

Epilepsija i trudnoća

Stranić, Dorian

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:386046>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Dorian Stranić

Epilepsija i trudnoća

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ženske bolesti i porode, Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Vesne Elveđi Gašparović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Popis korištenih kratica

AEL – antiepileptički lijekovi

AMPA – alfa amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksalopropionska kiselina

APR – Australian Pregnancy Registry

aRR – prilagođeni relativni rizik

CNS – središnji živčani sustav

EEG – elektroencefalogram

EURAP – European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy

FDA – Food and Drug Association

GABA – gama aminomaslačna kiselina

GAT-1 – GABA-transporter-1

ILAE – International League Against Epilepsy

MR – magnetna rezonanca

NAAPR – North American AED Pregnancy Registry

PLLR - Pregnancy Lactation Labeling Rule

SV2A – sinaptički vezikularni protein 2A

Sažetak

Summary

Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1. Epilepsija.....	1
1.1.1. Definicija	1
1.1.2. Epidemiologija epilepsije	1
1.1.3. Etiologija i podjela epilepsija	2
1.1.4. Podjela epileptičnih napadaja	3
1.1.5. Dijagnoza.....	5
1.1.6. Liječenje	5
1.2. Antiepileptički lijekovi.....	6
1.2.1. Povijest	6
1.2.2. Mehanizam djelovanja.....	6
1.3. Epilepsija u trudnoći.....	9
1.3.1. Rizici epilepsije u trudnoći	9
1.3.2. Fiziološke promjene u trudnoći	10
1.3.3. Antiepileptički lijekovi i trudnoća.....	11
1.3.4. Opstetrički rizici u trudnica s epilepsijom.....	14
1.3.5. Folati i folna kiselina	14
2. Ciljevi rada.....	16
3. Ispitanice i metode	17
3.1. Ispitanice	17
3.2. Metode.....	17
4. Rezultati	18
5. Rasprava.....	23
6. Zaključak.....	26
7. Zahvale.....	27
8. Literatura.....	28
9. Životopis	32

Sažetak

Epilepsija i trudnoća

Dorian Stranić

Epilepsija je najčešća kronična neurološka bolest koja zahvaća više od 50 milijuna ljudi u svijetu. U Hrvatskoj od epilepsije boluje oko 40 tisuća ljudi. Epilepsija u trudnoći predstavlja poseban problem. Sama bolest može štetno djelovati na majku i na fetus, a i korištenje antiepileptičnih lijekova u trudnoći se povezuje sa rizičnijim trudnoćama, povećanim rizikom za kongenitalne malformacije i lošijim perinatalnim ishodima. Zbog toga je nužan multidisciplinarni pristup u praćenju ovih pacijentica. U ovom opservacijskom retrospektivnom istraživanju promatrali smo 53 trudnoće žena koje su tijekom trudnoće koristile antiepileptičku terapiju i ishode njihovih trudnoća, opstetričke komplikacije i perinatalne ishode. Cilj je istraživanja bio odrediti ima li razlika u skupini žena na monoterapiji u odnosu na skupinu na politerapiji. Na monoterapiji je bilo 60.38%, a na politerapiji 39.62% ispitanica. Primijećena je nešto veća učestalost poroda elektivnim carskim rezom (28.57% nasuprot 15.62%) kao i epileptičnih napadaja tijekom trudnoće (33.3% nasuprot 25%) u skupini na politerapiji. Tijekom trajanja studije nije došlo do intrauterine smrti fetusa niti do poroda djeteta s kongenitalnim malformacijama. Pokazalo se da je dobra kontrola epilepsije u godini prije začeća dobar pokazatelj izostanka epileptičnih napadaja tijekom trudnoće. Iz tog je razloga kod žena s epilepsijom generativne dobi planiranje trudnoće od izuzetne važnosti, kako bi se bolest na vrijeme dovela pod kontrolu, a terapija korigirala da kontrola bude postignuta minimalnim brojem lijekova i njihovih doza.

Ključne riječi: epilepsija, trudnoća, perinatalni ishodi

Summary

Epilepsy and pregnancy

Dorian Stranić

Epilepsy is the most common chronic neurological condition, affecting more than 50 million people worldwide. In Croatia, around 40 thousand people are living with epilepsy. Epilepsy in pregnancy poses a special problem. The disease itself can harm both the mother and the fetus and, additionally, the use of antiepileptic drugs during pregnancy is associated with higher risk pregnancies, adverse perinatal outcomes and higher risk of congenital malformations. Because of that, a multidisciplinary approach is essential in the monitoring of these patients. In this observational retrospective study, we observed 53 pregnancies from women on antiepileptic therapy and the outcomes of their pregnancies, as well as obstetrical complications and perinatal outcomes. The main goal of this study was to determine the differences between the group of women on monotherapy as opposed to the group on polytherapy. 60.38% of women were on monotherapy and 39.62% were on polytherapy. A slightly higher incidences of elective cesarean section (28.57% vs. 15.62%) and epileptic seizures during pregnancy (33.3% vs. 25%) were observed in the group on polytherapy. There were no intrauterine fetal death nor children born with congenital malformations during the study. It was shown that the incidence of seizures in the year preceding conception was a good indicator of the incidence of seizures during pregnancy. For that reason, planning for pregnancy in women with epilepsy of generative age is of great importance, so the patient can put the disease under control with the lowest number and dose of antiepileptic drugs.

Keywords: epilepsy, pregnancy, perinatal outcomes

1. Uvod

1.1. Epilepsija

1.1.1. Definicija

Epilepsija je kronična neurološka bolest koja zahvaća više od 50 milijuna ljudi diljem svijeta, što ju čini jednom od najčešćih kroničnih neuroloških stanja. Manifestira se napadajima koji mogu zahvatiti dio tijela ili cijelo tijelo, te mogu biti popraćeni gubitkom svijesti, nevoljnom defekacijom i mikcijom. Napadaji nastaju zbog nekontroliranog električkog pražnjenja neurona u mozgu. Ishodište mogu biti različiti dijelovi mozga, a sami napadaji variraju od kratkih poremećaja pažnje ili mišićnih trzaja, do teških konvulzija. Učestalost napadaja varira, od nekoliko napadaja dnevno do manje od jednom godišnje (1). Prema kliničkoj definicije epilepsije koju je objavila Međunarodna liga za borbu protiv epilepsije (ILAE): „Dijagnoza epilepsije postavlja se nakon dvaju neprovociranih (ili refleksnih) epileptičnih napadaja koji su se dogodili u vremenu duljem od 24 sata. Osim toga, dijagnoza se postavlja i bolesnicima s jednim neprovociranim (ili refleksnim) epileptičnim napadajem i s vjerojatnošću daljnjih napadaja sličnom općem riziku od njihova ponavljanja (najmanje 60%) nakon dva neprovocirana napadaja u sljedećih deset godina. Potonji rizik prisutan je u bolesnika koji imaju epileptiformnu aktivnost u EEG-u ili potencijalnu epileptogenu abnormalnost u nalazima neuroradiološke obrade (preboljeli cerebralni infarkt, u kojih se epileptični napadaj pojavio najmanje nakon mjesec dana; infekcija središnjega živčanog sustava; određeni tipovi traume mozga; tumori mozga itd.)(2).“

1.1.2. Epidemiologija epilepsije

Od epilepsije trenutno boluje više od 50 milijuna ljudi u svijetu, a procijenjeno je da između 4 i 10 osoba na 100 000 ima kontinuirane napadaje ili su na antiepileptičkoj terapiji (1). 2011. godine Europski parlament donio je Deklaraciju o Epilepsiji kako bi se, kroz javnozdravstvene akcije i podizanje svijesti opće populacije, podigla razina kvalitete života ljudi koji boluju od epilepsije. Procijenjeno je da u Europi oko 6 milijuna ljudi boluje od epilepsije, dok će 16 milijuna ljudi imati epilepsiju tijekom svog života (3). Na incidenciju epilepsije u populaciji mogu utjecati socioekonomski čimbenici, što pokazuju podatci o incidenciji u slabo razvijenim i razvijenim zemljama. Incidencija epilepsije je gotovo tri puta veća u slabo razvijenim zemljama,

sa 139 na 100 000, dok je u razvijenijim zemljama incidencija epilepsije 49 na 100 000 stanovnika.

Incidencija epilepsije u Republici Hrvatskoj je 5 na 1000 stanovnika, a trenutno je u državi oko 40 000 oboljelih (4).

Treba reći da je najveća incidencija epilepsije u dječjoj dobi, odnosno u prvoj godini života, te ponovno dolazi do porasta incidencije u starijoj životnoj dobi, kod ljudi starijih od 65 godina (5).

1.1.3. Etiologija i podjela epilepsija

Do nedavno su se epilepsije dijelile na idiopatske, simptomatske i kriptogene, ali ta se podjela sve manje koristi nakon što je 2017. Međunarodna liga za borbu protiv epilepsije (ILAE) objavila novu klasifikaciju epilepsija, kako bi držala korak s napretkom dijagnostičkih metoda i novim saznanjima o etiologiji i patofiziologiji epilepsija. Prema novoj klasifikaciji, epilepsije se dijele na: strukturalne, genetske, infektivne, metaboličke, imunološke i nepoznate (6). Na strukturalne epilepsije, koje se mogu podijeliti na: kongenitalne malformacije kortikalnog razvoja, vaskularne malformacije, hipokampalnu sklerozu, hipoksijsko-ishemijske strukturalne abnormalnosti mozga, traumatske ozljede mozga, tumore mozga i porencefaličke ciste, otpada najveći broj dijagnosticiranih epilepsija. Na drugom mjestu su epilepsije nepoznatog uzroka, a njih slijede epilepsije uzrokovane infekcijama. Najčešće se radi o infekcijama središnjeg živčanog sustava, gdje dolazi do oštećenja moždanog tkiva ili produkcije toksina, ali do napadaja može doći čak i ako upala ne zahvaća CNS, već dođe do disfunkcije metabolizma ili otpuštanja velike količine citokina. Te tri skupine pokrivaju više od 90% dijagnosticiranih epilepsija (6).

Genetske epilepsije obuhvaćaju epilepsije uzrokovane kromosomskim i genskim abnormalnostima, ali i one nastale *de novo* mutacijama, tako da se radi o široj kategoriji od nasljednih epilepsija (2). Metaboličke epilepsije, kao i imunološke, su relativno rijetke, a nastaju zbog poremećaja mitohondrija odnosno kao posljedica autoimunskih encefalitisa.

Iako ILAE klasifikacije ne prepoznaje to kao zasebnu kategoriju epilepsija, u novije vrijeme sve se više istražuje poveznica neurodegenerativnih bolesti i epilepsije. Epidemiološka istraživanja otkrila su da demencije, poglavito Alzeihemerova bolest povećavaju rizik od epilepsije i

epileptičnih napadaja, čak i do 6 puta u odnosu na opću populaciju (7,8). Osim kod demencija, primijećeno je da postoji povećan rizik od epilepsije i kod pacijenata sa Parkinsonovom bolesti (9). S obzirom na starenje populacije i sve veću incidenciju neurodegenerativnih bolesti, ostaje za vidjeti što budućnost nosi u ovoj kategoriji epilepsija.

1.1.4. Podjela epileptičnih napadaja

Kao i podjela epilepsija, tako je i podjela epileptičnih napadaja nedavno podvrgnuta reviziji. To je tek posljednja u nizu revizija koje su se događale kroz povijest prateći nova saznanja u vezi ove bolesti, s prvim zapisima koje datiraju iz Babilonskog carstva, dok su prve moderne međunarodne klasifikacije napravljene 1964. pod okriljem ILAE kako bi se klasifikacija standardizirala. Međunarodna liga za borbu protiv epilepsije objavila je 2017. operativnu klasifikaciju epileptičnih napadaja, kako bi se kliničarima olakšalo postavljanje točne dijagnoze (2). Do 2017. se koristila podjela iz 1981. koja je razlikovala tri vrste napadaja, a to su: parcijalni, generalizirani i sekundarno generalizirani žarišni napadaji. Nova klasifikacija donijela je i djelomičnu promjenu terminologije, pa je tako parcijalni napadaj postao žarišni (fokalni) kako bi se dalo do znanja da napadaj zahvaća samo jednu hemisferu mozga; žarišni napadaj sa sekundarnom generalizacijom je postao žarišni napadaj sa prelaskom u bilateralne toničko – kloničke napadaje kako bi se bolje opisala propagacija napadaja. Također, napadaj koji se nekad zvao „grand mal“ prema novoj klasifikaciji naziva se generalizirani toničko – klonički napadaj (10). To su samo neke od promjena terminologije u odnosu na staru klasifikaciju. Nova klasifikacija napadaja iz 2017. napadaje kategorizira na temelju tri značajke: ishodište napadaja u mozgu, tako da napadaj može imati žarišni, generalizirani te nepoznati početak; stupanj svijesti za vrijeme napadaja, pa pacijent može biti očuvane ili poremećene svijesti; te stupanj pomicanja tijela tijekom napadaja, pa se razlikuju motorički i ne motorički napadaji.

Tablica 1. Podjela epileptičnih napadaja, ILAE 2017. Modificirano prema (2)

Žarišni početak napadaja	Generalizirani početak napadaja	Nepoznati početak napadaja
Očuvana/poremećena svjesnost	Motorički	Motorički
Motorički početak	Toničko-klonički	Toničko-klonički
Automatizmi	Klonički	Epileptični spazmi
Atonički	Tonički	Ne motorički
Klonički	Miokloni	Prekid aktivnosti
Epileptični spazmi	Mioklono-toničko-klonički	Neklasificirani
Hiperkinetički	Mioklono-atonički	
Miokloni	Atonički	
Tonički	Epileptični spazmi	
Ne motorički početak	Ne motorički (apsans)	
Autonomni	Tipični	
Prekid aktivnosti	Atipični	
Kognitivni	Miokloni	
Emocionalni	Mioklonus vjeđa	
Senzorni		
Žarišni napadaji s prelaskom u bilateralne toničko-kloničke napadaje		

1.1.5. Dijagnoza

U prvom odlomku je navedena definicija epilepsije koju je objavila ILAE, koja u sebi sadrži i kriterije za dijagnosticiranje ove bolesti. Kod dijagnosticiranja epilepsije, heteroanamneza dobivena od obitelji ili prijatelja pacijenta može biti od iznimne važnosti, s obzirom da pacijenti često nisu svjesni svojih napadaja. Osim heteroanamneze, neizostavni dijagnostički alati su elektroencefalografija (EEG) i strukturalne snimke mozga, poglavito magnetska rezonanca (MR). Za postavljanje definitivne dijagnoze nužno je napraviti EEG za vrijeme napadaja, jer abnormalni elektroencefalogram nije dovoljan ako nije snimljen za vrijeme napadaja. Ako više standardnih elektroencefalograma ne daje željeni rezultat, pacijenta se može podvrgnuti produljenom video EEG snimanju, te se pacijenta može pratiti u budnom i spavajućem stanju i do tjedan dana (11). Kao što je navedeno u definiciji, za postavljanje dijagnoze nužna su dva napadaja u razmaku većem od 24 sata, a u tom se slučaju najčešće radi o generaliziranim toničko - kloničkim napadajima. U ostalim slučajevima se najčešće radi o „suptilnijim“ napadajima, tako da je potrebno više napadaja da bi pacijent potražio medicinsku pomoć (12).

1.1.6. Liječenje

Epilepsija je jedina kronična neurološka bolest koja se može uz pomoć lijekova u potpunosti staviti pod kontrolu, odnosno uvesti u remisiju. Kod farmakološkog liječenja ove bolesti podrazumijeva se korištenje antiepileptičkih lijekova (AEL). U oko polovice pacijenata, remisija bolesti postiže se primjenom prvog AEL. U idućih 20% pacijenata potrebno je koristiti zamjensku monoterapiju ili se poslužiti kombinacijskom terapijom. Ostatak pacijenata, oni koji u terapiji imaju dva ili više AEL, piju adekvatne doze terapije ali i dalje imaju epileptične napadaje, pati od farmakorezistentnog oblika epilepsije. Takvi pacijenti su kandidati za neku od neurokirurških metoda liječenja (13).

1.2. Antiepileptički lijekovi

1.2.1. Povijest

Povijest AEL seže u 19. stoljeće, kada se za liječenje epilepsije prvi puta upotrijebio kalijev bromid, koji se smatra prvim antiepileptikom. Iako se kalijev bromid danas više ne koristi, neki tradicionalni lijekovi su u upotrebi i danas, kao što su fenobarbital i fenitoin (14). Danas, 24 AEL imaju odobrenje od američke FDA (Food and Drug Administration). Lijekovi se dijele u tri generacije, ovisno o vremenu kada su registrirani za uporabu. Lijekovi prve generacije odobreni su prije 1993. godine. U prvu generaciju lijekova pripadaju: fenobarbital, primidon, fenitoin, etosukcimid, karbamazepin, klonazepam i valproat. Lijekovi druge generacije dobili su odobrenje između 1993. i 2007. godine i u njih se ubrajaju: gabapentin, felbamat, lamotrigin, topiramata, tiagabin, levetiracetam, okskarbazepin, zonisamid i pregabalin. Lijekovi treće generacije odobreni su nakon 2007. godine, te u treću generaciju pripadaju: rufinamid, lakozamid, vigabatrin, retigabin, klobazam, perampanel, eslikarbazepin i brivaracetam (15). Osim antiepileptičkih učinaka, lijekovi ove skupine imaju i druge učinke, kao što je olakšanje neuropatske boli, migrene, ali i drugih bolesti i poremećaja kao što su bipolarni poremećaj i depresija, te se stoga koriste i u drugim kliničkim disciplinama (16).

1.2.2. Mehanizam djelovanja

Mehanizmi djelovanja AEL su raznoliki, te ovise od generacije i lijeka, a neki su mehanizmi i danas nepoznati ili se pretpostavljaju (17). Cilj djelovanja svih AEL je stabilizacija neurona i smanjenje frekvencije ispaljivanja akcijskih potencijala. To se može postići na više načina, a glavni mehanizmi djelovanja AEL su: djelovanje na natrijske voltažne kanale, djelovanje na γ -aminomaslačnu kiselinu (GABA) i djelovanje na glutamatne receptore – odnosno na AMPA receptore.

Većina lijekova prve generacije, tzv. tradicionalnih AEL, svoj učinak postiže inhibicijom natrijskih voltažnih kanala. Ti su kanali ključni u nastanku i provođenju akcijskih potencijala, kao i za otpuštanja neurotransmitera. Lijekovi koji svoj učinak ostvaruju preko ovih kanala stabiliziraju kanal u njegovom inaktivnom stanju, time zaustavljajući protok iona natrija u neuron, onemogućavajući povratak kanala u aktivno stanje i nastanak akcijskih potencijala, što

dovodi do stabilizacije ekscitirane neuronske membrane. Karbamazepin, lamotrigin i fenitoin su među najkorištenijim AEL kojima je inhibicija natrijskih voltažnih kanala glavni mehanizam djelovanja (16,18). Ostali lijekovi kojima je ovo glavni mehanizam djelovanja su fosfenitoin, okskarbazepin (koji je analog karbamazepina), eslikarbazepin (koji je aktivni metabolit okskarbazepina), zonisamid i lakoamid.

Može se reći da je epileptični napadaj manifestacija disbalansa ekscitatornih i inhibitornih neurotransmitera u mozgu. Najvažniji inhibicijski neurotransmiter u mozgu je GABA, koja se sintetizira iz glutamatne kiseline, posredovanjem enzima glutamat dekarboksilaza. Za GABA-u postoje dvije vrste receptora - GABA_A i GABA_B (19). GABA na postsinaptičkom neuronu sprečava nastanak akcijskog potencijala i regulira ju GABA-transporter-1 (GAT-1). Lijekovi koji svoje djelovanje ostvaruju preko GABA-e su njeni agonisti. Djelovanje preko GABA-e može se ostvariti na nekoliko načina. Neki AEL, kao što je topiramid, postižu svoj učinak aktivacijom GABA_A receptora, kloridnog kanala reguliranog ligandom koji, aktiviran GABA-om, propušta negativno nabijene kloridne ione u neuron hiperpolarizirajući membranu te time sprečava provođenje akcijskog potencijala u postsinaptičkom neuronu (20). Važno je napomenuti da mehanizam djelovanja preko GABA_A receptora imaju i benzodiazepini, skupina lijekova koja pripada anksioliticima ali se koriste u epileptičnim hitnim stanjima kao što je *status epilepticus*, ali ne i kao dugotrajna terapija zbog razvoja tolerancije (21). Osim preko GABA_A receptora, na aktivnost GABA-e može se utjecati i modulacijom njenog metabolizma. Inhibicijom ponovne pohrane, što je mehanizam djelovanja tiagabina, ili inhibicijom razgradnje GABA-e djelovanjem na GABA transaminazu, što je mehanizam djelovanja vigabatrina, može se produljiti inhibični efekt koji GABA ima na neuronsku transmisiju (22).

Gabapentin ima slabi učinak na glutamat dekarboksilazu, kojim potencijalno može povećati koncentraciju GABA-e unutar neurona, ali je nejasno je li mu to glavni mehanizam djelovanja.

Pretpostavlja se da je mehanizam djelovanja levetiracetama preko sinaptičkog vezikularnog proteina 2A (SV2A), neurotransmitera kojeg se može naći u endokrinim granulama i sinaptičkim vezikulama. Istraživanja su pokazala da SV2A regulira egzocitotsko otpuštanje GABA-e, tako da lijekovi koji djeluju na ovaj način također mogu pripadati skupini lijekova koji djeluju na GABA-u (16,23).

Neki lijekovi kombiniraju više mehanizama djelovanja, pa se pretpostavlja da topiramat ostvaruje svoje djelovanje kombinacijom djelovanja na natrijske voltažne kanale, GABA-ergičkim djelovanjem i depolarizacijom membrane djelovanjem na receptor za α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionsku kiselinu (AMPA), kao kompetitivni antagonist (24). AMPA receptori su ionotropni transmembranski glutamatni receptori koji omogućuju ulazak iona natrija i kalcija u stanicu, time modulirajući podražljivost neurona (25). I valproat, jedan od najčešće korištenih AEL kod generaliziranih epileptičkih napadaja, kombinira nekoliko mehanizama djelovanja, te se pretpostavlja da ima GABA-ergički učinak pri visokim koncentracijama lijeka povećavajući aktivnost enzima glutamat dekarboksilaze. Uz to, djeluje i inhibicijom natrijskih voltažnih kanala.

Uz sve navedeno, postoje lijekovi koji djeluju i nekim drugim mehanizmima, ali najzastupljeniji mehanizmi djelovanja su oni vezani za GABA-u, za inhibiciju natrijskih voltažnih kanala i antagonisti glutamatnih/AMPA receptora (16).

1.3. Epilepsija u trudnoći

1.3.1. Rizici epilepsije u trudnoći

Tijekom trudnoće, epilepsija predstavlja rizik kako za majku tako i za fetus. Nekontrolirani epileptični napadaji tijekom trudnoće mogu ugroziti fetus i uzrokovati komplikacije trudnoće. Generalizirani toničko - klonički napadaji, kao i žarišni napadaji s prelaskom u toničko – kloničke napadaje mogu, kod trudnice, dovesti do laktacidoze i hipoksije, što može biti preneseno putem placentae na fetus te dovesti do asfiksije fetusa (26). Osim toga, padovi i traume uzrokovane epileptičnim napadajima trudnice mogu dovesti do udarca u trbuh i posljedične abrupcije posteljice koja može biti uzrokom intrauterine smrti fetusa. I drugi tipovi epileptičnih napadaja mogu dovesti do kratkotrajnog fetalnog distresa koji se može manifestirati usporavanjem kucanja čedinjeg srca (26). Uz to, učestalost epileptičkih napadaja blaže kliničke slike u prvom trimestru povezuje se s neurokognitivnim deficitom i pojavom kongenitalnih malformacija (27). Epileptični napadaji tijekom trudnoće povećavaju rizik za porodom djeteta niske porođajne težine, prijevremenog porođaja te za intrauterino zaostajanje djeteta u rastu (28). Frekvencija epileptičnih napadaja godinu dana prije začeća smatra se najboljim pokazateljem koliko će učestali napadaji biti za vrijeme trudnoće (29).

Kako bi se umanjio rizik koji epilepsija predstavlja u trudnoći, nužna je adekvatna kontrola epilepsije prije i tijekom trudnoće. No, s obzirom na farmakokinetiku AEL kao i fiziološke promjene i prilagodbe majke na trudnoću, kontrola epilepsije tijekom trudnoće zahtijeva intenzivan multidisciplinarni nadzor.

1.3.2. Fiziološke promjene u trudnoći

Tijekom trudnoće, tijelo trudnice prolazi kroz mnoge fiziološke promjene kako bi se prilagodilo trudnoći i pripremio za porod. Gotovo su sve promjene reverzibilne. Ovdje je osvrt na promjene hematopoetskog i bubrežnog sustava, s obzirom da one mogu utjecati na metabolizam lijekova kod trudnica.

U 6. tjednu gestacije već se može primijetiti povećanje volumena cirkulirajuće krvi koje je najveće u 34. tjednu. Volumen krvi se poveća za 45% do 50%. ta je prilagodba bitna kako bi se omogućio primjeren krvotok u interviloznom prostoru, kao i u maternici, bubrežima i dojka, te je također važan kako bi se umanjio gubitak krvi po porođaju, tijekom kojeg žena može izgubiti 500 mL ako se radi o vaginalnom, te oko 1000 mL ako se radi o carskom rezu; i spriječila hipotenzija u uspravnom položaju uslijed uteroplacentalnog shunta. Do povećanja volumena dolazi najviše zahvaljujući povećanju volumena plazme, dok se volumen eritrocita poveća za oko 450 mL. To dovodi do promjena laboratorijskih parametara jer dolazi do fiziološke hemodilucije, što znači da je primjetan relativan pad hematokrita i smanjena koncentracija proteina u plazmi, kao što je prisutan i pad vrijednosti serumskog željeza, folata i ostalih tvari u krvi. Zbog hemodilucije dolazi i do pada titra protutijela u krvi trudnica, a smanjuje se i efikasnost leukocita, pa je trudnoća period u kojem su žene sklonije infekcijama. Za razliku od navedenog, koagulabilnost krvi se u trudnoći povećava, s povećanim vrijednostima fibrinogena i čimbenika koagulacijske kaskade, te smanjenjem aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog i protrombinskog vremena. Zbog porasta volumena krvi i povećanja minutnog volumena, kao i učinka progesterona i mehaničkog utjecaja gravidnog uterusa, dolazi i do promjena učinkovitosti bubrega. Bubrezi zadržavaju više natrijevih iona nego izvan trudnoće, kako bi se zadržala dovoljna količina vode za porast volumena plazme, a klirens kreatinina je tijekom trudnoće i oko 50% viši nego kod žena koje nisu trudne. Također, tijekom trudnoće su vrijednosti ureje i kreatinina niže nego izvan nje (27). Zbog navedenih promjena, farmakokinetika lijekova tijekom trudnoće drukčija je nego kod žena koje nisu trudne. Zbog povećanog volumena plazme i smanjene koncentracije proteina doći će do promjena u apsorpciji i distribuciji lijekova. Dolazi do povećanog jetrenog klirensa uslijed povećanog minutnog volumena i povećane indukcije enzima citokrom P450 i uridil glukuronil 16 transferaza (UGT) kao i do povećanja bubrežnog klirensa. Uzimajući navedeno u obzir, jasno je da će koncentracija

onih AEL koji se eliminiraju putem jetre glukuronidacijom (kao što su okskarbazepin i lamotrigin) i onih koji se eliminiraju putem bubrega (kao što je levetiracetam) u krvi biti smanjena. Tri navedena AEL su ujedno među najsigurnijim antiepilepticima za fetus (29,30). U slučaju pada koncentracije AEL u plazmi, može doći do lošije kontrole epilepsije i pojave napadaja. Kako bi se to izbjeglo, potrebno je tijekom trudnoće nadzirati koncentracije AEL u krvi i po potrebi korigirati doze terapija, jer se pokazalo da ako dođe do pada koncentracije lijeka od 35% u odnosu na prije trudnoće, to može isprovocirati pojavu napadaja kod nekih žena (30). Kontrole bi se trebale vršiti u svakom trimestru te u slučaju pojave napadaja.

1.3.3. Antiepileptički lijekovi i trudnoća

Što se teratogenosti AEL tiče, ona je prvi puta primijećena još šezdesetih godina 20. stoljeća, te je od tada provedeno mnogo studija, pogotovo na AEL prve generacije, i njihovom učinku na fetus. Kod djece izložene AEL tijekom trudnoće primijećena je povećana incidencija pojave kongenitalnih malformacija. Radi se o abnormalnostima koje mogu biti od medicinskog, ali i funkcionalnog ili kozmetičkog značaja. One nastaju u prvom trimestru trudnoće, za vrijeme organogeneze zbog učinaka štetnih čimbenika. Malformacije se dijele na major i minor malformacije. U major malformacije se ubrajaju malformacije srčanog, gastrointestinalnog, urogenitalnog i središnjeg živčanog sustava, dok se u minor ubrajaju malformacije ždrijela, nepca, usana i neki dismorfizmi (31,32). Učestalost pojave malformacija u općoj se populaciji kreće između 2% i 4%, dok se kod trudnica s epilepsijom penje na 4% do 8%, a može se popesti i više ovisno o izboru i dozi AEL, korištenju politerapije za vrijeme trudnoće, ali i postojanju nekih drugih komorbiditeta trudnice kao što su povišena tjelesna masa ili dijabetes.

Teratogeni učinci nekih AEL, kao što su valproat i topiramet, dobro su poznati (33,34). Formirane su razne baze podataka i registri kako bi se pratile trudnice s epilepsijom i uz pomoć kojih su rađene studije u kojima su se promatrali štetni učinci AEL na fetus. EURAP je prospektivna opservacijska studija koja se bavi korištenjem AEL u trudnoći i u kojoj sudjeluju države iz Europe, Azije i Južne Amerike (35). NAAPR (North American AED Pregnancy Registry) je registar sa sličnom svrhom baziran u SAD-u, a u Ujedinjenom Kraljevstvu postoji Registar za epilepsiju i trudnoću Ujedinjenog Kraljevstva (36). Novija istraživanja pokazala su da su AEL najviše povezani s kongenitalnim malformacijama valproat, topiramet i fenobarbital,

dok lamotrigin i levetiracetam ne pokazuju povećanu pojavnost kongenitalnih malformacija u odnosu na kontrolne skupine (37,38). Također je otkriveno da je rizik od pojave malformacija, konkretno rizik kod korištenja valproata, usko povezan s dozom u kojoj se valproat uzima. Utvrđeno je da je najmanja incidencija kongenitalnih malformacija prisutna kod trudnica koje su uzimale 500 mg i manje valproata dnevno, dok kod većih doza raste i incidencija malformacija. Primijećena je povezanost doze i pojave malformacija i kod drugih AEL, ali bez tako jasnih granica u dozama (39).

Osim kongenitalnih malformacija, postoje dokazi i o štetnom djelovanju AEL-a na neurokognitivni razvoj kao i češća pojava bihevioralnih poremećaja među djecom koja su u trudnoći bila izložena AEL (40). Poremećaji se manifestiraju kao sniženi kvocijent inteligencije (IQ), poremećaji upamćivanja, poremećaji jezičnih i neverbalnih sposobnosti (41). I u ovom je slučaju pod najvećim rizikom novorođenčad majki koje su tijekom trudnoće uzimale valproat kao antiepileptičnu terapiju (42).

Tradicionalno se mislilo da je politerapija u trudnoći rizičan čimbenik za pojavu kongenitalnih malformacija, ali neka su istraživanja pokazala da bi se moglo raditi o kombinaciji specifičnih lijekova, koji politerapiju čine rizičnom, više nego o samom prisustvu politerapije. Konkretno, radi se o korištenju valproata u politerapiji, gdje je primijećeno da postoji veća incidencija kongenitalnih malformacija kada se u politerapiji koristi valproat u kombinaciji s karbamazepinom ili lamotriginom nego bilo koji drugi AEL koji nije valproat u kombinaciji s karbamazepinom ili lamotriginom (43).

U svrhu postizanja što bolje kontrole epilepsije uz što manju dozu lijeka, kako bi se smanjila opasnost kongenitalnih malformacija i ostalih štetnih učinaka AEL na fetus, američki FDA napravio je klasifikaciju lijekova u trudnoći u kojoj se lijeku dodaje oznaka za kategoriju rizika. Kategorije su se označavale slovima A, B, C, D, X. Prema toj su klasifikaciji valproat, fenitoin, fenobarbital i karbamazepin dobili oznaku D, dok su AEL novijih generacija bili označeni oznakom C (44).

Tablica 2. FDA klasifikacija rizika (modificirano prema (44))

A	Kontroliranim studijama nije pokazan rizik za plod.
B	Reprodukcijske studije nisu pokazale fetalni rizik, ali nedostaju kontrolirane studije u trudnica ili je reprodukcijom studijama pokazan rizik koji nije potvrđen kontroliranim studijama.
C	Studije na životinjama pokazale su fetalne nuspojave, ali nema kontroliranih studija u trudnica ili obje skupine studija nedostaju. Lijek treba primijeniti samo ako potencijalna korist nadmašuje potencijalni rizik za plod.
D	Postoje podaci o fetalnom riziku, ali korist primjene u trudnica može biti prihvatljiva unatoč riziku.
X	Studije na životinjama ili ljudima pokazale su fetalne abnormalnosti ili postoje podaci o fetalnom riziku. Rizik primjene u trudnica nadilazi moguću korist. Lijek je kontraindiciran u žena koje su trudne ili namjeravaju zatrudniti.

Ta se klasifikacija ne koristi od 2015. godine, kada je FDA odredila novi način označavanja sigurnosti lijekova. Radi se o Pregnancy Lactation Labeling Rule (PLLR), odredbom kojom je propisano da svaki lijek mora imati napisane informacije o koristi i štetnim učincima pri korištenju lijeka tijekom trudnoće i laktacije, kako bi informacije bile jasnije, preciznije i manje zbunjujuće. Oznake slovima iz prošle klasifikacije zamijenjene su sažetkom koji sadržava nekoliko pododjeljaka. Pod „Trudnoća“ navedeni su rizici za majku i fetus temeljeni na dostupnim animalnim i humanim istraživanjima i farmakološkim podacima. U pododjeljku „Laktacija“ navedeni su podatci i upute za uzimanje lijeka tijekom dojenja kao i potencijalni učinci lijeka na dojenče. Zadnji pododjeljak je „Žene i muškarci reproduktivnog potencijala“ u kojem se, po potrebi, navode upute kada je potrebno napraviti test na trudnoću prije započinjanja terapije nekim lijekom ili potencijalne nuspojave vezane za smanjenu plodnost prilikom korištenja lijeka (45).

1.3.4. Opstetrički rizici u trudnica s epilepsijom

Podatci pokazuju da je kod trudnica s epilepsijom povećana incidencija dovršavanja poroda carskim rezom (46,47), unatoč činjenici da epilepsija ne pripada ni u jednu skupinu indikacija za carski rez. Iznimka su epileptični napadaj tijekom poroda ili nekooperabilnost trudnice. Pretpostavlja se da su stope izvođenja carskog reza povećane zbog sve češćeg izvođenja te operacije u općoj populaciji, kao i zbog opreza porodničara kada se radi o trudnicama s epilepsijom (47).

Velika retrospektivna kohortna studija provedena 2015. u SAD-u istraživala je opstetričke komplikacije kod trudnica oboljelih od epilepsije. Trudnice epileptičarke bile su pod većim rizikom za razvoj preeklampsije, poroda carskim rezom, teško postpartalno krvarenje, preuranjenog poroda, produljenog boravka u bolnici, ali i ono najvažnije, otkrilo se da trudnice epileptičarke imaju 10 puta veći rizik od smrti prilikom poroda u odnosu na trudnice koje ne boluju od epilepsije (48). S druge strane, provedena su i istraživanja koja nisu pokazala povezanost epilepsije tijekom trudnoće s povećanim rizikom za preeklampsiju, nisku porođajnu težinu, porod carskim rezom i povećani perinatalni mortalitet u odnosu na kontrolnu skupinu trudnica bez epilepsije (49). Iako nema jasnih dokaza koji bi nedvojbeno povezali epilepsiju tijekom trudnoće i korištenje AEL s rizičnim porodom i komplikacijama tijekom poroda, poželjno je pomno praćenje trudnice s epilepsijom tijekom poroda.

1.3.5. Folati i folna kiselina

Folat je prirodni oblik vitamina B9, topiv u vodi, koji se može naći u mnogim namirnicama kao što su zeleno povrće, jetra, jaja, morski plodovi. Folna kiselina je sintetički oblik koji se dodaje namirnicama ili uzima kao suplement prehrani, zbog bolje apsorpcije od folata. Folati sudjeluju u metabolizmu homocisteina, proizvodnje crvenih krvnih stanica, te imaju važnu ulogu u periodima rasta organizma kao što je trudnoća. Folati su također bitni u razvoju središnjeg živčanog sustava, što je vidljivo iz povećanog rizika za defekte zatvaranja neuralne cijevi kod djece trudnica koje su imale niske razine folata u krvi tijekom trudnoće. Zbog tog se razloga u mnogim razvijenim zemljama brojne namirnice, kao što su riža i brašno, obogaćuju folnom

kiselinom. S obzirom da do zatvaranja neuralne cijevi dolazi u 26. tjednu gestacije, kako bi se izbjegli defekti neuralne cijevi kod djece, majke bi trebale započeti sa suplementacijom folnom kiselinom prije začeća i nastaviti ju tijekom trudnoće da bi održavale dovoljnu razinu folata u krvi, između 1050 i 1340 nmol/L. Studije su pokazale da je za zdrave žene dovoljno uzimanje folne kiseline u dozi 0.4 mg/dan, započeto 3 do 6 mjeseci prije začeća. S druge strane, postoje brojni rizični čimbenici koji zahtijevaju veću dozu folne kiseline, od 1 do 5 mg/dan, kako bi razina folata u krvi bila zadovoljavajuća. Neke od skupina su pušenje, pretilost, prijašnja trudnoća s defektom neuralne cijevi, korištenje oralnih kontraceptiva, ali i drugih lijekova koji inhibiraju pretvorbu folata u aktivne metabolite, kao što su AEL. AEL kod kojih je primjećeno anti-folatno djelovanje su valproat, lamotrigin, karbamazepin, fenitoin i primidon. Trudnice koje koriste neke od navedenih lijekova trebale bi prije začeća uzimati povećane doze folne kiseline, jer se pokazalo da one bolje sprečavaju nastanak defekata neuralne cijevi. Iako postoje neka istraživanja koja su povezala uzimanje folne kiseline u dozi većoj od 1 mg/dan s nešto povećanim rizikom astme kod djece, kao i istraživanja na životinjama koja su pokazala epigenetske promjene uslijed povećane doze folne kiseline, benefiti suplementacije folnom kiselinom u dozi većoj od 1 mg/dan kod trudnica s rizičnim čimbenicima nadmašuju potencijalne rizike (50–53).

2. Ciljevi rada

Cilj ovoga rada je ispitati kliničke karakteristike trudnica s epilepsijom, razlike u tijeku i ishodu trudnoće trudnica s epilepsijom koje su na monoterapiji u odnosu na one koje uzimaju politerapiju, s fokusom na ishode trudnoća, opstetričke komplikacije i perinatalne ishode.

Ishodi trudnoće uključuju učestalost preeklampsije (sistolički tlak viši ili jednak 140 mmHg ili dijastolički tlak viši ili jednak 90 mmHg; uz proteinuriju veću ili jednaku 0.3 g u 24satnom urinu ili 1+ ili više na test trakici; nakon 20. tjedna trudnoće) i frekvenciju epileptičnih napadaja tijekom trudnoće; perinatalni ishodi uključuju pojavu malformacija fetusa i intrauterinu smrt fetusa, a opstetričke komplikacije uključuju učestalost prijevremenog porođaja (porođaj prije navršenog 37. tjedna trudnoće neovisno o porođajnoj masi ploda) te porođaja izbornim carskim rezom. Uz navedeno je praćena i uporaba valproata tijekom trudnoće, kao i korištenje preparata folne kiseline u periodu od 4 tjedna prije začeća do 12 tjedana poslije začeća.

3. Ispitanice i metode

3.1. Ispitanice

U ovom radu su retrospektivnom analizom obuhvaćene trudnice s epilepsijom poslije 22. tjedna gestacije, koje su trudnoću vodile u KBC Zagreb, od siječnja 2020. do prosinca 2021. godine. U tom razdoblju vođeno je 57 trudnoća trudnica s epilepsijom. Od tih 57, dvije su ispale iz praćenja, a jedna trudnica je pobacila u devetom tjednu trudnoće, stoga su isključene iz istraživanja. Tijekom trudnoće, jedna trudnica s epilepsijom nije uzimala terapiju za epilepsiju, tako da je i ona isključena iz istraživanja.

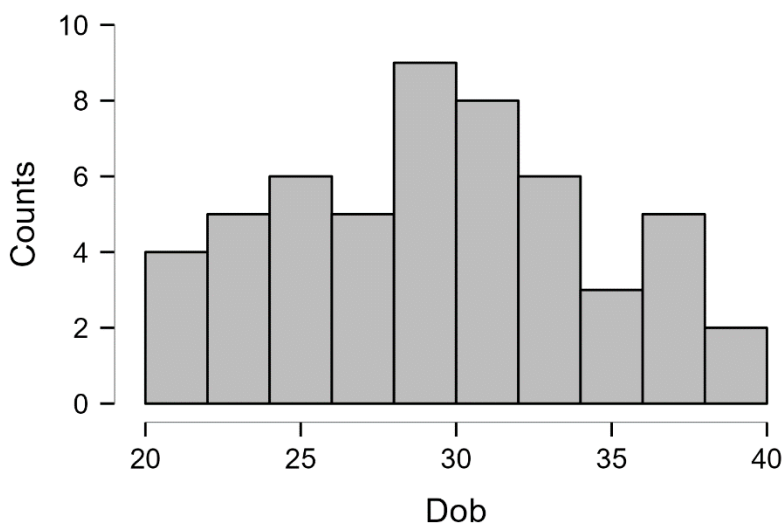
3.2. Metode

Podatci su prikupljeni iz medicinskih kartona pacijentica, koji se nalaze u Bolničkom Informacijskom Sustavu (BIS). Epilepsija trudnica nije kategorizirana s obzirom na vrstu epilepsije, vrstu epileptičnih napadaja i epileptične sindrome. Dijagnoza epilepsije temeljena je na povijesti bolesti i nalazima neurologa. Ispitanice su podijeljene u dvije skupine. U jednoj su trudnice koje su tijekom trudnoće bile na monoterapiji, odnosno koristile su samo jedan AEL, dok su u drugoj skupini trudnice koje su tijekom trudnoće bile na politerapiji, odnosno koristile su kombinaciju dva ili više AEL.

U ovom su istraživanju za obradu podataka korištene deskriptivne metode. Za obradu podataka i analizu korišteni su MS Excell i JASP 0.16.2.0 (<https://jasp-stats.org/>). Osnovni demografski podatci su izraženi u obliku srednje vrijednosti +/- standardna devijacija i medijana.

4. Rezultati

Tijekom ovog istraživanja, koje je trajalo od siječnja 2020. godine do prosinca 2021. godine, u KBC Zagreb bilo je 6808 porođaja, od toga 53 trudnica s epilepsijom, koje čine 0.77% ukupnog broja porođaja. Srednja dob trudnica s epilepsijom bila je 29.9 godina, uz standardnu devijaciju od ± 5 godina. Najmlađa trudnica imala je 20 godina, a najstarija 39.



Slika 1. Dob ispitanica pri porodu

Tijekom istraživanja, utvrdili smo 9 vrsta lijekova korištenih kao antiepileptička terapija u našoj kohorti trudnica: levetiracetam, lamotrigin, okskarbazepin, karbamazepin, lakozamid, metilfenobarbiton, valproat, topiramata i diazepam. Od 53 trudnice koje su tijekom trudnoće uzimale antiepileptičku terapiju, na monoterapiji je bilo 60.38% trudnica ($n=32$) dok ih je 39.62% bilo na politerapiji ($n=21$). U monoterapiji, najčešće korišten lijek bio je levetiracetam kojega je koristilo 37.5% trudnica ($n=12$). 25% trudnica ($n=8$) koristilo je lamotrigin, okskarbazepin je koristilo 18.75% trudnica ($n=6$), karbamazepin 9.38% ($n=3$), valproat 6.25% ($n=2$) i topiramata 3.13% ($n=1$). I u trudnica na politerapiji levetiracetam je bio najkorišteniji lijek, uzimalo ga je 76.19% trudnica ($n=16$). 52.38% je trudnica ($n=11$) u kombinaciji s nekim drugim AEL uzimalo lamotrigin, a okskarbazepin je u terapiji imalo 42.86% ($n=9$). Karbamazepin je u politerapiji koristilo 28.57% trudnica ($n=6$). Valproat je koristilo 9.52% trudnica ($n=2$), a po jedna je trudnica (4.76%) u politerapiji koristila lakozamid, metilfenobarbiton i diazepam. Kombinacije lijekova korištene u politerapiji navedene su u Tablici 3.

Tablica 3. Lijekovi u politerapiji

Kombinacija lijekova	Postotak (%)	Broj (n)
Levetiracetam + Lamotrigin	19.05%	4
Levetiracetam + Okskarbazepin	19.05%	4
Levetiracetam + Karbamazepin	14.29%	3
Levetiracetam + Valproat	4.76%	1
Levetiracetam + Lamotrigin + Karbamazepin	4.76%	1
Levetiracetam + Okskarbazepin + Karbamazepin	4.76%	1
Levetiracetam + Karbamazepin + Lakozamid	4.76%	1
Levetiracetam + Lamotrigin + Okskarbazepin + Metilfenobarbiton	4.76%	1
Lamotrigin + Okskarbazepin	14.29%	3
Lamotrigin + Valproat	4.76%	1
Lamotrigin + Diazepam	4.76%	1

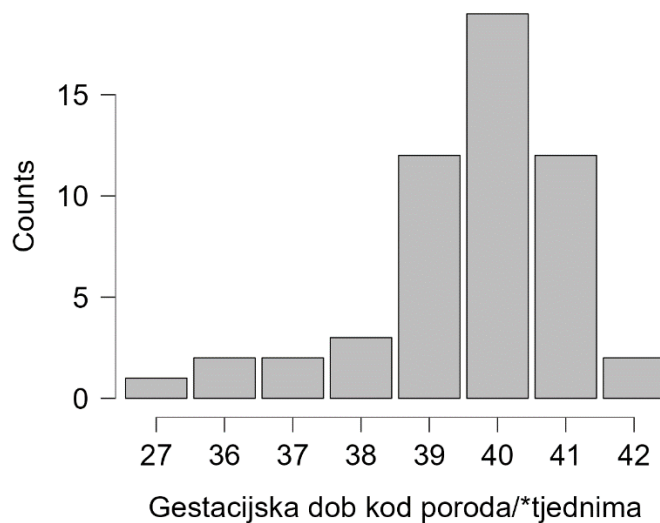
Folacin je prekonceptijski uzimalo 33.96% trudnica (n=18), dok je tijekom trudnoće folacin uzimalo 96.23% trudnica (n=51).

U periodu od godine dana prije začeća, 66.04% (n=35) trudnica nije imalo epileptičke napadaje, a tijekom trudnoće ih je 17.14% (n=6) imalo 1 ili više epileptičkih napadaja. Od 18 trudnica koje su imale jedan ili više napadaja u periodu od godine dana prije začeća, 50% (n=9) ih je imalo jedan ili više epileptičkih napadaja tijekom trudnoće.

Tijekom trudnoće, kod 32.08% trudnica (n=17) je dijagnosticirana neka patologija trudnoće. Kod 18.87% trudnica (n=10) se radilo o gestacijskom dijabetesu, a jednoj je pacijentici (1.89%) dijagnosticirana preeklampsija. U ostalim slučajevima radilo se uglavnom o infekcijama genitourinarnog sustava ili insuficijenciji cerviksa. 71.7% trudnica (n=38) je tijekom trudnoće imalo dobro reguliranu epilepsiju, te nisu imale epileptičkih napadaja u tom periodu, dok je 28.3% (n=15) trudnica unatoč antiepileptičkoj terapiji imalo epileptičke napadaje tijekom trudnoće. 46.67% trudnica (n=7) koje su imale epileptičke napadaje tijekom trudnoće unatoč terapiji AEL bilo je na politerapiji.

Antenatalni testovi probira za kromosomske aberacije provedeni su u 77.4% (n=41) ispitanica, a najčešće je korišten kombinirani test probira u prvom trimestru, u 80.5% (n=33) slučajeva. Anomaly scan je napravljen 83% (n=44) ispitanica, te nije pronađeno kongenitalnih malformacija.

Srednja gestacijska dob bila 39.45 tjedana. 5.66% trudnica (n=3) su rodile prije navršenog 37. tjedna gestacije, a najviše ih je rodilo, njih 35.85% (n=19) u 40. tjednu gestacije. Od 3 trudnice koje su rodile prije 37. tjedna, 2 su bile na politerapiji.



Slika 2. Gestacijska dob kod poroda

54.72% trudnoća (n=29) dovršeno je spontanom vaginalnim porođajem, a 15.09% (n=8) ih je dovršeno indukcijom vaginalnog porođaja. 20.76% (n=11) trudnoća dovršeno je elektivnim carskim rezom, a 9.43% (n=5) hitnim carskim rezom. 54.55% trudnica (n=6) koje su trudnoću dovršile elektivnim carskim rezom bilo je na politerapiji, dok je 60% trudnica (n=3) čija je trudnoća dovršena hitnim carskim rezom bilo na politerapiji.

Iz promatranih trudnoća, niti jedno dijete nije bilo rođeno s kongenitalnim malformacijama. Također, tijekom trajanja istraživanja nije došlo do intrauterine smrti fetusa kod trudnica s epilepsijom. U Tablici 4 prikazani su ishodi i tijek trudnoća, s obzirom na korištenje monoterapije i politerapije.

Tablica 4. Ishodi i tijek trudnoća

Primarni cilj (ne, da)		monoterapija (%)	monoterapija (n)	politerapija (%)	politerapija (n)
gestacijska hipertenzija	ne	96.87%	31	100%	21
	da	3.13%	1	0%	0
epileptični napadaji tijekom trudnoće	ne	75%	24	66.60%	14
	da	25%	8	33.30%	7
prijevremeni porod	ne	96.87%	31	90.48%	19
	da	3.13%	1	9.52%	2
elektivni carski rez	ne	84.38%	27	71.43%	15
	da	15.62%	5	28.57%	6
intrauterina smrt fetusa	ne	100%	32	100%	21
	da	0%	0	0%	0
kongenitalne fetalne malformacije	ne	100%	32	100%	21
	da	0%	0	0%	0
uporaba folne kiseline	ne	6.25%	2	0%	0
	da	93.75%	30	100%	21
uporaba valproata	ne	93.75%	30	90.48%	19
	da	6.25%	2	9.52%	2

5. Rasprava

U ovom radu analiziran je tijek i ishod trudnoća u trudnica koje boluju od epilepsije i koje su za vrijeme trudnoće uzimale AEL, te posebice utjecaj broja antiepileptika (politerapija) na perinatalni ishod. Nekad se ženama s epilepsijom savjetovalo da ne zatrudne ako konzumiraju AEL, ali danas to više nije slučaj. Iako je epilepsija najčešća neurološka bolest koja pogađa žene reproduktivne dobi, danas je glavna preporuka korigiranje doze AEL za vrijeme trudnoće kako bi se postigla optimalna kontrola bolesti sa što manjim brojem lijekova i njihovom dozom.

Najčešće korišteni AEL kod trudnica u ovom istraživanju bili su levetiracetam i lamotrigin u monoterapiji, koje je koristilo 62.5% ispitanica na monoterapiji, a u politerapiji je to također bila najčešće korištena kombinacija lijekova. To su ohrabrujući podatci s obzirom da levetiracetam i lamotrigin pripadaju skupini AEL s najmanjim rizikom od fetalnih kongenitalnih malformacija. Ono što zabrinjava je podatak da i dalje ima žena s epilepsijom koje u trudnoći koriste valproat, u monoterapiji i u politerapiji, unatoč tome da je rizik za razvoj fetalnih malformacija zbog korištenja valproata preko pet puta veći u odnosu na korištenje lamotrigina (54). U našoj skupini trudnica upotreba valproata nije dovela do razvoja fetalnih malformacija.

U skupini ispitanica koje su uzimale politerapiju tijekom trudnoće, vidljiv je veći postotak trudnica koje su dovršile trudnoću elektivnim carskim rezom. Razlog tomu je teža regulacija bolesti i učestalost epileptičkih napadaja tijekom trudnoće. Općenito je učestalost carskog reza kod trudnica s epilepsijom veća nego u općoj populaciji. Studija provedena u Australiji koja je analizirala podatke iz Australskog trudničkog registra (APR) proučavala je učestalost carskog reza kod trudnica s epilepsijom i zaključili su da je u velikom postotku slučajeva carski rez izvođen bez obzira na manjak indikacija za njegovo izvođenje (46). Do sličnog zaključka došli su i autori istraživanja objavljenog 2008., a to je da je rizik za porod carskim rezom kod trudnica koje boluju od epilepsije otprilike dvaput veći nego kod opće populacije, ali je carski rez kod tih trudnica često rezultat opreza porodničara, a ne indikacije za izvođenje carskog reza kao što je fetalna patnja (47). Uočljivo je da veći udio trudnica koje su imale jedan ili više epileptičkih napadaja za vrijeme trudnoće pripada skupini ispitanica na politerapiji. To djelomično proizlazi iz činjenice da su neke od tih ispitanica na politerapiji imale lošije reguliranu bolest u godini dana prije začeća, odnosno da su imale jedan ili više epileptičkih napadaja u godini prije začeća, te im je politerapija uvedena sa svrhom bolje kontrole bolesti.

Korejska studija objavljena 2020. godine, koja je istraživala učinak različitih AEL, vrste epilepsije i učestalosti epileptičnih napadaja u periodu od 9 mjeseci prije začeća i za vrijeme trudnoće, zaključila je da u više od polovine ispitanica nije došlo do promjene u učestalosti epileptičnih napadaja za vrijeme trudnoće, što je u skladu s rezultatom ovog istraživanja. U njihovom su uzorku primijetili povećan broj poroda carskim rezom, čak je 64.6% ispitanica dovršilo trudnoću carskim rezom. Taj se broj ipak mora uzeti s rezervom, jer dio tih poroda otpada na trudnice koje su i prijašnje trudnoće dovršile carskim rezom, dok su one koje su u prošlosti rađale vaginalnim putem i tijekom trajanja istraživanja bile sklonije vaginalnom porodu. Isto se tako mora naglasiti da je udio visokorizičnih trudnoća kod trudnica s epilepsijom bio manji nego u općoj populaciji, unatoč povećanom postotku carskih rezova kod ispitanica. Specifičnost je te studije i u tome što je provedena na Azijskoj populaciji, dok je za sada većina informacija prikupljenih o trudnoći i epilepsiji dobivena istraživanjima koja su uključivala pripadnike bijele rase (55). Kohortna studija provedena u Švedskoj od 1997. do 2011. te je obuhvatila 1,429,652 poroda, od kojih je 5373 bilo poroda žena s epilepsijom. Promatrani su ishodi trudnoće kao i perinatalni ishodi. Zaključili su da kod trudnica s epilepsijom postoji povećan rizik za preeklampsiju (aRR=1.24), porod elektivnim carskim rezom (aRR=1.58) kao i abrupciju placente (aRR=1.68), u odnosu na opću populaciju. Osim toga, pokazalo se da postoje i perinatalni rizici. Postojao je veći rizik za mrtvorodenost (aRR=1.55), malu porođajnu težinu (aRR=1.25), kongenitalne malformacije (aRR=1.48) i major malformacije (aRR=1.61), u odnosu na novorođenčad majki bez epilepsije. Kada su podijelili ispitanice koje su uzimale AEL u skupinu na monoterapiji i skupinu na politerapiji, rezultati su ostali slični. To je u skladu i s rezultatima ovog rada. Na kraju, i u toj je studiji pokazano da je valproat najštetniji izbor terapije u trudnoći, s obzirom da je najveći udio novorođenčadi s kongenitalnim malformacijama rođen majkama koje su u terapiji imale valproat (56). U velikoj kohortnoj studiji provedenoj u SAD-u na više od 20 milijuna trudnica i gotovo 70 000 trudnica s epilepsijom dobiveni su slični rezultati što se tiče već nabrojanih ishoda trudnoće i perinatalnih ishoda, ali je također pronađeno da kod trudnica s epilepsijom postoji 11 puta veći rizik za smrt pri porodu u odnosu na trudnice bez epilepsije, to jest 80 smrti na 100 000 trudnoća kod ispitanica s epilepsijom nasuprot 6 smrti na 100 000 trudnoća kod ispitanica bez epilepsije (48).

S druge strane postoje i neke studije koje ne povezuju epilepsiju u trudnoći s rizicima za trudnicu i fetus. Finska studija provedena od 1987. do 2000. promatrala je skupinu od 127 trudnoća žena s

aktivnom epilepsijom i usporedila ih s kontrolnom skupinom od 24 778 trudnoća žena bez epilepsije. U tom istraživanju primijećeno je da je kod 56% ispitanica učestalost epileptičkih napadaja tijekom trudnoće ostala ista, dok se kod čak 27% ispitanica učestalost napadaja smanjila tijekom trudnoće u odnosu na godinu prije začeća. Što se ishoda trudnoće, opstetričkih komplikacija i perinatalnih ishoda tiče, nisu pronađene statistički značajne razlike u učestalosti preeklampsije, carskog reza i prijevremenog poroda između skupine žena s aktivnom epilepsijom i kontrole. Također nije primijećena značajna razlika u perinatalnom mortalitetu ni maloj porođajnoj težini (49).

Žene s epilepsijom koje planiraju postati majke trebale bi pomno planirati svoju trudnoću. U slučaju lošije kontrolirane bolesti, nužno je prilagoditi terapiju kako bi se broj epileptičnih napadaja sveo na najmanju moguću razinu, ali uz pomoć najmanjeg mogućeg broja AEL, budući da su poznate teratogene osobine nekih od AEL. To znači blisku suradnju neurologa i ginekologa u planiranju trudnoće, ali i kasnije tijekom vođenja te trudnoće. Nadalje, ponekad je potrebno uključiti i psihologa ili psihijatra zbog nekih istraživanja koja pokazuju da trudnice s epilepsijom imaju veći rizik od peripartalnih psihijatrijskih poremećaja od trudnica bez epilepsije (57).

Budući da je zbog etičkih razloga nemoguće provoditi kontrolirane studije o učinku AEL na tijek trudnoće i novorođenčad, opservacijske studije i nacionalni registri trudnica izloženih antiepilepticima najbolji su izvor podataka za praćenje nuspojava i utjecaja koji ti lijekovi mogu imati na trudnoću, kao i na novorođenče te njegov kasniji život. Zaključno, rezultati ovog rada pokazuju da politerapija bitno ne mijenja ishode trudnoće i perinatalne ishode u odnosu na monoterapiju, ali s obzirom da se radi o vrlo malom uzorku to treba uzeti s rezervom. Potrebna su daljnja istraživanja koja će uključiti veći broj ispitanica.

6. Zaključak

Rezultati ovog istraživanja opisuju tijek i ishod trudnoća u trudnica koje boluju od epilepsije. Modaliteti liječenja i izbor antiepileptika, kao i važnost perikonceptijske primjene folata značajni su za perinatalni ishod.

Zbog fizioloških adaptacijskih promjena koje nastaju u trudnoći, od velike je važnosti redovito određivati koncentraciju AEL u krvi trudnice. Trudnice koje boluju od epilepsije potrebno je uputiti na antenatalne testove probira za kromosomopatije tijekom prvog tromjesečja, kao i na ultrazvučni „Anomaly scan“ kako bi se na vrijeme otkrili potencijalni kromosomalni poremećaji i strukturne malformacije. Unatoč malom uzorku, ovo je istraživanje potvrdilo da je izostanak epileptičnih napadaja u periodu od godine dana prije začeća dobar pokazatelj za povoljan tijek trudnoće, odnosno da su trudnice koje su svoju bolest dovele pod kontrolu i godinu dana prije začeća nisu imale epileptičke napadaje, pod manjim rizikom za dobivanje epileptičkih napadaja tijekom trudnoće.

Planiranje trudnoće uz modifikaciju antiepileptičke terapije, kako bi se smanjio potencijalni teratogeni učinak pojedinog antiepileptika na fetus i postigla kontrola nad brojem epileptičkih napadaja ukazuju na važnost multidisciplinarnog pristupa u ovoj skupini trudnica.

7. Zahvale

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof. dr. sc. Vesni Elveđi Gašparović, na stručnom vodstvu, vremenu i svojoj pomoći koju mi je pružila prilikom izrade ovog rada. Također se zahvaljujem Adamu Vrbaniću, dr.med, za pomoć pri prikupljanju podataka.

Najveće zahvale idu mojim roditeljima, Almi i Saši, koji su mi u životu bezuvjetna podrška i bez kojih ni jedno od mojih postignuća ne bi bilo moguće. Hvala mojim prijateljima, što su bili tu za mene čak i kada ja zbog svojih obaveza nisam mogao biti za njih.

Na kraju, veliko hvala Maji na strpljenju, dobroti i veselju koje donosi u moj život.

8. Literatura

1. Epilepsy [Internet]. [pristupljeno 2022 Jun 16]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/epilepsy>
2. Petelin - Gadže Ž. Classification of Epilepsy. *Medicus*. 2019 Feb 6;28(1 Neurologija):7–7.
3. Perucca E. The European Declaration on Epilepsy: Past, Present and Future. *Epilepsy Seizure*. 2014;7(1):14–22.
4. Bielen I, Cvitanovic-Sojat L, Bergman-Markovic B, Kosicek M, Planjar-Prvan M, Vuksic L, et al. Prevalence of epilepsy in Croatia: a population-based survey. *Acta Neurol Scand*. 2007 Dec;116(6):361–7.
5. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol*. 2005 Oct;4(10):627–34.
6. Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2015 Sep;17(3):243–53.
7. Friedman D, Honig LS, Scarmeas N. Seizures and epilepsy in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*. 2012 Apr;18(4):285–94.
8. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Kokmen E, Rocca WA. Dementia and adult-onset unprovoked seizures. *Neurology*. 1996 Mar;46(3):727–30.
9. Gruntz K, Bloechliger M, Becker C, Jick SS, Fuhr P, Meier CR, et al. Parkinson disease and the risk of epileptic seizures. *Ann Neurol*. 2018 Feb;83(2):363–74.
10. Sarmast ST, Abdullahi AM, Jahan N. Current Classification of Seizures and Epilepsies: Scope, Limitations and Recommendations for Future Action. *Cureus*. 2020 Sep 20;12(9):e10549.
11. Sabers A, Kjær TW. [Epilepsy]. *Ugeskr Laeger*. 2014 Jun 23;176(26):V11120634.
12. Peter C, Camfield C. Modes of onset of epilepsy and differential diagnosis. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:447–53.
13. Smjernice Hrvatske Lige protiv epilepsije [Internet]. [pristupljeno 2022 Jun 17]. Dostupno na: <https://neuro-hr.org/Page.aspx?ID=12>
14. López-Muñoz F, Ucha-Udabe R, Alamo C. The history of barbiturates a century after their clinical introduction. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2005 Dec;1(4):329–43.
15. Vossler DG, Weingarten M, Gidal BE, American Epilepsy Society Treatments Committee. Summary of Antiepileptic Drugs Available in the United States of America: WORKING TOWARD A WORLD WITHOUT EPILEPSY. *Epilepsy Curr*. 2018 Aug;18(4 Suppl 1):1–26.

16. Knezevic CE, Marzinke MA. Clinical Use and Monitoring of Antiepileptic Drugs. *J Appl Lab Med*. 2018 Jul 1;3(1):115–27.
17. Antiepileptic Drugs: Overview, Mechanism of Action, Sodium Channel Blockers. 2022 Mar 25 [cited 2022 Jun 17]; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1187334-overview#showall>
18. Beydoun A, DuPont S, Zhou D, Matta M, Nagire V, Lagae L. Current role of carbamazepine and oxcarbazepine in the management of epilepsy. *Seizure*. 2020 Dec;83:251–63.
19. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Rang and Dale's Pharmacology. 6th ed. Elsevier;
20. Zhu S, Noviello CM, Teng J, Walsh RM, Kim JJ, Hibbs RE. Structure of a human synaptic GABAA receptor. *Nature*. 2018 Jul;559(7712):67–72.
21. Edinoff AN, Nix CA, Hollier J, Sagrera CE, Delacroix BM, Abubakar T, et al. Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations. *Neurol Int*. 2021 Nov 10;13(4):594–607.
22. Schousboe A, Madsen KK, Barker-Haliski ML, White HS. The GABA synapse as a target for antiepileptic drugs: a historical overview focused on GABA transporters. *Neurochem Res*. 2014 Oct;39(10):1980–7.
23. Tokudome K, Okumura T, Shimizu S, Mashimo T, Takizawa A, Serikawa T, et al. Synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A) regulates kindling epileptogenesis via GABAergic neurotransmission. *Sci Rep*. 2016 Jun 6;6:27420.
24. Fariba KA, Saadabadi A. Topiramate. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [pristupljeno 2022 Apr 3]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554530/>
25. Chen S, Gouaux E. Structure and mechanism of AMPA receptor - auxiliary protein complexes. *Curr Opin Struct Biol*. 2019 Feb;54:104–11.
26. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennell P, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2019 Dec 1;21(6):497–517.
27. Đelmiš J, Orešković S. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
28. Chen YH, Chiou HY, Lin HC, Lin HL. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Arch Neurol*. 2009 Aug;66(8):979–84.
29. Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016 Mar;9(2):118–29.
30. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2013 Oct;29(1):13–8.

31. Mai CT, Kucik JE, Isenburg J, Feldkamp ML, Marengo LK, Bugenske EM, et al. Selected birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2006 to 2010: featuring trisomy conditions. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013 Nov;97(11):709–25.
32. Wen X, Belviso N, Murray E, Lewkowitz AK, Ward KE, Meador KJ. Association of Gestational Opioid Exposure and Risk of Major and Minor Congenital Malformations. *JAMA Netw Open*. 2021 Apr 1;4(4):e215708.
33. Blotière PO, Raguideau F, Weill A, Elefant E, Perthus I, Goulet V, et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology*. 2019 Jul 9;93(2):e167–80.
34. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010 Jun 10;362(23):2185–93.
35. ABOUT EURAP [Internet]. EURAP. [pristupljeno 2022 Jun 17]. Dostupno na: <https://eurapinternational.org/about/>
36. North American AED Pregnancy Registry [Internet]. Epilepsy Foundation. [pristupljeno 2022 Jun 17]. Dostupno na: <https://www.epilepsy.com/treatment/medicines/pregnancy/north-american-aed-pregnancy-registry>
37. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med*. 2017 May 5;15(1):95.
38. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 7;11:CD010224.
39. Tomson T, Xue H, Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy. *Seizure*. 2015 May;28:46–50.
40. Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 30;(10):CD010236.
41. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 2009 Apr 16;360(16):1597–605.
42. Bromley RL, Calderbank R, Cheyne CP, Rooney C, Trayner P, Clayton-Smith J, et al. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology*. 2016 Nov 1;87(18):1943–53.
43. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch Neurol*. 2011 Oct;68(10):1275–81.

44. Law R, Bozzo P, Koren G, Einarson A. FDA pregnancy risk categories and the CPS: do they help or are they a hindrance? *Can Fam Physician Med Fam Can*. 2010 Mar;56(3):239–41.
45. Whyte J. FDA Implements New Labeling for Medications Used During Pregnancy and Lactation. *Am Fam Physician*. 2016 Jul 1;94(1):12–5.
46. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, Hitchcock AA, Kuhn RJP, Lander CM, et al. Cesarean section in Australian women with epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2018 Dec;89:126–9.
47. Robinson JN, Cleary-Goldman J. Management of epilepsy and pregnancy: an obstetrical perspective. *Int Rev Neurobiol*. 2008;83:273–82.
48. MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States. *JAMA Neurol*. 2015 Sep;72(9):981–8.
49. Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, Kälviäinen R. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia*. 2006 Jan;47(1):186–92.
50. Chitayat D, Matsui D, Amitai Y, Kennedy D, Vohra S, Rieder M, et al. Folic acid supplementation for pregnant women and those planning pregnancy: 2015 update. *J Clin Pharmacol*. 2016 Feb;56(2):170–5.
51. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Landau D, Wiznitzer A, Levy A. Exposure to folic acid antagonists during the first trimester of pregnancy and the risk of major malformations. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Dec;68(6):956–62.
52. Ly A, Hoyt L, Crowell J, Kim YI. Folate and DNA methylation. *Antioxid Redox Signal*. 2012 Jul 15;17(2):302–26.
53. Yang L, Jiang L, Bi M, Jia X, Wang Y, He C, et al. High dose of maternal folic acid supplementation is associated to infant asthma. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. 2015 Jan;75:88–93.
54. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012 May 22;78(21):1692–9.
55. Jeon JY, Bae JG, Kim KT, Cho YW. Pregnancy and Epilepsy: a Korean Tertiary Epilepsy Center Review. *J Korean Med Sci*. 2020 May 18;35(19):e119.
56. Razaz N, Tomson T, Wikström AK, Chattingius S. Association Between Pregnancy and Perinatal Outcomes Among Women With Epilepsy. *JAMA Neurol*. 2017 Aug 1;74(8):983–91.
57. Stephen LJ, Harden C, Tomson T, Brodie MJ. Management of epilepsy in women. *Lancet Neurol*. 2019 May;18(5):481–91.

9. Životopis

Rođen sam u Zagrebu, 1997. godine gdje sam pohađao OŠ Ivana Gorana Kovačića i OŠ Jordanovac. 2015. sam maturirao u V. Gimnaziji u Zagrebu i upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom svoje 3. i 4. godine na fakultetu bio sam demonstrator na katedri Medicinska biologija, a tijekom 6. godine sam član vodstva Studentske sekcije za ginekologiju i opstetriciju, u sklopu koje sam organizirao susret studenata medicine i udruge Sve za nju. Također sam sudjelovao u aktivnostima Studentske sekcije za anesteziologiju, Studentske sekcije za kirurgiju i Studentske sekcije za infektologiju. Pohađao sam edukacije Studentske Ekipe Prve Pomoći (StEPP) za niže i više godine studija. Bio sam pasivni sudionik 6. Kongresa Hitne Medicine s međunarodnim sudjelovanjem. Bio sam član nekolicine amaterskih glumačkih postava, a sad rado uživam u kazalištu kao član publike. Sviram gitaru i služim se engleskim i njemačkim jezikom.