic recommendations. Moreover, elements such as providing adherence, therapeutic drug monitoring and dietary supplementation are essential to optimize patient's treatment. Pharmaceutical counseling to young epileptic patients and implementation of pharmaceutical care seems to increase the effectiveness and safety of the therapy. (*Farm Współ 2013; 6: 1-7*)

Keywords: pharmaceutical counseling, therapy effectiveness, therapy safety, antiepileptic drugs, pregnancy

Wstęp

Padaczka jest jedną z najczęściej występujących chorób neurologicznych [1]. Szacuje się, że dotyka ona 0,5-2% populacji [1,2]. Epilepsja może wystąpić w każdym okresie życia kobiety, począwszy od dzieciństwa, poprzez okres dojrzewania, do osiągnięcia pełnej dojrzałości, a także w czasie ciąży. Dane zawarte

w piśmiennictwie wskazują, że około 13% kobiet chorujących na padaczkę doświadcza pierwszego w życiu napadu epilepsji po zajściu w ciążę [3]. Rzadkim przypadkiem, określanym padaczką gestagenową, jest pojawienie się napadów jedynie podczas kolejnych ciąż [3].

W społeczeństwie panuje przekonanie, że kobieta chorująca na epilepsję nie może, bądź też nie powinna, zostawać matką, przez co wiele pacjentek obawia się zajścia w ciążę i wiążących się z tym komplikacji, nierzadko nawet świadomie rezygnuje z macierzyństwa [1,4]. Tymczasem sama choroba nie jest przeciwwskazaniem do posiadania potomstwa [3]. Jak pokazują badania, zdolności rozrodcze kobiet z padaczką nie odbiegają w sposób rażący od normy i mogą być obniżone o ok. 15-25% w stosunku do populacji ogólnej [4]. Wynika to z czynników zdrowotnych - zwiększonej częstości występowania zaburzeń w układzie rozrodczym (np. zmianami w równowadze hormonalnej, nieregularnym miesiączkowaniem, cyklami bezowulacyjnymi, hiperandrogenizmem, zespołem policystycznych jajników) - ale także związane jest z czynnikami psychospołecznymi [3]. Badania przeprowadzone w Wielkiej Brytanii pokazują, że ponad 30% kobiet chorujących na epilepsję rozważa rezygnację z macierzyństwa ze względu na swoją chorobę [5]. Pacjentki obawiają się utraty kontroli i zwiększenia liczby napadów w trakcie ciąży i porodu, a także niekorzystnego wpływu choroby i leków na rozwijający się płód. Ponadto wiele kobiet obawia się, że nie podoła obowiązkowi związanym z macierzyństwem oraz że choroba wystąpi także u dziecka [2,5]. Jak się jednak okazuje, ponad 90% dzieci rodzi się zdrowych [3,6-8]. Ryzyko pojawienia się epilepsji u dziecka wynosi 5% lub 10%, gdy chorobę stwierdzono odpowiednio u jednego lub dwojga rodziców [3].

Bardzo ważne dla prawidłowego przebiegu ciąży oraz rozwoju płodu jest wcześniejsze zaplanowanie czasu poczęcia. Leki przeciwpadaczkowe (LPP) należą do grupy leków mogących silnie oddziaływać na płód, szczególnie w pierwszych tygodniach po zapłodnieniu. Dlatego zaleca się konsultacje ginekologiczną i neurologiczną na kilka miesięcy przed planowanym poczęciem, celem dobrania najkorzystniejszej formy terapii, tak by w jak największym stopniu zapobiec jej szkodliwemu działaniu, przy jednoczesnej kontroli napadów [8,9]. Biorąc pod uwagę, że wiele ciąż jest nieplanowanych, specjaliści zalecają wprowadzenie najodpowiedniejszych form leczenia już u nastolatków i kobiet w wieku rozrodczym [10]. Istotne jest także zastosowanie skutecznych metod antykoncepcji, z uwzględnieniem wpływu LPP na metabolizm preparatów hormonalnych.

Jeżeli choroba występuje we wczesnym okresie życia, to czas dojrzewania należy wykorzystać na

ponowną diagnostykę, weryfikację dotychczasowego rozpoznania i dobranie właściwej farmakoterapii. Ocenia się, że w 10% przypadków u nastolatków występują inne schorzenia neurologiczne, które pierwotnie były rozpoznane jako padaczka, stąd ważne, aby wykluczyć również te dolegliwości, których objawy mogą być mylone z epilepsją, tj. omdlenia, migreny i napady rzekomo-padaczkowe [1].

Czy nielezione napady mogą być szkodliwe?

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań nie potwierdzają, aby epilepsja wpływała znacząco na częstość występowania u płodu głównych wad wrodzonych (ang. major congenital malformation; MCM) [11-13]. Nie stwierdzono również zwiększonego ryzyka wystąpienia embriopatii u dzieci, których matki chorowały na padaczkę, ale w okresie ciąży nie stosowały leczenia przeciwpadaczkowego [14,15]. Badacze są jednak zgodni, że padaczkę należy leczyć w trakcie ciąży, gdyż niekontrolowane napady drgawkowe mogą być niezwykle szkodliwe zarówno dla matki, jak i dla dziecka [16,17]. Zdecydowanie należy zapobiegać pojawianiu się drgawek w okresie ciąży, zwłaszcza uogólnionych napadów toniczno-klonicznych. Często towarzyszą im stany hipoksji i kwasicy, niebezpieczne zarówno dla matki, jak i dziecka [17,18]. Ponadto mogą one prowadzić do wystąpienia u płodu innych zaburzeń tj. bradykardia, krwotok wewnątrzczaszkowy oraz nieprawidłowości w pracy serca [19]. Występowanie uogólnionych drgawek toniczno-klonicznych w czasie ciąży wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem opóźnionego rozwoju dziecka i zaburzeniami rozwoju poznawczego [20]. Adab i wsp. wskazują, że najcięższym powikłaniem nielezionej epilepsji jest stan padaczkowy, występujący w 1% przypadków, mogący nieść ze sobą skutki śmiertelne [1,18,21]. Dlatego - pomimo potencjalnego działania teratogennego - zleca się stosowanie LPP w ciąży. Warto mieć na uwadze, że pacjentki dowiadując się o ciążę, samodzielnie podejmują decyzję o zmniejszeniu stosowanych dawek, a nawet całkowitym zaprzestaniu leczenia [2]. Obniżenie *adherence* może natomiast skutkować utratą kontroli nad chorobą oraz zwiększeniem częstości napadów padaczkowych, co niesie za sobą większe ryzyko, niż prawidłowe stosowanie LPP [22].

Crawford i wsp. wskazują, że pacjentki leczone z powodu epilepsji obawiają się również nasilenia napadów w okresie ciąży [5]. Biorąc pod uwagę wpływ

uwalniania hormonów na przebieg choroby (estrogeny obniżają, a gestageny podwyższają próg drgawkowy), można domniemywać, że zmiany hormonalne w organizmie pacjentki, będą skutkować zaburzeniem dotychczasowej kontroli [1,3]. Wyniki przeprowadzonych badań pokazują jednak, że 85% pacjentek nie doświadcza zmian liczby napadów, 5% procent kobiet zauważa redukcję, a jedynie u 10% obserwuje się wzrost częstości napadów [3]. Warto również podkreślić, że kolejne cięższe mogą mieć odmienny wpływ na przebieg choroby u tych samych pacjentek [9].

Farmakoterapia a teratogenność

Dobór odpowiedniego LPP u kobiet jest trudny. Należy bowiem dostosować lek nie tylko pod względem typu choroby i częstości napadów, ale również rozważyć potencjalne działanie teratogenne. Ponieważ nie istnieje LPP, któremu można przypisać całkowite bezpieczeństwo w ciąży, terapię należy dobrać w taki sposób, aby była ona jak najbardziej efektywna, przy możliwie najmniejszym ryzyku uszkodzeń płodu [18]. Ze względu na specyfikę przebiegu choroby, częstość napadów, czy odmienną etiologię, każdy przypadek musi być rozpatrywany indywidualnie. Badania pokazują, że najkorzystniejszą formą terapii zarówno dla matki, jak i dziecka, jest stosowanie jednego leku w najmniejszej dawce efektywnej, która zapewni kontrolę napadów [6,9,12]. Dlatego istotne jest wcześniejsze zaplanowanie ciąży z lekarzami prowadzącymi, ustalenie odpowiedniej terapii, sprawdzenie jej skuteczności oraz rozważenie potencjalnego szkodliwego wpływu na płód.

Efekt oddziaływania leków przeciwkonwulsyjnych może manifestować się poprzez wystąpienie u dziecka MCM, takich jak: wrodzone wady serca, uszkodzenia układu kostnego i moczowo - pęciowego, rozszczepienia twarzoczaszki oraz mniejszych wad wrodzonych [4]. Strukturalne nieprawidłowości powstają najczęściej na etapie organogenezy (do 8-10 tygodnia ciąży), a liczne badania wskazują na zwiększenie ryzyka pojawienia się wad wrodzonych u noworodków poddanych płodowej ekspozycji na LPP [17]. Z poszczególnymi lekami próbuje się powiązać występowanie konkretnych typów MCM, np. wady cewy nerwowej są często diagnozowane przy stosowaniu kwasu walproinowego i karbamazepiny [4]. Teratogenność LPP może objawiać się też po przez zwiększenie ryzyka poronień, opóźnienie rozwoju płodowego oraz zaburzenia psychospołeczne dziecka [4,17].

Wiele badań pokazuje, że zastosowanie monoterapii zmniejsza ryzyko powstawania wad wrodzonych, w porównaniu z politerapią. Wg najnowszych danych zawartych w międzynarodowym raporcie EURAP, dotyczącym stosowania LPP u kobiet ciężarnych, ryzyko MCM przy zastosowaniu jednego leku wynosi 4,8%, natomiast w przypadku politerapii wzrasta do 7,2% [23]. Wzrost częstotliwości występowania uszkodzeń uzależniony jest ponadto od rodzaju leków wchodzących w skład terapii oraz zastosowanej dawki [12,24]. Analiza przeprowadzona przez Tomsona i wsp. [12] dowodzi wysokiej teratogenności kwasu walproinowego, którego przyjmowanie w okresie ciąży w dawce niższej niż 700 mg wiąże się z ryzykiem wystąpienia MCM na poziomie 5,6%. Dla porównania ryzyko to wynosi 10,4%, gdy pacjentka stosowała dawkę 700-1500 mg i rośnie do 24,2% przy dawce powyżej 1500 mg. Również w przypadku innych leków (karbamazepina, fenobarbital, lamotrygina) zaobserwowano zależność pomiędzy działaniem teratogennym a przyjmowaną dawką, jednakże prawdopodobieństwo MCM było niższe niż w przypadku kwasu walproinowego np. dla lamotryginy w dawce < 300 mg wynosiło 2%, a przy stosowaniu wyższych dawek 4,5%. Zaobserwowano także, że ryzyko wystąpienia MCM rośnie ze wzrostem liczby przyjmowanych LPP, dwukrotnie, gdy pacjentka stosuje dwa preparaty, a przy przyjmowaniu czterech leków prawie dziesięciokrotnie [8,25]. Za działanie niekorzystne odpowiada wysokie stężenie leku we krwi, w szczególności stężenie frakcji niezwiązanej [8,16], stąd wartym rozważenia wydaje się wprowadzenie terapii monitorowanej, poprzez pomiar poziomu leku we krwi matki i odpowiednią korektę dawki, aby nie przekraczać stężenia toksycznego, jednocześnie utrzymując poziom terapeutyczny [1,3,17].

Wpływ LPP na rozwój intelektualny, funkcje poznawcze i zachowania społeczne dzieci

Skutki stosowania terapii przeciwpadaczkowej u kobiet ciężarnych nierzadko manifestują się poprzez zmiany w rozwoju intelektualnym i behawioralnym dziecka. Przeprowadzono badania na grupie dzieci w wieku 3 lat, których matki w okresie ciąży były leczone LPP [26]. Po skorelowaniu wyników z innymi czynnikami, mogącymi wpływać na uzyskane rezultaty (m.in. IQ i wiek matki, wykształcenie, stosowanie kwasu foliowego oraz używek, dawka leku) wykazano istotne zmniejszenie poziomu IQ u

dzieci, które w życiu płodowym poddane były ekspozycji na walproinian w porównaniu z ekspozycją na inne leki (karbamazepina, fenytoina i lamotrygina). Stwierdzono również wyraźne obniżenie się poziomu inteligencji wraz ze wzrostem zastosowanej dawki walproinianu. Cummings i wsp. [27] zaobserwowali związek pomiędzy przyjmowaniem kwasu walproinowego i karbamazepiny w ciąży a zwiększonym ryzykiem opóźnienia rozwoju u dzieci. Adab i wsp. [20] wskazują ponadto, iż ekspozycja na kwas walproinowy może skutkować obniżeniem inteligencji werbalnej dziecka. Przeprowadzone badania dowodzą także występowania zaburzeń rozwojowych zbliżonych do autyzmu [28,29].

Suplementacja kwasu foliowego i witaminy K

Suplementacja kwasu foliowego jest zalecana wszystkim kobietom planującym ciążę, gdyż z niskim poziomem folianów powiązane jest występowanie u noworodków uszkodzeń w obrębie układu nerwowego [4,6]. Liczne badania dowodzą, że stosowanie kwasu foliowego przed koncepcją i w I trymestrze ciąży cechuje wysoka skuteczność (> 50%) w zapobieganiu wystąpienia wad cewy nerwowej [30]. U pacjentów stosujących LPP zaobserwowano obniżenie się stężenia kwasu foliowego poniżej wartości fizjologicznej [19]. Dotyczyło to terapii lekami konwencjonalnymi (kwas walproinowy, karbamazepina, fenytoina i barbiturany), które należą do antagonistów kwasu foliowego, wpływają na jego metabolizm i utrudniają absorpcję [31]. Niedobór próbowano wyrównać poprzez suplementację kwasu foliowego, jednakże nie wykazano, aby prowadziło to do zmniejszenia ryzyka rozszczepienia kręgosłupa i innych zmian u dzieci, których matki stosowały LPP [6,30]. Rodzi to podejrzenie występowania innego mechanizmu działania teratogennego LPP niż zaburzenie metabolizmu folianów [32]. Mimo to, kobietom planującym ciążę zaleca się profilaktyczne przyjmowanie kwasu foliowego, choć zdania na temat wielkości dawki są podzielone. Wszystkim kobietom w wieku rozrodczym sugeruje się stosowanie dawki 0,4 mg kwasu foliowego na dobę [19,32,33]. W przypadku pacjentek poddanych terapii LPP, zaliczanych do grupy podwyższonego ryzyka, dawka ta może być niewystarczająca [4], dlatego rekomenduje się przyjmowanie folianów w dawce 5 mg/dobę na 3 miesiące przed poczęciem i kontynuowanie suplementacji przynajmniej w I trymestrze ciąży [6,32].

Na miesiąc przed porodem warto wprowadzić u pacjentek doustną suplementację witaminy K w dawce 10-20 mg/dobę. Uzupełnienie witaminy K zaleca się również u noworodków - w pierwszej dobie życia, poprzez podanie domięśniowej dawki 1 mg [1,6,18]. Niedobór tej witaminy, obserwowany szczególnie u kobiet stosujących leki indukujące enzymy mikrosomalne z rodziny CYP (karbamazepina, fenytoina), wiąże się ze zmniejszoną ilością czynników krzepnięcia II, VII, IX, X. Leki przeciwpadaczkowe mogą działać podobnie jak antagoniści witaminy K (warfaryna) i blokować transport filochinonu przez łożysko, co może prowadzić do wystąpienia niebezpiecznych krwawień u noworodków [18].

Zalecenie terapeutyczne

Zaplanowanie ciąży, a także wcześniejsze konsultacje z ginekologiem i epileptologiem, pozwalają ustalić najbardziej optymalny sposób leczenia. Przypadek każdej pacjentki należy traktować indywidualnie, sposób leczenia dobrać w oparciu o przebieg choroby, rodzaj napadów i ryzyko negatywnego wpływu na dziecko. Każdą ciążę, bez względu na przebieg, należy traktować jako ciążę wysokiego ryzyka [1]. Lekarz po weryfikacji dotychczasowej diagnozy powinien ocenić, czy istnieje możliwość zaniechania terapii LPP u pacjentek, które przez co najmniej 2 lata nie doświadczyły napadów [8]. Stopniowe wycofywanie leku należy wówczas zakończyć przynajmniej pół roku przed planowanym poczęciem [8]. Jeżeli terapia LPP jest niezbędna do zachowania kontroli choroby, należy pamiętać o tym, aby unikać politerapii oraz wysokich dawek leków [19,34]. Najkorzystniejsze jest stosowanie 1 leku, o możliwie niskiej teratogenności, a jednocześnie wysokiej skuteczności w najmniejszej dawce efektywnej [1,6,12]. Należy wystrzegać się wysokich stężeń maksymalnych i znacznych wahań ilości leku w krwi, dlatego według zaleceń Ogólnopolskiego Centrum Padaczki dla Kobiet w ciąży (OCPK), aby zapobiec fluktuacjom powinno się przyjmować preparaty o przedłużonym uwalnianiu lub stosować lek w 3 dawkach podzielonych [35]. Dla prawidłowego ustalenia schematu dawkowania niezbędnym wydaje się pomiar stężenia leku we krwi. Terapia monitorowana jest szczególnie istotna w trakcie stosowania LPP, których zmiany poziomu we krwi są trudne do przewidzenia (np. lamotrygina). Zaleca się pomiar stężenia leku przynajmniej raz na trymestr oraz w ostatnim miesiącu ciąży, a także każdorazowo w przypadku wystąpienia napadów [3,4].

W przypadku leków silnie wiążących się z białkami (np. fenytoina, karbamazepina) oznaczeniu powinien podlegać poziom formy niezwiązanej leku [4]. Mimo że zazwyczaj dąży się do redukcji dawki LPP przyjmowanego przez pacjentkę ciężarną, eliminacja lub metabolizm niektórych leków wzrasta w tym okresie, przez co może wystąpić konieczność zwiększenia dawki (lamotrygina, okskarbazepina). Należy wówczas pamiętać o ponownej zmianie schematu dawkowania po porodzie, aby nie doprowadzić do wystąpienia działań niepożądanych i toksycznych u matki [16]. Lekarze powinni również zwrócić uwagę na dodatkowe wskazania do stosowania LPP m.in. migreny, zaburzenia afektywne dwubiegunowe, ból neuropatyczny, ponieważ kobiety stosujące te leki z powodu innych chorób są obciążone takim samym ryzykiem wystąpienia MCM u dzieci, jak kobiety z epilepsją [14,15]. Pamiętając o wysokiej teratogenności kwasu walproinowego, szczególnie przyjmowanego w wysokich dawkach, nie należy go stosować jako leku I rzutu

u kobiet w wieku rozrodczym [26]. Warto podkreślić, że w większości przypadków nie zaleca się zmiany terapii w czasie ciąży, gdyż niesie to za sobą wysokie ryzyko zmniejszenia kontroli choroby [4]. Wyjątkiem jest politerapia, która powinna skłonić lekarza do rozważenia możliwości rezygnacji z któregoś z zaordynowanych leków [35]. Konsekwencja w farmakoterapii dotyczy również terapii lekami odtwórczymi. Ze względu na niski indeks terapeutyczny charakterystyczny dla LPP zaleca się kontynuowanie terapii wybranym preparatem leczniczym, bez względu na fakt, czy jest to preparat oryginalny czy odtwórczy [36].

Podsumowanie

Problem stosowania odpowiedniej terapii u kobiet ciężarnych chorujących na padaczkę jest wciąż szeroko rozważany. Sprecyzowanie jednorodnych wytycznych jest trudne ze względu na odmienny charakter każdego przypadku. Jednak poprzez wdrożenie omówionych powyżej zaleceń można znacząco zredukować ryzyko

Tabela I. Wskazania dla poprawienia bezpieczeństwa i skuteczności farmakoterapii epilepsji u kobiet ciężarnych
Table I. Recommendations for improving safety and effectiveness of epilepsy treatment in pregnancy

Przed poczęciem:
Edukacja pacjentki na temat potrzeby konsultacji zarówno ginekologicznej, jak i neurologicznej
Rozważenie ewentualnych zmian w schemacie leczenia
Dostosowanie farmakoterapii do potrzeb pacjentki, ze szczególnym uwzględnieniem: <ul style="list-style-type: none"> - schematu leczenia - doboru substancji leczniczej z uwzględnieniem jej działania teratogennego - unikania politerapii
Rozważenie potrzeby i możliwości monitorowania stężenia leku we krwi pacjentki
Wskazanie pacjentce potrzeby rozpoczęcia suplementacji kwasu foliowego
Zwrócenie szczególnej uwagi na pacjentki stosujące leki przeciwpadaczkowe w schorzeniach innych niż epilepsja
W trakcie ciąży:
Przeprowadzenie niezbędnych badań diagnostycznych (w tym rozważenie potrzeby i możliwości monitorowania stężenia leku we krwi)
Optymalizacja terapii poprzez wybór najniższych dawek efektywnych oraz preparatów o modyfikowanym uwalnianiu.
Ograniczenie liczby modyfikacji w obranym schemacie leczenia
Kontynuowanie terapii wcześniej stosowanymi preparatami, unikanie wprowadzania zamienników
Wskazanie pacjentce potrzeby suplementacji kwasu foliowego i witaminy K
Edukacja pacjentki na temat czynników zwiększających ryzyko wystąpienia napadu i potrzeby ich unikania
Edukacja pacjentki na temat znaczenia przestrzegania zaleceń lekarskich
Po porodzie:
Ponowna optymalizacja farmakoterapii

związane ze stosowaniem LPP. Należy jednocześnie pamiętać, że niezwykle istotna jest prawidłowa komunikacja pomiędzy pacjentką a przedstawicielami ochrony zdrowia. Kobiety cierpiące na epilepsję powinny być świadome ryzyka, jakie niesie za sobą stosowanie LPP w ciąży, lecz przede wszystkim zagrożeń wynikających z braku *adherence*. Należy tym samym przestrzec pacjentki przed samodzielnym zmniejszeniem dawki lub całkowitym zaprzestaniem leczenia. Szczególną uwagę należy również zwrócić na edukację młodych pacjentek, które dopiero planują założenie rodziny. Pacjentki, oprócz przestrzegania zaleceń farmakologicznych, powinny pamiętać o zmianie stylu życia, odpowiedniej ilości odpoczynku, właściwej diecie oraz unikaniu czynników zwiększających ryzyko wystąpienia napadu, takich jak brak snu, stres czy długotrwała praca przy komputerze. Zaleca się też suplementację kwasu foliowego i witaminy K.

Wobec sytuacji, w której o skuteczności, ale też bezpieczeństwie leczenia kobiet ciężarnych, decyduje

optymalizacja farmakoterapii, na znaczeniu zyskują profesjonalne doradztwo farmaceutyczne, które może okazać się szansą na rozwianie obaw i wątpliwości pacjentek planujących macierzyństwo, a także pełna edukacja pacjentki w ramach programu opieki farmaceutycznej. [2].

Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Magdalena Cerbin

Pracownia Farmacji Praktycznej, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Bukowska 70; 60-812 Poznań

☎ (+48 61) 854 72 06

✉ mcerbin@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Kretowicz P. Padaczka a życie kobiety. *Neurol Dypl (z. edukacyjny)* 2007;1:7-10.
2. McAuley JW, Patankar C, Lang C, et al. Evaluating the concerns of pregnant women with epilepsy: A focus group approach. *Epilepsy Behav* 2012;24:246-8.
3. Siemianowski C. Czynniki ryzyka związane z ciążą u kobiet z padaczką. *Neurol Dypl (z. edukacyjny)* 2007;1:16-8.
4. Tettenborn B. Management of Epilepsy in Women of Childbearing Age. Practical Recommendations. *CNS Drugs* 2006;20(5):373-87.
5. Crawford P, Hudson S. Understanding the information needs of women with epilepsy at different lifestyles: results of the 'Ideal World' survey. *Seizure* 2003;12:502-7.
6. Lander CM. Antiepileptic drugs in pregnancy and lactation. *Aust Prescr* 2008;31:70-2.
7. National Institute of Neurological Disorders and Stroke/NINDS – National Institutes of Health/NIH. Seizures and epilepsy: hope through research http://www.ninds.nih.gov/disorders/epilepsy/detail_epilepsy.htm (stan 21.04.2013).
8. Jędrzejczak J. Postępowanie terapeutyczne u kobiet chorych na padaczkę. *Neurol Dypl (z. edukacyjny)* 2007;1: 24-8.
9. Tomson T, Battino D. Management of Epilepsy during Pregnancy. *Drugs* 2007;67(18):2727-46.
10. Krishnamurthy KB. Managing epilepsy during pregnancy: Assessing risk and optimizing care; *Curr Treat Options Neurol* 2012;14(4): 348-55.
11. Maheshwari A, Hernandez-Diaz S, Athale S, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2013;80:689.
12. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10:609-17.
13. Fried S, Kozer E, Nulman I, et al. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy. A Meta-Analysis. *Drug Safety* 2004;27(3):197-202.
14. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;344:1132-8.
15. Werler MM, Ahrens KA, Bosco JLF, et al. Use of Antiepileptic Medications in Pregnancy in Relation to Risks of Birth Defects. *Ann Epidemiol* 2011;21:842-50.
16. Tomson T, Johannessen Landmark C, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 2012;1-10.
17. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012;11:803-13.
18. Yerby MS. The Use of Anticonvulsants During Pregnancy. *Semin Perinatol* 2001;25(3):153-8.

19. Włodarczyk B, Palacios AM, George TM, et al. Antiepileptic Drugs and Pregnancy Outcomes. *Am J Med Genet Part A* 2012;158A: 2071-90.
20. Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1575-83.
21. The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66 (3):354-60.
22. Tomson T, Perucca E, Battino D. Navigating toward fetal and maternal health: The challenge of treating epilepsy in pregnancy. *Epilepsia* 2004;45(10):1171-5.
23. EURAP, An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry: Interim Report Nov 2012 http://www.eurapinternational.org/pdf/private/reports/Rep_Nov_2012.pdf (stan z 21.04.2013).
24. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:193-8.
25. Nagańska E. Wpływ konwencjonalnych leków przeciwpadaczkowych na rozwój płodu. *Neurol Dypl (z. edukacyjny)* 2007;1:19-21.
26. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *N Engl J Med* 2009;360:1597-605.
27. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-7.
28. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, et al. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008;71(23):1923-4.
29. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet* 2000;37:489-97.
30. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, et al. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:803-7.
31. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defect. *N Engl J Med* 2000;343:1608-14.
32. Morrow JI, Hunt SJ, Russell AJ, et al. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:506-11.
33. Lindhout D. Antiepileptic drugs during pregnancy and cognitive outcomes. *Lancet Neurol* 2013;12(3):219-20.
34. Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2005;4:781-6.
35. Majkowski J. Padaczka - Cięża - Jeden lek Przeciwpadaczkowy. Komunikat OCPK. <http://www.epilepsy.pl/pl/komunik.html> (stan 21.04.2013).
36. Błaszczak B. Leki oryginalne i generyczne w leczeniu padaczki. *Stud Med* 2008;11:43-6.