Mogući negativni učinci primjene antiepileptika tijekom trudnoće

Friščić, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:013186

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Nikolina Friščić

Mogući negativni učinci primjene antiepileptika tijekom trudnoće

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Nikolina Friščić

Mogući negativni učinci primjene antiepileptika tijekom trudnoće

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za farmakologiju pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Alenke Boban Blagaić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Diplomski rad izrađen je na Katedri za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Alenka Boban Blagaić

Popis skraćenica

AEDs – antiepileptici

CI – interval pouzdanosti

CT – kompjuterizirana tomografija

EEG – elektroencefalografija

EIAED – antiepileptici koji induciraju jetrene enzime

MCM – velike kongenitalne malformacije

MR – magnetska rezonanca

OR – omjer šansi

PET – pozitronska emisijska tomografija

SPECT – jednofotonska emisijska tomografija

Sadržaj

Sažetak

Summary

Popis skraćenica

1. **Uvod**.....1
2. **Epilepsija**.....2
   2.1. Etiologija.....2
   2.2. Epidemiologija.....2
   2.3. Klasifikacija napadaja i klinička slika.....2
   2.4. Dijagnoza.....6
   2.5. Liječenje.....6
3. **Antiepileptici**.....6
   3.1. **Antiepileptici koji blokiraju natrijske voltažne kanale**.....8
      3.1.1. Karbamazepin.....8
      3.1.2. Okskarbazepin.....9
      3.1.3. Fenitoin.....10
      3.1.4. Lamotrigin.....12
      3.1.5. Zonisamid.....13
      3.1.6. Lakozamid.....13
   3.2. **Antiepileptici koji djeluju kao agonisti GABA receptora**.....14
      3.2.1. Fenobarbital.....14
      3.2.2. Primidon.....15
      3.2.3. Antiepileptici iz skupine benzodiazepina.....16
   3.3. **Antiepileptici koji blokiraju ponovnu pohranu GABA**.....17
      3.3.1. Tiagabin.....17
   3.4. **Antiepileptici koji inhibiraju GABA transaminazu**.....18
      3.4.1. Vigabatrin.....18
   3.5. **Antiepileptici s potencijalnim GABA mehanizmom djelovanja**.....18
      3.5.1. Gabapentin i pregabalin.....19

3.5.2. Valproatna kiselina/natrijev valproat.....19
3.6. **Antiepileptici koji blokiraju glutamatni receptor**.....21
3.6.1. Felbamat.....21
3.6.2. Topiramat.....22
3.7. **Antiepileptici s drugim mehanizmom djelovanja**.....23
3.7.1. Etosukcimid.....23
3.7.2. Levetiracetam.....23
4. Epilepsija, reproduktivna dob i trudnoća.....24
4.1. Učinak hormona na epilepsiju.....24
4.2. Planiranje trudnoće.....25
4.3. Utjecaj trudnoće na epilepsiju..... 25
5. Primjena antiepileptika u trudnoći.....26
5.1. Teratogeni učinci antiepileptika.....28
5.2. Neteratogeni učinci antiepileptika.....30
5.2.1. Rana hemoragijska bolest novorođenčeta.....30
5.2.2. Sindrom ustezanja.....30
5.3. Prevencija fetalnih malformacija uzrokovanih primjenom antiepileptika.....30
5.3.1. Folna kiselina.....31
5.3.2. Vitamin K.....32
6. Opstetrički rizici u žena koje boluju od epilepsije.....32
7. Perinatalni ishod u novorođenčadi žena koje boluju od epilepsije.....33
8. Dojenje i antiepileptici.....33
9. Zaključak.....35
10. Zahvale.....36
11. Literatura.....37
12. Životopis.....41

Sažetak

Mogući negativni učinci primjene antiepileptika tijekom trudnoće

Nikolina Friščić

Epilepsija je jedna od najučestalijih neuroloških bolesti današnjice. Također se smatra drugom najčešćom neurološkom bolesti u trudnoći. Povijesno se primjena antiepileptika tijekom trudnoće povezala s nizom neželjenih učinaka, što je dovelo do razmatranja potrebe nastavka terapije u trudnoći. Međutim, većini žena koje boluju od epilepsije preporuča se nastavak terapije tijekom trudnoće, kako bi se održala kontrola napadaja, a time i spriječio nastup neželjenih učinaka koji mogu ugroziti kako majku, tako i plod. Primjena antiepileptika u trudnoći dodatno je otežana fiziološkim promjenama do kojih dolazi tijekom trudnoće, a koje mogu utjecati na promjenu farmakokinetike lijekova. Stoga najveći izazov u terapiji epilepsije tijekom trudnoće predstavlja postizanje ravnoteže između koristi primjene antiepileptika i rizika javljanja nuspojava. Jedan od najtežih oblika nuspojava predstavljaju kongenitalne malformacije ploda. Dokazivanje teratogenog potencijala pojedinog antiepileptika iznimno je teško. Naime, podatci o povezanosti primjene određenog antiepileptika tijekom trudnoće i pojave kongenitalnih malformacija najčešće se dobivaju iz trudničkih registara. Većina starijih antiepileptika ima već poznat teratogeni potencijal, a utvrđivanje teratogenog potencijala prilikom primjene novijih antieplieptika predstavlja problem zbog male veličine uzorka, kao i problema činjenice da je terapija antiepilepsije u trudnoći većinom polifarmakološka. Nažalost, većina dosadašnjih studija teratogenih učinaka antiepileptika nije imala dovoljnu jačinu dokaza da bi dovela do značajnijih zaključaka o odnosu dobrobiti i riziku primjene ovih lijekova u trudnoći. No, bez obzira na neželjene učinke koji se mogu javiti prilikom primjene antiepileptika u trudnoći, većina žena koje boluju od epilepsije imat će urednu trudnoću, koja će rezultirati rođenjem zdravoga djeteta.

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

Summary

Possible adverse effects of antiepileptic therapy in pregnancy

Nikolina Friščić

Epilepsy is one of the most common neurological diseases of today. It is also considered the second most common neurological disease in pregnancy. Historically, the use of antiepileptic drugs during pregnancy is connected with a number of adverse effects, which has led to considering the need of continuing therapy during pregnancy. However, it is recommended for women with epilepsy to continue antiepileptic therapy during pregnancy in order to maintain seizure control and prevent the appearance of adverse effects that can endanger both mother and fetus. The use of AEDs in pregnancy is exacerbated by the physiological changes that occur during pregnancy, which may affect the pharmacokinetics of drugs. Therefore, the greatest challenge in the treatment of epilepsy during pregnancy is maintaining a balance between the benefits of AEDs and the risk of side effects. One of the most serious side effects are congenital malformations of the fetus. Proving teratogenic potential of individual antiepileptic drugs is extremely difficult. Data on the application of certain antiepileptic drugs during pregnancy and the occurrence of congenital malformations are most often obtained from maternity registers. Older AEDs already have known teratogenic potential but determining teratogenic potential of newer AEDs remains a problem because of the small sample size and the use of these AEDs as a part of a polytherapy. Unfortunately, previous studies of teratogenic effects of AEDs did not have sufficient strength of evidence that would lead to significant conclusions about the relative benefits and risks of application of these drugs in pregnancy. But regardless of the adverse effects that may occur during the use of AEDs during pregnancy, most women with epilepsy will have a normal pregnancy, which will result with the birth of a healthy child.

Key words: epilepsy, pregnancy, antiepileptic drugs, teratogenicity, congenital malformations

1. Uvod

Epilepsija je jedna od najučestalijih neuroloških bolesti. Prevalencija u općoj populaciji iznosi 5-10/ 10.000 stanovnika,a među njima je oko 25% žena koje mogu zatrudnjeti. Pretpostavlja se da 0,5-1% trudnica ima epilepsiju, odnosno da je svake godine 0,3-0,4% djece rođeno od majki s epilepsijom (Đelmiš, 2002.). Trudnice čine specifičnu populaciju i izdvajaju se kao posebna rizična skupina, ne samo zbog fizioloških hormonskih oscilacija u reproduktivnoj dobi, nego i tijekom trudnoće, poroda te kasnije u menopauzi. Ono što predstavlja pravi izazov u liječenju epilepsije je postizanje ravnoteže između koristi primjene antiepileptičkih lijekova, s ciljem smanjenja učestalosti napada, i rizika javljanja nuspojava uz njihovu primjenu. Postizanje te ravnoteže osobito je osjetljivo u trudnica s epilepsijom budući da u obzir treba uzeti moguće učinke antiepileptičkih lijekova , ali također i nepovoljne učinke epileptičkih napadaja na razvoj ploda. S jedne strane treba imati na umu da svi antiepileptici imaju teratogeni potencijal, a s druge strane treba razmišljati o tome da nekontrolirani epileptički napadaji mogu štetiti i majci i plodu. Žene koje boluju od epilepsije ne susreću se samo s problemom pitanja primjene antiepileptika u trudnoći, nego i s pitanjima smanjenog fertiliteta, rizika nasljeđivanja epilepsije te pojave kongenitalnih malformacija prilikom primjene antiepileptičkih lijekova (Patel & Pennell, 2015.). Iz toga proizlazi da bi trudnoću u bolesnica s epilepsijom trebalo planirati.

2. Epilepsija

Epilepsija je paroksizmalni poremećaj funkcije središnjeg živčanog sustava koji je izazvan ponavljanjem abnormalnog, ekscesivnog, sinkronog i stereotipnog neuralnog izbijanja. Takvo neuralno izbijanje klinički se očituje kao epileptični napadaj, odnosno ictus (Brinar i sur., 2009.).

2.1. Etiologija

Epileptični napadaj može nastati zbog primarne disfunkcije središnjeg živčanog sustava, sustavnih bolesti, vaskularnih i ekspanzivnih bolesti mozga ili metaboličkih poremećaja. Poznavanje etiologije važno je zbog primjerenog odabira terapije. Problem predstavlja činjenica da se još uvijek u jedne trećine osoba s epilepsijom uzrok ne može utvrditi (Brinar i sur., 2009.).

2.2. Epidemiologija

Prema epidemiološkim podacima, epilepsija spada u najčešće neurološke bolesti. Rizik da svaka osoba tijekom života razvije epileptični napadaj iznosi 3-5%. Prevalencija epilepsije u općoj populaciji iznosi 5 do 10 oboljelih na 1000 stanovnika, a incidencija oko 50 na 100 000 stanovnika (Brinar i sur., 2009.).

2.3. Klasifikacija napadaja i klinička slika

Epileptične napadaje dijelimo u dvije velike skupine: primarne generalizirane napadaje (Tablica 1) i parcijalne napadaje (Tablica 2). Primarni generalizirani napadaji su oni napadaji koji nastaju kada neuralno izbijanje zahvaća istodobno obje hemisfere mozga, a parcijalnim napadajima nazivamo one kod kojih se neuralno izbijanje zbiva u određenoj regiji mozga. Važno je napomenuti da se parcijalni napadaji mogu sekundarno generalizirati. Ovisno o dijelu mozga koji je zahvaćen, epileptični napadaj se očituje različitom kliničkom slikom.

Tablica 1. Vrste generaliziranih napadaja i klinička slika (podaci prema: Epilepsy: A Family Physician's Perspective. (n.d.). Raspoloživo na: http://www.pjms.com.pk/issues/julsep06/article/review3.html [pristupljeno 08.06.2016.])

Generalizirani napadaji	**Klinička slika**
1. Toničko-klonički/Grand mal	Gubitak svijesti, konvulzije, mišićna rigidnost
2. Absans	Kratkotrajni gubitak svijesti
3. Miokloničkі	Sporadični, trzajući pokreti
4. Tonički	Ukočenost mišića, rigidnost
5. Klonički	Ponavljajući trzajući pokreti
6. Atonički	Gubitak mišićnog tonusa

Tablica 2. Vrste parcijalnih napadaja i klinička slika (podaci prema: Epilepsy: A Family Physician's Perspective. (n.d.). Raspoloživo na: http://www.pjms.com.pk/issues/julsep06/article/review3.html [pristupljeno 08.06.2016.])

Parcijalni napadaji	**Klinička slika**
1. Jednostavni (očuvana svijest) **a) Motorni** **b) Senzorni** **c) Jednostavni psihološki**	a) Ukočenost, trzanje mišića, spazmi, pokreti glave b) Neuobičajene senzacije koje pogađaju osjet vida, sluha, njuha, okusa ili dodira c) Smetnje pamćenja ili emocionalne smetnje
2. Složeni (smanjena svijest)	Automatizmi
3. Sekundarna generalizacija	Simptomi kod kojih je u početku očuvana svijest, zatim gubitak svijesti i konvulzije

Razlikujemo početak, sredinu i kraj napadaja, ali treba spomenuti da oni ne moraju biti jasno izraženi i odijeljeni. U početku napadaja često se javlja aura – senzacija ili promjena koja upozorava na napadaj. Često se prije napadaja mogu javiti i simptomi kao što su zamagljen vid ili gubitak vida, osjetilni podražaji, osjećaji ugode ili straha, glavobolja, vrtoglavica te mučnina (Tablica 3). Sredina napadaja naziva se iktalnom fazom, a korelira s neuralnim izbijanjem u mozgu. Očituje se cijelim nizom simptoma i znakova (Tablica 3). Kraj napadaja slijedi nakon

završetka iktalne faze. To je faza oporavka koja može nastupiti odmah po završetku iktalne faze, ali može trajati i do nekoliko sati potrebnih da se osoba u potpunosti oporavi. Najčešće se očituje kao zbunjenost, gubitak sjećanja za napadaj i pospanost (Tablica 3). Napadaji koji traju više od deset minuta nazivaju se epileptičkim statusom.

Tablica 3. Faze napadaja i klinička slika (podaci prema: What Happens During A Seizure? (n.d.). Raspoloživo na: http://www.epilepsy.com/learn/epilepsy-101/what-happens-during-seizure [pristupljeno 08.06.2016.])

	Promjene svijesti i osjeta	**Fizičke promjene**
Početak napadaja	Deja vu Jamais vu Promjene okusa/mirisa/zvuka Gubitak vida/zamagljen vid Osjećaj straha/panike Osjećaj ugode	Ošamućenost Glavobolja Mučnina Utrnulost/trnci određenog dijela tijela
Sredina napadaja (iktalna faza)	Gubitak svijesti Neuobičajeni mirisi (smrad) Neuobičajeni okusi Gubitak vida/zamagljen vid Gubitak sluha Svjetlucanje Vidne halucinacije Deja vu Jamais vu Osjećaj straha/panike Osjećaj ugode Osjećaj da se dijelovi tijela čine drugačijima	Poteškoće govora Nemogućnost gutanja Ponavljajuće treptanje očiju Hipo-/hipertonus muskulature Tremor Automatizmi Ponavljajući svrsishodni pokreti Nesvjesno mokrenje/defekacija Znojenje Promjena boje kože Tahikardija
Kraj napadaja	Zbunjenost Ošamućenost Pospanost Gubitak sjećanja za napadaj Osjećaj tuge/srama/straha Uznemirenost	Glavobolja Mučnina Žeđanje Generalizirana slabost ili slabost dijela tijela Nagon na mokrenje/defekaciju Ozljede

2.4. Dijagnoza

„Dijagnostika epilepsije i pojedinih epileptičnih sindroma opsežna je i često vrlo kompleksna“ (Brinar i sur., 2009.). Prvi korak u dijagnosticiranju epilepsije je saznati je li osoba stvarno doživjela napadaj ili ne. Dobra anamneza, heteroanamneza te fizikalni i neurološki pregled od ključnog su značaja. Kako bi otkrili o kojem tipu napadaja je riječ i radi li se uopće o epilepsiji, potrebno je napraviti EEG, krvne pretrage te CT ili MR mozga. Dodatne pretrage još uključuju: EEG-videopoligrafiju, polisomnografiju, invazivno EEG nadziranje, SPECT/PET, angiografiju, neuropsihološko i psihijatrijsko testiranje te WADA-test (Brinar i sur., 2009.).

2.5. Liječenje

Liječenju se pristupa nakon što se postavi dijagnoza epilepsije. Lijekovi za liječenje epilepsije nazivaju se antiepilepticima. Izbor antiepileptika ovisi o tipu napadaja, bolesnikovoj dobi i spolu, reproduktivnoj dobi, postojećim komorbiditetima te nuspojavama određenog lijeka. Cilj terapije je uspostaviti dobru kontrolu napadaja uz što manje nuspojava. Ako se radi o epilepsiji koja ne reagira na terapiju, u obzir dolazi operacija. To se posebno odnosi na osobe koje imaju parcijalni tip napadaja, odnosno one kod kojih je uzrok epilepsije neka od strukturnih promjena mozga, na primjer tumor mozga, arterio – venske malformacije, tuberozna skleroza. Liječenje epileptičkog statusa, kao hitnog stanja, uključuje: osiguravanje dišnog i venskog puta te primjenu diazepama u dozi od 10 mg u infuziji fiziološke otopine. Antiepileptici se primijenjuju intravenski, najčešće fenobarbital, ali nije indicirana istodobna primjena s benzodiazepinima zbog rizika od respiracijskog aresta (Brinar i sur., 2009.).

3. Antiepileptici

Antiepileptici (AED) su lijekovi koji se koriste u liječenju epilepsije. Oni ne liječe uzrok bolesti, već samo ublažuju simptome. Glavni cilj njihovog djelovanja je smanjenje ili potpuno zaustavljanje epileptičnih napadaja. Dobru kontrolu epilepsije monoterapijom pokazuje oko 70% bolesnika, a 30% bolesnika zahtijeva politerapiju. U 15% bolesnika epilepsija ostaje nedovoljno kontrolirana, a farmakorezistentna epilepsija, koja zahtjeva kirurško liječenje javlja se u 5% bolesnika. Antiepileptike možemo podijeliti na nekoliko načina:

1) prema generaciji (Tablica 4)

2) prema mehanizmu djelovanja (Tablia 5)

3) prema tipu napadaja za koji se koriste (Tablica 6)

Tablica 4. Podjela antiepileptika prema generaciji (podaci prema Brinar i sur., 2009.)

Antiepileptici I. Generacije	Fenobarbital, metilfenobarbital, primidon
Antiepileptici II. generacije	Karbamazepin, fenitoin
Antiepileptici III. generacije	Etosukcimid, valproat
Antiepileptici IV. generacije	Lamotrigin, topiramat, gabapentin, pregabalin, vigabatrin, levetiracetam, okskarbazepin, zonisamid, klobazam

Tablica 5. Podjela antiepileptika prema mehanizmu djelovanja (podaci prema Ochoa, J.G. 2016.)

Blokatori Na^+ kanala	**Blokatori Ca^{2+} kanala**	**Pojačivači GABA receptora**	**Blokatori receptora za glutamat**	**Nepoznati mehanizam djelovanja**
Karbamazepin	Etosukcimid	Klobazam	Felbamat	Levetiracetam
Okskarbazepin		Klonazepam	Topiramat	
Fenitoin		Fenobarbital		
Zonisamid		Primidon		
Lamotrigin		Tiagabin		
		Vigabatrin		
		Gabapentin		
		Pregabalin		
		Valproat		

Tablica 6. Podjela antiepileptika prema vrsti epileptičkih napadaja za koji se koriste (podaci prema Katzung & Trevor's Pharmacology, 2013.)

Parcijalni napadaji i generalizirane toničko-kloničke konvulzije	**Generalizirani napadaji**	
	Absans	**Mioklonički napadaj**
Karbamazepin	Etosukcimid	Klonazepam
Lamotrigin	Valproatna kiselina	Lamotrigin
Fenitoin	Kolnazepam	Valproatna kiselina
Valproatna kiselina		
Topiramat		

Različiti antiepileptici upotrebljavaju se za različite tipove napadaja. Većina antiepileptika izdvojena je na temelju aktivnosti nakon oralne primjene i pokazuje slična farmakokinetska svojstva bez obzira na strukturnu različitost. Njihova apsorpcija iz probavnog sustava je dobra te 80-100% primijenjene doze dospijeva u cirkulaciju. Većinom se ne vežu znatno za proteine plazme (izuzetak su fenitoin i valproatna kiselina). Antiepileptici i njihovi metaboliti eliminiraju se metabolizmom u jetrima i uglavnom se dobro raspodjeljuju u tkiva. Klirens im je razmjerno spor pa većina antiepileptika ima srednje dugo do dugo vrijeme djelovanja što omogućuje doziranje jednom ili dvaput na dan. Ono na što treba pripaziti kod ove skupine lijekova je moguća toksičnost zbog interakcije s drugim lijekovima te indukcije mikrosomskih jetrenih enzima (Katzung & Trevor, 2013.).

3.1. Antiepileptici koji blokiraju natrijske voltažne kanale

Antiepileptici koji djeluju na natrijske voltažne kanale, stabiliziraju natrijske kanale u inaktivnom stanju i sprječavaju brzo, ponavljajuće neuronalno izbijanje.

3.1.1. Karbamazepin

Karbamazepin (CBZ) je lijek koji je izvorno razvijen za liječenje trigeminalne neuralgije, ali se pokazao korisnim i u liječenju epilepsije. Srodan je imipraminu i drugim antidepresivima te se može koristiti u liječenju bipolarnog poremećaja. Po svojoj strukturi i mehanizmu djelovanja, sličan je fenitoinu, također antikonvulzivu. *Mehanizam djelovanja*: Glavni mehanizam djelovanja karbamazepina je blokada natrijskih voltažnih kanala tijekom brzog, ponavljajućeg neuronalnog izbijanja. Karbamazepin se veže i za adenozinske receptore, ali funkcionalno značenje te interakcije nije poznato. *Farmakokinetika*: Brzina apsorpcije karbamazepina nakon oralne primjene je varijabilna, ali je na kraju skoro potpuna u svih bolesnika. Vršne koncentracije u plazmi postižu se 6 - 8 sati nakon primjene. Pri većim dozama, preporučljivo je uzimati lijek nakon obroka jer usporenje apsorpcije omogućuje bolju podnošljivost. Vezanje za proteine plazme iznosi između 75-85%, ali nije uočen fenomen istiskivanja drugih lijekova. Prividni volumen distribucije iznosi 1 L/kg/dan na početku primjene lijeka. Lijek se metabolizira u jetrima, a metabolit karbamazepin – 10, 11 – epoksid ima znatan antikonvulzivni učinak. Karbamazepin znatno inducira jetrene mikrosomalne enzime. Ukupan tjelesni klirens karbamazepina je nizak. Iznosi oko 1L/kg/dan. Poluvijek eliminacije na početku liječenja iznosi

oko 36 sati, a zatim se smanjuje na 8 – 12 sati nakon produljenog liječenja. Upravo zbog toga potrebna je stalna prilagodba doze tijekom prvih nekoliko tjedana primjene. Karbamazepin također utječe i na klirens drugih lijekova. *Klinička primjena*: Karbamazepin je dugo bio lijek prvog izbora u liječenju parcijalnih napadaja i generaliziranih kloničko-toničkih napadaja. Danas ga sve više zamijenjuju noviji antiepileptici. *Terapijske doze i koncentracije*: Karbamazepin je dostupan u obliku oralnih formulacija i rektalnih supozitorija. Terapijske doze kreću se u rasponu između 15 – 25 mg/kg/dan, a pripravci s produljenim otpuštanjem omogućuju primjenu dvaput na dan u većine bolesnika. *Interakcije s drugim lijekovima*: Karbamazepin je induktor enzima CYP3A4 pa uzrokuje smanjenje koncentracija onih lijekova koji se metaboliziraju putem tog enzima. Makrolidni antibiotici, izonijazid, kloramfenikol, blokatori kalcijskih kanala, cimetidin i propoksifen inhibiraju CYP3A4 zbog čega posljedično dolazi do porasta koncentracije karbamazepina, a fenobarbital, fenitoin, primidon, felbamat, sok od grejpa i gospina trava induciraju CYP3A4 i smanjuju koncentraciju karbamazepina. *Nuspojave i toksičnost*: Neželjeni štetni učinci ovisni su o dozi. Pri većim dozama najčešće se javljaju dvoslike i ataksija, a najteži neželjeni slučajevi povezani su s pojavom idiosinkratskih promjena krvnih stanica, uključujući aplastičnu anemiju i agranulocitozu. Najčešća idiosinkratska reakcija je pojava eritematoznog kožnog osipa (Katzung et al., 2011; Ochoa, 2016.). *Teratogeni učinak*: Mehanizam mutagenog i teratogenog djelovanja karbamazepina temelji se na inhibiciji enzima epoksid hidrolaze. Posljedica toga je akumulacija aktivnog metabolita karbamazepin – 10,11 – epoksida koji je izrazito toksičan za stanicu. Oštećenje je izrazitije prilikom istodobne primjene s drugim antikonvulzivima. Najčešće se javljaju poremećaji u rastu i razvoju, dislokacija kuka, kongenitalne srčane greške i spina bifida (Đelmiš i sur., 2002.). U meta-analizi koja je uključivala 4411 žene koje su tijekom trudnoće uzimale CBZ, omjer šansi (OR) za razvoj MCM iznosio je 4.6% (95% CI: 3.48-5.75). Kada se CBZ uspoređivao s drugim antiepilepticima prve linije, teratogeni potencijal CBZ bio je znatno niži. Također se gledala i povezanost CBZ s određenim MCM i dvije studije su pokazale da je pri upotrebi CBZ povećan rizik za razvoj rascjepa usnice i nepca (Meador et al., 2009.).

3.1.2. Okskarbazepin

Okskarbazepin (OXC) je antiepileptik sličan karbamazepinu. Razvijen je s ciljem da zadrži prednosti karbamazepina, ali da se izbjegne auto-indukcija i interakcija s drugim lijekovima. Okskarbazepin je manje potentan od karbamazepina, ali mu je sigurnosni profil povoljniji. *Mehanizam djelovanja*: Blokira natrijeve kanale i inhibira visokofrekventna neuronalna

izbijanja. *Framakokinetika*: Okskarbazepin se gotovo u potpunosti apsorbira nakon oralne primjene. Brzo se metabolizira u 10-hidroksi-okskarbazepin, aktivni spoj koji je odgovoran za farmakološki učinak okskarbazepina. Volumen distribucije iznosi 0.3-0.8 L/kg, a vezanje za proteine plazme 38%. Metabolizam okskarbazepina se odvija u jetri. Ne dolazi do stvaranja epoksida, što uzrokuje bolju podnošljivost okskarbazepina. Okskarbazepin se izlučuje bubrezima. Vršne koncentracije dosežu se unutar četiri sata, a poluvijek eliminacije iznosi 8-12 sati. *Kliničke primjena*: Okskarbazepin je odobren kao monoterapija ili dodatna terapija za liječenje parcijalnih napadaja i sekundarno generaliziranih napadaja. *Terapijske doze i koncentracije*: Početna doza okskarbazepina u odraslih iznosi 600 mg/dan, a maksimalna dnevna doza je 2400 mg/dan. Uobičajeno doziranje je dva puta dnevno. *Interakcije s drugim lijekovima*: Okskarbazepin inducira neke jetrene mikrosomalne enzime što dovodi do interakcije s drugim lijekovima. Stupa u interakciju s oralnim kontraceptivima i smanjuje njihov učinak. Ne ubrzava metabolizam varfarina, verapamila, cimetidina, eritromicina i dekstropropoksifena. *Nuspojave i toksičnost*: Najčešće nuspojave okskarbazepina su somnolencija, glavobolja, vrtoglavica, osip, gastrointestinalne setnje, alopecija i hiponatremija. Hiponatremija je nešto češća nego uz karbamazepin, ali je blaga i može se korigirati ograničenjem tekućine (Katzung et al., 2011; Ochoa, 2016.). *Teratogeni učinak*: Iako nema dovoljno podataka o mogućoj teratogenosti okskarbazepina, opisana je pojava fetalnih malformacija (spina bifida, rascjep nepca, srčane greške), najčešće u sklopu politerapije (Đelmiš i sur., 2002.).

3.1.3. Fenitoin

Fenitoin (PHT) je najstariji nesedativni antiepileptik, prije poznat i pod nazivom difenilhidantoin. *Mehanizam djelovanja*: Glavni mehanizam djelovanja fenitoina u terapijskim koncentracijama je blokada voltažnih natrijskih kanala i inhibicija brzih ponavljajućih akcijskih potencijala. Osim toga, blokira i kalcijske voltažne kanale što dovodi do inhibicije sekrecijskih procesa induciranih kalcijem. Fenitoin smanjuje i otpuštanje glutamata te pojačava otpuštanje GABA. *Farmakokinetika*: Apsorpcija fenitoina ovisi o načinu primjene. U pripravcima za oralnu primjenu, fenitoin se najčešće nalazi u obliku soli – fenitoin natrija. Nakon oralne primjene, gotovo se u potpunosti apsorbira u tankom crijevu, a bioraspoloživost iznosi oko 95%. Fenitoin ima i svoju topljiviju varijantu, fosfenitoin, koji je pogodniji za parenteralnu primjenu. Vrijeme postizanje vršnih koncentracija u plazmi je varijabilno i kreće se između 3-12 sati. Fenitoin se u znatnoj mjeri veže za proteine plazme – oko 90%. Volumen distribucije

iznosi 0.5-0.8 L/kg. Metabolizam fenitoina odvija se u jetrima, a metaboliti koji nastaju nemaju antiepileptički učinak. Fenitoin se izlučuje bubrezima, a eliminacija ovisi o dozi. Pri niskim koncentracijama, eliminacija se odvija kinetikom prvog reda. Međutim, porastom doze fenitoina unutar terapijskih koncentracija, može doći do zasićenja kapaciteta metaboliziranja fenitoina pa se poluvijek eliminacije produljuje i dolazi do razvoja toksičnosti. Poluvijek eliminacije iznosi od 12 do 36 sati. *Klinička primjena*: Fenitoin se koristi u terapiji parcijalnih napadaja i generaliziranih toničko – kloničkih napadaja. Također se može koristiti kod Lennox-Gastaut sindroma i epileptičkog statusa. *Terapijske doze i koncentracije*: Terapijske koncentracije lijeka kreću se između 10 i 20 μg/mL u većine pacijenata. Uobičajene početne dnevne doze u odraslih iznose 300 mg/dan, a u slučaju potrebe za višim dozama, dozu je potrebno povećavati za 25-30 mg kako bi se spriječila pojava štetnih učinaka. *Interakcije s drugim lijekovima*: Opsežno vezanje za proteine plazme i metabolizam putem jetrenih enzima glavni su uzrok interakcije fenitoina s drugim lijekovima. Lijekovi koji se vežu za proteine plazme mogu istisnuti fenitoin s veznih mjesta, a isto tako fenitoin može istisnuti i druge lijekove. U bubrežnih bolesnika, vezanje fenitoina za proteine plazme je smanjeno. Hipoalbuminemija dovodi do smanjenja ukupne koncentracije lijeka u plazmi, ali ne i koncentracije slobodnog lijeka. Fenitoin može utjecati na rezultate funkcionalnih testova štitnjače jer ima određeni afinitet vezanja za tiroksin-vežući globulin (TBG). Karbamazepin i fenobarbital imaju varijabilan i nepredvidiv učinak na fenitoin. Valproat povećava koncentraciju fenitoina, istiskujući ga s veznih mjesta na proteinima plazme i inhibirajući njegov metabolizam. Izonijazid, cimetidin, kloramfenikol i sulfonamidi također povećavaju koncentraciju fenitoina. Amiodaron i vigabatrin smanjuju koncentraciju fenitoina. Fenitoin povećava koncentraciju karbamazepina, etosukcimida, felbamata, primidona, tiagabina i fenobarbitala, a djeluje inhibicijski na metabolizam varfarina i kortikosteroida. *Nuspojave i toksičnost*: Nuspojave fenitoina ovisne su o dozi, a najčešće se javljaju dvoslike i ataksija. Ostale nuspojave su: nistagmus, sedacija, hiperplazija gingive, hirzutizam, blaga neuropatija, osteomalacija zbog poremećaja metabolizma vitamina D, megaloblastična anemija zbog niske razine folata te idiosinkratske reakcije poput kožnog osipa, povišene tjelesne temperature i limfadenopatije (Katzung et al., 2011; Ochoa, 2016.). *Teratogeni učinak*: Nakon intrauterine izloženosti fenitoinu, može doći do razvoja fetalnog hidatoinskog sindroma. Taj sindrom karakteriziraju određena fenotipska obilježja koja ne moraju uvijek u potpunosti biti izražena. Najkarakterističnijim obilježjima se smatraju hipoplazija i osifikacija distalnih falangi. Druga fenotipska obilježja koja se mogu javiti su: velika prednja fontanela s grebenom metopičke suture, epikantus, hipertelorizam, spljošten nos širokog i udubljenog korijena, široke

prominentne usnice te intrauterini smanjeni rast i mentalna retardacija (Đelmiš i sur., 2002.; Hill et al., 2010.). Hanson i suradnici zabilježili su prevalenciju fetalnog hidatoinskog sindroma od 11%, uz dodatnih 30% djece koja su *in utero* bila izložena fenitoinu, a razvila su samo neka dizmorfična obilježja (Hanson et al., 1976. navedeno u Hill i sur. 2010.).

3.1.4. Lamotrigin

Lamotrigin (LTG) po svojoj kemijskoj strukturi nije srodan niti jednom drugom antiepileptiku. Razvijen je kao antifolatno sredstvo jer se smatralo da antifolatni učinak nekih antiepileptika pridonosi njihovoj djelotvornosti. *Mehanizam djelovanja*: Lamotrigin inhibira natrijske kanala vežući se za njih u inaktivnom stanju i tako suprimira dugotrajna brza izbijanja neurona. Inhibira i otpuštanje glutamata, sprječavajući depolarizaciju na presinaptičkoj glutaminergičkoj membrani. Također inhibira i kalcijske voltažne kanale. *Farmakokinetika*: Nakon oralne primjene, lamotrigin se gotovo u potpunosti apsorbira, dosežući vršne koncentracije u plazmi kroz 1-3 sata. Volumen distribucije iznosi 1-1.4 L/kg, a vezanje za proteine plazme oko 55%. Lamotrigin se metabolizira u jetri primarno glukuronidacijom, a izlučuje se bubrezima. Poluvijek eliminacije iznosi oko 24 sata, međutim skraćuje se uz istodobnu primjenu lijekova koji induciraju jetrene mikrosomalne enzime na 13-15 sati. *Klinička primjena*: Lamotrigin se u većini slučajeva koristi kao dodatna terapija za liječenje parcijalnih napadaja, sekundarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja i primarno generaliziranih napadaja: apsansa i primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja. Indiciran je i u liječenj bipolarnog poremečaja. *Terapijske doze i koncentracije*: Tipične doze lamotrigina u odraslih kreću se između 100 i 300 mg/dan. *Interakcije s drugim lijekovima*: Valproat udvostručuje poluvijek eliminacije lamotrigina, a fenitoin i karbamazepin inhibicijom jetrenih enzima mogu dovesti do posljedičnog povećanja koncentracije lamotrigina u krvi. *Nuspojave i toksičnost*: Kožni osip smatra se tipičnom neželjenom pojavom. Ostale nuspojave su: glavobolja, omaglica, dvoslike i gastrointestinalne smetnje (Katzung et al., 2011.). *Teratogeni učinak*: „ Na temelju raspoloživih podataka iz kliničke prakse, incidencija kongenitalnih malformacija nakon uzimanja lamotrigina tijekom prvog trimestra je 5.3%. Međutim, u svim navedenim slučajevima radilo se o kombiniranoj antiepileptičkoj terapiji“ (Đelmiš i sur., 2002.). Iako su dokazi o teratogenosti lamotrigina i dalje nesigurni, smatra se da lamotrigin ima manji teratogeni potencijal nego VPA i PHT (Hill et al., 2010.). Holms i suradnici navode da je izloženost lamotriginu povezana s većom prevalencijom rascjepa usnice, rascjepa nepca te rascjepa usnice i nepca (7.3 od 1000 i u monoterapiji i u politerapiji) (Holmes et al., 2008.).

3.1.5. Zonisamid

Zonisamid (ZNS) je derivat sulfonamida te se kao takav također razlikuje od drugih antiepileptika. *Mehanizam djelovanja*: Glavni mehanizam djelovanja zonisamida je blokada voltažnih natrijskih kanala. Također djeluje i na voltažne kalcijske kanale. *Farmakokinetika*: Bioraspoloživost zonisamida nakon oralne primjene je vrlo visoka jer se lijek u potpunosti apsorbira iz probavnog sustava. Vršne koncentracije u plazmi dostiže nakon 2-4 sata. Vezanje za proteine u plazmi je neznatno, ali postoji visok afinitet vezanja na eritrocite. Lijek se većim dijelom metabolizira u jetri glukuronidacijom, a izlučuje se putem bubrega. Poluvijek eliminacije iznosi 60 sati, odnosno 1-3 dana. Zonisamid ne inducira jetrene mikrosomalne enzime. *Klinička primjena*: Zonisamid je djelotvoran protiv parcijalnih napadaja, a koristan je i u terapiji miokloničkih napadaja. *Terapijske doze i koncentracije*: Dnevne doze za odrasle su u rasponu od 100 do 600 mg/dan. *Interakcije s drugim lijekovima*: Zonisamid nema interakcija s drugim antikonvulzivima. Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital i valproat skraćuju poluvijek eliminacije zonisamida te tako smanjuju njegovu koncentraciju u krvi. *Nuspojave i toksičnost*: Najčešći neželjeni učinci zonisamida su omamljenost, poremećaj kognitivnih funkcija i kožni osip (Katzung et al., 2011; Ochoa, 2016.). *Teratogeni učinak*: Prema raspoloživim podacima koji su prikupljeni u 26 registriranih trudnoća u kojima se koristio zonisamid u sklopu politerapije, u 7.7% slučajeva došlo je do razvoja malformacija. Zabilježena je pojava anencefalije i atrijskog septalnog defekta. Na temelju do sada prikupljenih podataka, ne može se reći je li teratogeni potencijal zonisamida veći nego kod primjene drugih antiepileptika, ali se postojanje mogućeg rizika ne smije zanemariti (Kondo et al., 1996.).

3.1.6. Lakozamid

Lakozamid (LCM) je po svojoj strukturi sličan aminokiselinama. Odobren je 2008. godine u SAD-u i Europi za liječenje parcijalnih napadaja. Odličan farmakokinetički profil i dobra podnošljivost čine ovaj lijek lakim za korištenje u sklopu politerapije. *Mehanizam djelovanja*: Glavni mehanizam djelovanja lakozamida je pojačavanje spore inaktivacije voltažnih natrijskih kanala. *Farmakokinetika*: Nakon oralne primjene lakozamid se brzo i potpuno apsorbira, a biorspoloživost je gotovo 100%. Vršne koncentracije postižu se 1-4 sata nakon primjene. Vezanje za proteine plazme je minimalno. Lakozamid nije niti induktor niti inhibitor citokrom P450 izoenzima te nema značajnih interakcija s drugim lijekovima. Poluvijek eliminacije iznosi

13 sati. *Klinička primjena*: Lakozamid se koristi kao pomoćna terapija za parcijalne napadaje u odraslih i djece starije od 16 godina. *Terapijske doze i koncentracije*: Početne dnevne doze iznose 50 mg/dan uz tjedno povećanje doze od 100 mg. Doziranje je dvaput na dan. *Interakcije s drugim lijekovima*: Značajne interakcije s drugim lijekovima nisu zabilježene. *Nuspojave i toksičnost*: Među neželjene štetne učinke ubrajamo glavobolju, omaglicu, mučninu i dvoslike (Katzung et al., 2011.; Ochoa, 2016.). *Teratogeni učinak*: Lakozamid u predkliničkim istraživanjima na štakorima i zečevima nije pokazao nikakav teratogeni učinak. Međutim, primijećena je razvojna toksičnost pri maternalnoj toksičnoj dozi (Beyreuther et al., 2007.). Podaci o teratogenim učincima na čovjeka još nisu poznati.

3.2. Antiepileptici koji djeluju kao agonisti GABA receptora

Agonisti GABA receptora se vežu na specifična mjesta na GABA receptoru i oponašaju učinak GABA.

3.2.1. Fenobarbital

Fenobarbital (PB) se smatra najčešće korištenim antiepileptikom u 20. stoljeću. Dugo se smatrao jednim od najsigurnijih antiepileptika, ali zbog svojih sedativnih učinaka danas se sve manje primijenjuje. *Mehanizam djelovanja*: Fenobarbital u terapijskim koncentracijama pojačava GABA posredovanu inhibiciju produljujući vrijeme trajanja faze otvaranja kloridnog kanala u sklopu $GABA_A$ receptora. Smanjuje i glutamatom posredovane ekscitacije vezujući se za AMPA tip receptora za glutamat. U visokim koncentracijama suprimira visokofrekventna ponavljana izbijanja neurona u kulturi djelujući na Na^+ kanale te također blokira i određene Ca^{2+} kanale. *Farmakokinetika*: Fenobarbital se nakon oralne primjene brzo apsorbira i bioraspoloživost iznosi 80-100%. Vršne koncentracije u plazmi dostiže nakon 1-3 sata, a smanjen motilitet želuca i crijeva produljuje vrijeme postizanja vršnih koncentracija. Vezanje fenobarbitala za proteine plazme iznosi 40-60%. Volumen distribucije se kreće između 0.42-0.75 L/kg. Fenobarbital se većim dijelom metabolizira u jetrima i snažan je induktor jetrenih mikrosomalnih enzima. Poluvijek eliminacije je razmjerno dug i iznos između 4-5 dana. Fenobarbital i njegovi metaboliti izlučuju se bubrezima. Pri alkalnim vrijednostima pH, fenobarbital se ponaša kao slaba kiselina pa se alkalinizacijom mokraće može povećati brzina njegove eliminacije. *Klinička primjena*: Fenobarbital se koristi za liječenje generaliziranih toničko – kloničkih konvulzija i parcijalnih napadaja. *Terapijske doze i koncentracije*: Početna dnevna doza fenobarbitala iznosi 30-60 mg/dan, a može se titrirati do 240 mg/dan. Terapijske

koncentracije se u većine bolesnika nalaze u rasponu između 10 i 40 μg/ mL. *Interakcije s drugim lijekovima*: Fenobarbital povećava metabolizam estrogena, steroida, varfarina, karbamazepina, valproata, diazepama i klonazepama. Lijekovi koji induciraju jetrene enzime smanjuju metabolizam fenobarbitala, a fenitoin, valproat i felbamat ga inhibiraju. *Nuspojave i toksičnost*: Nuspojave koje se mogu javiti pri primjeni fenobarbitala su bihevioralne i kognitivne promjene, sedacija, depresija, smanjenje koncentracije, iritabilnost, ataksija i smanjen libido. Dugotrajna upotreba fenobarbitala može biti povezana s osteomalacijom, pojavom Dupytrenove kontrakture, manjkom folata, megaloblastičnom anemijom i idiosinkratskom reakcijom u obliku kožnog osipa. Fenobarbital prolazi placentarnu barijeru za vrijeme trudnoće i može se detektirati u majčinu mlijeku što može dovesti do depresijskih učinaka na dojenče (Katzung et al., 2011; Ochoa, 2016.). *Teratogeni učinak*: Primjena fenobarbitala u trudnoći može biti povezana s razvojem srčanih grešaka, rascjepa nepca i blažih poremećaja razvoja glave i udova. Također može dovesti i do poremećaja sinteze faktora zgrušavanja te posljedičnog krvarenja tijekom prva 24 sata nakon poroda. U literaturi su opisani i slučajevi poremećaja sinteze i metabolizma folne kiseline te razvoj ovisnosti i pojava apstinencijske krize u novorođenčadi (Đelmiš i sur., 2002.). Holmes i suradnici zapilježili su povećan rizik za razvoj MCM prilikom primjene fenobarbitala kao monoterapije (Holmes et al., 2004.). Također je zabilježeno da fenobarbital ima veći omjer šansi (OR) za razvoj MCM od karbamazepina, a manji od fenitoina i valproata (Meador et al., 2008.).

3.2.2. Primidon

Primidon ili 2 – dezoksifenobarbital je antiepileptik koji se u organizmu metabolizira u fenobarbital i feniletilmalonamid (PEMA). *Mehanizam djelovanja*: Točan mehanizam djelovanja primidona je nejasan, sličniji je djelovanju fenitoina, nego fenobarbitala. *Farmakokinetika*: Nakon oralne primjene, primidon se praktički u potpunosti apsorbira. Vršne koncentracije u plazmi postižu se nakon otprilike 3 sata. Distribucija primidona je dobra, a prividni volumen distribucije je 0.6 L/kg. Vezanje za proteine plazme iznosi oko 25%, a većina lijeka se u cirkulaciji nalazi u slobodnom obliku. Primidon se metabolizira u jetrima te, kao i njegovi metaboliti, podliježe konjugaciji i zatim izlučivanju. Klirens primidona je veći u odnosu na druge antiepileptike i iznosi 2 L/kg/dan. Poluvijek eliminacije je 6 – 8 sati. *Klinička primjena*: Primidon je djelotvoran u terapiji generaliziranih toničko – kloničkih i parcijalnih napadaja. Fenobarbital se u plazmi pojavljuje dosta kasno, ali u većine bolesnika u kojih su upotrebljene terapijske doze primidona i on doseže terapijske koncentracije. *Terapijske doze i*

koncentracije: Primidon je najdjelotvorniji pri plazmatskim koncentracijama 8 – 12 μg/mL, a za postizanje tih koncentracija potrebne su doze od 10 do 20 mg/kg/dan. Vrlo je važno da se liječenje primidonom započne malim dozama te da se one postupno povećavaju tijekom narednih dana i tjedana. Cilj tog postupnog povećanja doze je smanjenje nuspojava kao što su jaka sedacija i probavne smetnje. Sedativni učinak nastaje ranije u tijeku liječenja i može biti jako izražen ako je početna doza previsoka. Pri prilagodbi doze treba znati da primidon ravnotežne koncentracije postiže za 30 – 40 sati, a aktivnim metabolitima treba više vremena. *Interakcije s drugim lijekovima*: Lijekovi koji induciraju jetrene mikrosomalne enzime povećavaju metabolizam primidona. *Nuspojave i toksičnost*: Najčešći neželjeni učinci su jaka sedacija, vrtoglavica i mučnina (Katzung et al., 2011.). *Teratogeni učinak*: Što se tiče mutagenog i teratogenog potencijala, primidon ima iste značajke kao i fenobarbital (Đelmiš i sur., 2002.).

3.2.3. Antiepileptici iz skupine benzodiazepina

U terapiji epilepsije značajnu ulogu ima šest benzodiazepina: diazepam, lorazepam, klonazepam, nitrazepam, klorazepat dikalij i klobazam. Benzodiazepini se vežu za benzodiazepinsko mjestu na $GABA_A$ receptoru koji djeluje kao kanal za kloridne ione i na taj način pospješuju proces njegova otvaranja. Također potenciraju GABAergičnu inhibiciju na svim razinama središnjeg živčanog sustava alosterički povećavajući učinke GABA. Diazepam i lorazepam se koriste u zaustavljanju epileptičkog statusa i rijetko se rabe u dugotrajnom liječenju epilepsije. Klorazepat dikalij se primijenjuje kao dodatna terapija kompleksnih parcijalnih napada u odraslih, a nitrazepam se koristi u terapiji infantilnih spazama i miokloničkim napadajima. Klonazepam je lijek izbora u terapiji miokloničkih napadaja, a učinkovit je i u terapiji generaliziranih napadaja i epileptičkog statusa. Klobazam se koristi u liječenju parcijalnih napadaja (Katzung et al., 2011.). Studija iz 2004. godine zabilježila je pojavu facijalnih dizmorfizama, zaostajanja u rastu i tetralogije Fallot u jednog djeteta koje je bilo izloženo klonazepamu, međutim, uzorak nije bio dovoljno velik da bi se moglo zaključiti postoji li povećan rizik za nastanak kongenitalnih malformacija uz primjenu klonazepama (Lin et al., 2004.).

3.3. Antiepileptici koji inhibiraju ponovnu pohranu GABA

Inhibitori ponovne pohrane GABA, inhibiraju transportere koji prenose GABA iz sinaptičke pukotine natrag u neurone i glija stanice, gdje se odvija metabolizam GABA.

3.3.1. Tiagabin

Tiagabin (TGB) pripada novijoj skupini antiepileptika. Derivat je nipekotične kiseline. *Mehanizam djelovanja*: Tiagabin inhibira ponovnu pohranu GABA djelujući na GABA transporter-1 (GAT-1) što dovodi do povećane ekstracelularne koncentracije GABA u prednjem mozgu i hipokampusu. *Farmakokinetika*: Bioraspoloživost tiagabina nakon oralne primjene je dobra i iznosi 90-100%. Hrana smanjuje koncentraciju lijeka u plazmi, ali ukupna bioraspoloživost ostaje ista. Tiagabin se znatno veže za proteine plazme (96%). Volumen distribucije iznosi 1 L/kg. Lijek se metabolizira u jetri oksidacijom putem CYP3A izoenzima, a oštećenje jetrene funkcije uzrokuje blago smanjenje klirensa lijeka. Tiagabin sam ne inducira niti inhibira jetrene enzime. Metaboliti se primarno izlučuju fecesom. Poluvijek eliminacije kreće se u rasponu od 5 do 8 sati, a istodobna primjena tvari koje induciraju jetrene enzime dovodi do skraćenja poluvijeka eliminacije. *Klinička primjena*: Tiagabin se koristi kao dodatna terapija kod parcijalnih napadaja. *Terapijske doze i koncentracije*: Dnevne doze kreću se u rasponu od 16 do 56 mg/dan. *Interakcije s drugim lijekovima*: Tiagabin uzrokuje malo smanjenje koncentracije valproata. Nema značajnog učinka na koncentraciju progesterona, estradiola, folikul-stimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH) u plazmi. *Nuspojave i toksičnost*: Nuspojave su ovisne o dozi i blage. Najčešće se javljaju omaglica, tremor, anksioznost, smetnje koncentracije i depresija. Rjeđe se javljaju konfuzija, pospanost i ataksija te od idiosinkratskih reakcija kožni osipi. Tiagabin treba primjenjivati s oprezom u bolsenika koji u anamnezi imaju zabilježenu pojavu epileptičkog statusa. Kontraindiciran je u bolesnika s teškim zatajenjem jetre, trudnoći i dojenju (Katzung et al., 2011; Ochoa, 2016.). *Teratogeni učinak*: Kliničkih podataka je za sada nema dovoljno da bi mogli govoriti o potencijalnoj teratogenosti lijeka, a pretklinička ispitivanja nisu pokazala značajniji teratogeni učinak (Đelmiš i sur., 2002.).

3.4. Antiepileptici koji inhibiraju GABA transaminazu

GABA transaminaza (GABA-T) je enzim koji sudjeluje u metabolizmu GABA. Antiepileptici koji inhibiraju GABA-T dovode do povećanja ekstracelularne koncentracije GABA.

3.4.1. Vigabatrin

Vigabatrin (VGB) je antiepileptik strukturno sličan GABA. *Mehanizam djelovanja*: Vigabatrin se ireverzibilno veže na aktivno mjesto GABA-aminotransferaze (GABA-T) i inhibira ga. Također, inhibira i vezikularni GABA transporter. Uzrokuje i dugotrajno povišenje ekstracelularne koncentracije GABA u mozgu. *Farmakokinetika*: Lijek se brzo spsorbira nakon oralne primjene, a bioraspoloživost iznosi 100%. Vršne koncentracije u plazmi postiže nakon 2 sata. Volumen distribucije iznosi 0.8 L/kg. Vigabatrin ne inducira jetrene enzime. Izlučuje se urinom. Poluvijek eliminacije iznosi 6-8 sati, ali učinak lijeka traje dulje i ne korelira s poluvijekom eliminacije. *Klinička primjena*: Vigabatrin se primjenjuje u liječenju parcijalnih napadaja i Westova sindroma. Nije učinkovit protiv primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja i može dovesti do pogoršanja miokloničkih napadaja i apsansa. *Terapijske doze i koncentracije*: Lijek se najčešće primjenjuje dvaput dnevno u dozi od 500 mg kod odraslih, a za punu učinkovitost potrebno je ukupno 2-3 g/dan. *Interakcije s drugim lijekovima*: Vigabatrin može smanjiti plazmatsku koncentraciju fenitoina za 25%. *Nuspojave i toksičnost*: Najčešća nuspojava pri primjeni vigabatrina je omaglica. Druge nuspojave koje se javljaju su sedacija, porast tjelesne težine, agitacija, konfuzija i psihoza, a dugotrajno liječenje vigabatrinom povezano je s pojavom ispada vidnog polja. Psihijatrijske bolesti smatraju se relativnom kontraindikacijom za primjenu vigabatrina (Katzung et al., 2011; Ochoa, 2016.). *Teratogeni učinak*: Trenutno postoji jako malo podataka o teratogenom potencijalu vigabatrina. Prema podacima Europske agencije za evaluaciju medicinskih proizvoda, zabilježeno je 14.5% kongenitalnih malformacija u 192 trudnoće tijekom kojih se primijenjivao vigabatrin, od kojih su 64.3% bile MCM. Međutim, žene koje su bile uključene u ovo istraživanje primale su vigabatrin u sklopu politerapije (Hill i sur., 2010.).

3.5. Antiepileptici s potencijalnim GABA mehanizmom djelovanja

Dekarboksilaza glutamičke kiseline (GAD) je enzim koji pretvara glutamat u GABA. Antiepileptici ove skupine, učinkom na GAD, potiču sintezu GABA.

3.5.1. Gabapentin i pregabalin

Gabapentin (GP) i pregabalin su analozi GABA. Gabapentin ima i antikonvulzivni i analgetski učinak pa je odobren i kao antikonvulziv i kao analgetik. *Mehanizam djelovanja*: Gabapentin i pregabalin ne djeluju izravno na GABA receptore već djeluju modulacijski na sinaptičko i izvansinaptičko otpuštanje GABA. Glavnim mehanizmom njihovog antikonvulzivnog djelovanja smatra se učinak na voltažne kalcijske kanale. *Farmakokinetika*: Apsorpcija gabapentina nakon oralne primjene je varijabilna, a biorspoloživost je manja od 60%. Lijek se ne veže za proteine plazme, ne metabolizira se i ne inducira jetrene enzime. Izlučuje se nepromijenjen bubrezima. Poluvijek eliminacije iznosi 5-8 sati. Pregabalin se apsorbira bolje od gabapentina, ali hrana smanjuje njegovu apsorpciju. Bioraspoloživost nakon oralne primjene iznosi 90% i ovisna je o dozi i prisutnosti hrane. Pregabalin se također ne metabolizira, ne veže za proteine plazme i izlučuje nepromijenjen bubrezima. Poluvijek eliminacije iznosi 4.5-7 sati. *Kliničke primjena*: Gabapentin je indiciran kao dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja i generaliziranih toničko-kloničkih napadaja, a koristi se još i u liječenju neuropatske boli. Pregabalin se koristi kao dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje i u terapiji neuropatske boli. *Terapijske doze i koncentracije*: Zbog kratkog poluvijeka eliminacije, oba lijeka moraju se primjenjivati u višekratnim dnevnim dozama. Doze gabapentina tipično se titriraju u tjednim intervalima do maksimalne doze od 3600 do 4800 mg/dan. Dnevne doze pregabalina kreću se u rasponu od 150 do 600 mg/dan. *Interakcije s drugim lijekovima*: Gabapentin i pregabalin imaju zanemarive interakcije s drugim lijekovima. *Nuspojave i toksičnost*: Najčešće nuspojave pri primjeni oba lijeka su omaglica, pospanost, ataksija, glavobolja i tremor (Katzung et al., 2011.; Ochoa, 2016.). *Teratogeni učinak*: Većina istraživanja vezanih uz primjenu gabapentina u trudnoći i pojavu MCM je ograničena i neuvjerljiva. Spominju se jednostrana renalna ageneza i hipospadija, ali u sklopu politerapije (Hill et al., 2010.). Teratogeni učinak pregabalina dokazan je samo na miševima. Pregabalin može imati potencijalan teratogeni učinak i pri niskom dozama, ali s manjim intenzitetom nego ostali antiepileptici, stoga se preporuča oprez pri primjeni u trudnoći (Etemad et al., 2013.).

3.5.2. Valproatna kiselina/ natrijev valproat

Valproatna kiselina (VPA)/natrijev valproat je jedan od najčešće korištenih antiepileptika. Antikonvulzivni učinak otkriven je posve slučajno prilikom ispitivanja antikonvulzivnog učinka drugih antiepileptika gdje je valproatna kiselina korištena kao otapalo. Valproatna

kiselina je po svom sastavu najsličnija endogenim masnim kiselinama. *Mehanizam djelovanja*: Još uvijek nije u potpunosti jasan. Valproatna kiselina pri visokim koncentracijama inhibira GABA-transaminazu te stimuliranjem dekarboksilaze glutamične kiseline (GAD) pojačava sintezu GABA-e. Također blokira voltažne natrijske kanale i ekscitacijske informacije putem NMDA receptora. Valproatna kiselina inhibira i deacetilaciju histona što može dovesti do promjena u transkripciji gena. *Farmakokinetika*: Valproatna kiselina se dobro apsorbira nakon oralne primjene, ali hrana može usporiti apsorpciju. Apsolutna bioraspoloživost iznosi 80%. Vršne koncentracije postižu se 2 sata nakon primjene. Valproat se u velikoj mjeri (90%) veže za proteine plazme, a kako se u plazmi u većini slučajeva nalazi u ioniziranom obliku i vezan za proteine u plazmi, uglavnom se zadržava u ekstracelularnom prostoru i volumen distribucije iznosi 0,15 L/kg. Klirens valproata je nizak i ovisan je o dozi. Poluvijek eliminacije je varijabilan, 9 do 18 sati. *Klinička primjena*: Valproatna kiselina/natrijev valproat je jako potentan antiepileptik i djelotvoran je protiv raznih tipova napadaja, osobito u primarno generaliziranim napadajima, apsansu i određenim tipovima miokloničkih napadaja. Također se može rabiti u liječenju bipolarnog poremećaja i profilaksi migrene. *Terapijske doze i koncentracije*: Uobičajeno doziranje valproatne kiseline je dva puta dnevno, a terapijske doze kreću se od 25 do 60 mg/kg/dan ili više. Terapijske koncentracije su u rasponu od 50 do 100 μg/mL. *Interakcije s drugim lijekovima*: Valproatna kiselina stupa u interakciju s mnogim drugim antiepilepticima. Inhibira metabolizam fenobarbitala, fenitoina i karbamazepina što dovodi do porasta njihovih koncentracija u plazmi. Također istiskuje fenitoin s veznih mjesta na proteinima plazme. Valproatna kiselina jako snizuje i klirens lamotrigina. Lijekovi koji induciraju mikrosomalne enzime smanjuju koncentraciju valproata, a felbamat i klobazam je povećavaju. *Nuspojave i toksičnost*: neželjeni učinci ovisni su o dozi i najčešće se javljaju u obliku gastrointestinalnih tegoba kao što su mučnina i povraćanje. Pri istodobnoj primjeni s fenobarbitalom može doći do izrazite sedacije. Pri visokim dozama može se javiti fini tremor. Ostali rijetki neženjeni učinci su porast tjelesne težine, pojačani apetit i gubitak kose. Od idiosinkratskih pojava najčešće su hepatotoksičnost i trombocitopenija (Katzung et al., 2011; Ochoa, 2016.). *Teratogeni učinak*: Podaci o potencijalnom teratogenom učinku pojavljuju se još 1980. godine, a opisuju pojavu defekata neuralne cijevi, odnosno spine bifide te razvoj kraniofacijalnih, kardiovaskularnih, digitalnih i urogenitalnih malformacija. Prevalencija razvoja spine bifide u djece čije su majke bile izložene valproatu tijekom prvih osam tjedana trudnoće iznosi 1-2.5%, dok je u slučaju ostalih antiepileptika 0.35%. Teratogeno djelovanje valproata temelji se na poremećaju metabolizma folata. „ Majke djece s defektom neuralne cijevi imaju sniženu razinu folata u eritrocitima u usporedbi s majkama djece bez navedene

malformacije. U eksperimentalnim uvjetima primjena folne kiseline se pokazala zaštitnom odnosno statistički značajno je smanjila incidenciju javljanja defekta neuralne cijevi“(Đelmiš i sur., 2002.).

3.6. Antiepileptici koji blokiraju glutamatni receptor

Glutamat je glavni ekscitacijski neurotransmiter. Veže se na glutamatni receptor omogućavajući ulazak natrija i kalcija u stanicu, a izlazak kalija iz stanice, što dovodi do ekscitacije. Antiepileptici koji blokiraju glutamatni receptor vežu se na određena vezna mjesta na receptoru te djeluju kao antagonisti glutamata, sprječavajući ekscitaciju.

3.6.1. Felbamat

Felbamat (FBM) je jako potentan antiepileptik, djelotvoran u terapiji mnogih tipova napadaja. Zbog pojave aplastične anemije i teškog hepatitisa, danas ima jako usku terapijsku primjenu. *Mehanizam djelovanja*: Felbamat inhibira NMDA receptore i voltažne kalcijske kanale. Djeluje i modulacijski na provodljivost voltažnih natrijskih kanala. *Farmakokinetika*: Apsorpcija felbamata nakon oralne primjene je dobra. Lijek se brzo raspoređuje u tkiva, a vršne koncentracije u plazmi postižu se nakon 1-4 sata. Vezanje za proteine plazme iznosi 20-25%. Felbamat se maetabolizira u jetri hidroksilacijom i konjugacijom, a najveći dio lijeka izlučuje se nepromijenjen bubrezima. Poluvijek eliminacije iznosi oko 20 sati. *Klinička primjena*: Danas se felbamat upotrebljava samo u pacijenata s teškom parcijalnom epilepsijom i Lennox-Gastaut-ovim sindromom koji ne reagira na terapiju. *Terapijske doze i koncentracije*: Uobičajene dnevne doze u odraslih iznose 2-4 g/dan. *Interakcije s drugim lijekovima*: Felbamat povisuje plazmatske koncentracije fenitoina i valproata i smanjuje koncentracije karbamazepina. Fenitoin i karbamazepin skraćuju poluvijek eliminacije felbamata. *Nuspojave i toksičnost*: Najčešće nuspojave su nesanica, gubitak tjelesne težine, smanjenje apetita, mučnina, umor, omaglica, ataksija i letargija. Životno ugrožavajućim nuspojavama smatraju se hepatotoksičnost i aplastična anemija (Katzung et al., 2011; Ochoa, 2016.). *Teratogeni učinak*: Felbamat se zbog hepatotoksičnosti i štetnog djelovanja na hematopoetski sustav rijetko prepisuje, stoga o potencijalnom teratogenom učinku lijeka u trudnoći postoji vrlo malo podataka (Đelmiš i sur., 2002.).

3.6.2. Topiramat

Topiramat (TPM) je supstituirani monosaharid koji je u početku razvijan kao lijek za liječenje dijabetesa. *Mehanizam djelovanja*: Topiramat djeluje na nekoliko načina: inhibira voltažne natrijske kanale, potencira inhibicijske učinke GABA, inhibira AMPA tip glutamtnog receptora i slabi je inhibitor karboanhidraze. *Farmakokinetika*: Nakon oralne primjene brzo se apsorbira, a bioraspoloživost iznosi oko 80%. Vršne koncentracije u plazmi postiže oko 2 sata nakon primjene. Volumen distribucije iznosi 0.6-1.0 L/kg. Topiramat se za proteine plazme veže minimalno-15%. Većina lijeka se izlučuje u nepromijenjenom obliku urinom i nema aktivnih metabolita, a poluvijek eliminacije je 20-30 sati. Kod zatajenja bubrežne funkcije može doći do porasta plazmatskih koncentracija topiramata. *Klinička primjena*: Topiramat se koristi u terapiji parcijalnih napadaja sa ili bez sekundarne generalizacije, generaliziranih toničko-kloničkih napadaja i Lennox-Gastautovog sindroma. Odobren je i za liječenje migrene. *Terapijske doze i koncentracije*: Liječenje topiramatom treba započeti niskim dozama kako bi se izbjegli štetni učinci te postupno povećavati dozu, a uobičajene dnevne doze kreću se u rasponu od 200 do 600 mg/dan. *Interakcije s drugim lijekovima*: Topiramat uglavnom nema učinka na ostale lijekove primijenjene u sklopu politerapije, ali može smanjiti djelotvornost oralnih kontraceptiva. Karbamazepin i fenitoin snizuju koncentraciju topiramata. *Nuspojave i toksičnost*: Neželjeni štetni učinci ovisni su o dozi, a uključuju: pospanost, omaglicu, umor, parestezije, smanjenje kognitivne funkcije, anksioznost i konfuziju. Rijetke nuspojave su akutna kratkovidnost i glaukom pa ako nastupe, treba odmah prekinuti liječenje (Katzung et al., 2011; Ochoa, 2016.). *Teratogeni učinak*: Najšešće malformacije pri primjeni topiramata su rascjep usnice (2.2%) i hipospadija (5.1%). Hunt i suradnici su zabilježili da je u 70 slučajeva gdje je topiramat korišten kao monoterapija omjer šansi za razvoj MCM iznosio 4.8% (95% CI: 1.7–13.3), a u sklopu politerapije se taj omjer gotovo utrostručio na 11.2% (Hunt et al., 2008.). Holmes i suradnici su dobili statistički značajan porast MCM u 197 trudnoća kompliciranih topiramatom. OR je iznosio 4.1% (95% CI: 1.9–7.6%), a relativni rizik (RR) 2.5 (Holmes et al., 2008.). Topiramat je teratogen u životinja, a opisani su i slučajevi hipospadije u muške novorođenčadi izložene topiramatu in utero. Međutim, nije bilo moguće jasno ustanoviti uzročno-posljedičnu povezanost“(Katzung et al., 2011.).

3.7. Antiepileptici s drugim mehanizmom djelovanja

3.7.1. Etosukcimid

Etosukcimid spada u skupinu starijih antiepileptika. *Mehanizam djelovanja*: Djeluje na kalcijske voltažne kanale T-tipa inhibirajući utok kalcija u talamičke neurone. *Farmakokinetika*: Nakon oralne primjene, dolazi do potpune asporpcije lijeka. Vršne koncentracije u plazmi postižu se kroz 3 do 7 sati. Etosukcimid se metabolizira u potpunosti i svi metaboliti su inaktivni. Ne veže se za proteine plazme. Poluvijek eliminacije iznosi oko 40 sati. *Klinička primjena*: Etosukcimid se koristi u terapiji apsans napadaja. *Terapijske doze i koncentracije*: Lijek se najčešće primjenjuje dvaput na dan u dozama od 750 do 1500 mg/dan. *Interakcije s drugim lijekovima*: Valproat smanjuje klirens etosukcimida što dovodi do viših plazmatskih koncentracija lijeka. *Nuspojave i toksičnost*: Neželjeni učinci ovisni su o dozi, a najčešće se javljaju gastrointestinalne smetnje. Ostale nuspojave su prolazna letargija, umor, omaglica, glavobolja, štucanje i euforija (Katzung et al., 2011; Ochoa, 2016,). *Teratogeni učinak*: Prema prikupljenim podacima od 1985. do 1992. godine, u 18 trudnica koje su tijekom prvog tromjesečja bile izložene etosukcimidu, nije zabilježena pojava niti jedne značajnije kongenitalne malformacije. U literaturi postoje podaci o pojavi rascjepa nepca, ali su spomenuti slučajevi vezani uz primjenu politerapije (Đelmiš i sur., 2002.).

3.7.2. Levetiracetam

Levetiracetam (LEV) je lijek koji pripada novijoj skupini antiepileptika. *Mehanizam djelovanja*: Glavni mehanizam djelovanja levetiracetama je selektivno vezanje za sinaptički vezikularni protein SV_2A. Funkcija tog proteina je nejasna, ali smatra se da ima važnu ulogu u dostupnosti neurotransmiterskih vezikula ovisnih o kalciju te otpuštanju njihova sadržaja (glutamat i GABA). *Farmakokinetika*: Levetiracetam se nakon oralne primjene apsorbira brzo i gotovo u potpunosti. Hrana ne utječe na apsorpciju. Vršne koncentracije u plazmi postižu se oko 1.3 sata nakon oralne primjene, a volumen distribucije iznosi 0.5-0.7 L/kg. Levetiracetam se gotovo ne veže za proteine plazme. Manjim dijelom se metabolizira u jetrima, a većim dijelom se izlučuje nepromijenjen bubrezima. Nema aktivnih metabolita. Poluvijek eliminacije je 6-8 sati. *Klinička primjena*: Levetiracetam se koristi kao dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja u odraslih te djece s primarnim generaliziranim toničko-kloničkim napadajima i miokloničkim napadajima u juvenilnoj miokloničkoj epilepsiji. *Terapijske doze i*

koncentracije: Početne dnevne doze u odraslih iznose 500 ili 1000 mg/dan, a doza se može postupno povećavati do 3000 mg/dan. Uobičajena primjena je dvaput dnevno. *Interakcije s drugim lijekovima*: Levetiracetam nema zančajnih interakcija s drugim lijekovima. *Nuspojave i toksičnost*: Najčešće nuspojave prilikom primjene levetiracetama su pospanost, astenija, ataksija i omaglica. Pojava agitacije i anksioznosti te idiosinkratske reakcije su rijetkost (Katzung et al., 2011; Ochoa, 2016.). *Teratogeni učinak*: Podaci iz *UK epilepsy and pregnancy registry* objavljeni 2006. godine nisu zabilježili pojavu MCM među 39 pacijentica koje su koristile LEV kao monoterapiju (Hill et al., 2010.). Holmes i suradnici su prema podacima iz *North American AED epilepsy registry,* među 197 pacijentica koje su koristile LEV kao monoterapiju, zabilježili da omjer šansi (OR) za razvoj MCM iznosi 2.03%. (Holmes et al., 2008.)

4. Epilepsija, reproduktivna dob i trudnoća

Epilepsija je, nakon migrene, drugo najčešće neurološko stanje s kojim se liječnici susreću u trudnica. U prilog tome govori činjenica da približno 0.3 do 0.5 % svih poroda čine majke koje boluju od epilepsije. Ono što je svakako najbitnije je planiranje trudnoće te dobra kontrola napadaja tijekom trudnoće, a kasnije i poroda (Đelmiš i sur., 2002; Patel & Pennell, 2015.).

4.1. Utjecaj hormona na epilepsiju

Menstrualni ciklus utječe na frekvenciju epileptičkih napadaja bilo kojeg epileptičkog fenotipa u skoro polovice žena koje boluju od epilepsije. Napadaji su najučestaliji u perimenstrualnom razdoblju i u folikularnoj fazi. Razlog tome je djelovanje spolnih hormona: estrogena i progesterona. Estrogen djeluje ekscitacijski, odnosno proepileptogeno te povećava epileptički prag podražljivosti. Progesteron djeluje inhibicijski pa za razliku od estrogena, smanjuje epileptički prag podražljivosti. Kao poseban oblik epilepsije postoji i katamenijalna epilepsija koja se javlja zbog izravne povezanosti razine spolnih hormona i neuronalne ekscitabilnosti. Anovulatorni ciklusi koji se u često javljaju u žena s epilepsijom temporalnog režnja jedan su od razloga smanjene fertilnosti u žena koje boluju od epilepsije. Antiepileptici također utječu na reproduktivnu disfunkciju (Đelmiš i sur., 2002.).

4.2. Planiranje trudnoće

Kao što je već spomenuto u uvodu, planiranje trudnoće u žena koje boluju od epilepsije jedna je od ključnih stavki u očuvanju zdravlja buduće majke i djeteta te povoljnom tijeku trudnoće i poroda. Pojam planiranja trudnoće u ovom se slučaju prvenstveno odnosi na metode kontracepcije, odnosno upotrebu oralnih kontraceptiva i usko je povezan s terapijom epilepsije. Većina žena koje boluju od epilepsije mogu ostati trudne, stoga mogućnost za trudnoću treba uzeti u obzir kod svake žene reproduktivne dobi. Prilikom odabira oralnog kontraceptiva treba uzeti u obzir koji se antiepileptik primjenjuje u terapiji. Antiepileptici koji induciraju jetrene mikrosomalne enzime (EIAED) ulaze u interakciju s oralnim kontraceptivima ubrzavajući njihov metabolizam pa je potrebno prilagoditi dozu oralnog kontraceptiva.

Fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin, felbamat i topiramat ubrzavaju metabolizam etinilestradiola i progestagena pa žene koje uzimaju jedan od tih antiepileptika, a žele uzimati i oralne kontraceptive, trebaju uzimati preparate koji sadrže minimalno 50 mcg etinilestradiola. Valproatna kiselina/natrijev valproat, vigabatrin, lamotrigin, gabapentin, tiagabin, levetiracetam, zonisamid, etosukcimid i benzodiazepini ne pokazuju interakcije s kombiniranim pripravcima oralnih kontraceptiva, progesteronskim pripravcima, injekcijama medroksiprogesterona i implantatima levonorgestrela, stoga ne zahtjevaju prilagodbu doze (Crawford, 2002.).

4.3. Utjecaj trudnoće na epilepsiju

Klinički uzorak i učestalost napadaja tijekom trudnoće u većine žena ostaje ista. Međutim, u oko 30% žena broj napadaja može se povećati. Smanjenje doze antiepileptika, deprivacija sna, hiperemeza i fiziološki pad koncentracije albumina u plazmi mogu utjecati na promjenu farmakokinetike antiepileptika te dovesti do povećanja učestalosti napadaja. Na to povećanje još dodatno utječu porast tjelesne težine, porast volumena plazme i porast volumena vode u tijelu jer se smanjuje razina aktivnog antiepileptika u krvi. Promijena farmakokinetike antiepileptika najčešće je uzrokovana padom koncentracije proteina u plazmi jer se većina antiepileptika veže za proteine plazme. Pad koncentracije proteina dovodi do pojave većeg postotka nevezanog dijela lijeka, odnosno nekorisnog dijela lijeka te se smanjuje njegov terapijski učinak. Koncentracija antiepileptika počinje padati od 10. tjedna trudnoće, a najniža koncentracija bilježi se neposredno prije poroda. Brzina pada koncentracije ovisi o vrsti antiepileptika: koncentracija valproatne kiseline pada postupno tijekom cijele trudnoće,

koncentracija fenitoina i fenobarbitala pada najbrže u prvih 16. tjedana, a karbamazepina u posljednja tri mjeseca trudnoće (Đelmiš i sur., 2002.).

Riječe se, tijekom trudnoće, simptomatski epileptički napadaji mogu javiti i u zdravih žena. Takvi napadaji uglavnom su generaliziranog tipa. U trudnica koje već imaju poznatu epilepsiju, može doći do pojave epileptičkog statusa kojeg je potrebno razlikovati od hipoglikemijskih konvulzija ili psihogenog statusa (Đelmiš i sur., 2002.).

5. Primjena antiepileptika u trudnoći

Jedno od najbitnijih pitanja za žene reproduktivne dobi koje boluju od epilepsije je svakako pitanje primjene antiepileptika tijekom trudnoće. Učestalost napadaja se tijekom trudnoće smanjuje ili ostaje ista, međutim u 15-30 % žena dolazi do povećanja učestalosti napadaja, najčešće tijekom prvog i trećeg trimestra. To povećanje učestalosti nije povezano s vrstom napadaja, trajanjem epilepsije niti javljanjem napadaja tijekom prethodnih trudnoća. Kao mogući uzroci spominju se nedostatak sna, hormonske promjene i snižene koncentracije antiepileptika u krvi tijekom trudnoće. Praćenje koncentracije antiepileptika u krvi i prilagodba doze kako bi se održale terapijske koncentracije antiepileptika predstavljaju jednu od ključnih stavki o kojima treba voditi računa tijekom trudnoće. Napadaji, posebno oni toničko - kloničkog tipa, mogu povećati rizik od ozljeda mozga i drugih organa, kongenitalnih malformacija i psihomotornog zastoja u rastu djeteta. Epileptički status predstavlja rizik i za majku i za dijete, stoga poseban naglasak treba staviti na važnost održavanja kontrole napadaja, posebno složenih parcijalnih i toničko – kloničkih napadaja, uz nastavak uzimanja antiepileptičke terapije. Cilj terapije je postići što bolju kontrolu napadaja uz što manju efektivnu dozu lijeka. Prednost treba dati monoterapiji kad god je to moguće. Također, prestanak uzimanja ili promjena terapije tijekom trudnoće nije preporučljiva. Svrha postizanja ravnoteže između kontrole napadaja i doze lijeka je smanjenje fetalne izloženosti antiepilepticima radi njihovog teratogenog učinka (Đelmiš i sur., 2002.; Patel & Pennell, 2015.). Najpoznatija klasifikacija (kategorija rizika A, B, C, D, X) lijekova u trudnoći koja je temeljena na kontroliranim studijama je ona Američke uprave za hranu i lijekove (FDA) (Tablica 7). Prema toj klasifikaciji fenitoin, valproat, karbamazepin i fenobarbital imaju FDA kategoriju rizika D, a noviji antiepileptici kategoriju rizika C (Tablica 8).

Tablica 7. Čimbenici rizika pri uzimanju lijeka u trudnoći s obzirom na klasifikaciju Američke uprave za hranu i lijekove (FDA) (podaci prema Francetić i Vitezić, 2014.)

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

Tablica 8. Antiepileptici i kategorija rizika prema Američkoj upravi za hranu i lijekove (FDA (2016.) U.S. Food and Drug Administration. Raspoloživo na: http://www.fda.gov/ [pristupljeno 15.06.2016.])

AED	**Kategorija rizika**
Karbamazepin	D
Okskarbazepin	C
Fenitoin	D
Lamotrigin	C
Zonisamid	C
Lakozamid	C
Fenobarbital	D
Primidon	D
Klonazepam	D
Klobazam	D
Diazepam	D
Tiagabin	C
Vigabatrin	C
Gabapentin	C
Pregabalin	C
Valproat	D
Felbamat	C
Topiramat	C
Etosukcimid	C
Levetiracetam	C

5.1. Teratogeni učinci antiepileptika

Teratogeni učinci antiepileptika najčešće se očituju kao kongenitalne malformacije. Učestalost kongenitalnih malformacija u općoj populaciji iznosi 2-3%, dok je u žena koje boluju od epilepsije taj rizik udvostručen (4-6%). Rizik je veći ako se primijenjuju visoke doze antiepileptika i ako se radi o politerapiji. Najveći rizk za razvoj malformacija djeteta je tijekom organogeneze, između 21. i 56. dana od gestacije. Taj rizik je multifaktorski i na njega utječu: politerapija, socioekonomski i nasljedni čimbenici, manjak folata, ozljede fetusa zbog maternalne abdominalne traume ili hipoksičko-isemijske ozljede zbog smanjene placentarne perfuzije ili maternalne hipoksije. Što se tiče antiepileptika, danas je jedino sigurno dokazana veza između pojave defekta neuralne cijevi i primjene valporatne kiseline, ali isključivo u dozi većoj od 1000 mg dnevno. Međutim, najteratogenijim antiepileptikom smatra se fenitoin, iako nema nedvojbenog dokaza. Fenitoin uzrokuje fetalni hidatoinski sindrom kojeg karakteriziraju mikrocefalija (35-40%), velika prednja fontanela s izraženom metopičkom suturom, spljošten nos sa širokim i udubljenim korijenom i distalna digitalna hipoplazija. Ovaj sindrom, osim fenitoina, još mogu uzrokovati barbiturati, karbamazepin i primidon. Od novijih antiepileptika, gabapentin se ističe po većoj incidenciji hidrouretera i hidronefroze. Pri primjeni ostalih antiepileptika potrebno je izbjegavati određene kombnacije (na primjer fenobarbitala i fenitoina ili valproata i hidantoina). Mogući mehanizmi teratogeneze su redukcija folata ili produkcija slobodnih oksidansa tijekom metabolizma antiepileptika. Malformacije koje nastaju mogu biti minor ili major tipa, odnosno male i velike kongenitalne malformacije. Najčešće male malformacije su rascjepi usnice i nepca, koji se danas vrlo uspješno kirurški liječe, te zaostajanje u rastu i kraniofacijalni dizmorfizmi. Velike malformacije (MCM) su vezane uz strukturne promjene i zahtjevaju kirurško liječenje. Najčešće se javljaju defekti neuralne cijevi i srčani defekti (Đelmiš i sur., 2002.).

Tablica 9. Trudnički registri – velike kongenitalne malformacije (MCM) i monoterapija antiepilepticima (AED); (prema Patel & Pennell, 2015.)

AED	**NAAPR** n = 4899 Hernandez-Diaz i sur. (2012.) MCM 3 mjeseca nakon rođenja % (95% CI) (n)	**UK Epilepsy and Pregnancy Register** n = 3607 Morrow i sur. (2006.) MCM 6 tjedana nakon rođenja % (95% CI) (n)	**EURAP** n = 4540 Tomson i sur. (2011.) MCM 12 mjeseci nakon rođenja % (95% CI) (n); doza
Lamotrigin	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
Levetiracetam	2.4% (1.2-4.3) (11)	0% (0.0-14.9) (0)	-
Karbamazepin	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) 400-1000 mg/dan 8.7% (5.24-13.39) (18) >1000 mg/dan
Fenitoin	2.9% (1.5-5.0) (12)	3.7% (1.3-10.2) (3)	-
Valproatna kiselina	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) 700-1500 mg/dan 24.2% (16.19-33.89) (24) >1500 mg/dan
Topiramat	4.2% (2.4-6.8) (15)	7.1% (2.0-22.6) (2)	-
Okskarbazepin	2.2% (0.6-5.5) (4)	-	-
Gabapentin	0.7% (0.02-3.8) (1)	3.2% (0.6-16.2) (1)	-
Zonisamid	0% (0.0-3.3) (0)	-	-
Klonazepam	3.1% (0.4-10.8) (2)	-	-
Fenobarbital	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
Neizloženi	1.1% (0.37-2.6) (5)	3.5% (1.8-6.8) (8)	-

(CI – interval pouzdanosti; NAAPR – North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry; EURAP – International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy)

5.2. Neteratogeni učinci antiepileptika

Neteratogeni učinak antiepileptika na novorođenče najčešće se očituje kao hemoragijska dijateza ili kao sindrom ustezanja (Đelmiš i sur., 2002.).

5.2.1. Rana hemoragijska bolest novorođenčeta

Hemoragijska dijateza (sklonost krvarenju) u novorođenčeta javlja se nakon intrauterine izloženosti hidantionu, barbituratima i/ili primidonu. Krvarenje se javlja vrlo brzo nakon poroda, u pravilu najkasnije unutar 24 sata. Najčešće se javljaju krvarenja po koži, zatim gastrointestinalna krvarenja i krvarenja u jetru, a intrakranijska krvarenja se pojavljuju u 20% slučajeva. Smrtnost iznosi oko 40%. U krvi iz pupkovine novorođenčeta mogu se naći niske vrijednosti vitamina K, a u koagulogramu se nalazi produljeno protrombinsko vrijeme i snižene razine faktora ovisnih o vitaminu K: faktor II, VII, IX i X. Također se može naći i snižen broj trombocita. Pri primjeni lijekova kod kojih postoji rizik za razvoj hemoragijske dijateze, treba provoditi oralnu nadoknadu vitamina K majci i izbjegavati salicilate. Doza vitamina K koja se primijenjuje je 10 mg na dan tijekom dva mjeseca prije očekivanog poroda, a zatim 20 mg na dan posljednji mjesec. Novorođenčetu neposredno nakon poroda treba dati vitamin K intramuskularno ili sporo intravenski, učiniti koagulogram i ako je potrebno primijeniti svježe smrznutu plazmu (Đelmiš i sur., 2002.).

5.2.2. Sindrom ustezanja

Sindrom ustezanja najčešće se opisuje prilikom primjene diazepama i fenobarbitala. Kod diazepama, sindrom ustezanja se javlja dva do šest sati nakon poroda pojavom karakterističnog tremora. Mogu se javiti iritabilnost i generalizirana hipotonija muskulature. Znakovi ustezanja uspješno se gube pri primjeni fenobarbitala. Kod sindroma ustezanja uzrokovanog primjenom fenobarbitala, znakovi ustezanja se pojavljuju puno kasnije, najranije nakon sedam dana pa do mjesec dana i više nakon rođenja. Kliničkom slikom dominiraju tremor, hiperaktivnost, hiperrefleksija, te poremećaj spavanja i sisanja (Đelmiš i sur., 2002.).

5.3. Prevencija fetalnih malformacija uzrokovanih primjenom antiepileptika

Kako bi se spriječile eventualne fetalne malformacije ili kako bi se dovoljno rano otkrile ako je do njih i došlo, potrebno je redovito praćenje bolesnice od strane neurologa-epileptologa i ginekologa te obavezna dijagnostička obrada koja uključuje: praćenje koncentracije lijeka u

krvi (EMIT), alfafetoproteina (AFP), karcinoembrionalni antigen (CEA) i acetilkolinesteraza (AchE). Ako je u terapiju uključena valproatna kiselina potrebno je u 16. tjednu gestacije napraviti amniocentezu, kariogram i double, odnosno triple test. Od osobite je važnosti prevencija malformacija preparatima folne kiseline i vitamina K (Đelmiš i sur., 2002.).

5.3.1. Folna kiselina

Folat je u vodi topljivi koenzim koji se nalazi u hrani, a folna kiselina je njegov sintetički oblik. Folat, odnosno folna kiselina sudjeluju u procesu nastanka crvenih krvnih stanica i potrebni su za normalan razvoj središnjeg živčanog sustava. Manjak folata u organizmu dovodi do poremećaja u razvoju neuralne cijevi te češćih spontanih pobačaja. Pokazalo se da suplementacija folatima (0,36-4,0 mg) smanjuje rizik za razvoj defekata neuralne cijevi za 60-86% u općoj populaciji (Yerby, 2003.). Međutim, ova povezanost nije još jasno definirana u žena koje boluju od epilepsije. Jedna studija je pokazala da kod žena koje su uzimale folnu kiselinu prekoncepcijski (5 mg/dan) nije došlo do razvoja velikih kongenitalnih malformacija, dok je u onih koje nisu uzimale folnu kiselinu pojavnost fetalnih anomalija iznosila 23% (Betts i Fox, 1999.). Neuralna cijev se zatvara u 26. tjednu gestacije, stoga je terapiju folatima potrebno započeti prije toga, najbolje prije začeća i nastaviti tijekom trudnoće. Antiepileptici koji induciraju mikrosomalne enzime smanjuju koncentraciju folata u serumu pa žene koje uzimaju lijek iz te skupine imaju veći rizik za razvoj defekata neuralne cijevi. Niska koncentracija folata u serumu smatra se nezavisnim faktorom rizika za razvoj velikih kongenitalnih malformacija u žena s epilepsijom (Kaaja et al., 2003.). Većina autora preporuča ženama koje boluju od epilepsije uzimanje folne kiseline kako bi se spriječio nastanak defekata neuralne cijevi. Odgovarajuća doza folne kiseline određuje se prema vrsti antiepileptika koji bolesnica koristi i prema drugim lijekovima ako ih uzima. Iako doziranje folne kiseline nije još jasno definirano, trenutne preporuke su da svaka seksualno aktivna žena reproduktivne dobi koja planira začeti treba uzimati folnu kiselinu u minimalnoj dozi od 0,4 mg na dan prije začeća te tjekom cijele trudnoće (Harden et al. 2009.). Mnogi stručnjaci preporučuju da se folna kiselina uzima u dozi od 1-5 mg/dan. Međutim, nema dovoljno čvrstih dokaza da primjena folne kiseline ublažava rizik za razvoj kongenitalnih malformacija tijekom intrauterine izloženosti antiepilepticima (Hill et al., 2010.).

5.3.2. Vitamin K

Antiepileptici koji induciraju mikrosomalne enzime (EIAED) u djeteta mogu uzrokovati i manjak vitamina K u fetusa što posljedično može dovesti do hemoragijskog oboljenja novorođenčeta, koagulopatija, neonatalnih intraparenhimnih i intracerebralnih krvarenja u prva 24 sata ili prvih sedam dana po porodu. Preventivno se, stoga, svim ženama koje uzimaju antiepileptike koji induciraju jetrene enzime daje vitamin K antenatalno kako bi se izbjeglo moguće krvarenje u novorođenčeta. Prospektivna studija iz 2002. godine pratila je 662 trudnoće u žena koje boluju od epilepsije i uzimaju EIAED te 1324 trudnoće u zdravih žena. Niti jedna trudnica nije primala vitamin K i nije pronađena nikakva razlika između ove dvije skupine. Krvarenje se javilo u 0.7% novorođenčadi u skupini majki koje boluju od epilepsije i uzimaju EIAED, a u kontrolnoj skupini krvarenje se javilo u 0. 4% novorođenčadi (Kaaja et al., 2009.) Dokazi za antenatalnu primjenu vitamina K još su uvijek nedovoljni da bi se poduprijela ili odbacila teza o njegovoj primjeni (Harden et al., 2009.) Novorođenče majke koje boluje od epilepsije, a koja uzima antiepileptik koji inducira mikrosomalne enzime, također po rođenju treba dobti vitamin K (Đelmiš i sur., 2002.) .

6. Opstetrički rizici u žena koje boluju od epilepsije

Veliko, prospektivno kohortno istraživanje iz 2015. godine pokazalo je da žene koje boluju od epilepsije imaju veći rizik za razvoj opstetričkih komplikacija, nego žene koje ne boluju od epilepsije. Žene koje boluju od epilepsije imale su povećan rizik od smrti tijekom poroda (OR 11.46, 95% CI 8.64-15.19), carskog reza (OR 1.40, 95% CI 1.38-1.42), preeklampsije (OR 1.59, 95% CI 1.54-1.63), napadaja tijekom preeklampsije (OR 5.18, 95% CI 4.65-5.77), induciranog poroda (OR 1.14, 95% CI 1.12-1.16), teškog postpartalnog krvarenja (OR 1.76, 95% CI 1.61-1.93), preuranjenog poroda (OR 1.54, 95% CI 1.50-1.57), prijevremenog puknuća plodovih ovoja (OR 1.07, 95% CI 1.03-1.11), korioamnionitisa (OR 1.17, 95% CI 1.11-1.23) i duže hospitalizacije (duže od 6 dana), nego žene koje ne boluju od epilepsije (MacDonald et al., 2015.).

Jedno populacijsko istraživanje u Norveškoj, uspoređivalo je žene koje boluju od epilepsije i žene koje ne boluju od epilepsije i pokazalo da žene koje boluju od epilepsije imaju veću učestalost blage preeklampsije (OR 1.3, 95% CI 1.1-1.5) i poroda prije 34. tjedna gestacije (OR 1.2, 95% CI 1.0-1.5). Također je u obzir uzet i učinak antiepileptika na porod. Žene koje su uzimale antiepileptike imale su povećan rizik za razvoj blage preeklampsije (OR 1.8, 95% CI

1.3-2.4), gestacijske hipertenzije (OR 1.5, 95% CI 1.0-2.2), vaginalnog krvarenja na kraju trudnoće (OR 1.9, 95% CI 1.1-3.2) i poroda prije 34. tjedna gestacije (OR 1.5, 95% CI 1.1-2.0). Međutim, i dalje ostaje nejasno jesu li epilepsija i antiepileptici uzrokovali navedene komplikacije (Borthen et al. 2009.).

Postoje i istraživanja koja govore da ne postoji značajna razlika u incidenciji za razvoj preeklampsije, preuranjenog poroda, carskog reza, perinatalne smrtnosti i niske porođajne težine tijekom trudnoće i poroda u žena koje boluju od epilepsije i u zdravih žena. (Viinikainen et al. 2006.)

Bez obzira što još uvijek nema dovoljno dokaza o povezanosti opstetričkih komplikacija tijekom poroda s epilepsijom i korištenjem amtiepileptika, smatra se da žene koje boluju od epilepsije trebaju biti upoznate s mogućim opstetričkim komplikacijama i pažljivo monitorirane tijekom poroda. (Patel & Pennell, 2015.)

7. Perinatalni ishod u novorođenčadi žena koje boluju od epilepsije

Nedonoščad koja su intrauterino bila izložena djelovanju antiepileptika imaju veći rizik za razvoj perinatalnih komplikacija kao što su mala porođajna težina, zaostajanje u intrauterinom razvoju, nizak Apgar skor, mikrocefalija, respiratorne komplikacije i češći primitak na odjel neonatologije (Patel & Pennell, 2015.; Pennell et al., 2012.; Kilic et al., 2014.; Artama et al., 2013.). Najveći rizik intrauterinog zaostajanja u razvoju zabilježen je prilikom primjene valproata (14.5%) i karbamazepina (12.9%). Mikrocefalija se češće javila u dojenčadi koja su intrauterino bila izložena karbamazepinu (24%) i valproatu (18%), a nizak Apgar (<7 u prvoj minuti) u onih izloženih fenitoinu i valproatu (Rauchenzauner et al., 2013.) Rizik za preuranjen porod imala su djeca izložena karbamazepinu, klonazepamu, okskarbazepinu i lamotriginu. Djeca izložena klonazepamu, karbamazepinu, valproatu i lamotriginu imala su povećan rizik za malu porođajnu težinu, a ona izložena klonazepamu, karbamazepinu, okskarbazepinu, valproatu i topiramatu za zaostajanje u intrauterinom razvoju (Kilic et al., 2014.)

8. Dojenje i antiepileptici

Prednosti dojenja, i za majku i za dijete, svakako nadilaze rizike upotrebe antiepileptika te u ovom trenutku nema poznatih apsolutnih kontraindikacija za dojenje pri primjeni bilo kojeg standardnog antiepileptika. Također, koncentracija antiepileptika u majčinu mlijeku je nekoliko

puta niža od one koncentracije u serumu. Danas je poznato da se fenitoin, primidon, karbamazepin, valproat i etosukcimid smatraju lijekovima prikladnim za primjenu u bolesnica s epilepsijom koje doje. Trombocitopenija vezana uz valproat i methemoglobinemija vezana uz fenitoin samo su pojedinačna izvješća i te nuspojave nisu dokazane u velikim prospektivnim studijama. Klonazepam u novorođenčadi i dojenčadi koja ima usporenu eliminaciju može izazvati depresiju središnjeg živčanog sustava s recidivirajućim apnejama te ih je potrebno nadzirati i po mogućnosti kontrolirati serumske koncentracije klonazepama (Đelmiš i sur., 2002.). Liposolubilniji antiepileptici i oni koji se minimalno vežu za proteine plazme, brže se raspodijeljuju u majčino mlijeko. Lamotrigin, gabapentin, levetiracetam i topiramat prodiru u majčino mlijeko u koncentracijama koje su dovoljno visoke za ostvarivanje potencijalnog kliničkog učinka u novorođenčeta. Valproat, fenobarbital, fenitoin i karbamazepin su antiepileptici koji se u velikom postotku vežu za proteine plazme i slabo prodiru u majčino mlijeko (Harden et al., 2009.).

9. Zaključak

Primjena antiepileptika tijekom trudnoće povezana je s nizom neželjenih učinaka. Među njima se najviše ističu teratogeni učinci kao što su pojava strukturnih i razvojnih anomalija živčanog i kardiovaskularnog sustava te rascjepi usnice i/ili nepca. Terapija epilepsije tijekom trudnoće predstavlja veliki izazov za svakog liječnika. Epilepsija se tijekom trudnoće mora tretirati lijekovima. Cilj terapije je da se što manjom dozom lijeka postigne što bolja kontrola napadaja kako bi se smanjio rizik za razvoj kongenitalnih malformacija te očuvalo zdravlje majke i djeteta. Fiziološke promjene do kojih dolazi tijekom trudnoće mogu uzrokovati promjene u farmakokinetici antiepileptika. Zbog toga je nužno redovito praćenje koncentracije antiepileptika u krvi te prilagodba doze lijeka u slučaju potrebe. Nužno je informirati ženu koja boluje od epilepsije o potencijalnim kongenitalnim malformacijama do kojih može doći zbog primjene antiepileptika, o opstetričkim rizicima i perinatalnim komplikacijama te dojenju. Naglasak treba staviti na multidisciplinarni pristup i redovito praćenje trudnoće u žene koja boluje od epilepsije, uz podršku neurologa, ginekologa-opsteričara i psihologa. Bez obzira na neželjene učinke koji se mogu javiti zbog primjene antiepileptika tijekom trudnoće, većina žena koje boluju od epilepsije, rodit će zdravo dijete i trudnoća neće znatno utjecati na njihovu bolest.

10. Zahvale

Zahvaljujem se svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Alenki Boban Blagaić, na stručnom vodstvu i svim udijeljenim savjetima, strpljenju te vremenu koje mi je posvetila tijekom pripreme i pisanja ovog diplomskog rada.

Također se zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima, koji su mi kroz studij pružili bezuvjetnu podršku i razumijevanje.

11. Literatura

Artama, M., Gissler, M., Malm, H., & Ritvanen, A. (2013). Effects of Maternal Epilepsy and Antiepileptic Drug Use during Pregnancy on Perinatal Health in Offspring: Nationwide, Retrospective Cohort Study in Finland. *Drug Saf Drug Safety, 36*(5), 359-369. doi:10.1007/s40264-013-0052-8

Betts, T., & Fox, C. (1999). Proactive pre-conception counselling for women with epilepsy—is it effective? *Seizure, 8*(6), 322-327. doi:10.1053/seiz.1999.0325

Beyreuther, B. K., Freitag, J., Heers, C., Krebsfänger, N., Scharfenecker, U. and Stöhr, T. (2007), Lacosamide: A Review of Preclinical Properties. CNS Drug Reviews, 13: 21–42. doi: 10.1111/j.1527-3458.2007.00001.x

Borthen, I., Eide, M., Veiby, G., Daltveit, A., & Gilhus, N. (2009). Complications during pregnancy in women with epilepsy: Population-based cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 116*(13), 1736-1742. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02354.x

Brinar, V. i suradnici (2009). Paroksizmalni poremećaji svijesti. U: Brinar V., Hajnšek S., Lušić I., Bašić S., *Neurologija za medicinare*. Zagreb. Medicinska naklada.

Crawford, P. (2002). Interactions Between Antiepileptic Drugs and Hormonal Contraception. *CNS Drugs, 16*(4), 263-272. doi:10.2165/00023210-200216040-00005

Đelmiš, J. (2002). Epilepsija i trudnoća. U: Đelmiš J., Šoštarko M., Ivanišević M., *Neurološke bolesti u trudnoći*. Zagreb. Vlastita naklada.

Đelmiš, J. (2002). Novorođenče majke s epilepsijom. U: Đelmiš J., Šoštarko M., Ivanišević M., *Neurološke bolesti u trudnoći*. Zagreb. Vlastita naklada.

Đelmiš, J. (2002). Primjena antiepileptika u trudnoći i njihov teratogeni potencijal. U: Đelmiš J., Šoštarko M., Ivanišević M., *Neurološke bolesti u trudnoći*. Zagreb. Vlastita naklada.

Epilepsy: A Family Physician's Perspective. (n.d.). Raspoloživo na: http://www.pjms.com.pk/issues/julsep06/article/review3.html[pristupljeno 08.06.2016.]
Etemad L, Mohammad A, Mohammadpour AH, Vahdati Mashhadi N, Moallem SA. Teratogenic Effects of Pregabalin in Mice . *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2013;16(10):1065-1070.

FDA (2016.) U.S. Food and Drug Administration. Raspoloživo na: http://www.fda.gov/default.htm [pristupljeno 15.06.2016.]

Francetić, I. i Vitezić, D. (2014). *Klinička farmakologija*. Drugo promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb. Medicinska naklada.

Hanson, J. W., & Smith, D. W. (1975). The fetal hydantoin syndrome. *The Journal of Pediatrics, 87*(2), 285-290. doi:10.1016/s0022-3476(75)80604-4

Harden, C. L., Meador, K. J., Pennell, P. B., Hauser, W. A., Gronseth, G. S., French, J. A., Guen, C. L. (2009). Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes. *Epilepsia, 50*(5), 1237-1246. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02129.x

Harden, C. L., Pennell, P. B., Koppel, B. S., Hovinga, C. A., Gidal, B., Meador, K. J., Guen, C. L. (2009). Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding. *Epilepsia, 50*(5), 1247-1255. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02130.x

Hill, D. S., Wlodarczyk, B. J., Palacios, A. M., & Finnell, R. H. (2010). Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Review of Neurotherapeutics, 10*(6), 943-959. doi:10.1586/ern.10.57

Holmes, L. B., Baldwin, E. J., Smith, C. R., Habecker, E., Glassman, L., Wong, S. L., & Wyszynski, D. F. (2008). Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology, 70*(Issue 22, Part 2), 2152-2158. doi:10.1212/01.wnl.0000304343.45104.d6

Holmes, L. B., Smith, C. R., Hernandez-Diaz, S. Pregnancy registries; larger sample essential. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2008; 82:307

Kaaja, E., Kaaja, R., & Hiilesmaa, V. (2003). Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology, 60*(4), 575-579. doi:10.1212/01.wnl.0000044157.28073.dc

Katzung, B. G., Mastrers, S. B., Trevor, A. J. (2011). Antiepileptici. U: Trkulja V., Klarica M., Šalković-Petrišić M., *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izdanje. Zagreb. Medicinska naklada.

Kilic, D., Pedersen, H., Kjaersgaard, M. I., Parner, E. T., Vestergaard, M., Sørensen, M. J., Pedersen, L. H. (2014). Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs-A population-based study. *Epilepsia, 55*(11), 1714-1721. doi:10.1111/epi.12758

Kondo, T., Kaneko, S., Amano, Y., & Egawa, I. (1996). Preliminary Report on Teratogenic Effects of Zonisamide in the Offspring of Treated Women with Epilepsy. *Epilepsia, 37*(12), 1242-1244. doi:10.1111/j.1528-1157.1996.tb00560.x

Lin, A. E., Peller, A. J., Westgate, M., Houde, K., Franz, A., & Holmes, L. B. (2004). Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defect Res A Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology, 70*(8), 534-536. doi:10.1002/bdra.20051

Macdonald, S. C., Bateman, B. T., Mcelrath, T. F., & Hernández-Díaz, S. (2015). Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States. *JAMA Neurology JAMA Neurol, 72*(9), 981. doi:10.1001/jamaneurol.2015.1017

Meador, K. J., Pennell, P. B., Harden, C. L., Gordon, J. C., Tomson, T., Kaplan, P. W., Cramer, J. A. (2008). Pregnancy registries in epilepsy: A consensus statement on health outcomes. *Neurology, 71*(14), 1109-1117. doi:10.1212/01.wnl.0000316199.92256.af

Ochoa, J. G. (2016). Antiepileptic Drugs. (n.d.). Raspoloživo na: http://emedicine.medscape.com/article/1187334-overview [pristupljeno 16.05.2016.]

Pennell, P., Klein, A., Browning, N., Baker, G., Clayton-Smith, J., Kalayjian, L., Meador, K. (2012). Differential effects of antiepileptic drugs on neonatal outcomes. *Epilepsy & Behavior, 24*(4), 449-456. doi:10.1016/j.yebeh.2012.05.010

Patel, S. I., & Pennell, P. B. (2015). Management of epilepsy during pregnancy: An update. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 9*(2), 118-129. doi:10.1177/1756285615623934

Schachter S. C., MD, Shafer P. O., RN, MN, Sirven J. I., MD. What Happens During A Seizure? (n.d.). Raspoloživo na: http://www.epilepsy.com/learn/epilepsy-101/what-happens-during-seizure [pristupljeno 08.06.2016.]

T. (2013). *Katzung & Trevor's Pharmacology Examination and Board Review,10th Edition*. McGraw-Hill.

Viinikainen, K., Heinonen, S., Eriksson, K., & Kalviainen, R. (2006). Community-based, Prospective, Controlled Study of Obstetric and Neonatal Outcome of 179 Pregnancies in Women with Epilepsy. *Epilepsia, 47*(1), 186-192. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00386.x

Yerby, M. S. (2003). Clinical Care of Pregnant Women with Epilepsy: Neural Tube Defects and Folic Acid Supplementation. *Epilepsia, 44*, 33-40. doi:10.1046/j.1528-1157.2003.t01-1-44703.x-i1

12. Životopis

Rođena sam 7. lipnja 1991. godine u Zagrebu, gdje sam završila osnovnu školu. Srednjoškolsko obrazovanje stekla sam u Nadbiskupskoj klasičnoj gimnaziji u Zagrebu, koju sam upisala 2006. godine. Medicinski fakultet upisala sam 2010. godine. Tijekom studija sudjelovala sam na nekoliko simpozija i kongresa. 2013. godine sudjelovala sam na Simpoziju komparativne patologije „Ljudevit Jurak“ s prikazom slučaja pod nazivom *Atypical ossifying fibromyxoid tumor*. 2016. godine na Studentskom neurološkom kongresu u Rijeci (NeuRi) sudjelovala sam u poster sekciji kao koautor s prikazom slučaja *Myasthenia gravis and adjustment disorder: A case report*. Koautor sam dva rada objavljenih na Ljetnoj školi kineziologa RH: *Organizacija zimovanja za osobe s intelektualnim teškoćama* (2015.) i *Situacijski kondicijski trening s tenisačima u kolicima* (2014.).