

Działania niepożądane w czasie ciąży i poważne wrodzone wady rozwojowe u niemowląt pacjentek z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi i zaburzeniami schizoafektywnymi leczonych lekami przeciwpadaczkowymi: przegląd systematyczny

Adverse outcomes during pregnancy and major congenital malformations in infants of patients with bipolar and schizoaffective disorders treated with antiepileptic drugs: A systematic review

Anna Giménez¹, Isabella Pacchiarotti¹, Joaquín Gil¹, Andrea Murru¹,
Susana P. Gomes¹, Justo E. Pinzón¹, Gerard Anmella¹,
Marta Gómez-Ramiro², Norma Verdolini^{1,3}, Marc Valentí¹,
José M. Goikolea¹, Eduard Vieta¹

¹ Barcelona Bipolar Disorders Program, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalunya, Spain

² Mental Health Medical Center Les Corts, Barcelona, Catalunya, Spain

³ FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Catalunya, Spain

Summary

Background. Antiepileptic drugs (AEDs), which are commonly used as a treatment for acute phases and prevention of relapses in bipolar disorder (BD) and schizoaffective disorder (SAD), have been often associated to adverse outcomes in pregnancy and major congenital malformations (MCM). We aimed to summarize available evidence assessing these outcomes when AEDs are used in pregnant women with BD and/or SAD.

Methods. We searched four databases from inception to 18 January, 2019. We included peer-reviewed observational studies on the use of AEDs in pregnant women with BD or SAD. We excluded studies not reporting data on BD or SAD, not specifying the AED or not assessing pregnancy outcomes or MCM.

Results. The pooled records amounted to 2,861. After duplicate removal and inclusion/exclusion criteria application, we included 9 observational studies assessing patients with BD and SAD. The AEDs evaluated were lamotrigine (LTG), valproate (VPA), carbamazepine (CBZ), oxcarbazepine (OXC), topiramate (TPR) and gabapentin (GBP). VPA and CBZ were

the AED most commonly associated to MCM. LTG showed the best safety profile. Higher rates of complications during pregnancy were observed in treated and untreated women with BD compared to healthy controls.

Conclusions. AEDs may produce adverse outcomes in pregnancy and MCM in children of pregnant women with BD or SAD, showing higher risks at higher doses. LTG could be considered in this type of patients, given the low rate of adverse events. VPA and CBZ use should be avoided during pregnancy.

Słowa kluczowe: zaburzenia afektywne, leki przeciwdrgawkowe, teratogenność

Key words: affective disorders, antiepileptic drugs, teratogenicity

1. Wstęp

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) to przewlekłe zaburzenie afektywne charakteryzujące się epizodami maniakalnymi, hipomaniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi. W populacji ogólnej częstość występowania zaburzeń dwubiegunowych w ciągu całego życia oszacowano na 2,4% [1].

W kilku dostępnych badaniach koncentrujących się na ciężarnych pacjentkach z ChAD stwierdzono, że częściej rodzą one dzieci o niskiej masie urodzeniowej (9,8% vs. 5,7%), a także że w tej grupie pacjentek częściej występują porody przedwczesne (14,2% vs. 6,9%) oraz niedobór urodzeniowej masy ciała dziecka (*Small for Gestational Age* – SGA) (22,3% vs. 15,7%) w porównaniu z kobietami ciężarnymi bez chorób psychicznych w wywiadzie [2]. Pacjentki z ChAD wykazywały również znacznie wyższe ryzyko stanu przedrzucawkowego i cukrzycy ciążowej [3–6]. Niektórzy badacze oceniali w tym kontekście wpływ modyfikowalnych zmiennych, takich jak palenie tytoniu, które dwukrotnie zwiększyło ryzyko porodu przedwczesnego, oraz nielegalne zażywanie narkotyków, zwiększające ryzyko o prawie półtora raza [7]. Oceniano również związek między niepożądanymi zdarzeniami w ciąży a farmakoterapią [8].

Leki normotymiczne uważane są za jedne z najskuteczniejszych w zapobieganiu nawrotom oraz leczeniu w ostrych fazach ChAD i zaburzeń schizofrenicznych (SAD). Są to leki pierwszego lub drugiego wyboru według wytycznych klinicznych [9, 10]. Leków przeciwpadaczkowych (AEDs – Antiepileptic drugs, pol. LPP) używa się zwykle ze względu na ich właściwości stabilizujące nastrój w ChAD i SAD, a coraz szerszy wachlarz zastosowań wykraczający poza padaczkę, a obejmujący m.in. migreny, lęk, ChAD, SAD i ból neuropatyczny, zwraca uwagę na kwestię narażenia na ich działanie większej liczby kobiet w wieku rozrodczym [11, 12]. Obecnie częstość stosowania LPP u kobiet w ciąży wynosi od 0,2 do 0,5% [13]. Wykazano, że LPP zwiększają ryzyko powikłań położniczych lub poważnych wad wrodzonych u dzieci kobiet leczonych w czasie ciąży. Jest to związane z wyższymi poziomami LPP w surowicy matki i jednoczesnym narażeniem na wpływ wielu leków przeciwdrgawkowych. Kwas walproinowy i karbamazepina zostały sklasyfikowane przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) jako leki kategorii „D” i są przeciwwskazane w czasie ciąży [14]. Najczęstszymi wadami rozwojowymi wywołanymi ekspozycją na działanie LPP *in utero* są wady rozwojowe serca, a następnie spodziectwo i rozszczep w obrębie twarzy. Wady cewy nerwowej zgłaszano u od 1 do 2% niemowląt, które były narażone na wpływ LPP w pierwszym trymestrze ciąży [8, 15].

Prawie wszystkie leki powszechnie stosowane w leczeniu ChAD przenikają również do mleka matki, a ryzyko toksyczności dla niemowląt karmionych piersią jest znaczne. Ryzyko to należy starannie zrównoważyć ze zwiększonym ryzykiem nawrotu, jeśli leczenie pacjentki zostanie zmienione lub przerwane [16].

Kwas walproinowy jest uważany za najbardziej teratogeny leki w farmakopei neuropsychiatrycznej, ponieważ wykazuje 1–5% nieprawidłowości płodowych, w szczególności występowania wad cewy nerwowej [17], ale także wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego, rozszczepu podniebienia, wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu, spodziectwa, wodogłowia, wad kończyn, kraniosynostozy i atrezji płuc [18–28], zwłaszcza przy dawkach przekraczających 1000 mg/dzień [26]. Zgłaszano również inne powikłania noworodkowe, takie jak spowolnienie akcji serca, uszkodzenie wątroby, hipoglikemia i obniżenie poziomu fibrynogenu [29–32]. U dzieci narażonych na działanie kwasu walproinowego w okresie prenatalnym częściej obserwowano występowanie niskiego IQ, deficytów neurorozwojowych, zmniejszonych zdolności werbalnych, zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi oraz zaburzeń ze spektrum autyzmu [15, 33–36]. Niedawno Europejska Agencja ds. Leków (EMA) wprowadziła nowe sposoby dotyczące dotyczące reklam odnoszących się do kwasu walproinowego u kobiet w wieku rozrodczym zabraniające jego podawania w czasie ciąży (EMA, 2018).

Używanie karbamazepiny wiąże się z wadami cewy nerwowej, nieprawidłowościami twarzoczaszki, wadami szkieletu, opóźnieniem rozwoju, opóźnieniem wzrostu, mikrocefalią, wodogłowiem, rozszczepem kręgosłupa, wytrzewieniem, przepuklinami, zaburzeniami czynności serca oraz przemijającą hepatotoksycznością [37–41]. Karbamazepina również jest przeciwwskazana w czasie ciąży [8].

Negatywne skutki związane z działaniem okskarbazepiny obejmują poważne wady rozwojowe serca i malformacje twarzy, wodonercze, poważne wady dróg moczowych, rozszczep kręgosłupa z przepukliną oponową oraz stopę końsko-szpotawą [14]. Lamotrygina ma korzystny profil ryzyka reprodukcyjnego i jest preferowanym rozwiązaniem dla kobiet w wieku rozrodczym [40, 42–45], jednakże odnotowano po jej podaniu zwiększone ryzyko rozszczepu wargi i podniebienia, wad rozwojowych serca i spodziectwa (większe przy dawkach powyżej 300 mg/dzień). Przyjmowanie topiramatu wiąże się z mikrognacją, stulejką [46], rozszczepem wargi, rozszczepem podniebienia, spodziectwem, mikrocefalią, anomaliami szkieletowymi, anomaliami układu oddechowego i sercowo-naczyniowego, niedoborem masy urodzeniowej, porodem przedwczesnym oraz zwiększoną grubością bariery łożyskowej [15], szczególnie przy wysokich dawkach (średnia 400 mg) [14]. Stosowanie gabapentyny łączy się z opóźnionym kostnieniem kości, wodonerczem, wodniakiem, egzergią i wadami szkieletowymi [15, 47], a także wyższym ryzykiem porodu przedwczesnego, niską masą urodzeniową i częstszym wskazaniem do leczenia noworodków na oddziale intensywnej terapii [48].

O ile teratogenność leków przeciwpadaczkowych była szeroko oceniana u kobiet z padaczką, o tyle ryzyko w innych populacjach zostało słabo zbadane. Dawki leków przeciwpadaczkowych w leczeniu padaczki są na ogół wyższe niż dawki zalecane w ChAD. Ponadto padaczka może być związana ze zwiększonym ryzykiem poważnych wad wrodzonych, więc wyniki uzyskane w badaniach nad padaczką mogą nie mieć zastosowania u kobiet z ChAD [49, 50].

Podsumowując dostępne dane, przeprowadziliśmy systematyczny przegląd badań oceniających negatywny wpływ leków przeciwpadaczkowych stosowanych jako leki normotymiczne u ciężarnych kobiet cierpiących na ChAD i SAD. Analizowaliśmy badania, w których uczestniczyły pacjentki z którymkolwiek z tych zaburzeń psychicznych, dotyczące wpływu różnych leków przeciwpadaczkowych na niekorzystne wyniki w ciąży lub na występowanie poważnych wad wrodzonych u dzieci.

2. Procedury

Niniejszy przegląd został przeprowadzony zgodnie z zasadami PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) [51]. Metody wyszukiwania i wyniki zostały przedstawione na rysunku 1.

2.1. Przeszukiwanie literatury

Systematycznie przeszukaliśmy bazy danych MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, PsycINFO/PsycARTICLES i clinicaltrials.gov do dnia 18 stycznia 2019 roku, sprawdzając krzyżowo uzyskane odnośniki. Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwa „zaślepienie” niezależne zespoły badawcze (kierowane przez Annę Giménez i Isabellę Pacchiarotti) w następujący sposób:

MEDLINE/Pubmed/Index Medicus: autorzy zastosowali następującą strategię wyszukiwania: (*teratogenic OR teratogenicity OR fetal malformations OR fetal development OR newborns development OR newborns malformations OR newborns outcomes OR offspring malformations OR offspring development OR pregnancy OR pregnant*) AND (*bipolar disorder OR bipolar depression OR mania OR manic OR schizoaffective*), dzięki której znaleziono 1645 badań. Wśród nich 1 badanie było zdublowane, natomiast 8 badań włączono do analizy.

Ta sama strategia wyszukiwania została wykorzystana w odniesieniu do Cochrane Library, z wyjątkiem użycia nawiasów kwadratowych, których system bazy danych nie akceptuje; znaleziono 94 badania. Wyszukiwanie to nie dodało artykułów do wyszukiwania PubMed.

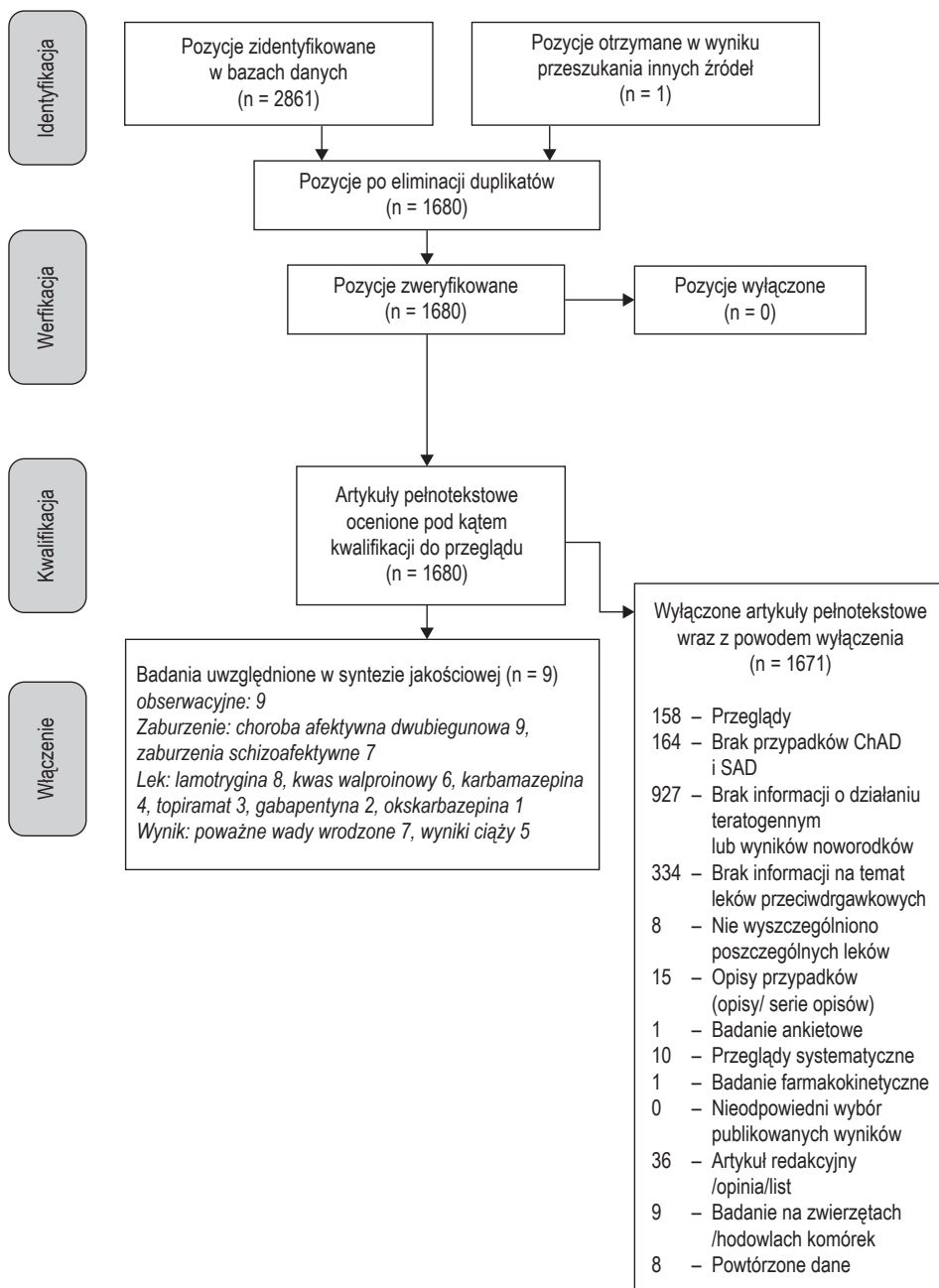
Inne bazy danych zostały przeszukane za pomocą takiej samej metody, co PubMed. W bazach PsycINFO/PsycARTICLES znaleziono 1117 badań, które nie dodały nowych artykułów do wyszukiwania PubMed.

W wypadku bazy danych <https://clinicaltrials.gov/> słowa kluczowe to: *anticonvulsants AND pregnancy*, z których użyciem znaleziono 5 badań.

Z wszystkich wykorzystanych baz danych i jednego dodatkowego badania, które zostało zidentyfikowane przez inne źródło, tylko ten dodatkowy artykuł został włączony do puli badań wyszukiwanych i wybranych z PubMed.

2.2. Wybór badań

Do przeglądu włączono badania podłużne dotyczące wpływu leków przeciwpadaczkowych na wyniki ciąży i częstość występowania poważnych wad wrodzonych



Schemat PRISMA 2009; wyszukiwanie dokonane dnia 18.01.2019. Bazy danych: PubMed → Cochrane → PsycINFO/PsycARTICLES → ClinicalTrials.gov

u dzieci kobiet z ChAD lub SAD. Badania mogły być eksperymentalne (badania kliniczne z randomizacją; *Randomized Clinical Trials* – RCT), quasi-RCT, kliniczne bez randomizacji (nonRCTs), quasi-eksperymentalne (kontrola przed badaniem i po zakończeniu badania, przerywane serie czasowe) i obserwacyjne (badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, badania polegające na prowadzeniu rejestru). Wykluczono badania na zwierzętach i hodowlach komórkowych, a także badania wynikające z baz danych, które nie były istotne w odniesieniu do niepożądanych skutków leków przeciwdrgawkowych u noworodków matek z ChAD lub SAD. Wyłączono również badania nad wpływem leków normotymicznych niezawierające osobnych wyników dla każdego leku. Metaanalizy i przeglądy posłużyły jako dowody na poparcie wniosków, których nie można było wyciągnąć z poszczególnych badań. Wykluczono badania otwarte (oprócz tych, w których uwzględniono projekt lustrzany z okresem retrospektywnym równym prospektywnemu), opisy lub serie przypadków, badania farmakoekonomiczne, listy do redakcji, odpowiedzi autora na krytykę, opinie, artykuły redakcyjne, ankiety, badania koncentrujące się wyłącznie na biomarkerach (jak badania genetyczne i obrazowanie mózgu) oraz badania farmakokinetyczne.

Dla niniejszego przeglądu zostały wypełnione następujące formularze: PICO [52], AMSTAR [53] oraz PRISMA [51]¹. Siła naszych rekomendacji została oceniona za pomocą narzędzia National Health and Medical Research Council (NHMRC) rządu australijskiego [54] na poziomie dowodu oraz ocen NHMRC w zakresie zaleceń dla twórców wytycznych. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego zostało ustalone z użyciem narzędzia Cochrane Risk of Bias [55], oceniającego każde badanie w kategoriach wysokiego, niskiego i niejasnego ryzyka wystąpienia błędu w następujących domenach: błąd selekcji/doboru próby, błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem wyników, błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów, błąd systematyczny diagnozowania, różnica w sposobie oceny punktów końcowych, błąd systematyczny z wycofania oraz inny błąd, co wpłynęło na ogólną jakość artykułu.

3. Wyniki

3.1. Wyniki wyszukiwania systemowego

Ogółem wyszukano 1680 artykułów (rys. 1). Wyłączono: 158 przeglądów, 164 teksty niezwiązane z ChAD i SAD (NBSA), 927 badań ze względu na brak wyników co do teratogenności, 334 badania, w których nie uwzględniono leków przeciwdrgawkowych, 8 badań bez oddzielnych wyników dla poszczególnych leków, 15 opisów przypadków (opisy/serie), 1 badanie ankietowe, 10 przeglądów systematycznych, 1 badanie farmakokinetyczne, 0 badań z nieadekwatnym projektem lub wynikami, 36 artykułów redakcyjnych/opinii, 9 badań na zwierzętach/hodowlach komórkowych (badania na zwierzęcych lub izolowanych tkankach komórkowych) i 8 badań dotyczących tych samych danych (lepsze dane sprawozdawcze zamieszczono w innych publikacjach). Pozostało 9 badań do włączenia do przeglądu (rys. 1).

¹ dostępne w redakcji

Wszystkie włączone badania były obserwacyjnymi badaniami kohortowymi. W 9 badaniach oceniano ChAD, a 7 z nich obejmowało też inne zaburzenia psychiczne, takie jak SAD. W 8 badaniach oceniono wyniki dotyczące stosowania lamotryginy, w 6 – stosowania kwasu walproinowego, 4 badania dotyczyły karbamazepiny, 3 – topiramatu i 2 – gabapentyny. Jeżeli chodzi o negatywne skutki przyjmowania leków, w 7 badaniach analizowano występowanie poważnych wad wrodzonych u noworodków, natomiast w 5 – wyniki ciąży. Szczegóły każdego badania przedstawiono w tabeli 1.

Większość badań cechowała się dobrą lub zadowalającą jakością danych, ale w żadnym nie była ona doskonała, mimo że niektóre badania obejmowały duże próby (tab. 1). Przyczyny tego stanu rzeczy były różne: niektóre badania nie obejmowały grupy kontrolnej, badania wielośrodkowe nie zawsze uwzględniały zmienność, inne zaś przyczyny to: wysoki wskaźnik błędu systematycznego z wycofania, małe próby, możliwy wpływ sponsora na wyniki, brak specyfikacji diagnoz psychiatrycznych i oceny różnic w wynikach w odniesieniu do diagnoz. W związku z tym całkowita ocena rekomendacji niniejszego przeglądu według National Health and Medical Research Council (NHMRC) [54] jest zadowalająca do dobrej.

3.2. Wyniki dotyczące zawartości

3.2.1. Poważne wady wrodzone

Do przeglądu włączono siedem badań dotyczących występowania poważnych wad wrodzonych u niemowląt narażonych na działanie leków przeciwpadaczkowych z powodu ChAD lub SAD u matki. Pierwsze badanie [61] było badaniem kohortowym, w którym 154 kobiety narażone na działanie kwasu walproinowego (96,1% co najmniej w pierwszym trymestrze ciąży) porównano z 1315 kobietami, które były leczone lekami nieteratogennymi w celu oceny ryzyka wystąpienia poważnych wad rozwojowych u dzieci. W grupie narażonej na działanie kwasu walproinowego u 81,3% kobiet wskazaniem do leczenia była padaczka, natomiast u 18,7% kobiet – inne schorzenia (w tym ChAD lub migrena). Wskaźnik poważnych anomalii w grupie wystawionej na działanie kwasu walproinowego w pierwszym trymestrze ciąży był wyższy w porównaniu z grupą kontrolną (6,7% vs. 2,5%). Nie odnotowano przypadków uszkodzenia cewy nerwowej w grupie narażonej na działanie kwasu walproinowego.

Najczęściej obserwowaną poważną wadą wrodzoną u dzieci z grupy kobiet stosujących kwas walproinowy były nieprawidłowości sercowo-naczyniowe, z 6-krotnie zwiększonym ryzykiem związanym z narażeniem na działanie kwasu walproinowego (4,2% vs. 0,6%), niepełnosprawność intelektualna (1,3%), spodziectwo (1,3%), które nie wykazują znaczących różnic, oraz przypadki podejrzenia płodowego zespołu walproinianowego (1,9%). Dzienna dawka kwasu walproinowego ≥ 1000 mg była związana z najwyższym ryzykiem teratogennym (21,9% vs. 2,5%). Chociaż nie podano liczby pacjentek z ChAD lub SAD, wszystkie poważne wady wrodzone dzieci były obecne w grupie kobiet leczonych z powodu padaczki.

Badanie kohortowe Bodéna i wsp. [49] obejmowało kobiety leczone ($n = 320$) lub nieleczone ($n = 554$) lekami normotymicznymi z powodu ChAD oraz kobiety bez

Tabela 1. Podsumowanie włączonych badań dotyczących stosowania LPP w ChAD i SAD w czasie ciąży

Badania według nazwiska pierwszego autora i daty w odwróconej kolejności	Projekt badania	Populacja, n (lokacje; sp. T/N)	Czas trwania	Stosowane leki (leczone kobiety z ChAD)	Główne wyniki	Jakość (uwzględniono błąd systematyczny)
Richards i wsp., 2018	Badanie kohortowe (kobiety w wieku rozrodczym narażone i nienarażone na działanie LPP vs. kobiety w ciąży vs. kobiety, które urodziły)	2728 (1; N) wraz z przypadkami padaczki	6 lat	VPA (od 1,20 do 2,24 na 1000) GBP (od 0,27 do 0,97 na 1000) LTG (od 1,10 do 1,79 na 1000) LEV (od 0 do 0,83 na 1000) wraz z przypadkami padaczki	Liczba recept na LPP w okresie 6 lat. Samoistne poronienia: LPP > ciężarne nieleczone LPP. Przerwanie ciąży: AED < ciężarne nieleczone. Bardziej prawdopodobne w wypadku GBP i VPA niż LTG lub CBZ.	3
Jazayeri i wsp., 2018	Badanie kohortowe (poważne wady wrodzone u niemowląt narażonych na działanie LPP kobiet z padaczką vs. wskazania bez padaczki)	2066 (1; N) wraz z przypadkami padaczki	17 lat	VPA (n = 9) GBP (n = 1) LTG (n = 9) TPR (n = 1) VPA+LTG (n = 1) VPA+LTG+GBP+TPR (n = 1)	Częstość stosowania leków przeciwdrgawkowych u pacjentek bez padaczki. Poważne wady wrodzone: podobne ryzyko u kobiet z ChAD (3%) i padaczką (5%) przyjmujących LPP. Jeden przypadek rozszczepu podniebienia przy stosowaniu VPA w dawce 1700 mg dziennie w leczeniu ChAD.	3

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Hernández-Díaz i wsp., 2018	Badanie kohortowe (ekspozycja na działanie TPR u ciężarnych z padaczką vs. wskazania bez padaczki)	1360,101 (1; N)	10 lat	LTG (n = 1086) TPR (n = 459)	TPR: zależne od dawki zwiększone ryzyko rozszczepu podniebienia. Średnia dzienna dawka: 200 mg u kobiet z padaczką, 100 mg u kobiet bez padaczki. Palenie, otyłość: częściej u osób stosujących TPR. Poważne wady wrodzone ogółem: brak częstszego występowania u dzieci narażonych na działanie TPR w porównaniu z grupami odniesienia.	3
Bank i wsp., 2017	Badanie kohortowe (kobiety ciężarne z padaczką lub ChAD przyjmujące LPP; brak grupy kontrolnej)	70 (1; Y) wraz z przypadkami padaczki	4 lata	CBZ (n = 8) LTG (n = 36) LEV (n = 37) OXC (n = 4) PHT (n = 3) TPR (n = 2), VPA (n = 6) CBZ+PHT (n = 1) CBZ+LEV (n = 1) LTG+LEV (n = 2) wraz z przypadkami padaczki	Porównanie stosunku między stężeniem leku u matki a stężeniem płowinowym: brak istotnych różnic. Wyższe stężenie płowinowe i stosunek stężenia w płowinie do stężenia u matki: niezwiązane z niekorzystnymi wynikami noworodków.	3

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

<p>Prakash i wsp., 2016</p>	<p>Badanie kohortowe (ciążane kobiety z ChAD leczone LTG; brak grupy kontrolnej)</p>	<p>6 (1, N)</p>	<p>2 lata</p>	<p>LTG (n = 5)</p>	<p>3-4</p>
<p>Cukrzyca ciążowa: dwie kobiety. Nadciśnienie tętnicze: jedna kobieta z istniejącą wcześniej otyłością. Cesarskie cięcie w dolnym odcinku macy: dwie kobiety. Wywołanie porodu: cztery kobiety. Przetoka tchawiczo-przełykowa: jeden przypadek. Matka z niedoczynnnością tarczycy niedostatecznie kontrolowana w pierwszym trymestrze. Niska waga urodzeniowa: u 2 niemowląt (2060 g i 2365 g), które wymagały przyjęcia na oddział intensywnej terapii dla noworodków. Długość ciała przy urodzeniu, obwód głowy i wynik w skali Apgar u wszystkich niemowląt były w normie. Kamienie piersią: brak powikłań w czterech przypadkach podczas leczenia LTG.</p>					

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Clark i wsp., 2013	Badanie kohortowe (poziomy LGT w surowicy w czasie ciąży u pacjentek z ChAD; brak grupy kontrolnej)	8 (1; N)	12 miesięcy	LGT (n = 8)	Seryjny pomiar sjężenia LTG w surowicy ciężarnych. Brak poważnych wad wrodzonych. Wyniki ciąży: trudności w kamieniu piersią u jednego dziecka po porodzie; niemowlę przyjęte do szpitala z powodu żółtaczki i odwodnienia, które ustąpiły. Po 12 dniach łagodna hipotonia; żadnych dalszych komplikacji.	3-4
Cassina i wsp., 2013	Badanie kohortowe (kobiety z padaczką narażone na działanie LPP w porównaniu z kobietami bez padaczki narażonymi na działanie LPP vs. zdrowe kobiety)	1562 (1; N)	8 lat	VPA (n = 107) CBZ (n = 40) LGT (n = 31) inne LPP (n = 96) VPA + inny LPP (n = 14) CBZ + inny LPP (n = 3) CBZ + VPA (n = 2) terapia wielolekowa innymi LPP (n = 11) wraz z innymi rozpoznaniem (bez padaczki)	Poważne wady wrodzone: wyższe, ale nieistotne, występowanie w grupie kobiet bez padaczki w porównaniu z grupą kontrolną. Samoistne poronienie: kobiety bez padaczki leczone LPP > kobiety z padaczką leczone LPP lub kobiety nieleczone LPP. Skumulowana częstość samoistnych poronień: brak istotnych różnic. Planowe przerwanie ciąży: kobiety bez padaczki leczone LPP > kobiety z padaczką leczone LPP > kobiety nieleczone LPP. Poród przedwczesny: brak istotnych różnic. Niska waga urodzeniowa: kobiety z padaczką leczone LPP > kobiety bez padaczki leczone LPP lub kobiety nieleczone LPP.	3

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Bodén i wsp., 2012	Badanie kohortowe (kobiety bez ChAD vs. leczone kobiety z ChAD vs. nieleczone kobiety z ChAD)	332,137 (3 w jednym kraju; N)	4 lata	LTG (n = 116) VPA (n = 32) CBZ (n = 7)	Osoby palące, osoby z nadwagą i nadużywające alkoholu lub innych substancji: ChAD > bez ChAD. Ryzyko cesarskiego cięcia, porodu instrumentalnego, niespontaniczne rozporczenie porodu: ChAD > bez ChAD. Hipoglikemia noworodkowa: ChAD > bez ChAD. Brak istotnych różnic w występowaniu poważnych wad wrodzonych.	3
Diav-Citrin i wsp., 2008	Badanie kohortowe (noworodki narażone na działanie VPA vs. noworodki nienarażone)	1469 (1; N) wraz z przypadkami padaczki	10 lat	VPA (n = 154) wraz z przypadkami padaczki	Częstość występowania poważnych nieprawidłowości u noworodków narażonych na działanie VPA w dawkach VPA > 1000 mg. Poważne wady wrodzone: wady układu sercowo-naczyniowego, niepełnosprawność intelektualna, spodzielstwo, płodowy zespół walproinowy.	3

LPP – leki przeciwpadaczkowe; VPA – walproinian; CBZ – karbamazepina; GBP – gabapentyna; LTG – lamotrygina; TPR, – topiramet;
LEV – lewetyracetam; OXC – okskarbazepina; PHT – fenytoina

ChAD ($n = 331\ 263$). W czasie ciąży 40% leczonych matek stosowało lamotryginę, 12% kwas walproinowy i 2% karbamazepinę. Częstość występowania poważnych wad wrodzonych wynosiła 2,0% u dzieci urodzonych przez kobiety bez ChAD, 1,9% u nieleczonych kobiet z ChAD i 3,4% u kobiet leczonych lekami przeciwpadaczkowymi. Leczenie lamotryginą związane było z poważnymi wadami wrodzonymi dzieci w wypadku 3,5% matek, w 2 przypadkach stwierdzono występowanie stopy końsko-szpotawej oraz wady serca w kolejnych 2. Leczenie kwasem walproinowym w jednym przypadku (3,1%) związane było ze spodziectwem, a leczenie karbamazepiną nie łączyło się z żadnymi poważnymi wadami wrodzonymi. Wyniki te nie wykazały istotnych różnic w porównaniu z pacjentkami bez ChAD.

Cassina i wsp. [60] przeprowadzili prospektywne badanie kohortowe obejmujące 385 kobiet chorych na padaczkę leczonych lekami przeciwdepresyjnymi, 310 kobiet bez padaczki leczonych lekami przeciwpadaczkowymi (w tym kobiety z zaburzeniami afektywnymi) i 867 zdrowych kobiet nienarażonych na działanie leków przeciwpadaczkowych. Druga grupa obejmowała 179 pacjentek z ChAD lub depresją. Występowanie poważnych wad wrodzonych u dzieci w grupach narażonych na działanie LPP było wyższe niż w grupie kontrolnej i wynosiło 7,7% w grupie kobiet z padaczką ($p < 0,001$), 3,9% w grupie kobiet bez padaczki ($p = 0,534$) i 3,1% w grupie kontrolnej.

Wśród pacjentek z ChAD stwierdzono trzy wady wrodzone u ich dzieci: jedną przepuklinę pachwinową u noworodka narażonego na działanie karbamazepiny (400 mg/dzień), rozszczep kręgosłupa u dziecka, którego matka była leczona gabapentyną (200 mg/dzień) oraz ubytek przegrody międzykomorowej po ekspozycji na działanie kwasu walproinowego (200 mg/dzień). Częstość występowania mikrocefalii nie była istotnie większa u leczonych pacjentek. We wszystkich przypadkach matki przyjmowały kilka leków jednocześnie.

Clark i wsp. [42] przeprowadzili badanie obserwacyjne oceniające poziom lamotryginy w surowicy ośmiu matek z ChAD przyjmujących dawki od 100 mg do 300 mg oraz ich dzieci w różnych punktach czasowych w okresie ciąży i w czasie porodu. Wszystkie dzieci, których matki wyraziły zgodę na badanie, zostały urodzone w terminie i nie występowały u nich poważne wady wrodzone.

Prakash i wsp. [59] przeprowadzili badanie kohortowe skupiające się na wynikach ciąży u sześciu matek z zaburzeniami afektywnymi (w tym u pięciu z ChAD), które były leczone lamotryginą. Stosowana dzienna dawka wynosiła 100–400 mg, a trzy kobiety otrzymywały dodatkowo leki psychotropowe. Jeśli chodzi o poważne wady wrodzone, jedno niemowlę, którego matka otrzymywała substytut tyroksyny, a także nie została objęta konieczną opieką w pierwszym trymestrze ciąży, miało przetokę tchawiczoprzelykową, wymagającą interwencji chirurgicznej bezpośrednio po porodzie.

Jedno z ostatnich badań kohortowych, przeprowadzone przez Hernández-Díaz i wsp. [57], oceniało częstość występowania rozszczepów w jamie ustnej (*oral clefts*) u dzieci matek chorych na padaczkę i bez padaczki, w tym 9485 kobiet z ChAD nieprzyjmujących leków przeciwdrgawkowych, 1086 przyjmujących lamotryginę i 459 stosujących topiramát w pierwszym trymestrze ciąży. Stosowanie topiramatu u matek w pierwszym trymestrze ciąży wiązało się ze zwiększonym ryzykiem rozszczepów w jamie ustnej, przy czym stwierdzono wyższe ryzyko względne przy dawkach topi-

ramatu wyższych niż 100 mg (0,73% vs. 0,24%). Ryzyko w grupie kobiet stosujących lamotryginę nie było istotne. Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka występowania wad wrodzonych ogółem związanego z narażeniem na działanie topiramatu w porównaniu z grupami referencyjnymi.

W badaniu Jazayeri i wsp. [50] polegającym na analizie danych archiwalnych oceniono częstość występowania poważnych wad wrodzonych u dzieci 32 kobiet przyjmujących leki przeciwpadaczkowe z powodu wskazań innych niż padaczka. Wśród nich było 16 kobiet cierpiących na ChAD. Jeden przypadek rozszczepu podniebienia stwierdzono u dziecka kobiety zażywającej kwas walproinowy (1700 mg dziennie), co sugeruje, że u kobiet niecierpiących na padaczkę leczonych lekami przeciwpadaczkowymi występuje podobne ryzyko urodzenia niemowlęcia z poważną wadą wrodzoną (3%), jak u kobiet chorych na padaczkę przyjmujących leki przeciwpadaczkowe (5%).

3.2.2. Wyniki ciąży i powikłania okołoporodowe

Znaleziono sześć badań obserwacyjnych, w których badano wpływ leków przeciwdrgawkowych na wyniki ciąży i powikłania okołoporodowe u kobiet z ChAD lub SAD.

Bodén i wsp. [49] stwierdzili zwiększone ryzyko cesarskiego cięcia ($p < 0,001$), porodu instrumentalnego ($p < 0,001$), niespontanicznego początku porodu ($p < 0,001$) i porodu przedwczesnego ($p = 0,03$) zarówno u nieleczonych, jak i leczonych kobiet z ChAD. W analizie różnic dotyczących porodów bardzo przedwczesnych nie odnotowano istotnych różnic między kobietami stosującymi kwas walproinowy, lamotryginę i karbamazepinę. Wśród dzieci matek nieleczonych lub leczonych ryzyko urodzenia bardzo wcześnie nie było znacząco zwiększone. U niemowląt leczonych lub nieleczonych kobiet nie występowało zwiększone ryzyko niskiego wyniku w skali Apgar. Ryzyko hipoglikemii noworodkowej było podwyższone u niemowląt zarówno kobiet nieleczonych, jak i leczonych ($p = 0,19$), jednakże u leczonych kobiet oszacowanie ryzyka było nieprecyzyjne. Ani nieleczona, ani leczona ChAD nie była związana z żółtaczką noworodkową.

Cassina i wsp. [60] wykazali wyższy odsetek samoistnych poronień w grupie kobiet bez padaczki leczonych LPP w porównaniu z leczonymi kobietami cierpiącymi na padaczkę i nieleczonymi zdrowymi kobietami. Skumulowana częstość samoistnych poronień w trzech grupach nie różniła się statystycznie. W dwóch grupach narażonych na działanie LPP zaobserwowano wyższy odsetek planowego przerywania ciąży w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,001$). Odsetek ten był statystycznie wyższy w grupie kobiet niecierpiących na padaczkę niż w grupie kobiet z padaczką ($p < 0,001$). Nie zaobserwowano różnic w częstości porodów przedwczesnych w trzech wymienionych grupach. Inaczej niż w grupie kobiet z padaczką, wskaźnik niskiej masy urodzeniowej w grupie kobiet bez padaczki nie był znacząco wyższy w porównaniu z grupą kontrolną.

Clark i wsp. [42] oceniali poziom lamotryginy w surowicy przed porodem i po porodzie w badaniu kohortowym ośmiu matek z ChAD. Oceniano także rozwój niemowląt, czas trwania ciąży, obwód głowy, długość ciała i wagę. Wyniki skali rozwoju noworodków według Bayley były w granicach normy. Po urodzeniu wszystkie niemowlęta znajdowały się w zakresie normy percentyli wzrostu. Nie odnotowano wysypek

u niemowląt narażonych na działanie lamotryginy. Jedyne powikłanie stwierdzono u noworodka, który miał trudności podczas karmienia piersią dwa dni po porodzie i został przyjęty do szpitala z powodu żółtaczki i odwodnienia. Objawy ustały po dożylnym podaniu płynów i zastosowaniu terapii światłem. Po 12 dniach niemowlę miało łagodną hipotonię, ale poza tym podczas badania wszystko było w normie. U dziecka nie wystąpiły dalsze komplikacje po wznowieniu ekspozycji na działanie lamotryginy przenikającej do mleka matki, a jego wyniki badania w 12 miesiącu były w normie.

Prakash i wsp. [59] zaobserwowali, że w grupie sześciu ciężarnych z zaburzeniami afektywnymi leczonych lamotryginą u dwóch rozwinęła się cukrzyca ciążowa, a u jednej, która przed ciążą cierpiała na otyłość, rozwinęło się nadciśnienie ciążowe. Dwie kobiety miały cesarskie cięcie w dolnym odcinku macicy (LSCS): jedna w 36. tygodniu z powodu nasilenia stanu przedrzucawkowego, hipotrofii i ułożenia pośladkowego płodu, a druga w 39. tygodniu ciąży z powodu wcześniejszego LSCS. U pozostałych czterech badanych indukowano poród między 38. a 39. tygodniem ciąży. Dwoje niemowląt z niską masą urodzeniową (2060 g i 2365 g) wymagało przyjęcia na oddział intensywnej terapii noworodków. Długość ciała po urodzeniu, obwód głowy i wyniki w skali Apgar wszystkich niemowląt mieściły się w granicach normy. Cztery niemowlęta były karmione piersią bez żadnych komplikacji, podczas gdy matki stosowały nieprzerwane leczenie lamotryginą.

Bank i wsp. [58] przeprowadzili badania ciężarnych kobiet z padaczką lub ChAD, w których u pacjentek przyjmujących karbamazepinę ($n = 8$), lamotryginę ($n = 36$), lewetyracetam ($n = 7$), okskarbazepinę ($n = 4$), fenytoinę ($n = 3$), topiramam ($n = 2$) i kwas walproinowy ($n = 6$) całkowity poziom leku mierzono w pępowinie. Cztery matki stosowały terapię wielolekową obejmującą: karbamazepinę i fenytoinę ($n = 1$), karbamazepinę i lewetyracetam ($n = 1$) oraz lamotryginę i lewetyracetam ($n = 2$). W celu oceny korelacji między poziomami LPP a powikłaniami noworodkowymi zostały przeprowadzone regresje logistyczne.

Jeśli chodzi o ekspozycję na różne leki przeciwdrgawkowe, wśród 8 niemowląt narażonych na działanie karbamazepiny były 2 wcześniaki (25%), 1 niemowlę miało niską masę urodzeniową (12,5%), 1 otrzymało wynik Apgar mniejszy niż 7 w pierwszej minucie życia (12,5%), 2 przyjęto na oddział intensywnej terapii dla noworodków lub specjalistyczny oddział noworodkowy (25%), a 1 miało poważną wadę rozwojową (12,5%). W grupie 36 dzieci narażonych na działanie lamotryginy odnotowano 1 przedwcześnie urodzone niemowlę (2,8%), 3 niemowlęta z niedoborem urodzeniowej masy ciała (SGA) (8,3%), 2 noworodki z wynikiem Apgar poniżej 7 w pierwszej minucie życia (5,6%) i 6 dzieci przyjętych na oddział intensywnej terapii dla noworodków lub specjalistyczny oddział noworodkowy (16,7%). W grupie narażonej na działanie okskarbazepiny, która obejmowała 4 noworodki, jedno dziecko miało niedobór urodzeniowej masy ciała (SGA) (25%). Spośród dwojga dzieci narażonych na działanie topiramatu jedno zostało urodzone przedwcześnie (50%), jeden noworodek wykazywał niedobór urodzeniowej masy ciała (SGA) (50%) i jeden został przyjęty na oddział intensywnej terapii dla noworodków lub specjalistyczny oddział noworodkowy (50%). Dwoje spośród 6 niemowląt narażonych na działanie kwasu walproinowego wykazywało niedobór urodzeniowej masy ciała (SGA) (33,3%). Spośród 4 dzieci pacjentek

stosujących terapię wielolekową jedno miało niedobór urodzeniowej masy ciała (SGA) (25%), 3 uzyskało wynik Apgar mniejszy niż 7 w pierwszej minucie życia (75%), 2 przyjęto na oddział intensywnej terapii dla noworodków lub specjalistyczny oddział noworodkowy (50%) i 1 miało poważną wadę wrodzoną (25%).

Ani wyższe stężenia całkowite leku w pępowinie (mierzone jako procent górnej granicy zakresu terapeutycznego), ani wyższe wskaźniki stosunku stężenia całkowitego w pępowinie do stężenia we krwi matki nie były związane ze zwiększonym prawdopodobieństwem porodu przedwczesnego, niskiej masy urodzeniowej, przyjęcia na oddział intensywnej terapii dla noworodków albo specjalistyczny oddział noworodkowy, poważnych wad wrodzonych bądź wyniku Apgar poniżej 7 pkt w pierwszej minucie życia.

W badaniu kohortowym opublikowanym niedawno przez Richards i wsp. [56] zaobserwowano w okresie 6 lat wzrost liczby kobiet w wieku rozrodczym, którym przepisano leki przeciwpadaczkowe – z 9 na 1000 kobiet w 2008 roku do 11,4 na 1000 kobiet w 2014 roku. Badanie to ujawniło również, że kobiety przyjmujące LPP wykazywały zwiększoną częstość poronień samoistnych (9,0%) niż te, które nie przyjmowały LPP (6,3%), oraz zmniejszoną częstość przerywania ciąży (18,5% w porównaniu z 19,6%). Jedynie w wypadku niewielkiego odsetka ciężarnych kobiet zażywających leki przeciwpadaczkowe stosowano terapię wielolekową (10,7%).

Analiza wyników ciąży przy stosowaniu LPP nie wykazała różnicy w częstości samoistnych poronień między różnymi LPP. Kobiety, które poroniły, częściej przyjmowały gabapentynę lub kwas walproinowy niż lamotryginę lub karbamazepinę.

4. Dyskusja

W niniejszym przeglądzie systematycznym zbadano i porównano bezpieczeństwo różnych LPP u ciężarnych pacjentek z zaburzeniami nastroju (ChAD i SAD). Do przeglądu włączono 9 badań obserwacyjnych. Oceniliśmy wartość niniejszego przeglądu zgodnie z systemem AMSTAR i stwierdziliśmy, że odpowiada poziomowi – niskiemu-średniemu [53]. Podczas systematycznego wyszukiwania nie znaleziono żadnych badań klinicznych. Biorąc pod uwagę dużą liczbę badań dotyczących stosowania LPP w grupach pacjentów chorych na padaczkę, z których można ekstrapolować wpływ tych leków na ciążę i okres okołoporodowy, niedostatek badań zawartych w naszym przeglądzie skupiającym się na pacjentkach z ChAD i SAD jest zrozumiały. Co więcej, wśród włączonych badań nie znaleźliśmy danych określających liczbę pacjentek z SAD w badanych próbach, a jeśli chodzi o badania nad ChAD – w czterech z nich nie oddzielono przypadków ChAD od innych rozpoznań. Niemniej jednak analizując dostępne badania dotyczące stosowania LPP u pacjentek z zaburzeniami afektywnymi, można wyciągnąć pewne wnioski. Lamotrygina jest lekiem, dla którego dysponujemy większą ilością danych na temat pacjentek z ChAD. Jest to prawdopodobnie spowodowane kwestiami etycznymi i przeciwwskazaniami klinicznymi, które mogą ograniczać badania nad stosowaniem karbamazepiny i kwasu walproinowego w czasie ciąży.

Siedem badań zawartych w naszym przeglądzie dotyczyło częstości występowania poważnych wad wrodzonych u niemowląt narażonych na działanie LPP w leczeniu ChAD lub SAD u matek. Badania nad stosowaniem kwasu walproinowego wykazały

sześciokrotny wzrost ryzyka wystąpienia wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego przy dawkach 1000 mg lub wyższych [61]. Inne badania, koncentrujące się na kobietach z ChAD leczonych lamotryginą, kwasem walproinowym lub karbamazepiną, nie ujawniły istotnych różnic w porównaniu z kobietami, które nie były poddawane leczeniu LPP, oraz w porównaniu z kobietami leczonymi LPP z powodu innych wskazań [49], podczas gdy kolejne badanie zestawiające kobiety cierpiące na padaczkę i kobiety bez padaczki leczone lamotryginą, kwasem walproinowym lub karbamazepiną dowiodły, że częstość występowania poważnych wad wrodzonych była istotnie wyższa w grupie kobiet z padaczką niż w grupie kontrolnej, ale nie w grupie kobiet bez padaczki w porównaniu z grupą kontrolną [60]. Wśród badań oceniających częstość występowania rozszczepów w obrębie jamy ustnej u dzieci kobiet z ChAD najnowsze dane wykazały zwiększone ryzyko związane ze stosowaniem topiramatu, zwłaszcza przy dawkach większych niż 100 mg, stwierdzono również jeden taki przypadek podczas leczenia kwasem walproinowym w dawce 1700 mg wśród 16 ciąż [50, 57], który sugeruje, że u kobiet bez padaczki leczonych LPP może występować podobne ryzyko urodzenia niemowlęcia z poważną wadą wrodzoną jak u kobiet z padaczką.

Podsumowując, należy podkreślić, że przynajmniej w wypadku stosowania kwasu walproinowego ryzyko wystąpienia poważnych wad wrodzonych wydaje się zależne od dawki leku, a to wyjaśniałoby również większą częstość występowania skutków teratogennych u kobiet z padaczką, u których notorycznie stosuje się wyższe dawki leków niż u kobiet z zaburzeniami afektywnymi. Lamotrygina okazała się lekiem przeciwpadaczkowym, który miał najwyższy profil bezpieczeństwa, jeśli chodzi o jego przyjmowanie w czasie ciąży. Dwa małe badania [42, 59] nie odnotowały poważnych wad wrodzonych u dzieci podczas leczenia ich matek lamotryginą w dawkach od 100 mg do 400 mg. U jednego dziecka zaobserwowano przetokę tchawiczo-przetykową, co może być związane z jednoczesnym leczeniem tyroksyną i niedostateczną kontrolą niedoczynności tarczycy u pacjentki.

W odniesieniu do powikłań w czasie ciąży lub w okresie okołoporodowym włączone badania wykazały zwiększone ryzyko cesarskiego cięcia, porodu instrumentalnego, niespontanicznego początku porodu i porodu przedwczesnego u kobiet cierpiących na ChAD nieleczonych lub leczonych LPP, takimi jak kwas walproinowy, lamotrygina lub karbamazepina, bez stwierdzonych różnic między tymi lekami [49, 60]. Podobnie inne badania ujawniły wyższy odsetek samoistnych poronień u pacjentek leczonych LPP [56], szczególnie zaś u pacjentek bez padaczki leczonych kwasem walproinowym, lamotryginą lub karbamazepiną w porównaniu z leczonymi pacjentkami z epilepsją i nieleczonymi zdrowymi kobietami. Obserwowano również wyższy odsetek planowego przerywania ciąży u pacjentek narażonych na przyjmowanie LPP, który był statystycznie wyższy u pacjentek bez padaczki, a zwłaszcza u pacjentek przyjmujących gabapentynę lub kwas walproinowy [56]. Ponownie, badania oceniające jedynie leczenie lamotryginą nie wykazały żadnych nieprawidłowości rozwojowych u dzieci matek z ChAD, natomiast zaobserwowano jeden przypadek noworodka z trudnościami dotyczącymi karmienia piersią dwa dni po porodzie, wymagającego przyjęcia do szpitala ze względu na żółtaczkę i odwodnienie (objawy ustały po dożylnym podaniu płynów i zastosowaniu terapii światłem) [42]. Podczas leczenia lamotryginą odnoto-

wano również kilka przypadków cukrzycy ciążowej, nadciśnienia ciążowego, niskiej masy urodzeniowej i cesarskiego cięcia w dolnym odcinku macicy [59]. Ponieważ jednak wielkość badanych grup była niewielka, związek niekorzystnych wyników ciąży z ekspozycją na działanie lamotryginy jest kontrowersyjny.

Badanie oceniające stężenia różnych leków przeciwpadaczkowych w pępowinie nie wykazało zwiększonego prawdopodobieństwa wystąpienia niepożądanych skutków przy stężeniach zbliżonych do górnej granicy zakresu terapeutycznego lub przy podwyższonym stosunku całkowitego stężenia w pępowinie do całkowitego stężenia we krwi matki [58]. Jedno badanie oceniające oddzielnie niekorzystne skutki stosowania leków przeciwpadaczkowych, w tym karbamazepiny, lamotryginy, kwasu walproinowego, okskarbazepiny lub topiramatu, wykazało przypadki wcześniactwa, niedoboru urodzeniowej masy ciała (SGA), wyniku Apgar mniejszego niż 7 w pierwszej minucie życia oraz przyjęcia na oddział intensywnej terapii dla noworodków. Trzeba jednak podkreślić, że próba ta była niewielka, bez grupy kontrolnej i obejmowała kobiety w ciąży leczone lekami przeciwpadaczkowymi bez rozróżnienia na pacjentki z padaczką i bez padaczki, co ogranicza możliwość powiązania stosowania każdego leku ze specyficznymi niekorzystnymi wynikami [58].

Wyniki wskazujące na zwiększone ryzyko powikłań w okresie okołoporodowym u kobiet bez padaczki, niezależnie od leczenia LPP, mogą sugerować obecność zwiększonego ryzyka anomalii okołoporodowych, które są nieodłącznie związane z diagnozą zaburzeń afektywnych, ale brak badań porównawczych pomiędzy leczonymi i nieleczonymi kobietami z ChAD utrzymują tę obserwację tylko na poziomie empirycznym.

Ograniczenia

Ograniczenia niniejszego przeglądu obejmują małą liczebność prób, brak grupy kontrolnej, brak porównania wyników między pacjentkami z padaczką i zaburzeniami psychicznymi oraz między leczonymi i nieleczonymi pacjentkami z ChAD lub SAD. W żadnym badaniu nie analizowano różnic między poszczególnymi LPP, badania nie zawierały istotnych zmiennych, a ogólny poziom jakości danych oceniono jako niski do średniego.

5. Wnioski

Podsumowując, możemy stwierdzić, że poziom danych dotyczących stosowania LPP w leczeniu podtrzymującym w ChAD i SAD w czasie ciąży jest nadal ograniczony, biorąc pod uwagę brak badań kliniczno-kontrolnych z randomizacją, głównie ze względu na aspekty etyczne. Oparte na dowodach zalecenia dotyczące stosowania LPP w czasie ciąży pochodzą z badań prowadzonych na populacjach pacjentek chorych na padaczkę. Badania skupiające się na pacjentkach z ChAD lub SAD sugerują zastosowanie lamotryginy jako najbezpieczniejszej opcji leczenia w czasie ciąży. Kwas walproinowy i (w mniejszym stopniu) karbamazepina wykazały najwyższe ryzyko wystąpienia poważnych wad wrodzonych u dzieci, zwłaszcza przy wyższych dawkach. Biorąc pod uwagę upośledzenie intelektualne u potomstwa narażonego na

działanie kwasu walproinowego w życiu płodowym, istnieje obawa co do jego stosowania w ciąży nawet po pierwszym trymestrze. W miarę możliwości należy unikać karbamazepiny ze względu na jej teratogenność.

Zaleca się przeprowadzenie dalszych badań z udziałem większych grup prób pacjentek z ChAD i SAD stosujących LPP jako leki normotymiczne, uwzględniających też inne zmienne istotne przy ocenie bezpieczeństwa tych leków zgodnie z dawką stosowaną w warunkach psychiatrycznych. Ponadto badania porównawcze między leczonymi i nieleczonymi kobietami z ChAD mogą wzmocnić dane dotyczące wpływu stosowania LPP w tej konkretnej populacji. Dalsze badania powinny również ocenić oddziaływanie określonych LPP innych niż kwas walproinowy i karbamazepina, takich jak lamotrygina, w celu zbadania ich profilu bezpieczeństwa, co mogłoby zwiększyć trafność obecnych zaleceń.

Piśmiennictwo

1. Vieta E, Montes JM. *A review of asenapine in the treatment of bipolar disorder*. Clin. Drug Investig. 2018; 38(2): 87–99. Doi: 10.1007/s40261-017-0592-2.
2. Lee HC, Lin HC. *Maternal bipolar disorder increased low birthweight and preterm births: A nationwide population-based study*. J. Affect. Disord. 2010; 121(1–2): 100–105. Doi: 10.1016/j.jad.2009.05.019.
3. Hvas CL, Henriksen TB, Østergaard JR. *Birth weight in offspring of women with epilepsy*. Epidemiol. Rev. 2000; 22(2): 275–282.
4. Ernst CL, Goldberg JF. *The reproductive safety profile of mood-stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics*. J. Clin. Psychiatry 2002; 63(Suppl. 4): 42–55.
5. McCabe JH, Martinsson L, Lichtenstein P, Nilsson E, Cnattingius S, Murray RM i wsp. *Adverse pregnancy outcomes in mothers with affective psychosis*. Bipolar Disord. 2007; 9(3): 305–309.
6. Männistö T, Mendola P, Kiely M, O’Loughlin J, Werder E, Chen Z i wsp. *Maternal psychiatric disorders and risk of preterm birth*. Ann. Epidemiol. 2016; 26(1): 14–20. Doi: 10.1016/j.annepidem.2015.09.009.
7. Judd F, Komiti A, Sheehan P, Newman L, Castle D, Everall I. *Adverse obstetric and neonatal outcomes in women with severe mental illness: To what extent can they be prevented?* Schizophr. Res. 2014; 157(1–3): 305–309. Doi: 10.1016/j.schres.2014.05.030.
8. Swann AC. *Major system toxicities and side effects of anticonvulsants*. J. Clin. Psychiatry 2001; 62(Suppl. 14): 16–21.
9. Murru A, Popovic D, Pacchiarotti I, Hidalgo D, León-Caballero J, Vieta E. *Management of adverse effects of mood stabilizers*. Curr. Psychiatry Rep. 2015; 17(8): 603. Doi: 10.1007/s11920-015-0603-z.
10. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN i wsp. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder*. Bipolar Disorders 2018; 20(2): 97–170.
11. Motamedi GK, Meador KJ. *Antiepileptic drugs and neurodevelopment*. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2006; 6(4): 341–346.

12. Johannessen LC. *Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: Relations between mechanisms of action and clinical efficacy*. CNS Drugs 2008; 22(1): 27–47.
13. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. *Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects*. JAMA. 2011; 305(19): 1996–2002.
14. Grover S, Avasthi A. *Mood stabilizers in pregnancy and lactation*. Indian J. Psychiatry 2015; 57(Suppl. 2): S308–323. Doi: 10.4103/0019-5545.161498.
15. Wlodarczyk BJ, Palacios AM, George TM, Finnell RH. *Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes*. Am. J. Med. Genet. A. 2012; 158A(8): 2071–2090. Doi: 10.1002/ajmg.a.35438.
16. Pacchiarotti I, León-Caballero J, Murru A, Verdolini N, Furio MA, Pancheri C i wsp. *Mood stabilizers and antipsychotics during breastfeeding: Focus on bipolar disorder*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2016; 26(10): 1562–1578.
17. Bowden CL. *Valproate*. Bipolar Disorders 2003; 5(3): 189–202.
18. Yerby MS. *Problems and management of the pregnant woman with epilepsy*. Epilepsia 1987; 28(Suppl. 3): S29–36.
19. Lindhout D, Omtzigt JG. *Teratogenic effects of antiepileptic drugs: Implications for the management of epilepsy in women of childbearing age*. Epilepsia 1994; 35(Suppl. 4): S19–28.
20. Robert E, Guibaud P. *Maternal valproic acid and congenital neural tube defects*. Lancet 1982; 2(8304): 937.
21. Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE, Pijpers L, Jahoda MG, Brandenburg H i wsp. *The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort*. Neurology 1992; 42(4 Suppl. 5): 119–125.
22. Kennedy D, Koren G. *Valproic acid use in psychiatry: Issues in treating women of reproductive age*. J. Psychiatry Neurosci. 1998; 23(4): 223–228.
23. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB i wsp. *Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy*. Neurology 2005; 64(6): 961–965.
24. Koch S, Lösche G, Jäger-Román E, Jakob S, Rating D, Deichl A i wsp. *Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs*. Neurology 1992; 42(4 Suppl. 5): 83–88.
25. Cole RL, Van Ross ER, Clayton-Smith J. *Fibular aplasia in a child exposed to sodium valproate in pregnancy*. Clin. Dysmorphol. 2009; 18(1): 37–39.
26. Mawhinney E, Campbell J, Craig J, Russell A, Smithson W, Parsons L i wsp. *Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important?* Seizure. 2012; 21(3): 215–218.
27. Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham JE, Lander CM, Eadie MJ. *Dose dependence of fetal malformations associated with valproate*. Neurology 2013; 81(11): 999–1003.
28. Andrade C. *Major congenital malformations associated with exposure to antiepileptic drugs during pregnancy*. J. Clin. Psychiatry 2018; 79(4): 18f12449. Doi: 10.4088/JCP.18f12449.
29. Jäger-Roman E, Deichl A, Jakob S, Hartmann AM, Koch S, Rating D i wsp. *Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid*. J. Pediatr. 1986; 108(6): 997–1004.
30. Felding I, Rane A. *Congenital liver damage after treatment of mother with valproic acid and phenytoin?* Acta Paediatr. Scand. 1984; 73(4): 565–568.
31. Thisted E, Ebbesen F. *Malformations, withdrawal manifestations, and hypoglycaemia after exposure to valproate in utero*. Arch. Dis. Child. 1993; 69(3 Spec. No.): 288–291.

32. Majer RV, Green PJ. *Neonatal afibrinogenaemia due to sodium valproate*. Lancet 1987; 2(8561): 740–741.
33. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA, Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. *Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs*. Neurology 2008; 71(23): 1923–1924.
34. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH i wsp. *Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism*. JAMA 2013; 309(16): 1696–1703.
35. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. *Bipolar disorder*. Lancet 2016; 387(10027): 1561–1572. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)00241-X.
36. Thomson M, Sharma V. *Weighing the risks: The management of bipolar disorder during pregnancy*. Curr. Psychiatry Rep. 2018; 20(3): 20.
37. Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J. *Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy*. N. Engl. J. Med. 1989; 320(25): 1661–1666.
38. Rosa FW. *Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy*. N. Engl. J. Med. 1991; 324(10): 674–677.
39. Frey B, Schubiger G, Musy JP. *Transient cholestatic hepatitis in a neonate associated with carbamazepine exposure during pregnancy and breast-feeding*. Eur. J. Pediatr. 1990; 150(2): 136–138.
40. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A i wsp. *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.
41. Merlob P, Mor N, Litwin A. *Transient hepatic dysfunction in an infant of an epileptic mother treated with carbamazepine during pregnancy and breastfeeding*. Ann. Pharmacother. 1992; 26(12): 1563–1565.
42. Clark CT, Klein AM, Perel JM, Helsel J, Wisner KL. *Lamotrigine dosing for pregnant patients with bipolar disorder*. Am. J. Psychiatry 2013; 170(11): 1240–1247. Doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13010006.
43. Scrandis DA. *Bipolar disorder in pregnancy: A review of pregnancy outcomes*. J. Midwifery Womens Health 2017; 62(6): 673–683. Doi: 10.1111/jmwh.12645.
44. Newport DJ, Stowe ZN, Viguera AC, Calamaras MR, Juric S, Knight B i wsp. *Lamotrigine in bipolar disorder: Efficacy during pregnancy*. Bipolar Disord. 2008; 10(3): 432–436.
45. Cunnington M, Tennis P, International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. *Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy*. Neurology 2005; 64(6): 955–960.
46. Hunt S, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, Waddell R i wsp. *Topiramate in pregnancy: Preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register*. Neurology 2008; 71(4): 272–276.
47. Medical economics. *Physicians' Desk Reference*. Montvale, NJ; 2001.
48. Fujii H, Goel A, Bernard N, Pistelli A, Yates LM, Stephens S i wsp. *Pregnancy outcomes following gabapentin use: Results of a prospective comparative cohort study*. Neurology 2013; 80(17): 1565–1570.
49. Bodén R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Andersen M, Kieler H. *Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: Population based cohort study*. BMJ 2012; 345: e7085. Doi: 10.1136/bmj.e7085.

50. Jazayeri D, Graham J, Hitchcock A, O'Brien TJ, Vajda FJE. *Outcomes of pregnancies in women taking antiepileptic drugs for non-epilepsy indications*. *Seizure* 2018; 56: 111–114. Doi: 10.1016/j.seizure.2018.02.009.
51. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement*. *PLoS Med.* 2009; 6(7): e1000097. Doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
52. Miller SA. *PICO Worksheet and Search Strategy National Center for Dental Hygiene Research*. Los Angeles: University of Southern California; 2001.
53. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J i wsp. *AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*. *BMJ* 2017; 358: j4008.
54. National Health and Medical Research Council (NHMRC) of the Australian Government. *NHMRC levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines*. Canberra, ACT, Australia: National Health and Medical Research Council; 2009.
55. Higgins JPT, Green S. red. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [zaktualizowany w marcu 2011 r.]. London, UK: The Cochrane Collaboration; 2011. www.handbook.cochrane.org.
56. Richards N, Reith D, Stitely M, Smith A. *Antiepileptic drug exposure in pregnancy and pregnancy outcome from national drug usage data*. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018; 18(1): 84. Doi: 10.1186/s12884-018-1728-y.
57. Hernández-Díaz S, Huybrechts KF, Desai RJ, Cohen JM, Mogun H, Pennell PB i wsp. *Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts: A pregnancy cohort study*. *Neurology*. 2018; 90(4): e342–e351. Doi: 10.1212/WNL.0000000000004857.
58. Bank AM, Stowe ZN, Newport DJ, Ritchie JC, Pennell PB. *Placental passage of antiepileptic drugs at delivery and neonatal outcomes*. *Epilepsia* 2017; 58(5): e82–e86. Doi: 10.1111/epi.13733.
59. Prakash C, Hatters-Friedman S, Moller-Olsen C, North A. *Maternal and fetal outcomes after lamotrigine use in pregnancy: A retrospective analysis from an Urban Maternal Mental Health Centre in New Zealand*. *Psychopharmacol. Bull.* 2016; 46(2): 63–69.
60. Cassina M, Dilaghi A, Di Gianantonio E, Cesari E, De Santis M, Mannaioni G i wsp. *Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: Teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment*. *Reprod. Toxicol.* 2013; 39: 50–7. Doi: 10.1016/j.reprotox.2013.04.002.
61. Diav-Citrin O, Shechtman S, Bar-Oz B, Cantrell D, Arnon J, Ornoy A. *Pregnancy outcome after in utero exposure to valproate: Evidence of dose relationship in teratogenic effect*. *CNS Drugs* 2008; 22(4): 325–334.

Adres: Eduard Vieta
Hospital Clinic, Institute of Neuroscience
University of Barcelona
IDIBAPS, CIBERSAM
170 Villarroel st., Barcelona, Catalonia, Spain
e-mail: evieta@clinic.cat

Otrzymano: 25.02.2019

Zrecenzowano: 22.03.2019

Przyjęto do druku: 23.03.2019

Tłumaczenie: Przemysław Pielach, Małgorzata Rogalska-Pielach, Katarzyna Cyranka