

# Terapijski izazovi liječenja epilepsije u trudnoći

---

Rajković, Lukrecia

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:859263>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



LUKRECIA RAJKOVIĆ

TERAPIJSKI IZAZOVI LIJEČENJA  
EPILEPSIJE U TRUDNOĆI

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

*Posebno se zahvaljujem mentorici prof.dr.sc. Lidiji Bach-Rojecky na stručnom i preciznom vodstvu, ukazanom povjerenju i ljubaznosti tijekom izrade diplomskog rada.*

*Veliku zahvalu želim posvetiti svojim roditeljima, ocu Ivici i majci Željki koji su ovo cijelo putovanje bili velika podrška i oslonac kad je bilo najteže. Hvala Vam što ste vjerovali da mogu i bili bezuvjetna podrška i oslonac. Bez Vas ne bih bila tu gdje jesam!*

*Hvala mojoj divnoj sestri koja je vjerovala u mene čak i kada ja nisam, hvala što ti uvijek mogu pružiti ruku znajući da ćeš ju sa sigurnošću primiti. Lijepo je što te imam uz sebe.*

*Također, hvala svim prijateljicama i prijateljima koji su bili motivacija i oslonac u teškim vremenima i uz koje će ovih pet godina studiranja biti zapamćeno kao jedno od posebnijih razdoblja u životu.*

## SADRŽAJ:

1. UVOD .....	1
1.1. Definicija epilepsije.....	1
1.2. Epidemiologija epilepsije .....	2
1.3. Dijagnostički pokazatelji epilepsije.....	3
1.4. Patofiziološki procesi u pozadini epilepsije .....	4
1.5. Klasifikacija napadaja u epilepsiji.....	5
1.6. Lijekovi u trudnoći .....	6
1.6.1. Farmakokinetika.....	6
1.6.2. Farmakodinamika.....	8
1.7. Utjecaj teratogenih supstanci na razvojni tijek trudnoće.....	8
1.7.1. Kategorizacija rizika teratogenosti lijekova .....	9
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	12
3. MATERIJALI I METODE .....	13
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	14
4.1. Farmakološka svojstva antiepileptika.....	14
4.2. Promjena farmakokinetičkih parametara antiepileptika tijekom trudnoće.....	20
4.3. Sigurnost primjene antiepileptičkih lijekova u trudnoći .....	21
5. RASPRAVA .....	36
5.1. Kongenitalne malformacije .....	36
5.2. Terapijske preporuke za trudnice koje boluju od epilepsije.....	39
6. ZAKLJUČAK .....	41
7. LITERATURA .....	42
8. SAŽETAK/SUMMARY.....	52
9. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA	

# 1. UVOD

## 1.1. DEFINICIJA EPILEPSIJE

Epilepsija je neurološka kronična bolest koja dovodi do promjene moždane funkcije s trajnom predispozicijom za nastanak epileptičnih napadaja, a karakterizirana je spontanim, ponavljajućim i neočekivanim električnim izbijanjima. Od nje boluje oko 1 % populacije. Bolest može nastati kao posljedica ozljede glave, infekcija, moždanog udara ili drugih traumatskih događaja koji pogađaju središnji živčani sustav (SŽS), ali i tumora na mozgu ili nekih moždanih lezija (Katzung, 2018). Epilepsija negativno utječe na kvalitetu života, kognitivne mogućnosti, raspoloženje i psihološko stanje. Kako se bolest uglavnom temelji na napadajima koji imaju široki spektar karakteristika i različito se očituju ovisno o zahvaćenim područjima živčanog sustava, vrlo često je postupak dijagnosticiranja dug pa je sukladno tome i neodgovarajući terapijski pristup (Devinsky i sur., 2018).

Čimbenici koji se povezuju s nastankom epilepsije su primarni neurološki poremećaji, kao i sistemski poremećaji: hipoglikemija, hiponatremija, hipokalcemija, intoksikacija alkoholom, hipertenzivna encefalopatija, itd. Bolest može nastati zbog raznih etioloških uzroka: genetički, strukturni, metabolički, infektivni, imunosni te nepoznati (Thijs RD i sur., 2019). Otkriće novih spoznaja na molekularnom i staničnom nivou olakšalo je razumijevanje mehanizama epileptogeneze (patogene promjene mozga koje rezultiraju epi-napadom) i iktogeneze (mehanizma kojim epi-napad nastaje). Temeljnim razlogom za nastanak epilepsije smatraju se idiopatske promjene ili promjene na razini genoma. Kako je najčešće više gena promijenjeno, radi se o poligenomskom poremećaju. Najčešće su mutacije gena koji kodiraju za podjedinice ionskih kanala ovisnih o naponu, zatim za podjedinice GABA<sub>A</sub> receptora, i druge (Katzung, 2018). Primjer vrste epilepsije s genskom etiologijom je Dravetov sindrom gdje oko 90 % pacijenata ima mutaciju u *SCN1A* genu koji kodira alfa podjedinice o naponu ovisnog natrij kanala. Benigna obiteljska neonatalna epilepsija je primjer u kojoj su glavni etiopatogeni čimbenici mutacije gena za natrijeve kanale *KCNQ2* ili *KCNQ3*. Na genetičku etiologiju dovezuje se metabolička, koja pak ima svoju gensku pozadinu. Ova vrsta epilepsije predstavlja mitohondrijske poremećaje u koje se ubrajaju mitohondrijske encefalopatije (MELAS, engl. *mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes*, MERRF, engl. *myoclonic epilepsy with ragged red fibers*) te paroksizmalne poremećaje (Petelin Gadže, 2019).

U metaboličke rizike za napadaje spadaju i porfirija, uremija, prisustvo piridoksina, aminoacidopatije. Strukturne epilepsije klasificiraju se u nekoliko kategorija. Najzastupljenija je kongenitalna malformacija kortikalnog razvoja u čijoj je pozadini poremećaj migracije i diferencijacije živčanih stanica tijekom prvih 16 tjedana gestacije. Zatim hipokampalne skleroze koje nastaju kao posljedica prolongiranih febrilnih napadaja, a karakterizirane su gubitkom piramidnih neurona, disperzijom granuliranih stanica te gliolizom u hipokampusu. Nadalje, hipoksijsko-ishemijske strukturne abnormalnosti koje su prikazane lezijama zbog vaskularnog širenja u fetalnom mozgu, u ovu skupinu spada i moždani udar nastao kao posljedica ishemije ili hemoragije. Strukturne epilepsije još se dijele i na porenecefaličke ciste, traumatske ozljede mozga, vaskularne malformacije te tumore mozga (glioneuronalni, disembrionoplastični neuroepitelni te gangliogliomi) (Petelin Gadže, 2019). Epilepsije mogu imati infektivnu etiologiju pri čemu su posljedica HIV-a, citomegalovirusa, cerebralne toksoplazmoze. Nadalje, imunogeno posredovane epilepsije najčešće se javljaju uz dijagnoze autoimunih encefalitisa koji su uzrokovani nastankom protutijela na sinaptičke receptore (glutamatne NMDA, AMPA...) te kalijeve kanale ovisne o naponu. Postoje i one nepoznate etiologije, za koje se smatra da nastaju kao posljedica infekcije uzrokovane febrilitetom (Petelin Gadže, 2019).

Mozak zahtjeva veliku energetska rezervu, stoga se mora prilagoditi balansiranjem normalne aktivnosti i energetska potreba s energetska i metabolički zahtjevnim patofiziološkim procesima, odnosno spontanim napadima koji dovode do razvoja trajne upale u mozgu mijenjajući neuronske krugove (Rho i Boison., 2022).

## 1.2. EPIDEMIOLOGIJA EPILEPSIJE

Epilepsija spada u jednu od najčešćih bolesti SŽS-a, no zbog širokog spektra simptoma, potrebno je dugo vremena za postavljanje točne dijagnoze od početka izoliranih napadaja. Konvulzivni napadi pogađaju 10 % svjetske populacije te rezultiraju epilepsijom u 1-2 % slučajeva. Učestalost epilepsije je 6,4 oboljelih na 1000, dok je godišnje to 67,8 slučajeva na 100 000 ljudi. Incidencija epilepsije veća je u siromašnijim zemljama svijeta (139 na 100 000) u odnosu na razvijenije zemlje (incidencija 49 na 100 000 stanovnika). Incidencija epilepsije u Republici Hrvatskoj je 5 na 1000 stanovnika, s oko 40 000 oboljelih.

Iako se smatra da je tendencija nastajanja epilepsije veća u djece i novorođenčadi te starijih ljudi (50-60 godina), prevalencija je ipak povećana u ranoj odrasloj dobi te se sa starošću smanjuje. Epilepsija je povezana s povećanim mortalitetom, bilo zbog iznenadne neočekivane smrti, automobilskih nesreća, *status epilepticus*-a, ili indirektnih utjecaja kao što su nuspojave lijekova, samoubojstva, aspiracijske pneumonije. Standardizirani omjer smrtnosti od epilepsije pokazao se višim u zemljama slabijeg socio-ekonomskog statusa (smrtnost 2,6 puta veća u odnosu na opću populaciju) za razliku zemalja višeg statusa (smrtnost 2,3 puta veća u odnosu na opću populaciju) (Devinsky i sur., 2018; Falco-Walter, 2020).

### 1.3. DIJAGNOSTIČKI POKAZATELJI EPILEPSIJE

Kao moždani poremećaj s trajnom predispozicijom za nastanak epi-napadaja, epilepsija posljedično dovodi do raznih neuroloških, kognitivnih, socijalnih te psiholoških negativnih posljedica, stoga je važno pravilno i pravovremen postavljanje dijagnoze ove bolesti. Epilepsija se smatra potvrđenom nakon pojave dva neprovocirana (refleksna) napadaja koji su se dogodili u periodu duljem od 24 sata. Međunarodna liga protiv epilepsije (ILAE, engl. *International League Against Epilepsy*) potom 2014. godine donosi modificiranu definiciju epilepsije koja se dijagnosticira nakon jednog refleksnog napadaja uz vjerojatnost za daljnje napadaje od 60 % u sljedećih deset godina. Takav rizik naglašen je osobito kod pacijenata koji u anamnezi imaju preboljeli cerebrovaskularni infarkt, infekcije SŽS-a, traume te tumore mozga. Vjerojatnost pojave epi-napada u populaciji je oko 10 %. Vrlo je bitan pristup bolesniku nakon prvog napadaja, ali i razlikovati provocirani (simptomatski) od neprovociranog napadaja. Akutni simptomatski napadaj javlja se prilikom sistemskog poremećaja ili neposredno nakon ozljede mozga, bilo da je u pitanju moždani udar, traumatska ozljeda mozga, intrakranijalne operacije, infekcije. Neprovocirani napadaji često su nepoznatog uzroka, najčešće kao posljedica lezija na mozgu ili progresivnih neuroloških poremećaja. Prilikom prijema pacijenata te dijagnostike bolesti, potrebno je isključiti simptome drugih bolesti, kao što su sinkopa, migrena, napad panike, psihogeni neepileptički napadaji, narkolepsija s katapleksijom te paroksizmalne poremećaje pokreta (Petelin Gadže, 2019).

Dijagnoza bolesti temelji se na prikupljanja cjelovite medicinske anamneze pacijenta te obavljanja neuroloških i fizikalnih pregleda. Kod pojedinih pacijenata postoje okidači koji dovode do pojave napadaja, primjerice glasna glazba, stres ili intenzivna svjetlost. Napadima

moгу dodatno doprinositi i vrućica, nedostatak sna te perimenstrualno razdoblje. Uz navedeno, potrebo je učiniti i laboratorijske nalaze: kompletnu krvnu sliku, glukozu u krvi, elektrolite, jetrene enzime, procjenu bubrežne funkciju, amonijak u serumu, kao i toksikološku analizu. Primjenjuju se i metode oslikavanja mozga poput magnetske rezonance i višeslojne kompjuterizirane tomografije, zatim elektroencefalogram, analiza likvora u slučaju jake glavobolje i povišene temperature u pacijenata (Petelin Gadže, 2019).

#### 1.4. PATOZIFIOLOŠKI PROCESI U POZADINI EPILEPSIJE

Epilepsija je karakterizirana napadajima uzrokovanim abnormalnim neuronalnim izbijanjem u žarišnim dijelovima mozga ili izbijanjima koja se šire cijelom površinom mozga. Javlja se nepravilnim formiranjem neuronskih mreža koje su promijenjene strukturnim, morfološkim, infektivnim ili metaboličkim smetnjama. U djece nastaje zbog ozljeda u perinatalnom razdoblju, malformacija ili promjena kortikalnog razvoja. U odraslih je epilepsija posljedica encefalitisa, meningitisa, traumatske ozljede mozga ili tumora mozga. U starijih je rezultat tumora mozga, primarnih neurodegenerativnih bolesti i trauma SŽS-a (Falco-Walter, 2020). Tijekom epileptogeneze događa se disfunkcija između ekscitatornih i inhibicijskih neurotransitorskih sustava, što konačno uzrokuje sinkronizirajuće, hiperekscitabilno, ekscesivno izbijanje, konačno i neravnotežu neuronskih funkcija mozga (Roland i sur., 2019). Epileptogeneza počinje prije same dijagnoze bolesti i traje nakon prvog neprovociranog napada, tijekom koje se odvijaju interakcije patoloških procesa i mehanizmi koji ih pokušavaju kompenzirati. Modifikacije ionskih kanala, njihove propusnosti, membranskih receptora, promjena u otpuštanju neurotransmitera i dr. dovode do hiperekscitabilnog stanja, smanjenja praga nastanka ekscitacijskih postsinaptičkih potencijala, uz spontana nastajanja akcijskih potencijala te njihova širenja. Nadalje, osim fenotipskih i funkcionalnih promjena u neuronima, posebice glutamatnim i GABAergicnim, dolazi i do promjena u gliji, te do promjena krvno-moždane barijere. Aktivirani astrociti otpuštaju gliotransmitere i citokine koji podržavaju hiperekscitabilnost i povećanu aktivost neuronskih mreža. Jedan od najranijih događaja epileptogeneze je aktivacija mikroglije, a aktiviraju je različite molekule kao što je ATP, protein visoke pokretljivosti tip B1 (HMGB1), razni neurotransmiteri koje otpuštaju stanice nakon ozljede ili funkcionalne stanice (neuroni, astrociti...). Aktivirana mikroglija otpušta citokine (IL-1B, TNF faktor) te kemokine (CC-ligand) koji uzrokuju upalu, a posljedično hiperekscitabilnost. Nadalje lučenje tih upalnih medijatora od strane mikroglije, endotelnih



stanica ili interakcijom cirkulirajućih leukocita s adhezijskim molekulama dovodi do oštećenja krvnih žila i povećane propusnosti krvno-moždane barijere. U konačnici, makrofagi cirkuliraju u parenhim mozga, dovode do upale, posljedično stanične smrti (Devinsky i sur., 2018).

## 1.5. KLASIFIKACIJA NAPADAJA U EPILEPSIJI

Epilepsija je progresivna kronična bolest koja se klasificira prema karakteristikama napada i simptomima kojima se pojedini tip očituje. Rana klasifikacija bolesti koju je predložio ILAE, a koja se temeljila na kliničkim simptomima i nalazima elektroencefalograma, u uporabi od 1981. i 1989.godine. Godinama je rasla svijest o mehanizmima i patofiziologiji poremećaja neuronskih mreža, na temelju čega je ILAE 2017.godine preložio novu klasifikaciju epilepsije koja je praktičnija, fleksibilnija te pruža širi spektar u dijagnostičkom postupku (Petelin Gadže, 2019). Epilepsije se dijele na žarišne (fokalne), generalizirane, kombinirane žarišne/generalizirane epilepsije te nepoznate epilepsije (Thijs i sur., 2019).

Kod dijagnoze žarišnih napadaja epilepsije razlikuju se žarišni s očuvanom svijješću, žarišni s poremećenom svijješću te žarišni koji prelaze u bilateralne toničko-kloničke napadaje (Scheffer i sur., 2017). Žarišni napadaji mogu se klasificirati i na one s motoričkim početkom i one s nemotoričkom početkom. Motorički napadi predstavljaju automatizirane pokrete tijekom napada, grickanje usana, tapkanje rukama, svlačenje, lutanje. Dije se na atonične, kloničke, miokloničke, hiperkinetičke, toničke, automatizirane te epileptičke spazme (Petelin Gadže, 2019). Žarišni nemotorički napadi predstavljaju napade autonomne prirode, zastoj ponašanja, kognitivne smetnje, emocionalne i osjetilne poremećaje. Dije se na autonomne, bihevioralne, kognitivne, emocionalne te senzorne (Manford , 2017).

Klasifikacija generaliziranih napadaja također ide prema početku koji može biti motorički (toničko-klonički, tonički, klonički, miokloni, mioklono-toničko-klonički, mioklono-atonički, atonički, epileptični grčevi) te nemotorički napadi koji se nazivaju još i apsans (tipični, atipični, miokloni) (Scheffer i sur., 2017).

## 1.6. LIJEKOVI U TRUDNOĆI

### 1.6.1. FARMAKOKINETIKA

Istraživanja su pokazala da brojni lijekovi koji se primjenjuju u kliničkoj praksi prelaze placentalnu barijeru te izlažu embrio i fetus njihovim farmakološkim, ali i štetnim (teratogenim) učincima. Brojni faktori i okolišni čimbenici utječu na prijenos lijeka posteljicom te ulazak u fetalnu cirkulaciju i učinak koji ispoljavaju na fetus:

1. fizikalno-kemijske karakteristike i koncentracija lijeka koja prijeđe placentalnu barijeru
2. period trudnoće tijekom izloženosti lijeku
3. distribucija u različita tkiva fetusa
4. razina fetalnog i placentalnog razvoja u trenutku izloženosti lijeku
5. utjecaj lijekova koji se koriste u kombinaciji ili politerapiji na fetus (Katzung, 2018).

#### A/ TOPLJIVOST U LIPIDIMA

Prijelaz lijeka u fetalni krvotok ovisi o topljivosti lijeka u lipidima i stupnju ionizacije lijeka. Lipofilni lijekovi imaju veći afinitet i brzo prelaze placentu kako bi ušli u fetus. Primjer lijeka je tiopental koji vrlo brzo prelazi placentu te uzrokuje apneju i sedaciju novorođene djece. Za razliku od njih, visokoionizirani lijekovi prelaze sporo placentalnu barijeru te posljedično postižu niske koncentracije u fetusu. Nepropusnost posteljice za polarne lijekove je relativna i ovisi o karakteristikama lijeka. Ako je dovoljan koncentracijski gradijent iz majčine u fetalnu cirkulaciju, polarne komponente će vrlo lako prolaziti placentalnu barijeru u mjerljivim koncentracijama (Katzung, 2018).

#### B/VELIČINA MOLEKULE I PH

Molekularna masa lijeka utječe na količinu lijeka koja će prijeći placentom u fetalni krvotok. Lijekovi molarne mase do 500 mogu lagano prijeći posteljicu, dok lijekovi molarne mase 500-1000 teže, a oni s molarnom masom >1000 prolaze tek u zanemarivim količinama. Placenta sadrži transportere za lijekove koji mogu prenositi velike molekule preko njene barijere. Ovaj mehanizam je vrlo značajan u trećem tromjesečju kada placenta razvije transportere za imunoglobulin kako bi prelazili barijeru, no kako se sve više koriste biološki lijekovi koji su

velike molekule slične imunoglobulinima, može doći do prijenosa tih lijekova do fetusa, te do teških stanja kao što je neonatalna neutropenija.

Majčin krvotok je pH 7,4, dok je fetalni 7,3, što dovodi do zaključka da će lijekovi slabe baze pri pH iznad 7,4 biti više ionizirani kad dostignu fetalni krvotok, zbog čega neće moći prijeći nazad u majčin krvotok te ostaju „zarobljeni“ u fetusu, što može dovesti do nakupljanja lijeka i mogućih toksičnih učinaka (Katzung, 2018).

#### C/ PLACENTARNI TRANSPORT

U posljednjem desetljeću otkriveni su brojni transportni proteini u placenti, jedan od njih je P-glikoprotein zaslužan za „efluks“, izbacivanje lijekova iz fetusa ponovno u majčinu cirkulaciju. Osim P-glikoproteina, efluksni transporteri na placentarnoj membrani su i BCRP (engl. *breast cancer-resistance protein*) i MRP3 (engl. *multidrug resistance associated protein 3*).

#### D/VEZANJE ZA PROTEINE PLAZME

Stupanj vezanja lijeka za proteine plazme (u najvećoj mjeri za albumine) može utjecati na prijenos lijeka placentom. Ako je lijek velike topljivosti u lipidima, vezanje za proteine plazme neće imati velikog utjecaja, već prijenos lijeka ovisi o protoku krvi posteljicom. Lipidni lijekovi difundiraju placentom tako brzo da stopa ravnoteže ne ovisi o izjednačenim slobodnim koncentracijama lijeka na obje strane barijere. Ako je lijek slabo topljiv u lipidima, a dodatno je ioniziran, njegov prijenos biti će spor ili onemogućen ako je vezan za proteine plazme. Afinitet vezanja na proteine plazme važan je zato što se neki lijekovi jače vežu za proteine majčine plazme zbog većeg afiniteta u odnosu na fetalne plazmatske proteine (Katzung, 2018).

#### E/ PLACENTARNI I FETALNI METABOLIZAM

Lijekovi do fetusa dolaze pupčanom venom, a 60 % venskog protoka odlazi u fetalnu jetru dok ostatak odlazi u sistemska cirkulaciju fetusa. Veliki udio lijeka koji se pupčanom arterijom vraća natrag u majčinu cirkulaciju preusmjerava se u venu te odlazi ponovno u jetru. Postoje dva mehanizma koja štite fetus od utjecaja lijekova iz majčine cirkulacije: 1) placenta koja ima ulogu polupropusne membrane, 2) placenta kao mjesto metabolizma nekih lijekova. U

placentarnom tkivu pronađeni su mnogi metaboliti lijekova, a nastaju i toksični metaboliti koji uslijed nakupljanja uzrokuju štetne učinke (Katzung, 2018).

## 1.6.2. FARMAKODINAMIKA

Perinatalna farmakologija podrazumijeva titraciju doze lijekova u trudnih žena gdje preko majke fetus postaje glavna terapijska meta djelovanja lijekova u svrhu liječenja ili prevencije određenih patoloških stanja. Primjer su kortikosteroidi koji se koriste za sazrijevanje pluća fetusa u slučaju preranog poroda, prije 38. tjedna gestacije. Također, fenobarbital djeluje na poticanje jetrenih enzima na glukuronidaciju bilirubina te je posljedično incidencija žutice u novorođenčadi smanjena. Također, neki lijekovi koji se primjenjuju kod trudnica, mogu, kao što je već navedeno, ispoljiti štetne/toksične učinke po fetus i novorođenče. Primjerice, kronična primjena opioida u majke uzrokuje ovisnost fetusa i novorođenčadi. Toksičnost uzrokuju i inhibitori angiotenzin konvertaze (ACEI) koji mogu dovesti do bubrežnog oštećenja u djece (Katzung, 2018).

## 1.7. UTJECAJ TERATOGENIH SUPSTANCI NA RAZVOJNI TIJEK TRUDNOĆE

Normalni razvojni tijek uključuje period od zigote, blastociste pa preko embrija do razvoja fetusa. Embriološki period razvoja smatra se od prvog do osmog tjedna gestacije, dok se od devetog tjedna pa sve do 37. tjedna govori o fetalnom periodu (Sadler, 2022). U embrionalnom razdoblju događa se razvoj jednostavnog organizma (glava, trup i udovi), javljaju se otkucaji srca, razvoj očiju, ali i razvoj amnionske tekućine koja štiti embrio u daljnjem razvoju. Fetalno razdoblje karakterizirano je brzim dijeljenjem stanica, rastom, razvojem tkiva koje tvore organske sustave kao cjelovite funkcionalne jedinice (Bleyl i Schoenwolf, 2017).

Prvo tromjesečje definira se kao prvih 14 tjedana trudnoće od prvog dana zadnje menstruacije. Štetni utjecaji tijekom prvog tromjesečja imaju najveći utjecaj na kasnije razvojne funkcije pri rođenju. Većina strukturnih i morfoloških karakteristika u prvom tromjesečju dobiva konačnu formu. Događa se razvoj kralježnice, udova ruka i nogu te kostiju glave. Također, organi koji

se potpuno razvijaju u tom periodu su srce i organi gastrointestinalnog trakta, dok pluća svoj razvoj nastavljaju i nakon prvog tromjesečja.

Drugo tromjesečje karakterizirano je rastom i brзом diobom, organi koji se razvijaju u prvom tromjesečju nastavljaju rasti do veličina kakve su nakon poroda. Štetni agensi u ovom periodu dovode do utjecaja na rast, ali dovode i manjih kongenitalnih malformacija. Teratogeni utjecaj u drugom i trećem tromjesečju dovodi do funkcionalnih poremećaja, pogađajući mozak koji se kao glavni organ razvija tijekom cijelog perioda trudnoće, kao i nakon porođaja (Bleyle i Schoenwolf, 2017)).

Utjecaj vanjskih tvari ili teratogena ima različite učinke, ovisno u kojem periodu trudnoće se događa izlaganje, pa tako u najranijem stadiju (gametogeneza, fertilizacija, blastulacija) može doći do nemogućnosti začeća te pobačaja i prije saznanja o trudnoći. Utjecaj u kasnijim fazama primarne morfogeneze ili organogeneze dovest će do strukturnih malformacija, npr. oštećenje neuralne cijevi, spina bifida, gastrociste, poremećaji rada srca, fokomelija, rascjep usne ili nepca. Izloženost tijekom fetalnog razvoja rezultirat će promjenama u funkciji organa, kao što su kognitivni nedostaci, gubitak sluha, neonatalna hipoglikemija, nerazvijena pluća (Bleyle i Schoenwolf, 2017).

Razmatraju se dva glavna pitanja u žena koje planiraju trudnoću, a boluju od epilepsije: kako napad može djelovati na fetus te kako lijekovi djeluju na fetus. Napadaj u majke može dovesti do pada koji dovodi do ozljede, a posljedično krvarenja pa stoga kontrola napadaja mora biti održiva. Novija istraživanja su pokazala kako rizik od napadaja tijekom trudnoće dovodi do većih posljedica od rizika uzimanja lijekova u tom periodu (Karceski, 2008).

### 1.7.1. KATEGORIZACIJA RIZIKA TERATOGENOSTI LIJEKOVA

Ljudski teratogeni predstavljaju tvari koje utječu na rast, strukturne te morfološke promjene razvijajućeg embrija ili fetusa, pritom uzrokujući poremećaje pri rođenju koji utječu na razvoj djece (Alwan i Chambers, 2015).

Za detektiranje mogućih rizika za fetus u trudnoći razvijena je klasifikacija rizika teratogenosti i kongenitalnih malformacija u trudnoći (Tablica 1) koja se dijeli u pet skupina (A, B, C, D te X) koju je predstavila Američka agencija za hranu i lijekove (FDA, engl. *Food and Drug*

*Administration*). Ove kategorije govore o mogućem teratogenom riziku na temelju ispitivanja i provedenih analiza na životinjskim modelima te kontroliranim studijima na trudnim ženama, pri čemu je najsigurnija kategorija A, dok X kategorija predstavlja kontraindikaciju za primjenu lijeka, jer rizici za fetus nadilaze koristi liječenja (Leek i Arif, 2023).

Tablica 1. Kategorizacija lijekova Američke agencije za hranu i lijekove (preuzeto iz Erdeljić Turk i Vitezić, 2017)

<b>Kategorizacija rizika teratogenosti za lijekove prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove</b>	
<b>A</b>	Kontrolirane studije u žena nisu pokazale rizik za fetus.
<b>B</b>	Studije na gravidnim životinjama nisu pokazale rizik za fetus, ali ne postoje kontrolirane studije u žena.
<b>C</b>	Studije na životinjama pokazale su teratogeni učinak, nema kontroliranih studija u žena, lijek se može primijeniti samo ako potencijalna korist opravdava rizik za fetus.
<b>D</b>	Postoje dokazi humanog fetalnog rizika, ali korist od primjene može opravdati mogući rizik ( u za život opasnim situacijama, teške bolesti za koje ne postoji drugi lijek, a sama bolest ima učestalost nastanka malformacija, npr. Hipertireoza, epilepsija)
<b>X</b>	Studije na životinjama ili ženama pokazale su teratogeni učinak ili je dokaz fetalnog rizika potvrđen ljudskim iskustvom; rizik ne opravdava bilo koju moguću korist; kontraindicirani u trudnica ili žena generativne dobi.

Također postoji i Australaska kategorizacija rizika teratogenosti lijekova (Tablica 2) koja lijekove klasificira u 7 skupina ( A, B1, B2, B3, C, D te X) temeljem rezultata ispitivanja na životinjskim modelima te na praćenju lijekova u trudnih žena ([www.tga.gov.au](http://www.tga.gov.au) ). Informacije o mogućim teratogenim učincima lijekova moguće je pronaći u sažetku opisa svojstava za svaki lijek.

Tablica 2. Australaska kategorizacija rizika teratogenosti u trudnoći ( [www.tga.gov.au](http://www.tga.gov.au) )

<b>Australški sustav kategorizacije za propisivanje lijekova u trudnoći</b>	
<b>A</b>	Lijekovi primijenjeni na velikom broju trudnica i žena reproduktivne dobi nisu pokazali povećani rizik nastanka malformacija ili drugih direktnih štetnih učinaka na fetus.
<b>B1</b>	Lijekovi primijenjeni na ograničenom broju trudnica i žena reproduktivne dobi nisu pokazali povećanje rizika za nastanak malformacija i direktnih štetnih učinaka na fetus. Studije na životinjama ne pokazuju povećani rizik štetnog učinka za fetus.
<b>B2</b>	Lijekovi primijenjeni na ograničenom broju trudnica i žena reproduktivne dobi nisu pokazali povećanje rizika za nastanak malformacija i direktnih štetnih učinaka na fetus. Studije na životinjama nisu utvrđene ali dostupni podatci ne pokazuju povećani rizik štetnog učinka za fetus.
<b>B3</b>	Lijekovi primijenjeni na ograničenom broju trudnica i žena reproduktivne dobi nisu pokazali povećanje rizika za nastanak malformacija i direktnih štetnih učinaka na fetus. Studije na životinjama pokazuju povećani rizik nastanka štetnih učinaka na fetus, značajnost nastanka u ljudi je minimalna.
<b>C</b>	Za primjenu lijekova se sumnja da uzrokuju ili uzrokuju štetni učinak na fetus, ali nije dokazan nastanak malformacija pri primjeni.
<b>D</b>	Za primjenu lijekova se sumnja da uzrokuju ili se očekuje da uzrokuju povećani rizik nastanka fetalnih malformacija i nepovratni štetni učinak.
<b>X</b>	Za primjenu lijekova je visoki rizik nastanka trajnih štetnih učinaka na fetus, kontraindicirana je primjena u trudnoći i u žena reproduktivne dobi koje planiraju trudnoću.

FDA je 2015. godine zamijenila postojeću kategorizaciju novim smjernicama pod nazivom PLLR (engl. *Pregnancy and Lactation Labeling Rule*) koja će na razumljiviji način značajnije usmjeravati pacijente i liječnike na odabir najsigurnijeg lijeka za primjenu u trudnoći. Dotadašnja kategorizacija (A, B, C, D i X) zamijenjena je osnovnim odjeljcima i pododjeljcima u sažetku opisa svojstava lijeka:

**TRUDNOĆA:** uključuje sažetak rizika, klinička razmatranja te podatke.

**DOJENJE:** uključuje sažetak rizika, klinička razmatranja te podatke.

**ŽENE I MUŠKARCI U REPRUDKTIVNOJ DOBI:** uključuje upute za testiranje trudnoće, primjenu kontracepcije, utjecaj na plodnost.

Odjeljak trudnoća pruža informacije o dozama i rizicima za fetus u razvoju te podatke iz registra koji prikupljaju literaturne podatke o tome kako na trudnice utječe primjena lijeka. Odjeljak koji govori o laktaciji uključuje primjenu lijeka tijekom dojenja, metabolizam lijeka u mlijeku, podatke o aktivnim metabolitima, kao i utjecaj lijeka na dojenče. Ostali podatci uključuju izlučivanje lijeka, vrijeme dojenja kako bi se rizik za dijete i štetno djelovanje smanjilo na minimum ( [www.drugs.com](http://www.drugs.com) ).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Liječenje epilepsije u trudnoći poseban je izazov u kliničkoj praksi, budući da je kroz prethodna desetljeća primjena antiepileptika u trudnoći povezivana s negativnim ishodima kako za majku, tako i za novorođenu djecu. Žene reproduktivne dobi koje boluju od epilepsije trebaju nastaviti uzimati lijekove u trudnoći kako bi bolest bila kontrolirana, a pojavnost napadaja i neželjenih ishoda neliječene bolesti izbjegnuta. Uporaba antiepileptika u trudnoći ovisi o brojnim faktorima, stoga je izazov u terapiji odabrati najbolji mogući lijek temeljen na individualiziranom pristupu svakoj pacijentici, kako bi se postigla ravnoteža između koristi uporabe najprikladnijeg antiepileptika i rizika nastanka nuspojava i štetnih učinaka.

Cilj ovog preglednog rada je istražiti sigurnost, djelotvornost, prednosti i nedostatke uporabe pojedinih antiepileptika tijekom trudnoće, kao i prikazati povezanost s kongenitalnim malformacijama i drugim rizicima tijekom embrio-fetalnog razvoja, tijekom poroda te kasnijeg razvoja novorođenčeta.



### 3. MATERIJALI I METODE

U svrhu izrade ovog preglednog diplomskog rada pretraživana je i analizirana znanstvena i stručna literatura iz područja farmacije, fiziologije, farmakoterapije i medicine. Pregledavane su bibliografske baze PubMed, Cochrane i Science Direct uz korištenje ključnih riječi i njihovih kombinacija: *epilepsy, antiepileptic drugs pathophysiology of epileptic seizures, teratogenic risk, congenital malformations, antiseizure medication monitoring during pregnancy, pharmacokinetics of antiepileptic drugs.*

Odabrani članci detaljno su iščitani, kratko opisani, raspravljani te zajedno čine strukturalnu okosnicu ovog rada. Uz bibliografske baze, pretraživane su internetske stranice relevantnih organizacija i zdravstvenih tijela poput Svjetske zdravstvene organizacije, Europske agencije za lijekove, Američke agencije za hranu i lijekove, Međunarodna udruga protiv epilepsije (ILAE, engl. *The International League Against Epilepsy*).

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA ANTIEPILEPTIKA

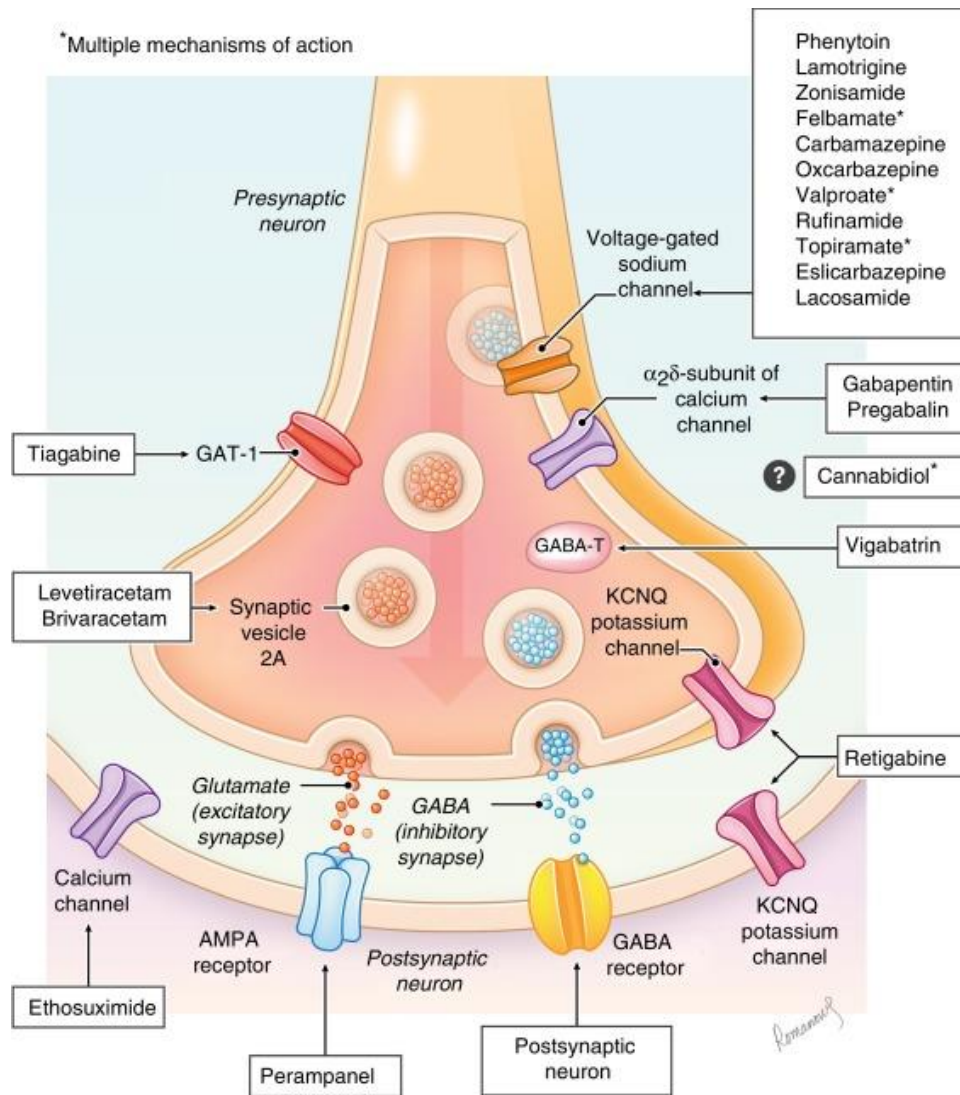
Nakon obavljene dijagnostike bolesti i vrste napadaja, bira se odgovarajući antiepileptički lijek s najboljim odnosom procijenjene koristi u odnosu na rizike primjene. Lijek se odabire prema brojnim kriterijima, a uzevši u obzir dob, spol, komedikaciju, intelektualni kapacitet, reproduktivnu dob, stil života, preferencije pacijenata, cijene lijekova, te dostupnost (Bašić i sur., 2021). Osim za epilepsiju, ovi lijekovi se bez odobrenja regulatornih agencija (*off-label*) mogu upotrebljavati i za druge indikacije, kao što su liječenje: anksioznosti (pregabalin, klobazam), kronične migrene (zonisamid, topiramat), bipolarno-afektivnog poremećaja (lamotrigin, karbamazepin), Parkinsonove bolesti (zonisamid), neuropatske boli (pregabalin, gabapentin, karbamazepin) (Subbarao i sur., 2023).

Cilj farmakološke terapije je dovesti u ravnotežu ekscitacijske, prvenstveno glutamatne (pretjerana aktivnost o naponu ovisnih natrijevih i kalcijevih kanala te paroksizmalna depolarizacija) i inhibicijske, prvenstveno GABAeričke mehanizme (smanjena aktivnost GABAeričkog sustava) u pozadini epilepsije (Ochoa i sur., 2022).

Antiepileptici se postepeno uvode te sporo titriraju do podnošljive dnevne doze (po principu "*start low-go slow*"). Odnosno, kreće se s minimalnom terapijskom dozom koja se povećava u određenom periodu do postizanja odgovarajućeg učinka za pacijenta. Terapijski učinkovita doza može ipak u dijela bolesnika uzrokovati nepodnošljive nuspojave, što zahtijeva medicinsku intervenciju i prilagodbu doze ili zamjenu lijeka. Uvođenje jednog lijeka u terapiju je preporuka (monoterapija), no ako on ne pokazuje djelotvornost te se napadi i dalje javljaju, potrebno je uvesti zamjenski lijek prve linije i to tako da se istovremeno postupno smanjuje doza nedjelotvornog lijeka dok se titrira doza novouvedenog lijeka do minimalne terapijske doze. Ukoliko zamjenska monoterapija ne pokaže djelotvornost, potrebno je uvesti dvojni kombiniranu terapiju, a pokaže li i ona nedjelotvornost, takva epilepsija smatra se farmako-rezistentnom. Istovremena primjena tri ili više lijekova se ne preporuča zbog karakteristika samih lijekova, njihovih značajnih interakcija, utjecaja na metabolizam drugih lijekova te velikog profila nuspojava (Bašić i sur., 2021).

Podjela antiepileptika je na nekoliko skupina s obzirom na osnovni mehanizam djelovanja (Slika 1): 1. blokatori Na<sup>+</sup> kanala, 2. blokatori Ca<sup>2+</sup> kanala, 3. agonisti brzih GABA posredovanih inhibitornih djelovanja, 4. blokatori ekscitatornih AMPA/katinatnih/NMDA

glutamatnih receptora, 5. inhibitori karboanhidraze, 6. modulatori SV2A vezikularnog unarneuronalnog proteina, 7. modulatori K<sup>+</sup> kanala te 8. lijekovi nepoznatog/višestrukog mehanizma djelovanja (Ochoa i sur., 2022).



Slika 1. Molekularne mete antiepileptika u glutamatoj i GABAergičnoj sinapsi (preuzeto iz Malaga i sur. New anti-epileptic drugs in Paediatrics]. An Pediatr (Engl Ed).

2019;91(6):415.e1-415.e10.) <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

### 1. Antiepileptici koji blokiraju o naponu ovisne natrijeve kanale

Prijenos akcijskog potencijala u mozgu je esencijalni mehanizam kako bi se održala neuronalna funkcija. Natrijevi kanali postoje u tri dinamička konformacijska stanja: stanje

mirovanja (kanal se može otvoriti i omogućiti ulazak natrija u stanicu), aktivno stanje (kanal je otvoren i omogućuje povećani ulazak natrija u stanicu), inaktivno stanje (kanal je u zatvorenoj konformaciji i onemogućuje ulazak natrija u stanicu). Najveći broj antiepileptika inhibira natrijeve kanale, odnosno djeluju kao stabilizatori inaktivnog stanja, sprječavajući pretjerano stvaranje akcijskog potencijala (Ochoa i sur., 2022).

Lijekovi se razlikuju prema farmakokinetičkim karakteristikama (Tablica 2), što je važan čimbenik prilikom odabira lijeka u procesu individualizacije terapije epilepsije, posebice u politerapiji.

Tablica 3. Farmakokinetika blokatora o naponu ovisnih natrijevih kanala (prema Katzung, 2018; Bašić i sur., 2021)

Lijekovi	Bioraspoloživost i apsorpcija	Proteini plazme	t <sub>1/2</sub> (h)	Metabolizam	Eliminacija
<b>Blokatori o naponu ovisnih natrijevih kanala</b>					
<b>Karbamazepin</b>	80%, brza apsorpcija	75 %	30	CYP 3A4-nastaje 10,11-epoksid	Hepatička, 5% renalna
<b>Okskarbazepin</b>	100%, brza apsorpcija	40 %	8-12	Redukcija u R(-) i S(+)-likarbazepin, glukuronidacija	Renalna
<b>Eslikarbazepin -acetat</b>	>99%, brza apsorpcija	<40%	20-24	Hidroliza, glukuronidacija	Renalna
<b>Lakozamid</b>	100%, brza apsorpcija	/	13	Ne metabolizira se	Renalna, nepromjenjen
<b>Fenitoin</b>	~100%, brza apsorpcija	90%	30	CYP 2C9/2C19, glukuronidacija	Renalna
<b>Lamotrigin</b>	~100%, brza apsorpcija	55%	24	glukuronidacija	Renalna
<b>Rufinamid</b>	85%, brza apsorpcija,	/	10	Hidroliza esterazama	Renalna

## 2. Antiepileptici koji djeluju na kalcijeve kanale ovisne o naponu

Kalcijevi kanali su široko rasprostranjeni u središnjem živčanom sustavu, a postoji nekoliko različitih podtipova: L-, N-, T-, P/Q- tip kanala. Na glutamatnim i GABAergicnim neuronima

u SŽS-u su najvažniji P/Q i T-tip kanala, te su mete djelovanja antiepileptika (Slika 1). I ovi kanali prolaze kroz konformacijske promjene; iz zatvorenog stanja kanali se otvaraju potaknuti membranskim potencijalom do granične točke, dolazi do promjene konformacije te kanal iz zatvorenog prelazi u otvoreno stanje kada je moguć utok iona kalcija. Nakon što kanal dođe u inaktivirano stanje tek ponovna depolarizacija može uzrokovati konformacijsku promjenu i ponovno otvaranje kanala (Ertel i sur., 2000.; Ochoa i sur., 2022).

Farmakokinetike karakteristike lijekova su prikazane u Tablici 4.

Tablica 4. Farmakokinetika blokatora kalcijevih ionskih kanala (prema Katzung, 2018; Bašić i sur., 2021)

Lijekovi	Bioraspoloživost i apsorpcija	Proteini plazme	t <sub>1/2</sub> (h)	Metabolizam	Eliminacija
<b>Blokatori o naponu ovisnih kalcijevih kanala</b>					
<b>Etosuksimid</b>	90%, dobra apsorpcija	/	20-60	CYP 3A hidroksilacija, inaktivni metaboliti	Renalna, 20% nepromjenjen
<b>Gabapentin</b>	50%, spora apsorpcija	/	5-9	Ne metabolizira se	Renalna, nepromjenjen
<b>Pregabalin</b>	90%, dobra apsorpcija	/	5-7	Ne metabolizira se	Renalna, nepromjenjen

### 3. Antiepileptici koji djeluju na GABA inhibitorni sustav

GABA je neurotransmitter koji posreduje inhibitorne učinke u mozgu. Sintetizira se u citoplazmi presinaptičkih neurona iz prekursora glutamata posredstvom enzima glutamat dekarboksilaze te se pohranjuje u sinaptičke vezikule, od kuda se oslobađa egzocitozom, veže za sinaptičke ili ekstrasinaptičke GABA-A ionotropne receptore te se konačno inaktivira ponovnim povratom u neuron ili glija stanice i inaktivira enzimom GABA transaminazom (Leinekugel i sur., 1999, Ochoa i sur., 2022). Nekoliko lijekova djeluje u GABA sinapsi, razlikuju se prema osnovnom mehanizmu djelovanja i farmakokinetičkim karakteristikama (Tablica 5). Fenobarbital je agonist GABA receptora, veže se na specifična mjesta na GABA receptoru i oponaša učinak GABA. Tiagabin inhibira ponovnu pohranu GABA-e, djelujući na transportere za prijenos GABA-e. Vigabartin inhibira GABA-transaminazu, dovodeći do povećanja izvanstanične koncentracije

GABA-e. Klobazam, klonazepam i stiripentol vežu se za benzodiazepinsko mjesto na GABA-A receptorima te djeluju kao pozitivni alosterički modulatori povećavajući djelovanje same GABA-e (Katzung, 2018).

Tablica 5. Farmakokinetika lijekova s djelovanjem na GABA sinapsu (prema Katzung, 2018; Bašić i sur., 2021)

LIJEKOVI	Bioraspoloživost i apsorpcija	Proteini plazme	t <sub>1/2</sub> (h)	Metabolizam	Eliminacija
<b>Agonisti GABA inhibitornog djelovanja</b>					
<b>Fenobarbital</b>	90 %, brza apsorpcija	55 %	75-140	CYP 2C9, glukuronidacija, sulfokonjugacija	Renalna, 20-40% nepromjenjen
<b>Tiagabin</b>	90-100 %, brza apsorpcija	90 %	2-7	CYP 3A4, oksidacija	Renalna (25%), feces (75 %)
<b>Vigabatrin</b>	100 %	/	5-8	Ne metabolizira se	Renalna, nepromjenjen
<b>Klobazam</b>	87%, brza apsorpcija	80 %	18	CYP 3A / 2C19	Renalna
<b>Klonazepam</b>	<80%, brza apsorpcija	85 %	12-56	CYP 3A4, oksidacija, hidroksilacija, glukuronidacija	Renalna
<b>Stiripentol</b>	<70 %, brza apsorpcija	99 %	5-13	glukuronidacija	Renalna

### 5. Antiepileptici koji blokiraju glutamatne receptore

Vežanjem glutamata na glutamatne N-Metil-D-aspartat (NMDA) i AMPA (engl. *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*) receptore olakšava se protok natrija i kalcija u stanicu, dok je kalijevim ionima omogućen izlazak iz stanice, što dovodi do ekscitacije i brzog prijenosa signala. Nekoliko antiepileptika djeluju kao blokatori NMDA receptora (pr. felbamat, topiramet), a jedino je perampanel nekompetitivni antagonist AMPA receptora (Ochoa i sur., 2022).

Farmakokinetičke karakteristike su prikazane u Tablici 6.

Tablica 6. Farmakokinetika antagonista glutamatnih receptora (prema Kazung, 2018; Bašić i sur., 2021)

LIJEKOVI	Bioraspoloživost i apsorpcija	Proteini plazme	t <sub>1/2</sub> (h)	Metabolizam	Eliminacija
<b>Blokiranje glutamatnih ekscitatornih receptora</b>					
<b>Felbamat</b>	>90%, brza apsorpcija	25 %	20	30% enzimima CYP 3A4, CYP 2E1, 70% nepromjenjen	Renalna
<b>Perampanel</b>	100%, brza apsorpcija	90 %	70-110	CYP 3A4, oksidacija, glukuronidacija	Renalna 20 %, feces 40%

### 6. Modulatori SV2A proteina sinaptičkih vezikula

Selektivna inhibicija SV2A vezikularnog proteina u presinaptičkim neuronima za posljedicu ima smanjeno lučenje glutamata budući da je onemogućena fuzija membrane vezikule s neuronalnom membranom (Katzung, 2018). Dva su lijeka dostupna na tržištu, a razlikuju se u farmakokinetičkim karakteristikama (Tablica 7).

Tablica 7. Farmakokinetika inhibitora SV2A proteina (prema Katzung, 2018; Bašić i sur., 2021)

Lijekovi	Bioraspoloživost i apsorpcija	Proteini plazme	t <sub>1/2</sub> (h)	Metabolizam	Eliminacija
<b>Levetiracetam</b>	Bioraspoloživost-90%, brza apsorpcija	/	6-11	34 % u krvi hidrolizom, 66 % nepromijenjen	Renalna
<b>Brivaracetam</b>	Bioraspoloživost~100%, brza apsorpcija	/	7-8	Ne metabolizira se	Renalna, nepromjenjen

### 7. Antiepileptici višestrukog djelovanja

Nekoliko lijekova, među kojima su dva vrlo često korištena – valproat i topiramet, djeluju na više terapijskih meta u glutamatnim i GABA sinapsama, od inhibicije natrijevih kanala, blokade glutamatnih receptora, do aktivacije GABA-A receptora (Katzung, 2018). Njihove farmakokinetičke karakteristike prikazane su u Tablici 8.

Tablica 8. Farmkokinetika lijekova (prema Katzung, 2018; Bašić i sur., 2021)

Lijekovi	Bioraspoloživost i apsorpcija	Proteini plazme	t ½ (h)	Metabolizam	Eliminacija
<b>Valproična kiselina</b>	>80%, brza apsorpcija	90 %	8-18	CYP P450, oksidacija, glukuronidacija	feces
<b>Zonisamid</b>	>99%, brza apsorpcija	60 %	24-73	CYP 3A4, acetilacija, glukuronidacija	Renalna, 30% nepromijenjen
<b>Topiramat</b>	80 %, brza apsorpcija	15 %	20-30	Hidroksilacija, hidroliza, glukuronidacija	Renalna

#### 4.2. PROMJENA FARMKOKINETIČKIH PARAMETARA ANTIEPILEPTIKA TIJEKOM TRUDNOĆE

Razdoblje trudnoće karakteriziraju brojne fiziološke promjene organizma kako bi se omogućio pravilan rast i razvoj fetusa. Često dolazi do promjene farmakokinetičkih svojstava lijeka, te posljedično do promjena u serumskoj koncentraciji i djelotvornosti lijekova u liječenju epilepsije. Zbog povećanog klirensa lijekova, njihove koncentracije su ispod terapijskih, zbog čega im je vjerojatnost za postizanje terapijskog učinka manja. Povećava se rizik za epi- napadaja dovodeći u opasnost i majku i dijete.

Većina antiepileptičkih lijekova imaju visok stupanj bioraspoloživosti te brzu apsorpciju, no u trudnoći dolazi do smanjenja motiliteta želuca i crijeva, povećanja učestalosti povraćanja i u konačnici do promjena vršnih koncentracija lijekova, s mogućim izostankom djelovanja. Također, dolazi do povećanja volumena krvi, pa tako i volumena distribucije te smanjenja plazmatskih koncentracija lijekova. Koncentracije proteina plazme albumina i alfa-1-kiselog glikoproteina padaju rezultirajući povećanom slobodnom frakcijom lijeka u serumu.

Metabolizam lijekova najčešće je preko enzima citokroma CYP P450 ( CYP 3A4/ 2C9/ 2C19) i uridin glukuronozil transferaze (UGT), čija je aktivnost povećana u trudnoći. Tako u trudnoći dolazi do povećanog metabolizma fenobarbitala, pirimidona, valproata zbog indukcije CYP2C9, zatim karbamazepina, zonisamida, lakozamida, perampanela zbog indukcije



CYP3A4 te lamotrigina i eslikarbazepin-acetata zbog indukcije UGT1A4 enzima. Povećanjem klirensa lijeka smanjuje se serumska koncentracija što povećava rizik za okidanje napadaja. Prilikom uvođenja dva antiepileptika u terapiju može doći do međusobne interakcije s lijekovima koji induciraju/inhibiraju enzime i smanjenja djelotvornosti jednog od lijekova u komedikaciji. U trudnoći se povećava i stupanj glomerularne filtracije i za 50 %, kao i renalni krvni protok za 80 %, što utječe na povećano izlučivanje lijekova iz organizma, ali i reapsorpciju u organizam. Povećano se u trudnoći izlučuju topiramata, levetiracetam te pregabalin. Ovi procesi postaju značajni tijekom 20. tjedna trudnoće i vraćaju se na normalne aktivnosti do 8. tjedna nakon poroda (Avachat i sur., 2022).

### 4.3. SIGURNOST PRIMJENE ANTIEPILEPTIČKIH LIJEKOVA U TRUDNOĆI

Lijekovi u nastavku će biti opisani redom prema dokazanom štetnom utjecaju na embrio-fetalni razvoj, te prema riziku uzrokovanja kongenitalnih malformacija djeteta.

#### VALPROIČNA KISELINA

Studije na životinjama dokazale su rizik kongenitalnih malformacija, embriofetalnu smrt, te brojne strukturne promjene potomaka. Uporaba u ljudi utvrdila je kako valproati upotrebljeni *in utero* dovode do mentalnih i fizičkih poteškoća u razvoju djeteta. Najčešće prijavljene anomalije bile su defekt neuralne cijevi, strukturne anomalije lica, rascjep usne/nepca, kardiovaskularne funkcionalne promjene. Kvocijent inteligencije mjeren u djece pokazao se smanjen za do 10 bodova u slučaju *in utero* izloženosti valporatu. Također, primjena valproata tijekom trudnoće povezuje se s rizikom razvoja poremećaja iz spektra autizma i ADHD. Valproat prema FDA se smatra kontraindiciranim u žena reproduktivne dobi, osim u slučajevima primjene učinkovite kontracepcije (drugs.com).

Dokazi o štetnom učinku valproata zabilježeni su 90-ih godina prošlog stoljeća kada su se prvi puta pri primjeni lijeka javile kongenitalne anomalije u djece *in utero* izložene lijeku. Objavljene su brojne opservacijske studije koje su bilježile povećan rizik kongenitalnih malformacija. Tako je studija koja je prikupila podatke iz pet Europskih centara zabilježila prevalenciju od 9 % velikih malformacija (Samren i sur., 1997). Studija koja je podatke prikupila iz Japana, Italije i Kanade bilježi 11,1 % učestalost nastanka anomalija, usporedno s kontrolom 3,1 % (Kanenko i sur., 1999).

Nadalje, analiza opisa slučajeva iz 2010. godine govori kako je rizik za rascjep usne/nepca, kraniosinostozu te atrijski ventralni defekt 2-7 puta veći u djece *in utero* izložene valproatu. Spina bifida ima 12 do 16 puta veći rizik nastanka uslijed izloženosti valproatima u prvom tromjesečju usporedno s kontrolnom grupom (Jentink i sur., 2010). Prema meta analizi Tanoshima i sur (2015), koja je uključila 59 studija, značajni signali teratogenosti valproata počeli su se pojavljivati već početkom 1990-tih godina (defekt neuralne cijevi), odnosno početkom 2000. godine (kardiovaskularne, genitourinarne i druge malformacije). Autori procjenjuju da prevalencija nastanka malformacija općenito, a ujedno i srčanih, genitourinarnih defekata te rascjepa usana/nepca je 2-3 puta, odnosno za defekt neuralne cijevi čak 7 puta veća u odnosu na druge antiepileptike (Tanoshima i sur., 2015).

Nedavna studija prema analizi podataka iz australskog registra primjene antiepileptika u trudnoći dokumentirala je rizik 14,5 % od nastanka velikih kongenitalnih malformacija u djece *in utero* izložene valproatima (Vajda i sur., 2019).

Osim velikih kongenitalnih malformacija, ovaj lijek ima rizik i za nastanak malih kongenitalnih malformacija, strukturne abnormalnosti glave i lica, poput ravnog nosnog mosta, malih usta te abnormalnosti prstiju. Svi ovi simptomi zajedno nazivaju se fetalni valproični sindrom (Mutlu-Albayrak i sur., 2017).

Valproična kiselina ima veliki utjecaj i na neurorazvoj u djece. Djeca izložena ovom lijeku *in utero*, ovisno o primijenjenoj dozi, imaju značajno smanjene kognitivne sposobnosti, smanjen kvocijent inteligencije, smanjenu koncentraciju, socijalnu prilagodbu te verbalne mogućnosti (Meador i sur., 2013).

S obzirom na preporuke izbjegavanja primjene valproične kiseline u prvoj liniji liječenja žena reproduktivne dobi, Internacionalna liga protiv epilepsije (ILAE) izdala je smjernice prema kojima se valproat primjenjuje nakon pažljive procjene koristi u odnosu na rizike, kada ne postoji bolja farmakološka alternativa, te kod nekih situacija u kojima je dokazana njegova superiornost u odnosu na druge antiepileptike (pr. idiopatski generalizirani sindrom sa toničko-kloničkim napadima) (Tomson i sur., 2015).

## FENITOIN

Lijek se počeo koristiti 1970.-ih godina, kada su prvi put uočene malformacije kod djece: hidantoidni sindrom, facijalne i deformacije lubanje, smanjene uši, mala veličina glave, hipoplazija noktiju i distalnih falanga. Zabilježeni su i poremećaji u rastu, motoričkim sposobnostima te mentalnom razvoju ( Kaplan i Demir, 2021).

Studije na životinjama pokazuju povezanost izloženosti lijeku tijekom organogeneze s embriofetalnom smrću, fetalnim malformacijama te smanjenim fetalnim rastom. Meta analize pokazuju prevalenciju 2,4 % kongenitalnih malformacija u usporedbi s kontrolom. Povećan je rizik srčanih defekata, rascjepa usne, hipoplazije, a javlja se i fetalni hidantoidni sindrom za koji su karakteristične kraniofacijalne, prenatalne deficijencije rasta te neurorazvojni poremećaji. Prema australskoj kategorizaciji, fenitoin je u kategoriji D, dok FDA naglašava potrebu procjene rizika i benefita primjene ovog lijeka u trudnoći (drugs.com).

Studija na 983 novorođenčadi u Japanu, Kini i Kanadi prijavila je rizik od 9,1 % velikih kongenitalnih malformacija kod djece izloženih fenitoinu, usporedno s 3,1 % u djece majki koje nisu uzimale antiepileptike tijekom trudnoće (Kanenko i sur., 1999).

Nedavna studija EURAP baze podataka bilježi učestalost 6,4 % velikih kongenitalnih malformacija uslijed izloženosti monoterapiji fenitoinom (Tomson i sur., 2018).

Rezultati meta analize Veroniki i sur (2017) bilježe značajan porast omjera vjerojatnosti velikih kongenitalnih malformacija od 1,67 (95%, CI 1,30-2,17) u novorođenčadi izloženih fenitoinu *in utero*, a također je povećana vjerojatnosti rizika za rascjep usne i nepca (3,11; 95% CI 1,31-7,72), kao i za plesačko stopalo u djece.

Iz Cochrane studije koja je uzela u obzir nekoliko desetaka studija s ukupno 17 963 djece izloženih fenitoinu, rizik za nastanak velikih kongenitalnih malformacija bio je 5,4 % (95% CI 3,6 to 8,1), u odnosu na 3,81 % za djecu čije majke nisu imale dijagnozu epilepsije (95% CI 1,91 to 7,57 ) (Bromley i sur., 2023).

## FENOBARBITAL

Primjena fenobarbitala danas je opravdana samo u slučaju kada korist primjene opravdaju rizike. Uporaba u prvom i trećem tromjesečju dovodi do kongenitalnih anomalija te sindroma

ustežanja u novorođenčeta. Lijek prelazi posteljicu, nakuplja se u jetri i mozgu u najvećim koncentracijama.

Prevalencija nastanka velikih kongenitalnih malformacija je slična za mnoga istraživanja do sada, a nedavna analiza EURAP registra pokazuje rizik za nastanak većih malformacija od 6,5 %. Utvrđena je i povezanost doze i toksičnog učinka, gdje je za dozu <150 mg/dan učestalost 5,4 % te ona raste do 13,7 % za doze >150 mg/dan (Tomson i sur., 2018). *The North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry* (NAAPR) bilježi rizik velikih kongenitalnih malformacija od 5,5 % (11/199) pri monoterapiji fenobarbitalom u prosječnoj dozi 120 mg/dan. Fenobarbital je pokazao povećan rizik od srčanih, urogenitalnih defekata, rascjepa usana. Od 11 malformacija, bilo je 5 srčanih anomalija, jedna hipospadija te 4 slučaja rascjepa usne (Hernandez-Diaz i sur., 2012).

Meta analiza Weston i sur., iz 2016. godine pokazuje učestalost nastanka malformacija novorođenčeta od 7,1 %, u usporedbi s majkama koje nisu uzimale antiepileptike tijekom trudnoće. Noviji Cochrane pregled govori o riziku od 6,3 % (95 % CI 4,8 do 8,3) (Bromley i sur., 2023).

## KARBAMAZEPIN

Prema britanskim NICE (engl. *National Institute for Health and Care Excellence*) smjernicama karbamazepin se koristi u liječenju žarišnih i generaliziranih toničko-kloničkih napada. Prije je bio lijek prvog izbora za žene u reproduktivnoj dobi i trudnice, ali od 2010.godine upotreba mu se počela smanjivati (MHRA, 2021). Primjena karbamazepina tijekom trudnoće može dovesti do negativnog ishoda za dijete kao i za majku, s učestalim javljanjem spine bifide, neurorazvojnih poremećaja, različitih anomalija (kraniofacijalni defekti, kardiovaskularne malformacije, strukturne promjene). Lijek prolazi posteljicu nakupljajući se u mozgu, jetri i bubrezima fetusa. Prema klasifikacijama rizika u trudnoći označen je kategorijom D (Australija i FDA) (drugs.com).

Prema podacima prikupljenima iz meta analiza (Veroniki i sur., 2017), registara za prikupljanje informacija o trudnoći (Tomson i sur., 2018, Vajda i sur., 2019) te drugih epidemioloških studija (Petersen i sur. 2017) karbamazepinu je bilo izloženo 9000 trudnica od čega ih je 6000 u prvom tromjesečju, te je došlo do razvoja kongenitalnih malformacija. Rizik nastanka je 4-5 % u odnosu na opću populaciju (2-3 %). Najčešće kongenitalne malformacije bile su: rascjep usne

i nepca, malformacije kardiovaskularnog sustava, defekti neuralne cijevi, skeletne malformacije, GIT malformacije, hipospadija. Djeca izložena karbamazepinu prema opservacijskim studijama Cohen i sur. (2019) gdje je 61 dijete bilo izloženo karbamazepinu sugeriraju smanjenje IQ, kao i zaostajanje u neuropsihološkom razvoju.

Prema podacima iz EURAP registra, primjećuje se o dozi ovisan toksični učinak karbamazepina, i to kod doze > 400 mg/dan (Tomson i sur., 2011). Procjenjuje se da doza <500 mg/dan ima rizik 1,9 %, doza >500<1000 mg/dan rizik 2,7 % te doza >1000 mg/dan rizik od 5,3 % (Campbell i sur., 2014).

Analiza THIN (engl. *The Health Improvement Network*) kohortne studije ukazuje na rizik velikih kongenitalnih malformacija od 4,2 % s karbamazepinom u monoterapiji tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Ta prevalencija nije bila značajno veća od one u trudnica koje nisu bile izložene lijekovima u prvom tromjesečju (Ban i sur., 2015). Prema istraživanju Tomson i sur. (2018) u registru EURAP navedena je značajno veća prevalencija nastanka malformacija od 5,5 %, gdje je od 1957 trudnoća k neki oblik ongenitalne malformacije imalo 107 djece.

Nadalje, Weston i sur. (2016) pokazali su učestalost rizika od kongenitalnih malformacija u djece izložene karbamazepinu od 3,71 %, uz porast rizika rascjepa usne i drugih kraniofacijalnih malformacija. Također je pokazano da izlaganje karbamazepinu in utero povećava rizik od smanjene verbalne komunikacije djece (Meador i sur., 2014).

## OKSKARBAZEPIN

Za ovaj lijek studije na životinjama pokazuju povećanu učestalost strukturnih abnormalnosti i razvojne toksičnosti (embriotoksičnosti, retardacije rasta), fetalne abnormalnosti (kraniofacijalne, kardiovaskularne i strukturne malformacije) te smanjenu fetalnu masu i rizik od embrionalne smrti. Okskarbazepin kao i njegov 10-OH metabolit prelaze placentu, potrebno je pratiti klinički odgovor zbog smanjenja koncentracije lijeka u plazmi tijekom trudnoće. Lijek je u kategoriji D (Australia) i C (FDA) (drugs.com).

Studija u kojoj je 248 trudnica primalo monoterapiju okskarbezepinom, a 61 trudnica uz okskarbazepin i neki drugi antiepileptik, pokazala je rizik od velikih kongenitalnih malformacija 2,4 % (6 /248) u monoterapiji te 6,6 % (4/61) u politerapiji (Montouris, 2005).

Postoje dva dokumentirana slučaja sindroma neonatalne fetalne apstinencije nakon izloženosti okskarbazepinu. Prvi slučaj je majka tretirana okskarbazepinom u dozi 1400 mg/dan te s

dijagnozom *status epilepticus*-a. U djeteta su zabilježene bubrežne i srčane malformacije, sindrom ustezanja te hiponatrijemija. Drugi slučaj je majka liječena dozom 300 mg/dan u monoterapiji. Rezultat je dijete rođeno sa simptomima sindroma ustezanja, povećanog tonusa mišića, ekscitabilnosti, tremora udova te iritacijom (Chen i sur., 2017; Rolnitsky i sur., 2013).

Farmakokinetičke studije pokazuju kako u trudnoći dolazi do pada koncentracije lijeka i glavnih metabolita i to za 36 % u odnosu na period prije i nakon trudnoće. S obzirom na ovaj podatak, zabilježeno je povećanje frekvencije napada u trudnoći za 64 % te je potrebna prilagodba doze okskarbazepina (Nucera i sur., 2022).

Međutim, klinički podatci iz meta analiza i velikih epidemioloških studija (Tomson i sur., 2018; Veroniki i sur., 2017) koji uključuju preko 800 trudnoća procjenjuju učestalost kongenitalnih malformacija 2-3 %, što je slično učestalosti u općoj populaciji. Ove studije navode kako rizik nije značajno veći od onog u žena koje ne uzimaju lijekove za epilepsiju (MHRA, 2021).

#### ESLIKARBAZEPIN ACETAT

Studije na životinjama pokazale su pojavu razvojne toksičnosti u kliničkim terapijskim dozama. Kongenitalne malformacije koje su dokazane su embriotoksičnost, fetalna retardacija rasta, rascjep usana, kardiovaskularne malformacije, defekti neuralne cijevi. Lijek je svrstan u kategoriju rizika D (australska kategorizacija), odnosno prema FDA, potrebna je pažljiva procjena koristi i rizika primjene (drugs.com).

Za ovaj noviji analog karbamazepina nema puno ispitivanja na trudnicama, do 2018. godine zabilježeno je samo oko 80 slučajeva, 28 tijekom kliničkih ispitivanja te 51 slučaj tijekom postmarketinškog praćenja lijeka. U 30 slučajeva trudnoća je završila redovitim porodom, dok je u 18 slučajeva došlo do pobačaja. Kongenitalne anomalije dokumentirane su u pet slučajeva, pri čemu se ne može potvrditi da je eslikarbazepin uzrok, što sugerira potrebu daljnjeg praćenja lijeka i procjene sigurnosti primjene u trudnoći (Costa i sur., 2018).

#### TOPIRAMAT

Brojni registri trudnoće i epidemiološke studije dokazale su da izloženost topiramatu *in utero* dovodi do rascjepa usne i rascjepa nepca, te djece male za gestacijsku dob. Prema prekliničkim studijama, topiramat pokazuje visoki rizik za nastanak velikih kongenitalnih malformacija,

manji opseg glave novorođene djece, mikrocefaliju, malu gestacijsku porođajnu masu, smanjeni fetalni rast pri dozama koje odgovaraju terapijskim dozama u ljudi (Veiby i sur., 2014).

Prema australskoj kategorizaciji, topiramata je stavljen u kategoriju D, a FDA traži pažljivu procjenu rizika primjene u odnosu na korist (drugs.com).

NAAED i EURAP registri trudnoće procjenjuju rizik od nastanka velikih kongenitalnih malformacija 4,4 % (95% CI, 2,9-6,3), odnosno 3,9 % (95% CI, 1,5-8,4) (Tomson i sur., 2018).

Dokazana je ovisnost rizika toksičnosti o dozi topiramata, kako u monoterapiji, tako i u kombinacijama s drugim antiepilepticima. Stoga u dozama <100 mg/dan rizik rascjepa usne i nepca nije značajan (OR 1,64 / 95% CI 0,53-5,97) , dok je za doze >100mg/dan taj rizik veći (OR 5,16 /95% CI 1,94-13,73) (Hernandez-Diaz i sur., 2018;Vajda i sur., 2016).

MONEAD studija bilježi povećanje klirensa topiramata tijekom trudnoće pa mu se tako za istu dozu koncentracija u serumu smanjuje od 29,83 µg/L/mg prije trudnoće na 13,77 µg /L/mg (Pennell i sur., 2022).

## BENZODIAZEPINI – KLONAZEPAM I KLOBAZAM

Studije na životinjama za klonazepam i klobazam dokumentirale su povećan rizik malformacija, smanjeno preživljavanje novorođenčadi, smanjenje tjelesne težine novorođenčadi. Primijećena je mlohavost u djece, pothlađenost, poremećaj srčanog ritma, otežano disanje. Klonazepam je svrstan u kategoriju B3, a klobazam u kategoriju D (prema australskoj kategorizaciji), a FDA preporuča primjenu lijekova jedino nakon procjene rizika i koristi (drugs.com).

Primjena benzodiazepina u trudnoći je vrlo ograničena, budući da postoje učinkovitiji lijekovi za indikaciju epilepsije, pa je studija koje proučavaju klonazepam u trudnoći vrlo malo. Jedna je studija tijekom 32-mjesečnog perioda uključila 52 trudnice koje su upotrebljavale klonazepam (33 u prvom tromjesečju), od kojih je u 43 slučaja to bio jedini antiepileptik. Izlaganje ovom lijeku rezultiralo je rođenjem jednog djeteta s morfološkim promjenama, smanjenim rastom te kardiovaskularnim malformacijama. Ova studija ne definira točan rizik primjene klonazepama (Lin i sur., 2004).

Također, u istraživanju utjecaja uporabe benzodiazepina u žena prije trudnoće, tijekom trudnoće te nakon trudnoće, samo 93 žene od ukupno 11 641 uključenih u studiju NBDPS (*engl. National Birth Defects Prevention Study*) primjenjivalo je benzodiazepine u određenom periodu tijekom trudnoće. Od prijavljenih slučajeva uporabe benzodiazepina, klonazepam su koristile 22 trudnice. Uglavnom su najučestalije primjenjivani u prvom tromjesečju trudnoće, pri čemu je pretpostavljen povećan rizik od Dandy-Walker malformacija, mikroftalamije, esofagealnog aresta ili stenoze (Tinker i sur., 2019).

Klobazam se povezuje s prenatalnom retardacijom rasta fetusa, kao i slučajevima preuranjeg poroda (Veroniki i sur., 2017).

Međutim, na temelju sistemskog pregleda literature i meta analize 8 studija koje su pratile utjecaj prenatalne izloženosti benzodiazepinima općenito na ishode trudnoće i rizik kongenitalnih malformacija zaključeno je da se primjena ove skupine lijekova tijekom trudnoće, uključivo prvi trimestar, ne može povezati s povećanim rizikom kongenitalnih malformacija (Grigoriadis i sur., 2019)

S obzirom na mali broj studija i nekonzistentne rezultate, primjenu benzodiazepina tijekom trudnoće je potrebno pratiti, posebice u politerapiji.

## ETOSUKSIMID

Prepoznati štetni učinci etosuksimida mogu uključivati spontana krvarenja u novorođenčadi, rascjep usne i nepca, kardiovaskularne malformacije te hidrocefaliju. Lijek je svrstan u kategoriju D (australska kategorizacija), dok FDA traži procjenu rizika primjene i koristi prije odluke o uvođenju lijeka u terapiju (drugs.com).

Meta analize pokazuju kako etosuksimid u monoterapiji pokazuje povećani rizik nastanka velikih kongenitalnih malformacija, specifično rascjepa nepca ( $n = 29$ ,  $OR = 22,2$ ,  $95\%$   $CrI = 4.56-87.64$ ) te „plesaćkog“ stopala ( $n = 10$ ,  $OR = 12.99$ ,  $95\%$   $CrI = 1.66-76.39$ ). Nisu zabilježeni slučajevi neurorazvojnih poremećaja u djece gdje su majke izložene etosuksimidu (Veroniki i sur., 2017).



## ZONISAMID

Unatoč limitiranim podacima na ljudima, mnoge studije na životinjama pokazuju rizik teratogenosti. Fetalna smrt i embriotoksičnost ispitivani s dozama lijeka zonisamida sličnim ili manjim od onih terapijskih. Zaključeno je da uporaba zonisamida u trudnica može dovesti do značajnog rizika nastanka kongenitalnih malformacija. Kategorizacija rizika teratogenosti je D (australska kategorizacije) te C (FDA) (drugs.com).

Među prvim studijama o zonisamidu bilo je ispitivanje na 26 trudnica koje su upotrebljavale ovaj lijek u monoterapiji epilepsije, ali i u politerapiji s lijekovima za druge bolesti. Zabilježena su dva slučaja kongenitalnih malformacija (7,7 %), atrijski septalni poremećaj te slučaj anencefalopatije (Kondo i sur.,1996).

Nadalje, NAAED registar trudnoće bilježi rizik od 0,9 % velikih kongenitalnih malformacija u ispitivanju na 218 trudnica ([www.aedpregnancyregistry.org](http://www.aedpregnancyregistry.org)).

UK i Irski registar trudnoće evidentiraju 112 slučajeva trudnoća u kojima je zonisamid bio jedan nekoliko od korištenih lijekova u politerapiji te 26 slučajeva primjene u monoterapiji u prvom tromjesečju. Zabilježena su tri slučaja kongenitalnih malformacija kod monoterapije (13,0 %, 95 % CI 4,5-32,1) te 5 slučajeva kod politerapije (6,9 %, 95 % CI 3,0-15,2) (McCluskey i sur., 2021).

Studija Hernandez-Diaz i sur., (2012) iz NAAED registra bilježi podatak o 90 trudnica izloženih zonisamidu, gdje nije dokazan rizik velikih kongenitalnih malformacija. Kasnija studija iz 2017. godine dokumentira rizik (10,2 %) od rođenja djece male težine za gestacijsku dob uz izloženost zonisamidu (Hernandez-Diaz i sur, 2017).

## GABAPENTIN

Studije na životinjama pokazuju razvojnu toksičnost u terapijskim kliničkim dozama (fetalne, skeletne i visceralne abnormalnosti, embriofetalna smrtnost). U glodavaca, u svim dozama je povećan rizik od hidronefroze. Gabapentin je svrstan u kategoriju B3 (australska kategorizacija), odnosno prema FDA predlaže se savjetovanje s liječnikom i procjena benefita i rizika primjene (drugs.com).

NAAED registar trudnoće pokazuje rizik od velikih kongenitalnih malformacija d 1,1 % (0,37-3,5 %), što ovaj lijek stavlja u skupinu sigurnijih antiepileptika ([www.aedpregnancyregistry.org](http://www.aedpregnancyregistry.org))

Meta analiza koja je uključila 329 trudnica pokazala je kako gabapentin nema povećan rizik od velikih kongenitalnih malformacija, ali opisani su štetni učinci povezani s kardiovaskularnim sustavom (Veroniki i sur., 2017).

Također, kohortna studija na 4642 trudnice nije dokumentirala povezanost s velikim kongenitalnim malformacijama (Veroniki i sur., 2017). Neke studije povezuju uporabu gabapentina u trudnoći s povećanjem rizika preranog porođaja te prenatalne retardacije rasta, ali one uključuju mali broj trudnica izloženih gabapentinu. U jednoj od studija koja promatra utjecaj monoterapije gabapentinom na ishod trudnoće u 153 trudnica, rizik od preranog poroda nije veći od onog pri primjeni drugih antiepileptika, pr. lamotrigina (Hernandez-Diaz i sur., 2017). Međutim, meta analiza sa 76 žena izloženih gabapentinu u trudnoći nije pokazala povećani rizik prijevremenog poroda, kao ni prenatalne retardacije rasta (Veroniki i sur., 2017). U populacijskoj studiji Mostacci i suradnika (2018), od 21 trudnoće tijekom kojih se gabapentin primjenjivao u monoterapiji, 2 su završile spontanom pobačajem, a 8 namjernim prekidom trudnoće. Od velikih kongenitalnih malformacija zabilježeno je jedino ventrikularna septalna disfunkcija, i to u dvoje od devetero djece izložene gabapentinu (Mostacci i sur., 2018).

Dvije studije na djeci prenatalno izloženoj gabapentinu usporedno s djecom neizloženom ovom lijeku, nisu pokazale značajnu razliku emocionalnog ponašanja u dobi od 6 godina (Bech i sur., 2018).

## PREGABALIN

Za ovaj lijek ispitivanja na životinjama dokazala su povećani rizik razvojne toksičnosti, uključujući strukturne promjene, smanjenu gustoću kostiju, smanjenu fetalnu tjelesnu težinu, ali u dozi i preko 18 puta većoj od one preporučene. Lijek je stavljen u kategoriju B3 (australska kategorizacije), dok FDA preporuča procjenu koristi primjene i rizika (drugs.com).

Podatci za pregabalina vrlo su ograničeni. Od objavljenih podataka, rezultati se dosta razlikuju. Tako jedna studija ispitivanja kongenitalnih malformacija uporabom pregabalina u prvom tromjesečju usporedno sa ženama neizloženim antikonvulzivima daje rezultat od 5,9 % rizika kongenitalnih malformacija (od 477 novorođenčadi, njih 29 je imalo malformaciju), u odnosu

na rizik od 3,3 % kod trudnica neizloženih lijekima (Patorno i sur., 2017). Podatci druge studije uključuju 164 izložene trudnoće, od čega 116 u prvom tromjesečju. Rezultati pokazuju rizik od 6,0 % u usporedbi s kontrolom 2,1 % (Winterfeild i sur.,2016). NAAED registar trudnoće bilježi rizik nastanka velikih kongenitalnih malformacija od 1,9 % (95% CI 0,28-13,26) u 50 trudnica uključenih u analizu ([www.aedpregnancyregistry.org](http://www.aedpregnancyregistry.org)). )

Studija iz 2019. godine na 1671 trudnica izloženih monoterapiji pregabalinom (981 u prvom tromjesečju) zabilježila je 23 specifične malformacije, ali bez podataka za velike kongenitalne malformacije. Povećan je rizik od koarktacije aorte 5,8 (95% CI 1,6–14,9) i kraniosinostoze 8,1 (95% CI 1,7–23,7) (Blotiere i sur., 2019).

Blotiere i sur. 2020. godine u istraživanju iz Francuske baze podataka na 1627 djece izloženih pregabalinu *in utero* nisu utvrdili povećanje incidencije za neurorazvojne poremećaje, mentalne retardacije ili poremećaje govora.

## LAKOZAMID

Studije na gravidnim ženama glodavaca kojima je primjenjivan lakozamid govore o visokoj prevalenciji embriofetalnih događaja, kao i pojavi kongenitalnih malformacija. Ispitivanja na životinjama dokumentirala su strukturne promjene u hipokampusu, prefrontalnom korteksu te amigdali koje se povezuju s promjenama u ponašanju (hiperaktivnost, depresija, anksioznost, strah) (Lopez-Escobar i sur., 2020).

Također, izloženost lakozamidu dovela je do smanjene mase mozga i dugoročnih neurobiheviornalnih promjena (pamćenje, razvoj memorije) životinja. Dokazan je utjecaj ovog lijeka na o kolapsinu-ovisni medijatorni protein, koji je uključen u neuralnu diferencijaciju i kontrolu aksonalnog rasta. Lijek je svrstan u skupinu B3 (australska kategorizacija), dok FDA traži procjenu odnosa rizika i koristi primjene lijeka ([drugs.com](http://drugs.com)).

Podatci iz NAAED registra trudnoće govore o nepostojanju rizika kongenitalnih malformacija uzrokovanih primjenom lakozamida tijekom trudnoće, što potvrđuje njegovu sigurnost primjene ([www.aedpregnancyregistry.org](http://www.aedpregnancyregistry.org) ).

Kliničkih podataka o primjeni lakozamida u ljudi je vrlo malo, desetak slučajeva je zabilježeno u trudnoći te nije bilo pojave velikih kongenitalnih malformacija ( De Jong i sur., 2016).

## PERAMPANEL

U ispitivanjima na životinjama utvrđeno je kako lijek prelazi posteljicu i djeluje na fetus. Oralna bioraspodjeljivost i distribucija u glodavaca u dozama 1, 3 i 10 mg/kg/dan (2-8 puta veće od doze preporučene za humanu uporabu) rezultiralo je povećanom fetalnom smrtnošću. Lijek je svrstan u kategoriju B3 (prema australskoj kategorizaciji), a FDA preporuča primjenu jedino nakon procjene rizika i koristi (drugs.com).

Kako su prekliničke studije na životinjama ukazale na povezanost primjene perampanela s gutikom ploda nakon implantacije, ali ne s ranim embrionalnim razvojem, analizirani su podaci kliničkih studija kako bi se utvrdila relevantnost opažanja na životinjama. U kliničkoj studiji analizirani su podaci prikupljeni iz baze podataka o primjeni perampanela tijekom trudnoće. Od ukupno 90 trudnica na terapiji perampanelom, 26 ih nije primjenjivalo druge lijekove. Ukupno 43 trudnoće dovedene su do kraja, a 28 ih je završilo induciranim pobačajem, spontanim pobačajem ili preranim porodom. Štetni učinci dokazani su kod pet novorođenčadi, dvoje ih je imalo niske rezultate APGAR testa, jedno dijete fatalnu neonatalnu aspiraciju, jedno cističnu fibrozu i gubitak sluha, a također se javio i slučaj slabog disanja i slabog sisanja (Vasquez i sur., 2021).

## TIAGABIN

Za ovaj lijek postoji ograničen broj studija i analiza, a kako nema kontroliranih studija na ljudima, procjene se uglavnom baziraju na studijama na životinjama koje ukazuju na povećan rizik kod visokih doza od kongenitalnih malformacija, strukturnih promjena glave (rascjep usne/nepca), kardiovaskularnih anomalija. Lijek u ispitivanju na životinjama u visokim dozama pokazuje i štetan učinak za majku, smanjenje tjelesne težine tijekom gestacijskog perioda. Primjena lijeka u kasnoj fazi gestacije može dovesti do fetalne smrti. Prema australskoj kategorizaciji svrstan je u skupinu B3, a prema FDA u skupinu C (drugs.com).

## VIGABATRIN

Studije na životinjama pokazuju rizik od razvojne toksičnosti, strukturnih abnormalnosti, rascjepa usne/nepca, povećana je prevalencija anatomskih defekata, embriofetalna smrt, neurorazvojne malformacije, konvulzije, deficiti pamćenja te neurohistopatološke abnormalnosti (retinalna displazija, smanjeno stvaranje mijelina) (Padmanabhan i sur., 2010).

Lijek je kategoriziran u skupinu D (australska kategorizacija), odnosno C (FDA) (drugs.com).

Budući da se rijetko koristi, nema podataka na osnovu kojih bi se mogla procijeniti učestalost kongenitalnih malformacija uzrokovanih primjenom ovog lijeka tijekom trudnoće u ljudi.

#### FELBAMAT

Za felbamat studije na životinjama pokazuju kako nije povećan rizik od nastanka kongenitalnih malformacija u usporedbi s kontrolom pri dozama i nekoliko puta većim od terapijskih (Leppik, 1995). Lijek prolazi placentu i ulazi u fetalnu sistemsku cirkulaciju. Nema studija utječe li ovaj lijek na reproduktivnu toksičnost te posljedično na fetus. Prekliničke studije na životinjama nisu pokazale povećan rizik nastanka kongenitalnih anomalija. Iako je vrlo mali broj kliničkih ispitivanja štetnog utjecaja felbamata na malom broju (1-10) ispitanica, nije dokazan povećan rizik kongenitalnih malformacija u novorođene djece (De Jong i sur., 2016). Usprkos tome, preporuča se oprez zbog moguće hematotoksičnosti i hepatotoksičnosti. Prema FDA kategorizaciji svrstan je u skupinu C (drugs.com).

#### STIRIPENTOL

Unatoč ograničenom broju podataka za stiripentol na ljudima, studije na životinjama ukazale su na povećan rizik embriofetalne smrtnosti, smanjenog rasta, smanjene tjelesne mase te smanjenog refleksa potomaka kod svih testiranih doza. U djece koja su izložena stiripentolu *in utero* zabilježena je 2 do 3 puta veća vjerojatnost kongenitalnih malformacija u usporedbi s općom populacijom. Prema australskoj kategorizaciji, spada u skupini B3, dok FDA preporuča procjenu rizika u odnosu na korist prije primjene stiripentola ženama u reproduktivnoj dobi (drugs.com).

#### LAMOTRIGIN

Studije na životinjama pokazuju razvojnu toksičnost u dozama nižim od kliničkih. Glodavci su bili tretirani s tri doze (5,10 i 20 mg/kg) te su sve tri doze pokazale peri/postnatalnu toksičnost. Podatci iz nekoliko registara trudnoće nisu pokazali povećanje rizika kongenitalnih anomalija, ali NAAPR je zabilježio rizik od rascjepa usne. Lamotrigin je prema riziku kategoriziran u

skupinu D (prema australskoj kategorizaciji), odnosno FDA sukladno novoj kategorizaciji naglašava potrebu procjene rizika i benefita primjene lijeka.(drugs.com).

Jedna rana studija o lamotriginu je iz Švedskog medicinskog registra trudnoće iz 2004. godine, na 90 trudnica izloženih lamotriginu, procijenila je prevalenciju kongenitalnih malformacija u djece od 4,4 % (Wide i sur., 2004).

Australski registar trudnoća procjenjuje rizik 4,9 % za lamotigin u monoterapiji, što je nešto niže od prethodne analize iz 2012. godine gdje je rizik bio 5,2 %, da bi novija studija pokazala prema analizi registra EURAP ipak niži rizik od 2,9 %, što nije značajno veće od rizika u žena koje nisu liječene antiepilepticima (Tomson i sur. 2018; Vajda i sur., 2016). Također, kasnija studija pokazuje da izloženost tijekom prvog trimestra trudnoće monoterapiji lamotriginom nije povezana s većim rizikom od kongenitalnih malformacija (Vajda i sur., 2019).

Međutim, prema podacima EURAP registara ipak se može primijetiti povezanost doze i rizika, pa tako u dozi <325 mg/dan rizik je 2,5 %, dok je u dozama većim od 325 mg/dan procijenjeni rizik 4,3 % (Tomson i sur., 2018).

S obzirom na neujednačene rezultate vezano za rizik primjene lamotrigina tijekom trudnoće, ipak se zaključuje da nakon pažljive procjene koristi primjene lijeka u odnosu na rizike, te u usporedbi s drugim antiepilepticima, lamotigin spada u sigurnije lijekove.

## LEVETIRACETAM

Studije na životinjama pokazuju razvojnu toksičnost i teratogeni učinak u dozama većim od humanih. Podatci za 1000 trudnica izloženih ovom lijeku nisu pokazali rizik kongenitalnih malformacija, iako se teratogenost ne može u potpunosti isključiti. Lijek ima povećani klirens u trudnoći i koncentracija u serumu mu se do trećeg tromjesečja značajno smanjuje, stoga je potrebno pratiti i nadzirati koncentraciju lijeka i prilagođavati primijenjenu dozu. Levetiracetam je svrstan u kategoriju B3 (australska kategorizacija), odnosno C (prema FDA) (drugs.com).

Prevalencija velikih kongenitalnih malformacija nakon monoterapije levetiracetamom iz NAAED registra trudnoće je 2,4 % (kod 11 od 450 trudnica evidentiran je štetni učinak) (Hernandez-Diaz i sur., 2012).

Prema registru trudnoća u Irskoj i Ujedinjenom Kraljevstvu, (*engl. UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Register*) procjenjuje se još manji rizik nastanka kongenitalnih malformacija (0,7 %) tijekom monoterapije levetiracetamom u trudnoći (Mawhinney i sur., 2013).

EURAP registar procjenjuje prevalenciju štetnih događaja od 2,8 % (Tompson i sur., 2018), ali ne dokumentiraju se rizici malformacija organa u razvoju (Veroniki i sur., 2017).

Levetiracetam nije pokazao negativan utjecaj na razvoj dječjih kognitivnih sposobnosti te indukciju neurorazvojnih poremećaja prema maloj studiji u kojoj je sudjelovalo 42 djece čije su majke tijekom trudnoće bile na terapiji levetiracetamom (Bromley i sur., 2016).

Dodatno, niti podatci iz epidemioloških studija (Danielsson i sur.,2019; Vajda i sur.,2018), niti iz meta analize (Veroniki i sur.,2017) koji ukupno broje više od 1 000 slučajeva liječenja levetiracetamom tijekom trudnoće, nisu dokazali povećani rizik za prijevremeni porođaj, pobačaj ili retardaciju rasta djeteta.

## BRIVARACETAM

Klinička ispitivanja za brivaracetam vrlo su ograničena i uglavnom se radi o malom uzorku bez dokazanih štetnih učinaka tijekom trudnoće (Paolini i sur., 2020), dok su preklinička ispitivanja na životinjama pokazala da nema rizika za razvojne nedostatke pri primjeni ovog lijeka. Tek u dozama koje su nekoliko puta veće od terapijskih humanih, pri ispitivanju na životinjama pokazana je neurorazvojna toksičnost, smanjeni rast, embriofetalna smrtnost. Lijek se kategorizira u B3 skupinu prema australskim smjernicama dok se prema američkim smjernicama treba procijeniti korist i rizici primjene lijeka u trudnoći (drugs.com).

## 5. RASPRAVA

### 5.1. KONGENITALNE MALFORMACIJE

Vjerojatnost nastanka štetnog učinka prilikom izlaganja teratogenom agensu smatra se najveća upravo tijekom ranog perioda trudnoće, kada postoji i najveći rizik za spontani pobačaj. Izloženost tijekom drugog i trećeg tromjesečja utječe na probleme s rastom ploda te dovodi do nastanka malih kongenitalnih malformacija. Kongenitalna malformacija ili defekt pri rođenju smatra se strukturalnim ili fizičkim poremećajem koji dovodi do promjene izgleda ili funkcije u organizmu djeteta. Veliki kongenitalni poremećaji dovode do značajnih medicinskih problema i potrebnih medicinskih zahvata. Spina bifida, rascjep usne, rascjep nepca te kardiovaskularne anomalije spadaju u tu kategoriju. Male kongenitalne malformacije ne uzrokuju značajne medicinske poteškoće, tu se ubrajaju jako proširene oči, velike uši, promijenjena struktura prstiju ruke (Bleyl i Schoenwolf, 2017).

Lijek koji je označen kao teratogen, treba odgovarati određenim karakteristikama koji ga svrstavaju u tu kategoriju, a one uključuju povezanost s malformacijama organa, selektivno djelovanje na ciljani organ, ispoljavanje učinka u određenom periodu razvojnog ciklusa fetusa te štetni učinak ovisan o dozi (Katzung, 2018).

Provedena je studija usporedbe sigurnosti antiepiletika u trudnoći i najčešćih kongenitalnih malformacija, te su zabilježeni lijekovi koji najčešće dovode do kongenitalnih malformacija. Uključeno je 75 kohortnih studija, 2 *case-control* studije te jedna randomizirana klinička studija. Najčešći lijekovi koji u monoterapiji dovode do kongenitalnih malformacija bili su: etosuksimid, valproična kiselina, topiramata, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin. Za gabapentin, lamotrigin te levetiracetam nije bilo dovoljno dokaza (Veroniki i sur., 2017).

Za prenatalno usporen rast najveći rizik imaju klobazam, topiramata, fenobarbital. Mala težina s obzirom na gestacijsku dob karakteristična je za klobazam i pirimidon u trudnoći. Srčane malformacije povezane su s primjenom gabapentina, karbamazepina u kombinaciji s fenitoinom, fenobarbitala s valproičnom kiselinom, karbamazepina s klonazepamom te fenitoina s valproičnom kiselinom. Levetiracetam i lamotrigin u monoterapiji imaju manji rizik ovih komplikacija. Rascjep usne i nepca je povećane učestalosti kod primjene etosuksimida, pirimidona, topiramata, fenobarbitala, fenitoina, valproata. Povećanu prevalenciju imaju i kombinacija lijekova: fenobarbital+fenitoin+pirimidon, fenitoin+pirimidon, karbamazepin+fenobarbital, karbamazepin+valproična kiselina. Nadalje, rizik od „plesakog“



stopala u djece je veliki kod primjene fenitoina, valproične kiseline, pirimidona, etosuksimida, odnosno kod kombinacija karbamazepina i fenobarbitala, fenobarbitala, fenitoina i pirimidona. Za ingvinalnu kilu meta analize bilježe povećan rizik kod primjene kombinacije fenobarbitala+ fenitoina, fenobarbitala + pirimidona. Za male kongenitalne malformacije najveću prevalenciju ima karbamazepin i valproat u monoterapiji te u politerapiji karbamazepin+fenitoin, fenobarbital+fenitoin, karbamazepin+fenobarbital+valproat (Veroniki i sur., 2017).

Veliki broj studija ide u prilog uporabe levetiracetama i lamotrigina kao najsigurnije opcije uporabe u trudnoći, jer ovi lijekovi nemaju veći rizik nastanka kongenitalnih malformacija niti srčanih malformacija u usporedbi s kontrolom. Nasuprot ovim lijekovima, valproična kiselina, etosuksimid, topiramat, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin u mnogim studijama i meta analizama iz brojnih registara u različitim državama pokazuju značajno veće rizike u odnosu na kontrolu (Tablica 10) te bi se trebali izbjegavati u trudnoći (Veroniki i sur., 2017).

Tablica 10. Podaci iz trudničkih registara – velike kongenitalne malformacije (engl. *major congenital malformations, MCM*) i monoterapija antiepilepticima (engl. *antiepileptic drugs, AED*) (preuzeto iz Patel & Pennell, 2015)

<b>Antiepileptici</b>	<b>NAAPR (The North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry)</b>	<b>UK Epilepsy and Pregnancy Registrar</b>	<b>EURAP (International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy)</b>
	n= 4899	n=3607	n=4540
	Hernandez-Diaz i sur. (2012)	Morrow i sur. (2006)	Tomson et al. (2011)
<b>CI-interval pouzdanosti</b>	MCM 3 mjeseca nakon rođenja	MCM 6 tjedana nakon rođenja	MCM 12 mjeseci nakon rođenja
	% (95% CI) (n)	% (95% CI) (n)	% (95% CI) (n)
<b>Lamotrigin</b>	2 % (1.4–2.8) (31)	3.2 % (2.1–4.9) (21)	2.0 % (1.19–3.24) (17); <300 mg /dan 4.5 % (2.77–6.87) (20); ≥300 mg/dan
<b>Levetiracetam</b>	2.4 % (1.2–4.3) (11)	0 % (0.0–14.9) (0)	–
<b>Karbamazepin</b>	3 % (2.1–4.2) (31)	2.2 % (1.4–3.4) (20)	3.4 % (1.11–7.71) (5); <400 mg/dan 5.3 % (4.07–6.89) (56); ≥400 mg/dan to <1000 mg/dan 8.7 % (5.24–13.39) (18); ≥1000 mg/dan
<b>Fenitoin</b>	2.9 % (1.5–5.0) (12)	3.7 % (1.3–10.2) (3)	–

<b>Valproična kislina</b>	9.3 % (6.4–13.0) (30)	6.2 % (4.6–8.2) (44)	5.6 % (3.60–8.17) (24); <700 mg/dan 10.4 % (7.83–13.50) (50); ≥700 mg/dan to <1500 mg/dan 24.2 % (16.19–33.89) (24); ≥1500 mg/dan
<b>Topiramát</b>	4.2 % (2.4–6.8) (15)	7.1 % (2.0–22.6) (2)	–
<b>Okskarbazepin</b>	2.2 % (0.6–5.5) (4)	–	–
<b>Gabapentin</b>	0.7 % (0.02–3.8) (1)	3.2 % (0.6–16.2) (1)	–
<b>Zonisamid</b>	0 % (0.0–3.3) (0)	–	–
<b>Klonazepam</b>	3.1 % (0.4–10.8) (2)	–	–
<b>Fenobarbital</b>	5.5 % (2.8–9.7) (11)	–	5.4 % (2.51–10.04) (9); <150 mg/dan 13.7 % (5.70–26.26) (7); ≥150 mg/dan
<b>Neizloženi</b>	1.1 % (0.37–2.6) (5)	3.5 % (1.8–6.8) (8)	–

## 5.2. TERAPIJSKE PREPORUKE ZA TRUDNICE KOJE BOLUJU OD EPILEPSIJE

### FOLNA KISELINA

Folna kiselina je u vodi topljivi vitamin. Sintetički je oblik folata koji se može naći u hrani (žitarice, lisnato povrće, organsko meso, jetra i bubrezi). Folna kiselina se ne može sintetizirati u organizmu, stoga je nužan unos hranom. U organizmu se nizom kemijskih reakcija konvertira u aktivan oblik tetrahidrofolnu kiselinu. Zaslužna je za sintezu aminokiselina, nukleinskih kiselina te prevenira promjene na DNA koje dovode do razvitka karcinoma. Preporuka za trudnice koje boluju od epilepsije je suplementacija folnom kiselinom te vitaminom K. Manjak folne kiseline povećava rizik nastanka defekta neuralne cijevi te velikih kongenitalnih malformacija u djece kada je majka bila izložena lijekovima za liječenje epilepsije. Folna kiselina preporuča se suplementirati ženama s dijagnozom epilepsije u reproduktivnoj dobi. Nužan je kofaktor u sintezi leukocita i eritrocita u djece, ali i funkcijama središnjeg živčanog sustava. Deficit u periodu trudnoće povezan je s povećanim rizikom spontanog pobačaja, kongenitalnih malformacija, male tjelesne mase u novorođenčadi te preranog poroda. Nadalje, suplementacija folatima smanjuje rizik od nastanka spine bifide za 60 % u općoj populaciji. Preporuča se sa suplementacijom početi mjesec dana prije trudnoće te nastaviti do 12. tjedna trudnoće. Doze veće od 0,4 mg/dan (do 1 mg/dan) nisu preporučene, osim kod žena koje dodatno puše, pretile su, boluju od dijabetesa te imaju geneski-uvjetovan brži metabolizam folata (Nucera i sur.,2022).

Smatra se kako suplementacija folnom kiselinom prije te tijekom trudnoće smanjuje rizik kongenitalnih malformacija u općoj populaciji. Prema analizi Mađarskog registra trudnoće dokumentirano je kako folna kiselina kao dodatak prehrani smanjuje prevalenciju velikih kongenitalnih malformacija u djece *in utero* izložene karbamazepinu, fenitonu, fenobarbitalu te pirimidonu, usporedno s djecom izloženom istim lijekovima bez dodatka folne kiseline (Hope i Harris, 2023). Studija u Norveškoj dokumentirala je povećani rizik nastanka poremećaja iz autističnog spektra u djece čije majke nisu suplementirane folnom kiselinom, za razliku od djece majki koje su uzimale 0,4 mg/dan folne kiseline. Dodatno, utvrđeno je da folna kiselina u trudnoći smanjuje rizik preranog poroda te spontanog pobačaja (Hope i Harris, 2023).

Nedavna opservacijska kohorotna studija skupila je podatke iz nacionalnih registara Danske, Norveške i Švedske tijekom 20 godina s ukupno preko 27 784 slučajeva uporabe folne kiseline

u trudnoći, pri čemu je preko 5 900 trudnica primjenjivalo visoku dozu folne kiseline (>1 mg/dan), procijenila je da kod trudnica s epilepsijom koje su primjenjivale visoke doze folne kiseline dolazi do tri puta većeg rizika od razvoja karcinoma u djece, u odnosu na trudnice s epilepsijom koje nisu primjenjivale folnu kiselinu. Zbog kombinirane upotrebe entiepileptika i folne kiseline u visokim dozama tijekom trudnoće, buduće studije trebale bi istražiti moguće etiološke mehanizme između izloženosti folnoj kiselini i rizika od raka (Vegrim i sur., 2022).

## VITAMIN K

Vitamin K je nužan za aktivnost mnogih proteina, ali najvažniji je za funkciju protrombina. Koenzim je u reakcijama enzima  $\gamma$ -glutamil karboksilaze. Enzim katalizira prijenos karboksilne skupine na glutaminsku kiselinu brojnih proteina tako ih aktivirajući, pri čemu se sami vitamin K oksidira. Suplementacija vitaminom K u trudnoći smatra se važnom, osobito pri primjeni lijekova koji induciraju metabolizam vitamina K te mu smanjuju koncentraciju. Vitamin K je kofaktor u reakcijama karboksilacije proteina (najvažniji je protrombin) i na taj način ih aktiviraju za daljnju kaskadu, zbog čega pri njegovom manjku dolazi do smanjenog zgrušavanja krvi te povećanog krvarenja (Shahrook i sur., 2018). Studija Kaaja i suradnika je proučavala 662 trudnoće izložene karbamazepinu, fenobarbitalu, pirimidonu, okskarbazepinu u usporedbi s kontrolnom grupom, gdje majke nisu uzimale vitamin K u trudnoći, već su djeca pri porodu dobivala i.m. 1 mg vitamina K. Uzimajući u obzir antiepileptike koji su induktori CYP enzima, npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, na više od četrdeset slučajeva uočena je rana hemoragijska bolest u djece. Ipak, nakon provedene analize, krvarenje je uglavnom bilo povezano s preranim porodom i uporabom alkohola, a manje s izloženosti lijekovima (Kaaja i sur., 2002).

Lijekovi prelaze placentu te ulaze u krvotok fetusa inducirajući enzime i povećavaju oksidativnu razgradnju vitamina K smanjuju njegovu koncentraciju. Stoga je preporuka u zadnjem dijelu trudnoće uvesti suplementaciju vitamina K kako ne bi došlo do krvarenja i hemoragijskih bolesti u fetusa (Hope i Harris, 2023).

## 6. ZAKLJUČAK

S obzirom na rastuću incidenciju epilepsije, sve više žena tijekom reproduktivnog razdoblja oboli od ove bolesti, koju je nužno kontrolirati lijekovima kako bi se rizik napadaja i njihova ponavljanja tijekom trudnoće sveo na minimum.

Trudnoća predstavlja osjetljiv period, kako za majku tako i za dijete, te je potreban stalni nadzor i praćenje učinkovitosti i podnošljivosti odabranog lijeka i titrirane doze tijekom cijelog perioda.

Primjena antiepileptika u trudnoći može dovesti niza neželjenih učinaka, od kojih su velike i male urođene malformacije s teškim posljedicama za funkcioniranje i kasniji razvoj djeteta. Lijekovi za koje se bilježi najveći rizik nastanka štetnog učinka za fetus su valproična kiselina, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, topiramata i potrebno ih je tijekom trudnoće izbjegavati, osobito u prvom tromjesečju.

Među najpropisivanijim lijekovima, ujedno i onima koji pokazuju najmanji rizik za kongenitalne malformacije i druge nuspojave izdvajaju se levetiracetam, brivaracetam te lamotirigin.

Majku je prilikom odabira terapije potrebno upozoriti na potencijalni štetni učinak koji ovi lijekovi mogu uzrokovati. Unatoč upozorenjima, uz pravilan pristup pacijenticama, redovito praćenje koncentracija lijekova tijekom trudnoće te odgovarajuću suplementaciju folnom kiselinom i vitaminom K, većina žena trudnoću privede kraju uz dobru kontrolu bolesti i sa željenim ishodom trudnoće.

## 7. LITERATURA

Alwan S, Chambers CD. Identifying Human Teratogens: An Update. *J Pediatr Genet.* 2015, 4(2), 39-41.

Andrade C. Gestational Exposure to Benzodiazepines, 2: The Risk of Congenital Malformations Examined Through the Prism of Compatibility Intervals. *J Clin Psychiatry.* 2019, 80(5), 19f13081.

Antiepileptic drugs: review of safety of use during pregnancy. MHRA Public Assessment Report January, 2021., <https://www.gov.uk/government/publications/public-assesment-report-of-antiepileptic-drugs-review-of-safety-of-use-during-pregnancy/antiepileptic-drugs-review-of-safety-of-use-during-pregnancy#introduction-1> /pristupljeno 04/2024

Avachat, C., Barry, J.M., Lyu, X., Sherwin, C.M. and Birnbaum, A.K. Management of anti-seizure medications during pregnancy: advancements in the past decade. *Pharmaceutics*, 2022, 14(12), 2733.

Ban L, Fleming KM, Doyle P, Smeeth L, Hubbard RB, Fiaschi L, Tata LJ. Congenital Anomalies in Children of Mothers Taking Antiepileptic Drugs with and without Periconceptional High Dose Folic Acid Use: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One.* 2015, 10(7):e0131130.

Bašić S. 'Smjernice za farmakološko liječenje epilepsije'. *Liječnički vjesnik*, 2021, 143(11-12), 429-450

Bech LF, Polcwiartek C, Kragholm K, Andersen MP, Rohde C, Torp-Pedersen C, Nielsen J, Hagstrøm S. In utero exposure to antiepileptic drugs is associated with learning disabilities among offspring. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018, 89(12), 1324-1331.

Bleyl, S.B. and Schoenwolf, G.C. What is the timeline of important events during pregnancy that may be disrupted by a teratogenic exposure. *Teratology Primer.* 3. izdanje. 2017, str. 3-6.

Blotière PO, Miranda S, Weill A, Mikaeloff Y, Peyre H, Ramus F, et al. Risk of early neurodevelopmental outcomes associated with prenatal exposure to the antiepileptic drugs most commonly used during pregnancy: a French nationwide population-based cohort study. *BMJ Open*. 2020, 10(6), 034829.

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, 93(2), 167-180.

Bromley R, Adab N, Bluett-Duncan M, Clayton-Smith J, Christensen J, Edwards K, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023, 8(8):CD010224.

Bromley RL, Calderbank R, Cheyne CP, Rooney C, Trayner P, Clayton-Smith J, et al; UK Epilepsy and Pregnancy Register. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology*. 2016, 87(18), 1943-1953.

Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014, 85(9), 1029-34.

Chen CY, Li X, Ma LY, Wu PH, Zhou Y, Feng Q, Cui YM. In Utero Oxcarbazepine Exposure and Neonatal Abstinence Syndrome: Case Report and Brief Review of the Literature. *Pharmacotherapy*. 2017, 37(7), 71-75.

Cohen MJ, Meador KJ, May R, Loblein H, Conrad T, Baker GA, et al; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and learning and memory functioning at 6 years of age: The NEAD prospective observational study. *Epilepsy Behav*. 2019, 92, 154-164.

Costa R, Magalhães LM, Graça J, Vieira M, Gama H, Moreira J, et al. 2018. Eslicarbazepine acetate exposure in pregnant women with epilepsy. *Seizure*, 2018, 58, 72-74.

Danielsson KC, Gilhus NE, Borthen I, Lie RT, Morken NH. Maternal complications in pregnancy and childbirth for women with epilepsy: Time trends in a nationwide cohort. *PLoS One*. 2019, 14(11), 0225334.

De Jong J, Garne E, de Jong-van den Berg LT, Wang H. The Risk of Specific Congenital Anomalies in Relation to Newer Antiepileptic Drugs: A Literature Review. *Drugs Real World Outcomes*. 2016, 3(2), 131-143.

Devinsky O, Vezzani A, O'Brien T, Jette N, Scheffer E, De Curtis M, Perruca. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers* 4, 2018, 18024.

Erdeljić-Turk V, Vitezić D. Lijekovi i trudnoća. *Medicus*, 2017, 26(1), str. 23-36.

Ertel EA, Campbell KP, Harpold MM, Hofmann F, Mori Y, Perez-Reyes E, Schwartz A, Snutch TP, Tanabe T, Birnbaumer L, Tsien RW, Catterall WA. Nomenclature of voltage-gated calcium channels. *Neuron*. 2000, (3), 533-5.

Falco-Walter J. Epilepsy- Definition, Classification, Patophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol*, 2020, 40(06), 617-623.

FDA Pregnancy Categories. FDA Pregnancy Risk Information: An Update, 2015., <https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html#previous>

Gallapatthy P, Liyanage CK, Lucas MN, Jayasekara DTLM, Abhayaratna SA, Weeraratne C, et al. Obstetric outcomes and effects on babies born to women treated for epilepsy during pregnancy in a resource limited setting: a comparative cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018, 18(1), 230.

Grigoriadis S, Graves L, Peer M, Mamisashvili L, Dennis CL, Vigod SN, et al. Benzodiazepine Use During Pregnancy Alone or in Combination With an Antidepressant and Congenital Malformations: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(4):18r12412.



Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Desai RJ, Cohen JM, Mogun H, Pennell PB, et al. Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts: A pregnancy cohort study. *Neurol.* 2018, 90(4), 342-351.

Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol.* 2017, 82(3), 457-465.

Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB, North American AED Pregnancy Registry, North American AED (Antiepileptic Drug) Pregnancy Registry, Scientific Advisory Committee and Cragan, J. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurol*, 2012, 78(21), 1692-1699.

Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother.* 2010, 10(6), 943-59.

Hope OA, Harris KM. Management of epilepsy during pregnancy and lactation. *BMJ.* 2023, 382, 074630.

Izvješće HALMED agencije o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj, 2022., [https://halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale\\_stranice/Izvjesce-o-prijavama-sumnji-na-nuspojave-u-2022-godini.pdf](https://halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Izvjesce-o-prijavama-sumnji-na-nuspojave-u-2022-godini.pdf) pristupljeno 04/2024

Jentink J, Dolk H, Loane M, Morris JK, Wellesley D, Garne E de Jong-van den Berg L. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *Bmj*, 2010, 341.

Kaaja E, Kaaja R, Matila R, Hiilesmaa V. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology.* 2002, 58(4), 549-53.

Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 1999, 33(2-3), 145-158.

Kaplan YC, Demir O. Use of phenytoin, phenobarbital carbamazepine, levetiracetam lamotrigine and valproate in pregnancy and breastfeeding: risk of major malformations, dose-dependency, monotherapy vs polytherapy, pharmacokinetics and clinical implications. *Curr Neuroparmacol*, 2021, 19(11), 1805.

Karceski S. Epilepsy and pregnancy: Are seizure medications safe?. *Neurol*, 2008, 71(14), 32-33.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ Basic & clinical pharmacology, 14. izdanje. San Francisco, McGraw-Hill, 2018, str. 409-440.

Kondo T, Kaneko S, Amano Y, Egawa I. Preliminary report on teratogenic effects of zonisamide in the offspring of treated women with epilepsy. *Epilepsia*. 1996, 37(12), 1242-4.

Leek JC, Arif H. Pregnancy Medications. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024, PMID: 29939635.

Leinekugel X, Khalilov I, McLean H, Caillard O, Gaiarsa JL, Ben-Ari Y, Khazipov R. GABA is the principal fast-acting excitatory transmitter in the neonatal brain. *Adv Neurol*. 1999, 79, 189-201.

Leppik IE. Felbamate. *Epilepsia*. 1995, 36 (2), 66-72.

Lin AE, Peller AJ, Westgate MN, Houde K, Franz A, Holmes LB. Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004, 70(8), 534- 536.

López-Escobar B, Fernández-Torres R, Vargas-López V, Villar-Navarro M, Rybkina T, Rivas-Infante E, et al. Lacosamide intake during pregnancy increases the incidence of foetal malformations and symptoms associated with schizophrenia in the offspring of mice. *Sci Rep*. 2020, 10(1), 7615.

Málaga I, Sánchez-Carpintero R, Roldán S, Ramos-Lizana J, García-Peñas JJ. Nuevos fármacos antiepilépticos en Pediatría [New anti-epileptic drugs in Paediatrics]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019, 91(6), 415.e1-415.e10.

Manford, M. Recent advances in epilepsy. *J Neurol*, 2017, 264, 1811–1824.  
<https://doi.org/10.1007/s00415-017-8394-2>

Mawhinney E, Craig J, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, et al. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*. 2013, 80(4), 400-5.

McCluskey G, Kinney MO, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, et al. Zonisamide safety in pregnancy: Data from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy register. *Seizure*. 2021, 91, 311-315.

Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA pediatrics*, 2014, 168(8), 729-736.

Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *The Lancet Neurol*, 2013, 12(3), 244-252.

Montouris G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin*. 2005, 21(5), 693-701.

Mostacci B, Poluzzi E, D'Alessandro R, Cocchi G, Tinuper P; ESPEA Study Group. Adverse pregnancy outcomes in women exposed to gabapentin and pregabalin: data from a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018, 89(2), 223-224.

Mutlu-Albayrak, H., Bulut, C. and Çaksen, H. Fetal valproate syndrome. *Pediatrics & Neonatol*. 2017, 58(2), 158-164.

Nucera B, Brigo F, Trinkka E, Kalss G. Treatment and care of women with epilepsy before, during, and after pregnancy: a practical guide. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022, 15, 17562864221101687.

Ochoa JG, Riche W, Talavera F, Cavazos JE, Benbadis RS. Antiepileptic drugs. *MedScape*, 2022., [https://emedicine.medscape.com/article/1187334-overview?&icd=login\\_success\\_email\\_match\\_fp#%2/](https://emedicine.medscape.com/article/1187334-overview?&icd=login_success_email_match_fp#%2/) pristupljeno 04/2024

Paolini SL, Pilato M, Rajasekaran V, Waters JFR, Bagic A, Urban A. Outcomes in three cases after brivaracetam treatment during pregnancy. *Acta Neurol Scand*. 2020, 141(5),438-441.

Paterno E, Bateman BT, Huybrechts KF, MacDonald SC, Cohen JM, Desai RJ, et al. Pregabalin use early in pregnancy and the risk of major congenital malformations. *Neurology*, 2017, 88(21), 2020-2025.

Pennell PB, Karanam A, Meador KJ, Gerard E, Kalayjian L, Penovich P, et al; MONEAD Study Group. Antiseizure Medication Concentrations During Pregnancy: Results From the Maternal Outcomes and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (MONEAD) Study. *JAMA Neurol*. 2022, 79(4), 370-379.

Petelin-Gadže Ž. Klasifikacija epilepsije. *Medicus*, 2019, 28(1 Neurologija), str.7-12.

Petersen I, Collings SL, McCrea RL, Nazareth I, Osborn DP, Cowen PJ, Sammon CJ. Antiepileptic drugs prescribed in pregnancy and prevalence of major congenital malformations: comparative prevalence studies. *Clin Epidemiol*. 2017, 9, 95-103.

Rho JM, Boison D. The metabolic basis of epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 18, 2022, 18, 333–347. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00651-8>

Rolnitsky A, Merlob P, Klinger G. In utero oxcarbazepine and a withdrawal syndrome, anomalies, and hyponatremia. *Pediatr Neurol*. 2013, 48(6), 466-8.

Sadler T. Langman's medical embryology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2022, str. 12-60.

Samrén EB, van Duijn CM, Koch S, Hiilesmaa VK, Klepel H, Bardy AH, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European

prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia*, 1997, 38(9), 981-990.

Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4), 512-521.

Shahrook S, Ota E, Hanada N, Sawada K, Mori R. Vitamin K supplementation during pregnancy for improving outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018, 8(1), 11459.

Subbarao BS, Silverman A, Eapen BC. Seizure Medications. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482269/>

Tanoshima M, Kobayashi T, Tanoshima R, Beyene J, Koren G, Ito S. Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero: A systematic review and cumulative meta-analysis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2015, 98(4), 417-441.

Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *The Lancet*. 2019, 393(10172), 689-701.

Thomas SV, Jose M, Divakaran S, Sankara Sarma P. Malformation risk of antiepileptic drug exposure during pregnancy in women with epilepsy: Results from a pregnancy registry in South India. *Epilepsia*. 2017, 58(2), 274-281.

Tinker SC, Reefhuis J, Bitsko RH, Gilboa SM, Mitchell AA, Tran EL, et al.; National Birth Defects Prevention Study. Use of benzodiazepine medications during pregnancy and potential risk for birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. *Birth Defects Res*. 2019, 111(10), 613-620.

Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *The Lancet Neurol*, 2018, 17(6), 530-538.

Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F; EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *The Lancet Neurol*, 2011, 10(7), 609-617.

Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Covanis A, Gaily E, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*, 2015, 56(7), 1006-1019.

Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Eadie MJ. Antiepileptic drug combinations not involving valproate and the risk of fetal malformations. *Epilepsia*. 2016, 57(7), 1048-52.

Vajda FJE, Graham JE, Hitchcock AA, Lander CM, O'Brien TJ, Eadie MJ. Antiepileptic drugs and foetal malformation: analysis of 20 years of data in a pregnancy register. *Seizure*, 2019, 65, 6-11.

Vazquez B, Tomson T, Dobrinsky C, Schuck E, O'Brien TJ. Perampanel and pregnancy. *Epilepsia*. 2021, 62(3), 698-708.

Vegrim HM, Dreier JW, Alvestad S, Gilhus NE, Gissler M, Igland J, et al. Cancer Risk in Children of Mothers With Epilepsy and High-Dose Folic Acid Use During Pregnancy. *JAMA Neurol*. 2022, 79(11), 1130-1138.

Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol*. 2014, 261(3), 579-88.

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, 15, 1-20.

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, 11(11):CD010224.

Wide K, Winbladh B, Källén B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr.* 2004, 93(2), 174-6.

Winterfeld U, Merlob P, Baud D, Rousson V, Panchaud A, Rothuizen LE, et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology*, 2016, 86(24), 2251-2257.

## 8. SAŽETAK/SUMMARY

Epilepsija spada u jednu od najučestalijih bolesti središnjeg živčanog sustava (SŽS), s oko 1 % zahvaćene populacije. Žene oboljele od epilepsije u reproduktivnoj dobi koje žele ostati trudne predstavljaju visokorizičnu skupinu pacijenata koje su izazov liječnicima prilikom propisivanja ispravne terapije za kontrolu bolesti. U žena s dijagnozom epilepsije preporučeno je planiranje trudnoće, kako bi se na vrijeme prilagodila terapija, odabrao pravi lijek, u pravoj (učinkovitoj i sigurnoj) dozi. Pritom se prilikom odabira lijeka u obzir uzimaju različiti čimbenici, posebice dokazi o sigurnosti primjene lijekova tijekom trudnoće, kao i podaci o štetnom djelovanju na majku i dijete. Cilj ovog preglednog rada je istražiti sigurnost, djelotvornost, prednosti i nedostatke uporabe pojedinih antiepileptika tijekom trudnoće, kao i prikazati povezanost s kongenitalnim malformacijama i drugim rizicima tijekom embrio-fetalnog razvoja, tijekom poroda te kasnijeg razvoja novorođenčeta. Primjena antiepileptika u trudnoći može dovesti niza neželjenih učinaka, od kojih su velike i male urođene malformacije s teškim posljedicama za funkcioniranje i kasniji razvoj djeteta. Lijekovi za koje se bilježi najveći rizik nastanka štetnog učinka za fetus su valproična kiselina, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, topiramid i potrebno ih je tijekom trudnoće izbjegavati, osobito u prvom tromjesečju. Među najpropisivanijim lijekovima, ujedno i onima koji pokazuju najmanji rizik za kongenitalne malformacije i druge nuspojave izdvajaju se levetiracetam, brivaracetam te lamotirigin. Uprkos rizicima, uz pravilan pristup pacijenticama, redovito praćenje koncentracija lijekova tijekom trudnoće te odgovarajuću suplementaciju folnom kiselinom i vitaminom K, većina žena trudnoću privede kraju uz dobru kontrolu bolesti i sa željenim ishodom trudnoće.



## SUMMARY

Epilepsy is one of the most common diseases of the central nervous system (CNS), affecting about 1% of the population. Women suffering from epilepsy of reproductive age who want to become pregnant represent a high-risk group of patients who are a challenge for doctors when prescribing the correct therapy to control the disease. For women diagnosed with epilepsy, pregnancy planning is recommended, in order to adjust the therapy in time, choose the right medicine, in the right (effective and safe) dose. Various factors are taken into account when choosing a drug, especially evidence on the safety of drug use during pregnancy, as well as data on adverse effects on the mother and child. The aim of this review is to investigate the safety, effectiveness, advantages and disadvantages of the use of certain antiepileptic drugs during pregnancy, as well as to show the connection with congenital malformations and other risks during embryo-fetal development, during childbirth and later development of the newborn. The use of antiepileptic drugs during pregnancy can lead to a number of unwanted effects, including large and small congenital malformations with serious consequences for the functioning and subsequent development of the child. Medicines for which the greatest risk of adverse effect on the fetus is noted are valproic acid, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, topiramate and should be avoided during pregnancy, especially in the first trimester. Levetiracetam, brivaracetam and lamotrigine stand out among the most prescribed drugs, as well as those that show the lowest risk for congenital malformations and other side effects. Despite the risks, with a proper approach to patients, regular monitoring of drug concentrations during pregnancy and adequate supplementation with folic acid and vitamin K, most women bring their pregnancy to an end with good disease control and the desired pregnancy outcome.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za Farmakologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## TERAPIJSKI IZAZOVI LIJEČENJA EPILEPSIJE U TRUDNOĆI

Lukrecia Rajković

### SAŽETAK

Epilepsija spada u jednu od najučestalijih bolesti središnjeg živčanog sustava (SŽS), s oko 1 % zahvaćene populacije. Žene oboljele od epilepsije u reproduktivnoj dobi koje žele ostati trudne predstavljaju visokorizičnu skupinu pacijenata koje su izazov liječnicima prilikom propisivanja ispravne terapije za kontrolu bolesti. U žena s dijagnozom epilepsije preporučeno je planiranje trudnoće, kako bi se na vrijeme prilagodila terapija, odbarao pravi lijek, u pravoj (učinkovitoj i sigurnoj) dozi. Pritom se prilikom odabira lijeka u obzir uzimaju različiti čimbenici, posebice dokazi o sigurnosti primjene lijekova tijekom trudnoće, kao i podaci o štetnom djelovanju na majku i dijete. Cilj ovog preglednog rada je istražiti sigurnost, djelotvornost, prednosti i nedostatke uporabe pojedinih antiepileptika tijekom trudnoće, kao i prikazati povezanost s kongenitalnim malformacijama i drugim rizicima tijekom embrio-fetalnog razvoja, tijekom poroda te kasnijeg razvoja novorođenčeta. Primjena antiepileptika u trudnoći može dovesti niza neželjenih učinaka, od kojih su velike i male urođene malformacije s teškim posljedicama za funkcioniranje i kasniji razvoj djeteta. Lijekovi za koje se bilježi najveći rizik nastanka štetnog učinka za fetus su valproična kiselina, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, topiramid i potrebno ih je tijekom trudnoće izbjegavati, osobito u prvom tromjesečju. Među najpropisivanijim lijekovima, ujedno i onima koji pokazuju najmanji rizik za kongenitalne malformacije i druge nuspojave izdvajaju se levetiracetam, brivaracetam te lamotrigin. Usprkos rizicima, uz pravilan pristup pacijenticama, redovito praćenje koncentracija lijekova tijekom trudnoće te odgovarajuću suplementaciju folnom kiselinom i vitaminom K, većina žena trudnoću privede kraju uz dobru kontrolu bolesti i sa željenim ishodom trudnoće.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 53 stranica, 1 grafički prikaz, 9 tablica i 82 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Epilepsija, antiepileptici, trudnoća, kongenitalne malformacije, teratogenost

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Monika Barbarić**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Iva Mucalo**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: srpanj, 2024.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmacology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### THERAPEUTIC CHALLENGES OF EPILEPSY TREATMENT IN PREGNANCY

Lukrecia Rajković

#### SUMMARY

Epilepsy is one of the most common diseases of the central nervous system (CNS), affecting about 1% of the population. Women suffering from epilepsy of reproductive age who want to become pregnant represent a high-risk group of patients who are a challenge for doctors when prescribing the correct therapy to control the disease. For women diagnosed with epilepsy, pregnancy planning is recommended, in order to adjust the therapy in time, choose the right medicine, in the right (effective and safe) dose. Various factors are taken into account when choosing a drug, especially evidence on the safety of drug use during pregnancy, as well as data on adverse effects on the mother and child. The aim of this review is to investigate the safety, effectiveness, advantages and disadvantages of the use of certain antiepileptic drugs during pregnancy, as well as to show the connection with congenital malformations and other risks during embryo-fetal development, during childbirth and later development of the newborn. The use of antiepileptic drugs during pregnancy can lead to a number of unwanted effects, including large and small congenital malformations with serious consequences for the functioning and subsequent development of the child. Medicines for which the greatest risk of adverse effect on the fetus is noted are valproic acid, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, topiramate and should be avoided during pregnancy, especially in the first trimester. Levetiracetam, brivaracetam and lamotrigine stand out among the most prescribed drugs, as well as those that show the lowest risk for congenital malformations and other side effects. Despite the risks, with a proper approach to patients, regular monitoring of drug concentrations during pregnancy and adequate supplementation with folic acid and vitamin K, most women bring their pregnancy to an end with good disease control and the desired pregnancy outcome.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 53 pages, 1 figure, 9 tables and 82 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Epilepsy, antiepileptic drugs, pregnancy, congenital malformations, teratogenicity

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Monika Barbarić, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Iva Mucalo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July, 2024.