

Postępowanie z kobietą z padaczką w okresie rozrodczym

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Epileptologii i Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego

Managing epilepsy in women of childbearing age — Polish Society
of Epileptology and Polish Gynecological Society Guidelines

Joanna Jędrzejczak^{1,2}, Dorota Bomba-Opoń^{3,4}, Grzegorz Jakiel^{4,5}, Anna Kwaśniewska^{4,6},
Dagmara Mirowska-Guzel^{7,8}

¹Klinika Neurologii i Epileptologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

²Prezes Polskiego Towarzystwa Epileptologii

³I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁴Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

⁵I Klinika Położnictwa i Ginekologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁶Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁷Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁸Polskie Towarzystwo Farmakologii Klinicznej i Terapii

Wersja pierwotna artykułu: Jędrzejczak J., Bomba-Opoń D., Jakiel G., Kwaśniewska A., Mirowska-Guzel D. Managing epilepsy in women of childbearing age — Polish Society of Epileptology and Polish Gynecological Society Guidelines. Ginekol. Pol. 2017; 88 (5): 278–284. (DOI: 10.5603/GP.a2017.0053). Należy cytować wersję pierwotną.

Cel i zakres rekomendacji

Padaczka jest najbardziej rozpowszechnionym zaburzeniem neurologicznym w ciąży [1]. Około jedna trzecia kobiet z padaczką jest w wieku rozrodczym. Statystycznie 0,3–0,5% porodów odbywa się u matek z padaczką [2]. W Polsce rocznie w grupie około 1800 ciężarnych padaczka stwarza zagrożenie zarówno dla zdrowia matki, jak i dla jej płodu. Jak wynika z badań brytyjskich, ryzyko zgonu ciężarnej z padaczką zwiększa się dziesięciokrotnie w porównaniu z kobietami w ciąży bez padaczki, głównie ze względu na nagłą niespodziewaną śmierć (SUDEP, *sudden unexpected death in epilepsy*) [3].

Postęp diagnostyczny i terapeutyczny w dziedzinie padaczki przyczynił się do lepszej kontroli napadów, zatem coraz więcej kobiet z padaczką zachodzi w ciążę i ponad 90% z nich rodzi zdrowe dzieci [4, 5].

W celu uniknięcia nieprawidłowości w postępowaniu z kobietą chorą na padaczkę bardzo ważną sprawą jest tworzenie standardów praktycznego postępowania u kobiet leczonych z powodu padaczki zarówno w okresie ciąży, jak i planujących prokreację. Stąd pierwsze wydanie wskazówek i zaleceń, przygotowane przez Polskie Towarzystwo Epileptologii i Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, dotyczące postępowania z kobietą chorą na padaczkę przed ciążą, w ciąży, przed porodem, w trakcie porodu i w okresie poporodowym. Nie obejmują one metod diagnostycznych padaczki, szczegółowej klasyfikacji napadów padaczkowych i zasad terapii padaczek.

Najważniejszym zaleceniem jest informowanie przez neurologów, ginekologów i lekarzy rodzinnych o konieczności planowania ciąży, co daje możliwości znaczącego zmniejszenia ryzyka wad płodu. Ważne jest przedstawienie problemu pacjentce i jej bliskim i podkreślenie,

Adres do korespondencji: Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, ul. Cybernetyki 7F m. 87, 02–677 Warszawa

Kluczowe informacje, które powinny być przekazane kobiecie z padaczką w wieku rozrodczym
Padaczka nie jest przeciwwskazaniem do posiadania potomstwa; ponad 90% kobiet z padaczką rodzi zdrowe dzieci
Ciąża u kobiety z padaczką powinna być zaplanowana, a kobieta w sposób świadomy powinna się do ciąży przygotować
Ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u dziecka matki z padaczką zależy od rodzaju leku, liczby leków i ich dawek
Padaczka nie jest przeciwwskazaniem do porodu drogami i siłami natury, znieczulenia zewnątrzoponowego porodu oraz karmienia piersią
Możliwa jest skuteczna antykoncepcja u kobiet z padaczką nieplanujących potomstwa

że potencjalny czynnik teratogeny, jakim jest lek przeciwpadaczkowy (lpp), działa już w pierwszych dniach po zapłodnieniu. Tylko rzetelne informowanie i poradnictwo może dać szansę większej liczbie kobiet z padaczką na przeżywanie radości z macierzyństwa.

Kluczowym punktem w procesie opieki nad kobietą w wieku rozrodczym chorą na padaczkę jest planowanie ciąży. W związku ze zwiększoną świadomością i stanem wiedzy dotyczącej padaczki rośnie liczba ciąż planowanych, nadal jednak 40% jest nieplanowanych. Ryzyko wystąpienia poważnych wad wrodzonych u płodu zwiększa się u kobiet z padaczką przyjmujących lpp [6]. Obawy kobiety z padaczką dotyczące niekorzystnego wpływu lpp na dziecko mogą doprowadzić do samowolnego przerwania lub zmniejszenia dawek leków przeciwpadaczkowych, a tym samym zwiększają ryzyko wystąpienia napadów, a nawet SUDEP [4]. Należy zatem dążyć do propagowania wczesnego obejmowania opieką kobiet w wieku prokreacyjnym (15–44 lat) leczonych z powodu padaczki przez wyspecjalizowane poradnie przeciwpadaczkowe i ginekologiczne.

Rozpoznanie padaczki

Padaczki stanowią niejednorodną grupę chorób mózgu, których wspólnym objawem klinicznym są napady padaczkowe. Neurolog po postawieniu diagnozy padaczki określa rodzaj napadu padaczkowego i proponuje odpowiednie leczenie przeciwpadaczkowe. Na podstawie przebiegu choroby może ocenić stopień ryzyka wystąpienia powikłań neurologicznych w ciąży. Kobiety wolne od napadów przez okres co najmniej 10 lat (w tym 5 lat bez lpp) oraz te z rozpoznaniem zespołu padaczki okresu dziecięcego, które w wieku dorosłym są wolne od napadów, traktowane są jako już niechorujące na padaczkę [7]. Kobiety z padaczką w wywiadzie, u których nie występuje ryzyko wystąpienia nieprovokowanych napadów padaczkowych, mogą być

kwalifikowane do grupy niskiego ryzyka. Niekontrolowane napady toniczno-kloniczne są najsilniejszym czynnikiem ryzyka SUDEP, który jest główną przyczyną zgonów w ciąży [3]. U kobiet w ciąży pierwszy w życiu napad pojawiający się w drugiej połowie ciąży nie musi być pochodzenia padaczkowego i powinno się u nich wdrożyć leczenie przeciwrzucawkowe, dopóki nie zostanie postawiona ostateczna diagnoza. W rzucawce drgawki toniczno-kloniczne, połączone z utratą przytomności, poprzedzone są często wzrostem ciśnienia tętniczego, białkomoczem, małopłytkowością oraz wzrostem stężenia transaminaz. Jednakże w prawie 40% przypadków powyższe nieprawidłowości mogą się pojawić dopiero w ciągu 24 godzin [8]. W diagnozie różnicowej powinny być uwzględnione również inne przyczyny, takie jak sercowe, metaboliczne czy psychogenne [8]. Psychogenne napady rzekomopadaczkowe mogą współistnieć z napadami padaczkowymi i stanowią złożony problem diagnostyczny i terapeutyczny, który wymaga wielodyscyplinarnego postępowania psychologicznego i psychiatrycznego.

Opieka przedkoncepcyjna u kobiety z padaczką

Objęcie opieką przedkoncepcyjną kobiety z padaczką ma na celu z jednej strony zmniejszenie ryzyka wystąpienia wad płodu oraz zaburzeń późniejszego rozwoju dziecka poprzez optymalizację leczenia farmakologicznego oraz wdrożenie suplementacji folianami, z drugiej zaś — jak najlepszą kontrolę napadów w ciąży. Ważne jest przedstawienie problemu pacjentce i jej bliskim i podkreślenie, że potencjalny czynnik teratogeny, jakim jest lpp, działa już w pierwszych dniach po zapłodnieniu. Co najmniej do końca I trymestru ciąży w celu zmniejszenia ryzyka występowania dużych wad wrodzonych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę najbardziej odpowiedniego lpp [6]. U kobiet po 3-letnim okresie wolnym od napadów padaczkowych można rozważyć odstawienie leków co najmniej rok przed planowaną ciążą [9]. Kobiety w ciąży, u których występowały napady w roku poprzedzającym poczęcie, wymagają wzmożonego monitorowania leczenia padaczki. Większość kobiet (67%) nie doświadcza drgawek w okresie ciąży. Kobiety, które były bez napadów przez co najmniej 9 miesięcy do roku przed zajściem w ciążę, w 74–92% nadal będą wolne od napadów w czasie ciąży [4]. Dane z EURAP (*European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*) wykazały, że u kobiet w ciąży z idiopatyczną padaczką uogólnioną prawdopodobieństwo wolności od napadów było większe (74%) niż w przypadku padaczek ogniskowych (60%) [10].

Kobiety z padaczką powinny zostać poinformowane, że wprowadzenie kilku zasad bezpieczeństwa może znacznie zmniejszyć ryzyko wystąpienia napadów i zminimalizować niepokój dotyczący wpływu lpp na dziecko.

Tabela 1. Obraz kliniczny różnych rodzajów napadów i ich skutki dla matki i dziecka

Rodzaj napadu	Obraz kliniczny	Wpływ na matkę i dziecko
Napady ogniskowe z zachowaną lub zaburzoną świadomością	Czas trwania: sekundy–minuty; objawy zależne od lokalizacji ogniska padaczkowego w mózgu; pacjenci zgłaszają „aureę”; często występuje zaburzona świadomość, a po napadzie splątanie ponapadowe	Ze względu na zaburzoną świadomość duże ryzyko uszkodzeń ciała, urazów, oparzeń; często poprzedzają napad uogólniony drgawkowy
Napady nieświadomości	Czas trwania: od kilku do 30 sekund; nagła utrata świadomości z towarzyszącym np. mruganiem; natychmiastowy powrót do świadomości po napadzie	Niewielki wpływ na dziecko, aczkolwiek wzrost liczby napadów może doprowadzić do wystąpienia napadu uogólnionego drgawkowego
Napady miokloniczne	Czas trwania: 1–5 sekund; zachowana świadomość; krótkie zerwania mięśniowe; często występują w seriach	Występują głównie po nieprzespanej nocy, rano po obudzeniu, zmęczeniu; nagłe zerwania mięśniowe mogą powodować upadki lub wypadanie przedmiotów z rąk
Napad uogólniony toniczno-kloniczny	Czas trwania: 1–3 minuty; bardzo dramatyczny obraz; niekontrolowany upadek, początkowo krzyk, tułów i głowa układają się odgięciowo, a kończyny w wyproście i rotacji wewnętrznej, dłonie są zaciśnięte, gałki oczne skierowane ku górze; fazie tonicznej towarzyszą bezdech, sinica; faza ta trwa około 30 sekund, po czym następuje głęboki wdech i zaczyna się faza kloniczna; w czasie napadu źrenice są szerokie, nie reagują na światło; wzrasta ciśnienie krwi i przyspiesza czynność serca; pojawia się ślinotok; może wystąpić przygryzienie języka, oddanie moczu, następnie senność i splątanie	Napady niosą ryzyko bradykardii u płodu oraz hipoksji o różnym czasie trwania; mogą być przyczyną SUDEP

Ciężarne mają tendencję do przeceniania ryzyka teratogennego związanego z przyjmowaniem lpp w ciąży. Percepcja ryzyka może mieć wpływ na zgodność przyjmowania lpp zgodnie z zaleceniami lekarza i samowolne próby odstawiania leków. Ryzyko to powinno być omówione w odniesieniu do danych liczbowych dotyczących różnych lpp. Badania wykazały, że 87% kobiet chciałoby konsultować się ze swoim lekarzem w sprawie wpływu napadów i lpp na ich nienarodzone dziecko, a około połowa z nich chciałaby odgrywać bardziej aktywną rolę w dyskusji na temat swojego leczenia [11]. Dodatkowo, jeśli znane są czynniki ryzyka dziedziczenia padaczki lub w przypadku bardzo silnego lęku i obawy przed dziedziczeniem choroby przez dziecko, pacjentce powinno się zaproponować poradnictwo genetyczne.

Leki przeciwpadaczkowe i ich wpływ teratogeny

W związku z dylematami etycznymi dotyczącymi działania leków w grupie kobiet ciężarnych posiadane wiadomości oparte są na rejestracji działań niepożądanych i mają charakter badań obserwacyjnych.

Kobiety z padaczką planujące zajść w ciążę powinny być pod opieką lekarza kompetentnego w zakresie leczenia padaczki i świadomie współuczestniczyć w wyborze leku i jego dawki na podstawie rzetelnej informacji na temat ryzyka dla płodu i kontroli napadów u matki. Kobiety z padaczką powinny zostać poinformowane,

że większość kobiet rodzi zdrowe dzieci, a ryzyko wady wrodzonej jest niewielkie, jeśli dziecko nie jest narażone na wpływ lpp w okresie przedkoncepcyjnym. U kobiet z padaczką niestosujących lpp ryzyko wystąpienia wady wrodzonej u dziecka jest zbliżone do populacyjnego [6].

Ryzyko dużych wad wrodzonych płodu jest uzależnione od rodzaju, liczby i dawki lpp. Spośród leków przeciwpadaczkowych lamotrygina (LTG), lewetiracetam (LEV), karbamazepina (CBZ) i okskarbazepina (OCBZ) stosowane w monoterapii w małych dawkach powodują najmniejsze ryzyko wystąpienia poważnych malformacji u potomstwa [6, 10, 12–14]. Najczęstsze duże wady wrodzone związane z lpp dotyczą cewy nerwowej, serca, układu moczowego, kostno-szkieletowego oraz rozszczepu podniebienia. Walproinian sodu powoduje zwiększone ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej, rozszczepu twarzy, spodziectwa; fenobarbital (PB) i fenytoina (DPH) – wad serca; DPH, CBZ, topiramata (TPM) – rozszczepu podniebienia i wargi u płodu. Warto podkreślić, że PB i DPH w populacji polskiej są stosowane niezwykle rzadko. Przegląd systematyczny i metaanaliza 59 badań dotyczących oszacowania częstości występowania wrodzonych wad rozwojowych u płodów matek stosujących różne lpp wskazuje na najwyższe ryzyko u płodów kobiet przyjmujących walproinian sodu (10,7 na 100; 95% CI 8,16–13,29) lub politerapię (16,8 na 100; 95% CI 0,51–33,05) w porównaniu z płodami matek niechorujących na padaczkę (2,3 na 100; 95% CI 1,46–3,1) [13]. Dane z rejestru EURAP sugerują,

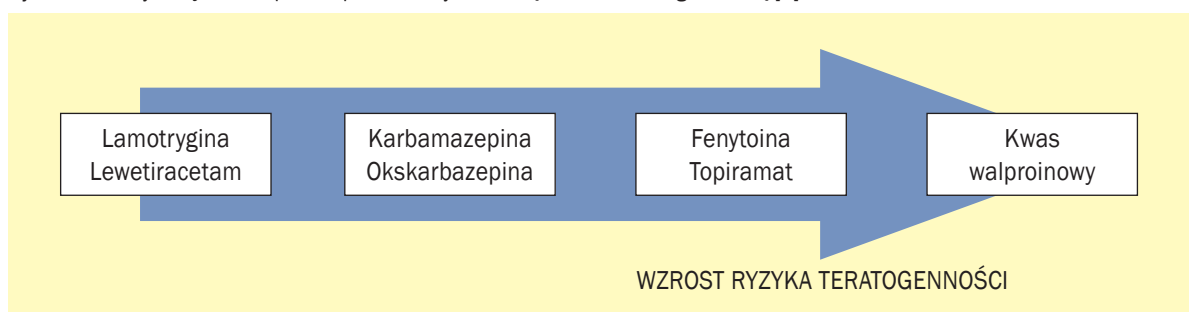
Tabela 2. Leki przeciwpadaczkowe, ich mechanizmy działania oraz ryzyko stosowania w czasie ciąży

LPP	Mechanizm działania*	Działanie teratogenne
Lamotrygina (LTG)	Hamowanie aktywności kanałów sodowych	W badaniach na zwierzętach obserwowano zwiększoną śmiertelność płodów oraz pourodzeniową. Obserwacje u ludzi nie potwierdziły teratogenicznego wpływu leku. Dane z rejestrów ciąży u ludzi wskazują na niskie ryzyko występowania wad płodu w monoterapii. Ryzyko wzrasta przy stosowaniu kombinacji LTG i VPA
Lewetiracetam (LEV)	Hamowanie aktywności kanałów wapniowych, LEV ma specyficzne selektywne miejsce łączenia w centralnym układzie nerwowym	W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działania teratogenicznego w dawkach stosowanych u ludzi. Dane z rejestru ciąży u ludzi wskazują na niskie ryzyko wad w monoterapii, natomiast zwiększone w politerapii w połączeniu z VPA lub CBZ
Karbamazepina (CBZ)	Hamowanie aktywności kanałów sodowych	Obecnie ryzyko oceniane jest jako niewielkie. Lek może powodować zaburzenia i wady rozwojowe, w tym m.in. rozszczep kręgosłupa, defekty twarzoczaszki, wady układu sercowo-naczyniowego, spodziectwo
Okskarbazepina (OCBZ)	Hamowanie aktywności kanałów sodowych	W badaniach na zwierzętach odnotowano zwiększenie śmiertelności zarodków, opóźnienia wzrostu i wady rozwojowe. Dotychczasowe dane z rejestrów u kobiet wskazują na niskie ryzyko wad w monoterapii
Fenytoina (DPH)	Hamowanie aktywności kanałów sodowych	Ryzyko wrodzonych wad rozwojowych (rozszczep wargi/podniebienia, wady serca), ryzyko płodowego zespołu hydantoinowego (niedobór masy ciała, małogłowie, niedorozwój intelektualny), szczególnie w przypadku stosowania np. z barbituranami, trimetadionem, alkoholem etylowym
Topiramata (TPM)	Hamowanie aktywności kanałów sodowych? Hamowanie aktywności kanałów wapniowych? Wpływ na receptory GABA _A ?	Wykazano działanie teratogenne u zwierząt. Dane z rejestru ciąży u ludzi sugerują, że TPM może mieć związek z występowaniem wrodzonych wad rozwojowych, w tym: wad twarzoczaszki (rozszczep wargi/podniebienia), spodziectwa i wad innych części ciała. Kategoria D
Kwas walproinowy (VPA)	Hamowanie aktywności kanałów sodowych Hamowanie aktywności kanałów wapniowych	U ludzi stwierdzono zwiększone ryzyko wad rozwojowych (wady twarzoczaszki, spodziectwo, deformacje kończyn oraz cewy nerwowej, w tym rozszczep kręgosłupa z przepukliną oponowo-rdzeniową oraz tylny rozszczep kręgosłupa). Sugerowany jest związek VPA z ryzykiem odległym – opóźnieniem neurorozwoju. Kategoria X
Gabapentyna (GBP)	Hamowanie aktywności kanałów wapniowych	U zwierząt GBP powodowała opóźnienia kostnienia w obrębie kości czaszki, kręgow, kończyn przednich i tylnych, co wskazuje na opóźnienie rozwoju płodowego, przy stosowaniu dawek 1–1,5-krotnie większych niż u ludzi. Dane z rejestru ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko wad płodu, natomiast wskazują na podwyższone ryzyko porodu przedwczesnego, niskiej masy urodzeniowej i powikłań noworodkowych
Pregabalina (PGB)	Wiąże się z pomocniczą podjednostką (białko $\alpha 2-\delta$) otwieranego poprzez zmianę napięcia błonowego kanału	W badaniach na zwierzętach PGB nie była teratogenna w dawkach porównywalnych do tych stosowanych u ludzi, a jedynie w dawkach kilkukrotnie wyższych. Dane z rejestrów ciąży u ludzi wskazują na wyższe ryzyko wad układu nerwowego oraz powikłań noworodkowych
Wigabatryna	Hamowanie transaminazy GABA	W badaniach na zwierzętach brak jednoznacznego działania teratogenicznego
Felbamat	Hamowanie aktywności kanałów sodowych? Wpływ na receptory GABA _A ? Hamowanie aktywności receptora NMDA?	W badaniach na zwierzętach odnotowano zwiększenie śmiertelności zarodków, opóźnienia wzrostu i wady rozwojowe
Tiagabina	Hamowanie wychwytu zwrotnego GABA	U zwierząt stwierdzono działanie teratogenne tylko po zastosowaniu bardzo dużych dawek leku
Barbiturany	Wpływ na receptory GABA _A Hamowanie kanałów sodowych?	Zwiększone ryzyko wad rozwojowych. Lek przechodzi przez barierę łożyskową i może działać hamująco na ośrodkowy układ nerwowy

Tabela 2 (cd.). Leki przeciwpadaczkowe, ich mechanizmy działania oraz ryzyko stosowania w czasie ciąży

LPP	Mechanizm działania*	Działanie teratogenne
Klonazepam/ /lorazepam/ /diazepam	Wpływ na receptory GABA _A	Zastosowanie w ostatnich 3 miesiącach ciąży lub w okresie okołoporodowym może powodować wystąpienie u noworodka hipotermii, hipotonii, niewydolności oddechowej oraz osłabionego odruchu ssania. U dzieci matek przyjmujących długotrwałe benzodiazepiny lub leki benzodiazepinopochodne w III trymestrze ciąży mogą wystąpić objawy wskazujące na uzależnienie od tych leków, a w okresie pourodzeniowym – zespół z odstawienia
Zonisamid (ZNS)	Hamowanie aktywności kanałów sodowych Hamowanie aktywności kanałów wapniowych	Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne leku
Etosuksymid	Hamowanie aktywności kanałów wapniowych	Brak jednoznacznych danych wskazujących na działanie teratogenne u ludzi

*Mechanizm działania został przedstawiony w wersji uproszczonej

Rycina 1. Stratyfikacja leków przeciwpadaczkowych w związku z ich teratogennością [6]

że najniższe wskaźniki malformacji występowały u kobiet otrzymujących LTG w dawce mniejszej niż 300 mg na dzień (2 na 100; 95% CI 1,19–3,24) i CBZ w dawce mniejszej niż 400 mg dziennie (3,4 na 100; 95% CI 1,11–7,71) [10]. Odsetki dużych wad wrodzonych w rejestrach Wielkiej Brytanii i Irlandii były również niższe w grupie kobiet przyjmujących LEV w monoterapii (0,7 na 100; 95% CI 0,19–2,51) niż w grupie, w której stosowano politerapię (5,6 na 100; 95% CI 3,54–8,56) [14]. Obecnie nie ma jeszcze wystarczających danych (poza niewielką liczbą badanych kobiet w ciąży) pozwalających ocenić ryzyko wad wrodzonych dla innych lpp stosowanych w monoterapii, takich jak: gabapentyna (GBP), lakoamid (LCM), OCBZ, pregabalina (PGB), TPM lub zonisamid (ZNS) [6]. Jednak dotychczasowe dane na temat stosowania lpp nowej generacji, choć nadal ograniczone, wskazują na korzystniejszy profil bezpieczeństwa oraz mniejsze zagrożenie teratogenne niż w przypadku starszych leków. Ryzyko wystąpienia dużych wad wrodzonych w kolejnej ciąży jest zwiększone (16,8 na 100), jeśli wystąpiły u dziecka w poprzedniej ciąży. Nie stwierdzono znamiennej zależności pomiędzy rodzajem padaczki, napadem toniczno-klonicznym w I trymestrze ciąży a wadami wrodzonymi.

Kobiety z padaczką i ich partnerzy powinni zostać poinformowani o możliwości niekorzystnego wpływu na długoterminowy neurorozwoj dziecka w związku z ekspozycją

plodu w łonie matki na walproinian sodu [6]. Badania z udziałem dzieci w wieku przedszkolnym, których matki stosowały walproinian w czasie ciąży, wykazują, że aż u 30–40% tych dzieci występują opóźnienia we wczesnym stadium rozwoju, takie jak: późniejsze rozpoczęcie mówienia, chodzenia, gorsze zdolności intelektualne, słabe umiejętności językowe (mówienie i rozumienie), zaburzenia pamięci, autyzm. W porównaniu z matkami bez padaczki i matkami z padaczką nieprzyjmującymi lpp iloraz inteligencji (IQ) mierzony u dzieci w wieku szkolnym (6 lat) narażonych na działanie walproinianu w życiu płodowym był średnio o 7–10 punktów niższy niż u dzieci narażonych na działanie innych leków przeciwpadaczkowych (dane wskazujące, że ryzyko pogorszenia zdolności intelektualnych może być niezależne od IQ matki) [15, 16].

Na podstawie ograniczonych dowodów nie wydaje się, aby taki efekt dotyczył CBZ i LTG. W 2014 roku w przeglądzie Cochrane wykazano, że nie ma istotnych różnic w rozwoju i IQ dzieci narażonych na działanie leków przeciwpadaczkowych: CBZ, LTG i DPH, w porównaniu z niemowlętami matek bez padaczki lub potomstwem matek z padaczką nieprzyjmujących lpp [17]. Do tej pory bardzo niewiele badań oceniało zdolności poznawcze dzieci matek stosujących w ciąży LEV, ale wstępne wyniki oparte na ograniczonej liczbie badanych wskazują na niewielkie zagrożenie teratogennością.

Niewiele wiadomo o innych nowych lpp lub terapii skojarzonej, jednak braku danych nie powinno się interpretować. Należy na bieżąco śledzić dane literaturowe oraz komunikaty dla fachowych pracowników służby zdrowia, w których mogą się pojawiać bieżące nowe informacje na ten temat.

Suplementacja folianami

Przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych jest czynnikiem ryzyka obniżonego stężenia folianów we krwi kobiety. Zaburzenie metabolizmu folianów wiąże się z częstszym występowaniem wad płodu – szczególnie wad cewy nerwowej, poronienia, stanu przedrzucawkowego oraz zahamowania wewnątrzmacicznego wzrostania płodu [18]. Stosowanie folianów w okresie prekonceptyjnym może mieć korzystny wpływ na zmniejszanie ryzyka deficytów związanych z ekspozycją na lpp [19]. Suplementacja folianami powinna się rozpoczynać co najmniej 3 miesiące przed zajściem w ciążę i być kontynuowana w trakcie ciąży, a także w położu i w okresie karmienia piersią. U kobiet przyjmujących leki przeciwpadaczkowe rekomenduje się dawkę 400 µg powiększoną o kolejne 400 µg, najlepiej w formie aktywnych folianów [20]. Wysokie dawki folianów, 5 mg na dobę, zaleca się wyłącznie w przypadkach występowania wad cewy nerwowej u kobiety lub jej partnera oraz ich potomstwa. Stosowanie dawek powyżej 5 mg jest nieuzasadnione i może prowadzić do obniżenia progu drgawkowego.

Opieka podczas ciąży

Ciężarne z padaczką powinny mieć dostęp do regularnej, planowanej opieki przedporodowej interdyscyplinarnego zespołu, najlepiej w wyspecjalizowanych centrach zabezpieczających najwyższy stopień opieki perinatalnej i neurologicznej.

Kobiety przyjmujące leki przeciwpadaczkowe, które zajdą w ciążę nieplanowaną, powinny w trybie pilnym mieć możliwość omówienia ze specjalistą sposobu postępowania, aby uniknąć gwałtownych zmian związanych ze zmniejszaniem lub odstawianiem lpp bez właściwej konsultacji. Od momentu rozpoznania ciąży ciężarne powinny być konsultowane przynajmniej co 4 tygodnie przez ginekologa-położnika i przynajmniej raz w trymestrze przez neurologa.

Opieka położnicza podczas ciąży

Sprawując opiekę nad ciężarną z padaczką, lekarze powinni być świadomi niewielkiego, ale jednak wzrostu ryzyka powikłań podczas ciąży, szczególnie u kobiet przyjmujących lpp [4, 5, 21]. Z przeprowadzonego w 2015 roku przeglądu 38 badań obejmujących kobiety z padaczką wynika, że u kobiet z padaczką w porównaniu z kobietami bez padaczki występuje nieznacznie więk-

sze ryzyko: samoistnego poronienia (OR 1,54; 95% CI 1,02–2,32), krwotoku przedporodowego (OR 1,49; 95% CI 1,01–2,20), zaburzeń związanych z nadciśnieniem (OR 1,37; 95% CI 1,21–1,55), indukcji porodu (OR 1,67; 95% CI 1,31–2,11), cesarskiego cięcia (OR 1,40; 95% CI 1,23–1,58), porodu przedwczesnego (przed upływem 37 tygodni; OR 1,16; 95% CI 1,01–1,34), zahamowania wzrostania płodu (OR 1,26; 95% CI 1,20–1,33) oraz krwotoku poporodowego (OR 1,29; 95% CI 1,13–1,49) [5]. Nie stwierdzono żadnych różnic między obiema grupami w kontekście śmierci okołoporodowej.

Porównanie kobiet z padaczką przyjmujących i nieprzyjmujących lpp wykazało większe ryzyko indukcji porodu (OR 1,40; 95% CI 1,05–1,85), zahamowania wzrostania płodu (OR 3,51; 95% CI 1,23–10,01) oraz krwotoku poporodowego (OR 1,33; 95% CI 1,16–1,54) w grupie przyjmującej lpp. Nie było znaczących różnic między obiema grupami w zakresie zaburzeń związanych z nadciśnieniem, cięciem cesarskim, spontanicznym poronieniem, przedporodowym krwotokiem, porodem przedwczesnym lub śmiercią płodu. W badaniach porównujących kobiety otrzymujące monoterapię i politerapię stwierdzono większe ryzyko przeprowadzenia cesarskiego cięcia w grupie politerapii (OR 1,47; 95% CI 1,07–2,02). W obu grupach nie było żadnych różnic w zakresie spontanicznego poronienia, przedwczesnego porodu (przed 36. lub 37. tygodniem ciąży) i krwotoku przedporodowego. Nie stwierdzono również różnic dotyczących wieku ciążowego czy martwych urodzeń.

Ze względu na zwiększone ryzyko występowania wad płodu u ciężarnej z padaczką powinny być wykonywane przez wykwalifikowanych specjalistów zalecane w ciąży badania ultrasonograficzne. Odpowiednio przeprowadzone badania w I i II trymestrze ciąży pozwalają na wykrycie nieprawidłowości w budowie anatomicznej płodu. W przypadku stwierdzenia wady u płodu należy przeprowadzić konsylium lekarskie z udziałem specjalistów perinatologii oraz neonatologii w celu określenia możliwości terapeutycznych w ciąży i po porodzie. Rodzice powinni mieć możliwość wyboru postępowania.

Potomstwo matek z padaczką przyjmujących lpp cechuje się zwiększonym ryzykiem mniejszej masy w stosunku do wieku ciążowego. W badaniu ultrasonograficznym w III trymestrze ciąży należy zwrócić szczególną uwagę na biometrię płodu. W przypadkach stwierdzanych zaburzeń wzrostania należy wdrożyć odpowiednie monitorowanie dobrostanu płodu. W ciążach niepowikłanych ograniczeniem wzrostania płodu zaleca się po 36. tygodniu ponowną ocenę biometrii oraz ambulatoryjne monitorowanie kardiologiczne płodu.

U kobiet leczonych lekami indukującymi układ enzymatyczny (np. CBZ, PB), u których istnieje ryzyko przedwczesnego porodu, ze względu na zwiększony

metabolizm kortykosteroidów może dojść do ograniczonej skuteczności terapeutycznej w profilaktyce zaburzeń oddychania u noworodków. Brak jednak dowodów wskazujących na wyraźne korzyści ze stosowania kortykosteroidów w zwiększonej dawce, w związku z tym rutynowe podwojenie ich dawki w przypadkach zagrażającego porodu przedwczesnego nie jest zalecane [22].

Opieka neurologiczna podczas ciąży

W okresie ciąży u kobiet z padaczką powinno się oceniać czynniki ryzyka wystąpienia napadów, takie jak brak snu i stres, przestrzeganie regularnego przyjmowania lpp oraz rodzaj i częstotliwość napadów. Jeśli wskazane jest przyjęcie pacjentki na oddział przed rozwiązaniem, to kobiety, u których istnieje duże ryzyko występowania napadów, powinny być umieszczone w miejscu pozwalającym na ciągłą obserwację przez personel lub bliskich pacjentki. Podczas kolejnych wizyt w poradni zawsze powinno się ocenić samopoczucie matki, w tym zdolność do radzenia sobie, pamięć, koncentrację i jakość snu, schemat dawkowania leku, częstotliwość i rodzaj napadów. Objawy takie jak wzrost liczby napadów, zmęczenie i zawroty głowy, stwierdzenie potencjalnych czynników ryzyka wystąpienia napadów, jak brak snu i stres, mogą wymagać konsultacji z neurologiem w celu zmiany dawki leku, dodania nowych leków lub zalecenia hospitalizacji. Kobietom z częstymi napadami doradza się przebywanie przez jak najdłuższy czas z osobą towarzyszącą. Pacjentki z napadami, które występują w czasie snu lub bez świadków, są w grupie wysokiego ryzyka SUDEP [3]. Zaleca się, aby pacjentka w nocy nie pozostawała bez opieki.

Stężenie w surowicy krwi większości leków przeciwpadaczkowych nowej generacji może się wahać w ciąży ze względu na zmiany w farmakokinetyce na etapie wchłaniania, metabolizmu, wydalania, hemodylucji. Stwierdzono, że stężenia lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny mogą spaść u ciężarnej nawet o 30–50% [6]. Obniżone stężenie leku może przyczynić się do nasilenia napadów. Zaleca się zatem monitorowanie stężenia tych leków w surowicy krwi przed ciążą i przynajmniej raz w każdym z trymestrów ciąży.

Lekarze i pielęgniarki powinni być wyczuleni na objawy depresji, lęku i wszelkie objawy neuropsychiatryczne u matek przyjmujących lpp. Lekarz opiekujący się kobietami przyjmującymi lpp powinien być świadomy niepożądanych skutków leków, szczególnie związanych z problemami poznawczymi i psychiatrycznymi. Zaleca się poinformowanie kobiet z padaczką, że niektóre padaczki, a także niektóre lpp niosą zwiększone ryzyko depresji, obniżonego nastroju, słabej koncentracji, zmęczenia, drażliwości lub gniewu [11]. Podkreśla się konieczność i powinno się zachęcać kobiety do samoobserwacji.

Postępowanie w przypadku napadu padaczkowego

Na oddziale położniczym powinien być dostępny schemat postępowania w przypadku wystąpienia stanu padaczkowego, jak również pojedynczego napadu padaczkowego. Napady toniczno-kloniczne mogą powodować niedotlenienie matki i płodu. Stan padaczkowy występuje u około 1% kobiet ciężarnych z padaczką. Z reguły napad padaczkowy ulega samoograniczeniu, natomiast każdy napad trwający dłużej niż 5 minut powinien być już traktowany jako stan padaczkowy

W przypadku stanu padaczkowego leczenie należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe. Schemat postępowania nie odbiega od przyjętego w celu leczenia stanu padaczkowego u chorych na padaczkę niebędących w ciąży.

Postępowanie w przypadku stanu padaczkowego

1. Postępowanie natychmiastowe:

- diazepam 5–10 mg *i.v.* – można powtórzyć w ciągu 10 min
- w przypadku braku dostępu żylnego: diazepam 10–20 mg we wlewie doodbytnicznej

Wszystkie benzodiazepiny stosowane w stanie padaczkowym (lorazepam, klonazepam) należy podawać ze szczególną ostrożnością, ze względu na zwiększone ryzyko zmniejszenia napięcia mięśniowego, senności oraz depresji ośrodka oddechowego

2. W przypadku braku kontroli napadów:

- fenytoina 10–15 mg/kg mc. we wlewie dożylnym do 1000 mg/dobę
- lub
- kwas walproinowy 15mg/kg jednorazowo, a w postaci wlewu w dawce 1 mg/kg/godz. przez 5–6 godz.

3. Niezbędne równoczesne monitorowanie stanu matki i płodu, ciągły zapis KTG, ocena funkcji życiowych matki

4. W razie wzmoczonego napięcia macicy podać leki tokolityczne

5. W razie nawracających napadów i zaburzeń czynności serca płodu zakończyć ciążę cięciem cesarskim

6. Konieczna obserwacja noworodka pod kątem wystąpienia zespołu abstynencyjnego

Poród u kobiety z padaczką

Opieka okołoporodowa u ciężarnej z padaczką powinna być prowadzona w wyspecjalizowanych centrach zapewniających najwyższy stopień opieki perinatalnej i neurologicznej. Rozpoznanie padaczki *per se* nie jest wskazaniem dla planowanego cięcia cesarskiego czy indukcji porodu. U kobiet z padaczką bez położniczych czynników ryzyka, u których napady są dobrze kontro-

lowane, nie ma wskazań do wcześniejszego porodu. U niewielkiego odsetka kobiet ze znacznym wzrostem napadów padaczkowych, napadami gromadnymi i dużym ryzykiem wystąpienia stanu padaczkowego cięcie cesarskie może być brane pod uwagę. Prowadzenie porodu u kobiet z padaczką nie odbiega od przyjętych zasad współczesnego położnictwa. Zaleca się jednakże podczas porodu ciągły nadzór kardiotokograficzny.

Ciężarne z padaczką należy poinformować, że ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego w czasie porodu jest niewielkie i wynosi około 1–2% oraz w ciągu 24 godzin po porodzie kolejne 1–2%. Należy zapewnić odpowiednie leczenie przeciwbólowe i odpowiednią opiekę podczas porodu, aby zminimalizować czynniki ryzyka napadów, takie jak bezsenność, stres i odwodnienie. Leki przeciwpadaczkowe powinny być stosowane według zaleceń lekarza neurologa. Jeżeli nie można podawać ich doustnie, alternatywą powinno być podawanie ich parenteralnie (kwas walproinowy, lewetiracetam, fenytoina są w postaci dożylniej). Napady w czasie porodu mogą prowadzić do niedotlenienia u matki (z powodu bezdechu podczas napadu) oraz niedotlenienia i kwasicy płodu, wtórnie do wzmożonego napięcia macicy.

Odpowiednie nawodnienie i ulga w bólu poprzez znieczulenie zewnątrzoponowe wpływają na zmniejszenie ryzyka wystąpienia napadu w czasie porodu. W postępowaniu przeciwbólowym można również stosować podtlenek azotu. Przeciwwskazane natomiast jest podawanie petydyny ze względu na ryzyko obniżenia progu drgawkowego. Wczesne zastosowanie znieczulenia zewnątrzoponowego może zminimalizować czynniki ryzyka wystąpienia napadów podczas porodu, takie jak hiperwentylacja, deprywacja snu, ból i stres. Jeśli zajdzie konieczność znieczulenia ogólnego, należy unikać takich środków znieczulających jak petydyna i ketamina (obniżenie progu drgawkowego).

Nie są znane żadne przeciwwskazania do użycia jakichkolwiek środków indukujących poród u kobiet z padaczką przyjmujących lpp. Nie ma dowodów, że lpp wpływają na działanie preparatów indukujących. Należy pamiętać, że u kobiet z przedłużoną indukcją nasilają się czynniki ryzyka, takie jak stres, bezsenność i odwodnienie, i należy dążyć do ich zminimalizowania.

Połóg u kobiety z padaczką

Bezpośredni okres po porodzie, ze względu na zwiększony stres, brak snu, lęk oraz pominięcie dawki leku, to czas wysokiego ryzyka nasilenia częstości napadów. Matki powinny być wspierane w okresie poporodowym, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia czynników ryzyka napadów, w szczególności poprzez zapewnienie im nieprzerwanego 4–6-godzinnego okresu snu [19].

Wiele kobiet otrzymuje pod koniec ciąży wyższe dawki lpp w porównaniu z ich dawką przed ciążą. W okresie

poporodowym fizjologiczne zmiany, które miały miejsce w ciąży, takie jak zwiększony klirens nerkowy i wątrobowy oraz hemodylucja, zostają odwrócone i istnieje ryzyko toksyczności wysokich dawek lpp dla noworodka. Jeśli dawka leku została zwiększona w ciąży, aby uniknąć toksyczności po porodzie, należy oznaczyć stężenie leku w ciągu 10 dni i odpowiednio zmniejszyć dawkę [6, 19]. W przypadkach występowania objawów toksyczności lpp podczas połogu (np. senność, podwójne widzenie lub zaburzenia równowagi) niezbędna jest pilna ocena neurologiczna.

Noworodki urodzone przez kobiety przyjmujące lpp powinny być monitorowane pod kątem objawów niepożądanych (senność, trudności w karmieniu, nadmierna sedacja lub objawy z odstawienia – nadmierna pobudliwość i płacz) związanych z ekspozycją na lpp w macicy. Opiekę nad kobietami chorymi na padaczkę oraz ich dziećmi powinny sprawować ośrodki perinatologiczne mające możliwość oznaczenia stężeń lpp i współpracujące z ośrodkami neurologicznymi wyspecjalizowanymi w opiece nad chorymi na padaczkę.

Kobiety z padaczką przyjmujące lpp w ciąży powinny być zachęcane do karmienia piersią. Matki powinny zostać poinformowane, że zgodnie z obecną wiedzą ryzyko powikłań poznawczych nie wzrasta u dzieci narażonych na działanie lpp zawartych w mleku matek, które je przyjmują [6, 19]. Należy pamiętać, że wszystkie lpp przenikają do gruczołu sutkowego i są wydzielane z mlekiem matki. Jednak ich stężenie w mleku jest znacznie niższe niż w surowicy krwi karmiącej pacjentki. Zakaz karmienia piersią może narazić noworodka na wystąpienie zespołu abstynencyjnego, co jest groźniejsze niż utrzymanie karmienia przez matkę. Objawy senności u noworodka mogą wystąpić w przypadkach podawania matce wysokich dawek fenobarbitalu, prymidonu i benzodiazepin. W takich przypadkach powinno się wziąć pod uwagę możliwość zahamowania laktacji. W prospektywnym badaniu wykazano, że rozwój psychomotoryczny dzieci, które były narażone na działanie lpp w łonie matki, a w połogu karmionych piersią, był lepszy po 6 i 18 miesiącach w porównaniu z dziećmi, które nie były karmione piersią lub były karmione piersią przez okres krótszy niż 6 miesięcy [6, 19]. Kobiety, które w czasie ciąży nie miały napadów padaczkowych, mogą samodzielnie karmić dziecko. Natomiast te, u których napady występowały, jeśli jest to możliwe, powinny karmić tylko w obecności kogoś z rodziny lub personelu.

Noworodki matek z padaczką przyjmujących lpp indukujące układ enzymatyczny wątroby powinny otrzymać domięśniowo 1 mg witaminy K, aby zapobiec chorobie krwotocznej noworodków. Leki przeciwpadaczkowe indukujące układ enzymatyczny, takie jak: karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, prymidon, okskarbazepina, topiram, są uważane za konkurencyjnie hamujące prekursora

czynników krzepliwości krwi i wpływają na układ enzymów mikrosomalnych płodu, które doprowadzają do rozpadu witaminy K, a tym samym zwiększają ryzyko choroby krwotocznej u noworodków [19]. Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić rutynowe doustne stosowanie witaminy K matkom w celu zapobieżenia chorobie krwotocznej noworodków i krwotokowi porodowemu. Należy jednak rozważyć podanie witaminy K na 3 tygodnie przed porodem u pacjentek przyjmujących karbamazepinę.

Kobiety z padaczką są narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia depresji w okresie poporodowym w porównaniu z matkami bez padaczki. Objawy depresji poporodowej to między innymi: obniżony nastrój, zmęczenie, brak apetytu, uczucie napięcia lub lęku. Wczesna interwencja może poprawić jakość życia kobiety.

Strategie bezpieczeństwa po porodzie

Bezpieczeństwo matki i dziecka w okresie połoгу jest najważniejszą kwestią, którą należy się zająć. Uogólnione drgawki, a także napady częściowe i miokloniczne mogą prowadzić do przypadkowych upadków i urazów zarówno matki, jak i dziecka. Strategie bezpieczeństwa obejmują postępowanie mające na celu uchronienie dziecka przed urazem.

Strategie bezpieczeństwa po porodzie
Dziecko powinno być przewijane i przebierane raczej na podłodze niż na stole
Dziecko powinno być karmione na podłodze na miękkiej powierzchni
Należy je myć na macie na podłodze, a nie w wanience
Płytę kuchenną należy zabezpieczyć barierką ochronną
Nie powinno się nosić dziecka w nosidle przednim ani tylnym

Antykoncepcja u kobiety z padaczką

Antykoncepcja jest kluczowym problemem dla kobiet chorujących na padaczkę w wieku rozrodczym. Planowanie i świadome przygotowanie do ciąży pozwala wybrać najmniej obciążający lek (o najmniejszym ryzyku działania teratogennego), rozpocząć suplementację podwyższoną dawką kwasu foliowego, a także zoptymalizować kontrolę nad atakami w okresie przedkonceptyjnym [22]. Mimo doniesień wskazujących na spowodowane padaczką zaburzenia popędu seksualnego, deklarowane przez 30–60% chorych, i wynikające z tego rzadsze współżycie w stosunku do ogólnej populacji (odpowiednio 53% i 82% współżyciących w okresie miesiąca) jedynie około 50% cięż w grupie chorych na padaczkę było planowanych [23–25]. Świadczy to o istnieniu problemu i konieczności unifikacji postępowania.

Metody antykoncepcyjne u chorych na padaczkę powinny być dobrane według kryteriów stosowanych dla całej populacji z uwzględnieniem kryteriów dodatkowych:

- wpływu antykoncepcji na nasilenie choroby;
- wpływu antykoncepcji na działanie lpp;
- wpływu stosowanych leków przeciwpadaczkowych na efektywność antykoncepcji.

Dotychczasowe badania nie wykazały wpływu **antykoncepcji niehormonalnej** na żadne z powyższych kryteriów [26].

Antykoncepcja hormonalna

Antykoncepcja dwuskładnikowa, niezależnie od formy i drogi podawania, może nasilać częstość występowania ataków padaczkowych; ryzyko względne (wg Herzoga) wynosi 6,62, co oznacza blisko 7-krotny wzrost częstości napadów [26]. Preparaty antykoncepcji hormonalnej zwiększają ryzyko napadów poprzez trzy główne mechanizmy [27]:

- bezpośrednie, pozagenomowe działanie na receptory na neuronach (GABA i inne receptory);
- bezpośrednie działanie genomowe na cele wewnątrzkomórkowe, takie jak receptory steroidowe;

Tabela 3. Leki przeciwpadaczkowe i ich wpływ na skuteczność antykoncepcji hormonalnej

Leki przeciwpadaczkowe zmniejszające efektywność antykoncepcji
– karbamazepina
– felbamat
– lamotrygina – redukuje wyłącznie stężenie progesteronu
– okskarbazepina
– fenobarbital
– fenytoina
– prymidon
– rufinamid
– topiramata – obniża stężenie etynyloestradolu o około 30%
Leki przeciwpadaczkowe niemające wpływu na efektywność antykoncepcji
– acetazolamid
– benzodiazepiny: diazepam, klobazam, klonazepam
– etosuksymid
– gabapentyna
– lakozamid
– lewetiracetam
– pregabalina
– walproinian sodu
– tiagabina
– wigabatryna
– zonisamid

— pośrednie działanie na metabolizm lpp poprzez indukcję enzymów systemu cytochromu P-450.

Leki przeciwpadaczkowe mogą indukować enzymy wątrobowe z rodziny cytochromu P450, w szczególności izoenzymu 3A4, zwiększając metabolizm etynyloestradolu (EE) – i w konsekwencji zmniejszać skuteczność antykoncepcji [28].

Zalecenia Amerykańskiej Akademii Neurologii rekomendują stosowanie tabletki antykoncepcyjnej zawierającej 50 µg EE. Jest to opinia ekspercka, nie ma jednak bezpośrednich badań potwierdzających wyższą skuteczność tabletki o zawartości 50 µg EE w połączeniu z przeciwpadaczkowymi induktorami enzymów wątrobowych. Obecnie na polskim rynku brak preparatów o podobnym składzie ze względu na ich udowodnioną szkodliwość!

Plastry transdermalne i pierścienie dopochwowe wykazują tę samą wrażliwość na część lpp.

Antykoncepcja wyłącznie gestagenna jest mniej wrażliwa na wpływ induktorów enzymów wątrobowych i stanowi zalecaną metodę antykoncepcji hormonalnej u kobiet z padaczką [29]. Szczególnie polecane są ciągłe metody w postaci systemu wewnątrzmacicznego uwalniającego lewonorgestrel oraz podskórnego implantu z etonogestrel. Natomiast w przypadku domięśniowego podawania octanu medroksyprogesteronu postuluje się skrócenie czasu pomiędzy zastrzykami do 8–10 tygodni zamiast standardowych 12.

Nie wszystkie lpp wykazują działanie indukujące enzymy. W tabeli 3 wymieniono preparaty zmniejszające efektywność antykoncepcji i niemające na nią wpływu [30].

Należy zwrócić szczególną uwagę na lamotryginę, która jest najczęściej przepisywanym lpp w grupie kobiet

w wieku reprodukcyjnym. Stosowanie antykoncepcji hormonalnej zmniejsza jej stężenie o niemal 50% [31]. W przeciwieństwie do innych lpp jest ona eliminowana przez wiązanie z kwasem glukuronowym [32]. U pacjentek otrzymujących jednocześnie dwuskładnikową antykoncepcję hormonalną i lamotryginę powinno się monitorować jej stężenie w surowicy ze względu na możliwe zmniejszenie skuteczności leczenia przeciwpadaczkowego. Opublikowane prace nie wykazały wpływu środków antykoncepcyjnych zawierających wyłącznie progestageny na stężenie lamotryginy [22, 33].

Antykoncepcja u kobiet z padaczką — zalecenia

Metody barierowe oraz wkładka antykoncepcyjna zawierająca miedź mogą być zalecane na zasadach obowiązujących w całej populacji

Antykoncepcja wyłącznie gestagenna, mniej wrażliwa na wpływ induktorów enzymów wątrobowych, jest zalecaną metodą antykoncepcji hormonalnej u kobiet z padaczką:

- wewnątrzmaciczny system uwalniający lewonorgestrel oraz implant podskórny zawierający etonogestrel są metodami antykoncepcyjnymi o efektywności niezaburzonej przez lpp indukujące enzymy systemu P 450 i powinny być rekomendowane jako antykoncepcja pierwszego wyboru
- w przypadku domięśniowego podawania octanu medroksyprogesteronu należy skrócić czas pomiędzy zastrzykami do 8–10 tygodni

Antykoncepcja dwuskładnikowa (estrogenowo-gestagenowa), niezależnie od formy i drogi podawania, może nasilać częstotliwość występowania ataków padaczkowych i nie powinna być stosowana u kobiet z padaczką

Piśmiennictwo

1. Adab N, Chadwick D. Management of women with epilepsy during pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2011; 8(1): 20–25, doi: [10.1576/toag.8.1.020.27204](https://doi.org/10.1576/toag.8.1.020.27204).
2. Yerby MS. Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy. *Neurology*. 2000; 55(5 Suppl 1): S21–31; discussion S54, indexed in Pubmed: [11001359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11001359/).
3. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia*. 2014; 55(7): e72–e74, doi: [10.1111/epi.12621](https://doi.org/10.1111/epi.12621), indexed in Pubmed: [24754364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24754364/).
4. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. American Academy of Neurology, American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009; 73(2): 126–132, doi: [10.1212/WNL.0b013e-3181a6b2f8](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e-3181a6b2f8), indexed in Pubmed: [19398682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19398682/).
5. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, et al. EBM CONNECT Collaboration. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015; 386(10006): 1845–1852, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)00045-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00045-8), indexed in Pubmed: [26318519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26318519/).
6. Pennell PB. Use of antiepileptic drugs during pregnancy: evolving concepts. *Neurotherapeutics*. 2016; 13(4): 811–820, doi: [10.1007/s13311-016-0464-0](https://doi.org/10.1007/s13311-016-0464-0), indexed in Pubmed: [27502786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27502786/).
7. Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55(4): 475–482, doi: [10.1111/epi.12550](https://doi.org/10.1111/epi.12550).
8. Aya AGM, Ondze B, Ripart J, et al. Seizures in the peripartum period: Epidemiology, diagnosis and management.

- Anaesth Crit Care Pain Med. 2016; 35 Suppl 1: S13–S21, doi: [10.1016/j.accpm.2016.06.010](https://doi.org/10.1016/j.accpm.2016.06.010), indexed in Pubmed: [27393078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27393078/).
9. Raport Komisji Polskiego Towarzystwa Epileptologii: Standardy diagnostyki i leczenia chorych z padaczką w Polsce. *Epileptologia*. 2002; 10: 109–130.
 10. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011; 10(7): 609–617, doi: [10.1016/S1474-4422\(11\)70107-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70107-7), indexed in Pubmed: [21652013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21652013/).
 11. Crawford P, Hudson S. Understanding the information needs of women with epilepsy at different lifestages: results of the ‚Ideal World’ survey. *Seizure*. 2003; 12(7): 502–507, indexed in Pubmed: [12967580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12967580/).
 12. Mawhinney E, Craig J, Morrow J, et al. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*. 2013; 80(4): 400–405, doi: [10.1212/WNL.0b013e31827f0874](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f0874), indexed in Pubmed: [23303847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23303847/).
 13. Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res*. 2008; 81(1): 1–13, doi: [10.1016/j.epilepsyres.2008.04.022](https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2008.04.022), indexed in Pubmed: [18565732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18565732/).
 14. Morrow JI, Hunt SJ, Russell AJ, et al. UK Epilepsy and Pregnancy Register. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(2): 193–198, doi: [10.1136/jnnp.2005.074203](https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.074203), indexed in Pubmed: [16157661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157661/).
 15. Banach R, Boskovic R, Einarson T, et al. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf*. 2010; 33(1): 73–79, doi: [10.2165/11317640-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11317640-000000000-00000), indexed in Pubmed: [20000869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20000869/).
 16. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013; 12(3): 244–252, doi: [10.1016/S1474-4422\(12\)70323-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70323-X), indexed in Pubmed: [23352199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23352199/).
 17. Bromley R, Weston J, Adeb N, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(10): CD010236, doi: [10.1002/14651858.CD010236.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010236.pub2), indexed in Pubmed: [25354543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25354543/).
 18. Hernández-Díaz S, Hernán MA, Meyer K, et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000; 343(22): 1608–1614, doi: [10.1056/NEJM200011303432204](https://doi.org/10.1056/NEJM200011303432204), indexed in Pubmed: [11096168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11096168/).
 19. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. American Academy of Neurology, American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009; 73(2): 142–149, doi: [10.1212/WNL.0b013e3181a6b325](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a6b325), indexed in Pubmed: [19398680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19398680/).
 20. Wilson R, Wilson R, Audibert F, et al. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015; 37(6): 534–549, doi: [10.1016/s1701-2163\(15\)30230-9](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30230-9).
 21. Borthen I, Eide MG, Daltveit AK, et al. Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study. *BJOG*. 2009; 116(13): 1736–1742, doi: [10.1111/j.1471-0528.2009.02354.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02354.x), indexed in Pubmed: [19781049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19781049/).
 22. Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, et al. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia*. 2002; 43(4): 365–385, indexed in Pubmed: [11952767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11952767/).
 23. Davis AR, Saadatmand HJ, Pack A. Women with epilepsy initiating a progestin IUD: A prospective pilot study of safety and acceptability. *Epilepsia*. 2016; 57(11): 1843–1848, doi: [10.1111/epi.13559](https://doi.org/10.1111/epi.13559), indexed in Pubmed: [27677612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27677612/).
 24. Morrell MJ, Flynn KL, Doñe S, et al. Sexual dysfunction, sex steroid hormone abnormalities, and depression in women with epilepsy treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2005; 6(3): 360–365, doi: [10.1016/j.yebeh.2005.01.004](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.01.004), indexed in Pubmed: [15820344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15820344/).
 25. Harden CL. Sexuality in women with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005; 7(Suppl 2): S2–S6, doi: [10.1016/j.yebeh.2005.08.025](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.08.025), indexed in Pubmed: [16243000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16243000/).
 26. Davis AR, Pack AM, Kritzer J, et al. Reproductive history, sexual behavior and use of contraception in women with epilepsy. *Contraception*. 2008; 77(6): 405–409, doi: [10.1016/j.contraception.2008.02.002](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2008.02.002), indexed in Pubmed: [18477488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18477488/).
 27. Herzog AG. Differential impact of antiepileptic drugs on the effects of contraceptive methods on seizures: Interim findings of the epilepsy birth control registry. *Seizure*. 2015; 28: 71–75, doi: [10.1016/j.seizure.2015.02.011](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.02.011), indexed in Pubmed: [25770029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25770029/).
 28. Reddy DS. Do oral contraceptives increase epileptic seizures? *Expert Rev Neurother*. 2017; 17(2): 129–134, doi: [10.1080/14737175.2016.1243472](https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1243472), indexed in Pubmed: [27690666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27690666/).
 29. Zupanc ML. Antiepileptic drugs and hormonal contraceptives in adolescent women with epilepsy. *Neurology*. 2006; 66(6 Suppl 3): S37–S45, indexed in Pubmed: [16567741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16567741/).
 30. Bangar S, Shastri A, El-Sayeh H, et al. Women with epilepsy: clinically relevant issues. *Funct Neurol*. 2016; 31: 127–134.

31. Pennell PB. Hormonal aspects of epilepsy. *Neurol Clin.* 2009; 27(4): 941–965, doi: [10.1016/j.ncl.2009.08.005](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2009.08.005), indexed in Pubmed: [19853217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19853217/).
32. Christensen J, Petrenaite V, Atterman J, et al. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia.* 2007; 48(3): 484–489, doi: [10.1111/j.1528-1167.2007.00997.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00997.x), indexed in Pubmed: [17346247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17346247/).
33. Dickens M, Chen C. Lamotrigine. Chemistry, biotransformation and pharmacokinetics. [W:] Levy R.H., Mattson R., Meldrum B., Perucca E. (eds.). *Antiepileptic drugs.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002: 370–379.