

## Leki normotymiczne a ciąża – przegląd

### Mood stabilisers and pregnancy outcomes – a review

Giulia Costoloni, Elisa Pierantozzi, Arianna Goracci,  
Simone Bolognesi, Andrea Fagiolini

Division of Psychiatry, Department of Molecular Medicine,  
University of Siena, School of Medicine  
Head of the Department: prof. A. Fagiolini

#### Summary

The purpose of this review is to give useful information to guide clinicians when treating pregnant women affected by bipolar disorder. This review focuses on mood stabilizers including lithium, sodium valproate, carbamazepine, oxcarbazepine, gabapentin, lamotrigine and topiramate. Data have been extracted from a MEDLINE search. Data from prospective, retrospective and case-control studies as well as systematic reviews, meta-analysis and data from Pregnancy Registry were included. Major congenital malformations as well as specific malformations were reported for each drug. Preliminary findings seem to identify lamotrigine as one of the safest antiepileptic drugs to be used in pregnancy. Teratogenicity risk of topiramate is still largely unknown and there are not enough studies to draw even preliminary conclusions. Preliminary studies failed to report an increased risk for major congenital malformations among gabapentin or oxcarbazepine exposed pregnancies. Even if raising less concern when compared to valproate, carbamazepine should be avoided for its documented teratogenicity risk. Valproate seems to be the worst considering major congenital malformations, specific malformations as well as its detrimental effects on neurodevelopment. On the other hand, lithium might be considered a good option when treating pregnant women affected by bipolar disorder. Given the limited research on mood stabilizers in pregnancy, clinicians need to be very careful when treating child bearing age women. Clinicians have to balance the potential teratogenicity risk against that of untreated mental illness considering individual circumstances such as severity of illness and risk of relapse.

**Słowa kluczowe:** ciąża, leki normotymiczne, teratogenność

**Key words:** pregnancy, mood stabilizers, teratogenicity

#### Wstęp

W niewielu badaniach oceniano częstość występowania choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) w czasie ciąży. Jedno z badań wykazało jej rozpowszechnienie na poziomie 0%, 0,3% i 0,2% odpowiednio dla zaburzenia dwubiegunowego typu I,

zaburzenia dwubiegunowego typu II i zaburzeń dwubiegunowych nieokreślonych. Niestety, w badaniu tym nie podano żadnych informacji o farmakoterapii [1]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu szwedzkim: wśród 1 795 kobiet w ciąży został zaobserwowany tylko jeden przypadek kobiety cierpiącej na ChAD. W badaniu tym 1 pacjentka przyjmowała leki przeciwdepresyjne, a 5% badanych korzystało z psychoterapii [2]. W innym badaniu oceniano częstość występowania hipomanii w 12 tygodniu ciąży na poziomie 1,4% [3]. W innym zaś badaniu odnotowano niższe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń nastroju u kobiet w ciąży w porównaniu z kobietami niebędącymi w ciąży [4]. Badania te wydają się wskazywać na niską częstość występowania ChAD w okresie ciąży. Jednakże choroba ta jest zaburzeniem występującym przez całe życie i większość kobiet na nie cierpiących wymaga stosowania leków normotymicznych w okresie ciąży, aby zapobiec jego nawrotom. Przerwanie stosowania leków normotymicznych związane jest z dużym ryzykiem nawrotów stanów chorobowych, w szczególności epizodu depresyjnego oraz mieszanego. W jednym z przeprowadzonych badań został oceniony współczynnik ryzyka wystąpienia nowych epizodów choroby u kobiet w ciąży po odstawieniu lamotryginy. W badaniu tym u 100% kobiet wystąpił nawrót obniżonego nastroju po odstawieniu leku, podczas gdy wskaźnik ryzyka nawrotu depresji wśród kobiet, które kontynuowały stosowanie leków normotymicznych w okresie całej ciąży, wyniósł 30% [5]. Grof wykazał, że ryzyko nawrotów jest niższe wśród kobiet w ciąży cierpiących na zaburzenia afektywne dwubiegunowe typu I, niż jest to zgłaszane w przypadku kobiet bezdziejnych cierpiących na te same zaburzenia nastroju. Żadna z badanych kobiet nie przyjmowała jakichkolwiek leków psychotropowych [6].

Bergink i wsp. podkreślili znaczenie kontynuowania leczenia podczas całego okresu ciąży i po porodzie u kobiet cierpiących na ChAD. Spośród 41 kobiet z tą chorobą u 24,4% wystąpił epizod obniżonego nastroju podczas ciąży pomimo stosowania litu. Ponadto ryzyko nawrotu choroby po porodzie było wyższe (60%) wśród kobiet, u których występowały nawroty w okresie ciąży. Z drugiej strony ci sami autorzy nie sugerują leczenia profilaktycznego w czasie ciąży u kobiet, u których wcześniej występowała psychoza poporodowa. Jednakże stwierdzono skuteczność leczenia profilaktycznego po porodzie u tych pacjentek, ponieważ u żadnej z kobiet ( $n = 20$ ) objętych leczeniem nie zaobserwowano nawrotów po porodzie, podczas gdy 44,4% kobiet, które odmówiły leczenia, doświadczyło psychozy poporodowej [7].

W związku z powyższym konieczne jest, aby ocenić potencjalną teratogenność leków przeciwpadaczkowych (AED) powszechnie stosowanych w leczeniu ChAD w celu zrozumienia, czy ryzyko teratogenności jest większe niż to spowodowane przerwaniem terapii. Podczas leczenia kobiet w ciąży lekarze muszą rozważyć potencjalną teratogenność i ryzyko niekontrolowanych objawów u matki. Ponadto Bodén i wsp. w badaniu kohortowym populacji wykazali, że choroba afektywna dwubiegunowa wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań ciążyowych. To ryzyko nie wydaje się związane z terapią lekami normotymicznymi, ponieważ odnotowane zostało zarówno wśród kobiet leczonych, jak i nieleczonych. Zwiększone ryzyko przedwczesnego porodu (50%) odnotowano zarówno u leczonych, jak i nieleczonych kobiet cierpiących na chorobę afektywną dwubiegunową. Współczynniki ryzyka wystąpienia małogłównia wśród dzieci leczonych i nieleczonych kobiet cierpiących

na chorobę afektywną dwubiegunową wynosił odpowiednio 3,3% i 3,9%. Wskaźnik ryzyka wśród zdrowych kobiet wynosił 2,3%. Podobne wyniki uzyskano dla ryzyka wystąpienia hipoglikemii noworodków: 3,4% dla kobiet leczonych, 4,3% dla kobiet nieleczonych, 2,5% dla grupy kontrolnej. W badaniu tym nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy kobietami leczonymi i nieleczonymi [8].

### Cel

Celem niniejszego przeglądu jest dostarczenie informacji, które będą zawierały wskazówki dla lekarzy dotyczące leczenia kobiet ciężarnych cierpiących na ChAD. Skupiliśmy się na lekach normotymicznych, takich jak lit, walproinian sodu, karbamazepina, okskarbazepina, gabapentyna, lamotrygina oraz topiramata.

### Metody

Dane wykorzystane w niniejszym przeglądzie badań zostały uzyskane za pośrednictwem bazy danych MEDLINE. Użyto kombinacji następujących słów kluczy: choroba afektywna dwubiegunowa, ciąża, teratogenność, leki przeciwpadaczkowe, leki normotymiczne, poważne wady wrodzone oraz rozwój układu nerwowego. Brano pod uwagę wyniki uwzględniające teratogenność okołoporodową, poważne wady wrodzone, specyficzne wady rozwojowe oraz rozwój układu nerwowego. Uwzględniono dane pochodzące z badań prospektywnych, retrospektywnych oraz kliniczno-kontrolnych, a także systematycznych przeglądów, metaanalizy i dane z Rejestru Ciąży (Pregnancy Registry) oceniające rezultaty ciąży wśród kobiet stosujących leki normotymiczne. Skupiliśmy się na danych opublikowanych w latach 2008–2013, choć opisano niektóre starsze badania dotyczące specyficznych wad rozwojowych, które nie zostały zawarte w uwzględnionych przez nas przeglądach, jak również najnowsze wyniki badań jeszcze nieuwzględnione w przeglądach. Ujęto wszystkie istotne prace, opublikowane w języku angielskim, spełniające kryteria kwalifikujące. Dla każdego leku została podana informacja o farmakokinetyce. Dla litu, karbamazepiny, kwasu walproinowego i lamotryginy opisano teratogenność okołoporodową, teratogenność strukturalną (poważne wady wrodzone oraz specyficzne wady rozwojowe), odnotowano także możliwość narażenia płodu przez wpływ leków przeciwpadaczkowych na rozwój jego układu nerwowego. Nie podano tak szczegółowych informacji dla leków, takich jak topiramata, gabapentyna oraz okskarbazepina, ze względu na brak danych. Ponadto oceniano wskaźnik ryzyka stosowania monoterapii w porównaniu ze stosowaniem terapii wielolekowej, gdy tylko takie dane były dostępne w literaturze.

### Lit

Stężenie litu w surowicy musi być monitorowane przez cały okres ciąży w celu utrzymania go na odpowiednim poziomie oraz w celu zapobiegania potencjalnej toksyczności. Ciąża może zwiększać klirens kreatyniny, co prowadzi do spadku stężenia litu w surowicy do poziomu subterapeutycznego. Ponadto zwiększona filtracja

kłębuszkowa i objętość osocza związane z trzecim trymestrem ciąży mogą wymagać zwiększenia dawki w celu utrzymania poziomu litu w zakresie terapeutycznym. Z drugiej jednak strony niższa dawka musi być stosowana, gdy u pacjentki występują nudności i wymioty. Zwiększone ryzyko poważnej toksyczności – normalna diureza okołoporodowa oraz utrata objętości płynu również mogą oznaczać zwiększone ryzyko poważnej toksyczności, dlatego konieczne jest, aby sprawdzać poziom litu we krwi co najmniej raz na 2–4 tygodnie przez cały okres ciąży, począwszy od 36 tygodnia raz w tygodniu oraz codziennie tuż przed i tuż po porodzie. Ponadto poziom litu równoważy się za pośrednictwem łożyska, a niskim wynikiem ciążowym, związanym z wysokim stężeniem litu, można zapobiec lub je zredukować poprzez zaprzestanie podawania go bezpośrednio przed porodem. W razie konieczności należy rozważyć dożylne nawodnienie podczas porodu, powinno się również pobrać krew pępowinową, aby wykluczyć toksyczny wpływ na noworodka [9]. Zaprzestanie lub zmniejszenie podawania litu przed porodem w celu zapobiegania powikłaniom okołoporodowym zostało również zasugerowane przez Scottish Intercollegiate Guidelines [10].

#### Teratogenność okołoporodowa

Wśród ciąż narażonych na działanie litu zanotowano wzrost współczynnika porodów przedwczesnych, makrosomii [11] oraz umieralności okołoporodowej [12]. Ponadto związek między powikłaniami okołoporodowymi i stężeniem litu w osoczu podczas porodu został opisany w literaturze. Narażenie na działanie litu w czasie ciąży może prowadzić do wielu powikłań u noworodków, w tym niższej liczby punktów w skali Apgar, jak również powikłań nerwowo-mięśniowych oraz powikłań dotyczących ośrodkowego układu nerwowego. W odniesieniu do powikłań nerwowo-mięśniowych Dodd i wsp. zaobserwowali hiporeflexję, brak napięcia mięśniowego oraz wiotkość, nawet gdy poziom litu mieścił się w przedziale terapeutycznym. Objawy te charakteryzują „zespół dziecka wiotkiego” („Floppy baby syndrome”), bardzo poważnej choroby, która może prowadzić do śmierci z powodu hipotonii, niewydolności oddechowej, śpiączki czy uduszenia. Ci sami autorzy zaobserwowali u noworodków toksyczność sercowo-naczyniową, w tym kardiomegalię, częstoskurcz nadkomorowy, bradykardię oraz blok przedsionkowo-komorowy [12]. Niedawny przegląd potwierdził wcześniejsze obserwacje, wykazując związek pomiędzy narażeniem na działanie litu i zwiększonym ryzykiem powikłań porodowych, w tym przedwczesnego porodu, hipotonii i niewydolności oddechowej [13]. Zaobserwowano również dysfunkcje nerek, takie jak nerkowa moczówka prosta oraz zaburzenia pracy tarczycy [11]. W prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu Jacobson i wsp. zaobserwowali, że niemowlęta narażone na działanie litu w chwili urodzenia ważyły średnio o 92 g więcej niż dzieci z grupy kontrolnej ( $p = 0,01$ ), podczas gdy wiek ciąży nie różnił się między grupami ( $p = 0,56$ ) [14].

#### Poważne wady wrodzone (MCM)

W prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu Jacobson i wsp. oceniali przebieg ciąży wśród 138 ciąż narażonych na działanie litu. W badaniu tym nie stwierdzono

zwiększonego współczynnika występowania poważnych wad wrodzonych wśród narażonych dzieci (2,8%) w porównaniu z grupą kontrolną (2,4%). W grupie narażonej na działanie litu odnotowano jeden przypadek anomalii Ebsteina [14]. W ostatnich przeglądach nie odnotowano znaczącego zwiększenia ryzyka wystąpienia MCM związanych z narażeniem na działanie litu [15]. Podobne wyniki zostały przedstawione przez McKnight i wsp. w metaanalizie obejmującej 385 badań, gdzie autorzy nie odnotowali znaczącego wzrostu ryzyka wystąpienia wad wrodzonych [16]. Chociaż istnieją pewne obawy, szczególnie dotyczące ryzyka wystąpienia anomalii Ebsteina, lit został uznany przez Gentilego za lek pierwszego wyboru do stosowania w okresie ciąży [17].

### Specyficzne wady rozwojowe

W przeszłości kilka razy odnotowano związek między narażeniem na działanie litu i zwiększonym względnym ryzykiem wystąpienia wady serca zwanej anomalią Ebsteina. Jednak Cohen i wsp. odkryli, że względne ryzyko wystąpienia tej anomalii podczas pierwszego trymestru ciąży narażonych na działanie litu jest niższe niż wykazano wcześniej. Autorzy ocenili cztery badania kliniczno-kontrolne z udziałem 25, 34, 59 i 89 dzieci dotkniętych anomalią Ebsteina, u których nie wykazano narażenia na działanie litu w okresie ciąży [18]. Podobne wyniki odnotowano w dwóch innych przeglądach [11, 13]. Z drugiej strony w niedawno przeprowadzonych badaniach potwierdzono wspomniany związek między narażeniem na działanie litu w okresie ciąży i anomalią Ebsteina [17].

### Rozwój układu nerwowego

W obserwacyjnym, retrospektywnym badaniu kohortowym został oceniony wpływ litu na wzrost, rozwój poznawczy, układu nerwowego i behawioralny dzieci w wieku 3–15 lat pochodzących z ciąży narażonych na działanie litu. Badanie to nie wykazało żadnego szkodliwego wpływu jego działania na rozwój układu nerwowego [19].

### Karbamazepina

Po podaniu doustnym karbamazepina (CBZ) jest absorbowana nierównomiernie i wiąże się z białkami osocza w 70%. CBZ jest metabolizowana w wątrobie przez CYP3A4, a jej metabolit 10,11-epoksyd jest również aktywny. Ten lek przeciwpadaczkowy zwiększa metabolizm innych związków poprzez indukcję innych podtypów CYP450 i UPD-glukuronylotransferaz. W czasie ciąży stężenie CBZ w surowicy może się zmniejszyć o 25%. Podczas gdy w pierwszym trymestrze ciąży zmiany te nie są istotne, w późniejszych etapach wykazano zmniejszenie całkowitego stężenia w osoczu i wolnego stężenia w osoczu [20].

### Teratogenność okołoporodowa

Opisano przypadek „płodowego zespołu karbamazepinowego” („fetal carbamazepine syndrome”) charakteryzujący się dysmorfia twarży, nieprawidłowościami

w układzie krążenia, układzie nerwowym, układzie moczowym i budowie szkieletu. Analizowano cztery ciężce pacjentek przyjmujących CBZ i we wszystkich zaobserwowano nieprawidłowości. Autorzy odnotowali również ciężce, z której urodziła się dziewczynka, u której stwierdzono dysmorfie twarzy, hipoplazję paznokci, kifozę oraz przepuklinę oponowo-rdzeniową. Niemowlę zmarło po siedmiu dniach z powodu niewydolności wielonarządowej [21]. Poważne skutki narażenia płodu na działanie CBZ zostały również odnotowane przez Akar i wsp. Opisano przypadek płodowego zespołu CBZ charakteryzujący się dysmorfia twarzy, wadą serca, nieprawidłowościami w budowie układu kostnego, agenezją nerek, niejednoznaczными genitaliami, zarośnięciem odbytu i niedorozwojem połowiczym prawej strony całego ciała [22].

### Poważne wady wrodzone

Jeden z przeglądów ocenia ryzyko teratogenności wśród ciężce narażonych na działanie CBZ. Wszystkie metaanalizy i badania w nim zawarte zostaną przedstawione w dalszej części. Metaanaliza wykazała związek między narażeniem płodu na działanie CBZ i większym ryzykiem wystąpienia MCM (5,5%). Podobne wyniki odnotowano w systematycznym przeglądzie i metaanalizie. Analizując 4 411 ciężce narażonych na działanie CBZ odnotowano współczynnik MCM na poziomie 4,6%. Jednakże działanie teratogenne CBZ było znacząco niższe w porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. W jednym z przeglądów również nie udało się znaleźć istotnego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia wad wrodzonych wśród niemowląt narażonych na działanie CBZ. Morrow i wsp. zbadali 900 ciężce narażonych na działanie CBZ, znajdując tylko 20 przypadków MCM (2,2%; OR 1,0) [23]. Podobne wyniki otrzymali Jentink i wsp., którzy wykazali ogólną częstość występowania MCM spowodowaną stosowaniem CBZ w monoterapii w pierwszym trymestrze ciąży na poziomie 3,3%. Ponadto wskazali rozszczep kręgosłupa jako jedyną specyficzną wadę rozwojową spowodowaną działaniem CBZ. Nie odkryto żadnych wyraźnych dowodów na związek pomiędzy narażeniem na działanie CBZ i nieprawidłowym ujściem żył płucnych, rozszczepem wargi, przepukliną przeponową lub spodziectwem [24]. W czasie obserwacji Rejestru Padaczki i Ciąż w Wielkiej Brytanii (United Kingdom Epilepsy and Pregnancy Register) Campbell i wsp. nie stwierdzili większego ryzyka powtarzających się wad wrodzonych w ciężcach narażonych na działanie CBZ [25]. Hernandez i wsp. obliczyli ryzyko występowania poważnych wad wrodzonych u noworodków narażonych na działanie leku przeciwpadaczkowego podczas monoterapii w pierwszym trymestrze ciąży oraz u grupy nienarażonej na takie działanie. Współczynniki ryzyka dla walproinianu, topiramatu, karbamazepiny i lamotryginy wynosiły odpowiednio 9,3%, 4,2%, 3,0% i 2,0% [26]. Przy stosowaniu monoterapii występowanie MCM było największe w przypadku walproinianu (11,3%,  $p = 0,005$ ), natomiast podczas stosowania lamotryginy (5,4%,  $p = 0,23$ ) i CBZ (3,0%,  $p = 0,65$ ) było ono bliżej wyników w grupie kontrolnej (2,1%). Vajda i wsp. przeanalizowali dane zebrane przez Australijski Rejestr Ciąż (Australian Pregnancy Register). Żadne MCM nie były związane z narażeniem na działanie CBZ w monoterapii [27]. Inne badanie tych samych autorów wykazało współczynnik występowania wad rozwojowych na poziomie 5% dla monoterapii CBZ.

Współczynnik ten był znacznie niższy od tego, który zaobserwowano w przypadku stosowania walproinianu (14,5%), ale nieco wyższy niż zaobserwowany w przypadku ciąż nienarażonych na działanie leków przeciwpadaczkowych (3,15%) [28]. Holmes i wsp. oceniali ryzyko wystąpienia wad rozwojowych, porównując grupy, w których stosowano terapię wielolekową, z grupami, w których stosowano monoterapię. Zaobserwowany przez nich współczynnik ryzyka dla CBZ w monoterapii podczas ciąży wynosił 2,9%. Ryzyko było wyższe dla niemowląt narażonych na działanie CBZ w terapii wielolekowej (15,4% dla CBZ stosowanej z walproinianem i 2,5% dla CBZ stosowanej z innymi lekami przeciwpadaczkowymi [29].

### Specyficzne wady rozwojowe

W przeszłości zaobserwowano związek pomiędzy rozszczepem wargi i podniebienia a narażeniem na działanie CBZ. Narażenie to wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad cewy nerwowej [24, 30]. Odnotowano związek między narażeniem płodu na działanie CBZ a wadami dróg moczowych [31]. Wśród niemowląt narażonych na jej działanie w czasie ciąży zaobserwowano zmniejszenie średniego obwodu głowy ( $p < 0,001$ ) [32]. U ciąż narażonych na działanie CBZ zaobserwowano zwiększone ryzyko zmniejszonej masy urodzeniowej w stosunku do wieku urodzeniowego [33].

### Rozwój układu nerwowego

Ustalenia dotyczące wpływu działania CBZ na rozwój układu nerwowego są nadal kontrowersyjne. W roku przeprowadzono metaanalizę 7 badań analizujących pełną skalę IQ, IQ werbalne i wykonawcze u 151 dzieci narażonych na działanie CBZ i u 494 dzieci nienarażonych na takie działanie (grupa kontrolna). W grupie kontrolnej były dzieci urodzone przez zdrowe kobiety lub kobiety z nieleczoną padaczką. Pełna skala IQ oraz IQ werbalne u dzieci narażonych na działanie CBZ nie różniły się statystycznie od tego w grupie kontrolnej ( $p = 0,095$  i  $p = 0,097$ ), podczas gdy IQ wykonawcze było statystycznie znacznie niższe u dzieci narażonych na działanie CBZ w porównaniu z grupą kontrolną ( $p < 0,02$ ). Średnia IQ werbalnego, IQ wykonawczego i pełnej skali IQ u narażonych dzieci nie różniła się znacząco od grupy kontrolnej dzieci matek z padaczką ( $p = 0,39$ ,  $p = 0,19$  i  $p = 0,41$ ) [34]. Badania sugerują, że narażenie na działanie CBZ nie wydaje się zmniejszać zaobserwowanego średnio IQ, płynności poznawczej, kreatywności i umiejętności językowych dziecka [35]. Przeciwnie, niedawne badania wykazały korelację między narażeniem płodu na działanie CBZ i znaczną szkodą dla rozwoju układu nerwowego ( $p < 0,01$ ) [36].

### Kwas walproinowy

Kwas walproinowy (VPA) jest szeroko stosowany jako lek przeciwdrgawkowy, jak również jako lek normotymiczny w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Po podaniu doustnym jest wchłaniany w przewodzie pokarmowym i w około 90%

wiąże się z białkami osocza. Mała ilość VPA jest wydalana w postaci niezmienionej. U kobiet w ciąży całkowite jego stężenie w osoczu może się zmniejszyć od 25% do 50%. Jednak aktywny niezwiązany lek wydaje się utrzymywać stabilny poziom w czasie ciąży [20]. Przy wyższych dawkach zaobserwowano zwiększone ryzyko występowania poważnych wad wrodzonych [26].

### Teratogenność okołoporodowa

Narażenie płodu na działanie VPA jest związane z płodowym zespołem walproinianowym charakteryzującym się nieprawidłowościami serca, twarzy i ośrodkowego układu nerwowego oraz wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu [37]. Ozkan opisał przypadek niemowlęcia urodzonego z nerką dysplastyczną wielotorbielowatą, złożoną wadą serca, czaszką trójkątną, wadami twarzy i kończyn wskutek narażenia w macicy na niską dawkę VPA w monoterapii (250 mg/dobę) [38].

### Poważne wady wrodzone

Niektóre metaanalizy oraz badania zawarte w przeglądzie, który opracowali Włodarczyk i wsp., będą opisane w dalszej części pracy. W metaanalizie przeprowadzonej w 2008 roku wśród 2 097 dzieci narażonych na działanie VPA w monoterapii podczas ciąży odnotowano współczynnik ryzyka wystąpienia wad wrodzonych na poziomie 10,7%. Odkrycia te zdają się potwierdzać to, co zostało odnotowane wcześniej w dwóch różnych badaniach retrospektywnych, które wykazały współczynniki ryzyka wystąpienia MCM po zastosowaniu VPA w monoterapii na poziomie, odpowiednio, 9,7% i 10,7%. Podobny współczynnik ryzyka (11,1%) został odnotowany również w kontrolowanym badaniu obserwacyjnym [23]. Zbliżone wyniki odnotowano w analizie Północnoamerykańskiego Rejestru Ciąg u Kobiet Stosujących AED (North American AED Pregnancy Registry). Częstość występowania wad rozwojowych oceniano u dzieci narażonych na działanie monoterapii różnymi lekami przeciwpadaczkowych w pierwszym trymestrze ciąży oraz w grupie kontrolnej. Dla VPA wykazano, że współczynnik ryzyka wystąpienia MCM wynosi 9,3%, znacznie więcej niż w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych. Ryzyko wystąpienia MCM wynosiło 4,2% dla topiramatu, 3,0% dla CBZ, 2,0% dla lamotryginy. W porównaniu z lamotryginą ryzyko wystąpienia MCM wynosiło 5,1% (95% CI 3,0–8,5) dla kwasu walproinowego i 2,2% (95% CI 1,2–4,0) dla topiramatu [26]. Tomson przeanalizował dane z prawie 5 000 ciąg narażonych na działanie monoterapii. Częstość występowania MCM wynosiła 9,7% dla VPA, 2,9% dla lamotryginy oraz 5,6% dla CBZ. Najniższy współczynnik ryzyka stwierdzono dla lamotryginy zastosowanej w monoterapii w dawkach mniejszych niż 300 mg dziennie, podczas gdy wskaźnik ryzyka wystąpienia MCM był wyższy dla VPA w przypadku wszystkich badanych dawek [39]. Wyższe ryzyko zaobserwowali Vajda i wsp. w dwóch różnych badaniach, które wykazały, że współczynniki ryzyka występowania MCM wynosiły odpowiednio 16,8% i 13,3% [23]. W czasie obserwacji Australijskiego Rejestru Ciąg Vajda zauważył zwiększone ryzyko występowania MCM w przypadku stosowania VPA w monoterapii w czasie ciąży (MCM/rok 15,2%, OR/



rok w porównaniu z ciążami nienarażonymi na działanie leków antydepresyjnych 4,99; 95% CI 1,73–14,44,  $p < 0,05$ ) w porównaniu z narażeniem na działanie lamotryginy w monoterapii (4,9%; OR 1,48; 95% CI 0,47–4,69) oraz CBZ (5,3%, OR 1,59; 95% CI 0,52–4,97). Współczynnik ryzyka wynosił 3,4% wśród osób z grupy kontrolnej [40]. Niedawno Vajda i wsp. ocenili ryzyko teratogenności u kobiet narażonych na VPA, lamotryginę i topiramate w monoterapii w pierwszym trymestrze ciąży. Częstość występowania wad rozwojowych była znacznie wyższa dla walproinianu (16,3 %) w porównaniu z lamotryginą (5,2%), topiramatem (3,2%) oraz ciężarnymi nienarażonymi na działanie tych leków (5,2%). Ponadto ryzyko występowania wad rozwojowych związane z VPA zależne było od dawki ( $p < 0,0001$ ) [27]. Dane te wskazują, że VPA ma znaczące działanie teratogenne, a fakt ten został potwierdzony w innym badaniu [28]. Współczynnik ryzyka występowania MCM wynosił 14,5% wśród ciąż narażonych na działanie kwasu walproinowego w okresie ciąży, był on znacznie wyższy niż wśród ciąż nienarażonych na działanie leków antydepresyjnych (14,5% w porównaniu z 3,15%, OR 5,23, 95% CI 1,81–15,09) [28]. Podczas analizy Rejestru Padaczki i Ciąż w Wielkiej Brytanii Campbell zaobserwował, że częstość występowania wad rozwojowych wśród ciąż narażonych na działanie VPA była nawet wyższa niż poprzednio stwierdzono (21,9%, ryzyko względne 1,47, 95% CI 0,68–3,20). Jednak w badaniu tym odnotowano współczynnik ryzyka występowania MCM w grupie kontrolnej na poziomie 9,8% (ryzyko względne 1,73, 95% CI 1,01–2,96), co jest również wynikiem znacznie wyższym w porównaniu z tym, który obserwuje się w innych badaniach. Częstość występowania wad rozwojowych wynosiła 16,8% dla kobiet, które już miały dziecko z MCM. Badanie to sugeruje również, że wpływy genetyczne mogą odgrywać rolę w określaniu ryzyka teratogenności leków przeciwpadaczkowych [25]. Z drugiej strony Samrén (5,7%) oraz Morrow (6,2%) zaobserwowali znacznie niższy współczynnik ryzyka [23].

### Specyficzne wady rozwojowe

Oceniono również związek między narażeniem na działanie walproinianu i specyficznymi wadami wrodzonymi. Wielokrotnie obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej po narażeniu na działanie VPA [24, 26, 31]. W związku ze stosowaniem VPA zaobserwowano zwiększone ryzyko rozszczepu wargi i podniebienia oraz spodziectwa [24]. Jednocześnie w badaniu przeprowadzonym przez Vajdę [31] nie udało się zaobserwować związku pomiędzy spodziectwem lub rozszczepem podniebienia/wargi i narażeniem na działanie VPA. Koo i Zavras zaobserwowali zwiększone ryzyko występowania wrodzonych wad szczęki lub jamy ustnej [41]. Po narażeniu na działanie VPA w macicy odnotowano również występowanie wady serca [24, 26, 31], polidaktylii, nieprawidłowości w zakresie kości czaszki i mózgu [24, 31]. W badaniu przeprowadzonym przez Pennel [33] wśród noworodków narażonych na działanie VPA w czasie ciąży odnotowano zwiększone ryzyko wystąpienia niskiej masy urodzeniowej w stosunku do wieku ciążowego i przejściowo obniżoną liczbę punktów w skali Apgar. Po narażeniu na działanie VPA w monoterapii zaobserwowano znaczną redukcję średniego obwodu głowy ( $p = 0,04$ ) [32].

### Rozwój układu nerwowego

Meador [42] ocenił wpływ narażenia na działanie VPA w macicy na rozwój układu nerwowego i zasugerował, że narażenie to jest czynnikiem ryzyka dla upośledzenia funkcji poznawczych u dzieci. Dzieci narażone na działanie VPA w czasie ciąży wykazały najslabsze wyniki sprawności poznawczych w wieku 3 lat w porównaniu z IQ ich matek, podczas gdy dla CBZ i lamotryginy zaobserwowano korelację między IQ matek i dzieci. Zaobserwowano także związek między niskimi wynikami długoterminowego rozwoju dziecka i narażeniem na działanie VPA, potwierdzając to, co sugerowano wcześniej [36]. Obniżony poziom inteligencji u dzieci narażonych na działanie VPA podczas ciąży odnotowano również w metaanalizie przeprowadzonej przez Banacha i wsp., którzy wykazali, że średnia pełnej skali IQ (FSIQ), IQ werbalnego (VIQ) i IQ wykonawczego (PIQ) jest znacznie niższa w grupie narażonej na działanie VPA w porównaniu z grupą na nie nienarażoną ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,001$  i  $p = 0,007$ ). Średnie wyniki FSIQ, VIQ i PIQ u dzieci narażonych na działanie VPA w macicy wynosiły odpowiednio 83,9 (95% CI: 64,2–103,6), 93,7 (95% CI 72,6–114,7) i 88,3 (95% CI: 69,9–106,9). Średnie wyniki FSIQ, VIQ i PIQ w grupie kontrolnej wynosiły odpowiednio 102 (95% CI 90–116), 101 (95% CI 87–114) i 99 (95% CI 90–117) [34]. Badania wykazały związek między narażeniem na działanie VPA w czasie ciąży a upośledzeniem płynności poznawczej i kreatywności. Ponadto narażenie na działanie VPA w życiu płodowym wydaje się związane z zaburzeniami przyswajania werbalnego, nieprzystosowawczym zachowaniem oraz obniżonymi umiejętnościami językowymi [35]. Meador zaobserwował również związek między narażeniem płodu na działanie VPA i niskimi wynikami testów badających sprawności poznawcze. Ponadto odnotowano ujemną korelację między wysokimi dawkami VPA i IQ, umiejętnościami werbalnymi i niewerbalnymi, pamięcią i funkcjami wykonawczymi [43]. Badanie obserwacyjne wykazało zwiększone ryzyko wczesnego opóźnienia rozwoju poznawczego wśród dzieci narażonych na działanie VPA w porównaniu z dziećmi narażonymi na działanie lewetyracetamu (LEV;  $p < 0,001$ ). Dzieci narażone na działanie LEV nie różniły się od dzieci z grupy kontrolnej ( $p = 0,62$ ) w ogólnym rozwoju. W badaniu nie porównywano cięż narażonych na działanie VPA z grupą kontrolną [44]. Jednak zmniejszone zdolności werbalne w porównaniu ze zdolnościami niewerbalnymi w wieku trzech lat zaobserwowano dla każdego leku, co sugeruje związek między narażeniem na działanie wszystkich leków przeciwpadaczkowych w życiu płodowym i szkodliwym wpływem na rozwój układu nerwowego dziecka [45]. Co więcej, w badaniu opartym na populacji wykazano związek między ciężami narażonymi na działanie kwasu walproinowego i zwiększonym ryzykiem zarówno autyzmu dziecięcego, jak i zaburzeń ze spektrum autyzmu. W szczególności wykazano ryzyko bezwzględne wynoszące 4,42% dla zaburzeń ze spektrum autyzmu wśród dzieci narażonych na działanie kwasu walproinowego w okresie ciąży. W tej samej grupie wykazano, że ryzyko wystąpienia autyzmu dziecięcego wynosi 2,5%. Bezwzględne ryzyko wystąpienia zaburzeń ze spektrum autyzmu i autyzmu wśród dzieci nienarażonych na takie działanie wynosiło odpowiednio 2,44% i 1,02% [46].

### Monoterapia i terapia wielolekowa

Terapia wielolekowa, w której stosuje się VPA, wydaje się związana z wyższym ryzykiem wystąpienia MCM niż kombinacje niezawierające VPA. Cunnington i wsp. [47] wykazali współczynnik ryzyka występowania MCM na poziomie 12,5% dla terapii wielolekowej przy użyciu lamotryginy i VPA. Współczynnik ryzyka był znacznie niższy przy stosowaniu lamotryginy z każdym innym lekiem przeciwpadaczkowym (2,7%). Niedawne badania wykazały, że współczynnik ryzyka wystąpienia MCM po zastosowaniu terapii wielolekowej przy użyciu lamotryginy wraz z VPA jest podobny do współczynnika ryzyka zaobserwowanego dla VPA w monoterapii [48]. Podobne wyniki odnotował Holmes [29] z obserwacji występowania MCM wśród dzieci narażonych na działanie lamotryginy w terapii wielolekowej. Współczynnik ryzyka przy stosowaniu lamotryginy wraz z VPA wynosił 9,1% i 2,9% dla lamotryginy w terapii wielolekowej bez VPA. Współczynnik ryzyka dla stosowania CBZ w terapii wielolekowej z VPA i innymi lekami przeciwpadaczkowymi wynosił odpowiednio 15,4% i 2,5%. Wyniki te sugerują zwiększony współczynnik ryzyka wystąpienia MCM przy stosowaniu lamotryginy i CBZ w terapii wielolekowej, w porównaniu z monoterapią, tylko wtedy, gdy stosuje się je wraz z VPA. Jednak Vajda wykazał, że współczynnik ryzyka występowania MCM wśród dzieci narażonych na działanie VPA jest wyższy w przypadku stosowania monoterapii (17,9%) niż w przypadku stosowania terapii wielolekowej (7,26%). Dlatego konieczne są dalsze badania w celu wyjaśnienia, czy terapia wielolekowa z zastosowaniem VPA związana jest z wyższym ryzykiem teratogenności w porównaniu z monoterapią [49].

### Lamotrygina

Lamotrygina jest szeroko stosowanym lekiem przeciwpadaczkowym. Jest także stosowana jako lek normotymiczny w zaburzeniach nastroju. Podczas ciąży następuje znaczne zwiększenie indukcji enzymatycznej szlaku glukuronidu N-2. W efekcie stężenie tego leku przeciwpadaczkowego w osoczu może zostać zmniejszone o ponad 50% i może być konieczne zwiększenie dawek do 50%. Klirens lamotryginy stopniowo wzrasta aż do 32 tygodnia i podczas ostatniego miesiąca ciąży może osiągnąć poziom trzykrotnie wyższy niż przed ciążą [20]. Zaraz po porodzie eliminacja lamotryginy nagle się zmniejsza; w ciągu dwóch pierwszych tygodni po porodzie można zaobserwować szczyt stężenia w surowicy. Po 2–3 tygodniach następuje powrót do poziomów obserwowanych przed ciążą.

### Poważne wady wrodzone

Wiele badań sugeruje, że lamotrygina jest bezpieczniejsza niż inne powszechnie używane leki przeciwpadaczkowe [12]. Ograniczone dane wskazują, że jest ona mniej teratogenna niż walproinian [25]. Morrow i wsp. analizowali wpływ lamotryginy w monoterapii u 647 kobiet w ciąży i stwierdzili, że prenatalne narażenie na działanie tego leku powoduje mniej MCM niż monoterapia walproinianem. Współczynnik wy-

stępowania MCM wywołanych przez działanie lamotryginy wynosił 3,2% (OR 1,44, 95% CI 0,77–2,67) w porównaniu z 3,5% w grupie nienarażonej na takie działanie. Współczynnik występowania MCM wśród ciąż narażonych na działanie walproinianu wynosił 6,2% (OR 2,78, 95% CI 1,62–4,76), czyli znacznie więcej niż wśród ciąż narażonych na działanie lamotryginy. Morrow wykazał również zwiększone ryzyko występowania MCM (5,4%), gdy lamotryginę podawano w dziennych dawkach większych niż 200 mg [23]. Przeciwnie – zarówno w nowszych badaniach, jak i podczas obserwacji Rejestru Ciąg nie odnotowano zwiększonej częstotliwości występowania MCM wraz z rosnącą dawką lamotryginy [47, 49]. Obserwując Północnoamerykański Rejestr Ciąg u Kobiet Stosujących AED, Hernandez i wsp. [26] wykazali, że ryzyko poważnych wad wrodzonych jest znacznie niższe dla lamotryginy (2,0%) niż w przypadku jakiegokolwiek innego leku przeciwpadaczkowego. Ryzyko występowania MCM dla walproinianu, karbamazepiny i topiramatu wynosiło odpowiednio 9,3%, 3,0% i 4,2%. Grupa badana składała się z kobiet w ciąży narażonych na działanie monoterapii przy użyciu konkretnego leku przeciwpadaczkowego w pierwszym tryestrze ciąży. Vajda doszedł do podobnych wniosków, obserwując występowanie teratogenności wśród noworodków narażonych na działanie leków przeciwpadaczkowych w monoterapii w okresie ciąży. Częstość występowania teratogenności wynosiła 4,9% dla lamotryginy (OR 1,48; 95% CI 0,47–4,69), 5,3% dla karbamazepiny (OR 1,59; 95% CI 0,52–4,97) i 15,2% dla kwasu walproinowego (OR 4,99; 95% CI 1,73–14,44,  $p < 0,05$ ) [40]. Obserwując Australijski Rejestr Ciąg, Holmes odnotował, że ryzyko występowania wad rozwojowych wśród noworodków narażonych w życiu płodowym na działanie lamotryginy w monoterapii jest jeszcze niższe (1,9%), co potwierdza, że jest ona jednym z najbardziej bezpiecznych leków przeciwpadaczkowych do stosowania w okresie ciąży [29]. Podobne wyniki uzyskał Tomson z obserwacyjnego badania kohortowego, którego grupa badana składała się z kobiet w ciąży narażonych na działanie leków przeciwpadaczkowych w monoterapii. Najniższe współczynniki występowania wad rozwojowych odnotowano przy stosowaniu lamotryginy w dawkach dziennych poniżej 300 mg (2,0%). Wyższe ryzyko odnotowano przy stosowaniu walproinianu (dla wszystkich badanych dawek) i karbamazepiny (3,4% dla dawek poniżej 400 mg na dzień) [39]. W kontrolowanym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym przez Mawer stwierdzono, że w przypadku stosowania monoterapii częstość występowania MCM była największa dla walproinianu (11,3%,  $p = 0,005$ ), podczas gdy dla lamotryginy (5,4%,  $p = 0,23$ ) i karbamazepiny (3,0%,  $p = 0,65$ ) była nieco wyższa od tej w grupie kontrolnej (2,1%) [23]. Wyniki te są odmienne od tego, co zostało odnotowane w poprzednich badaniach, w których nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka ciąży z poważnymi wadami wrodzonymi wśród ciąż narażonych na działanie lamotryginy w porównaniu z ciążami nienarażonymi na takie działanie [25]. Vajda [27] na podstawie analizy danych z Australijskiego Rejestru Ciąg zaobserwował, że współczynnik występowania wad rozwojowych u noworodków narażonych na działanie lamotryginy w monoterapii jest taki sam jak u dzieci kobiet nieleczonych (5,2%). W tym samym badaniu odnotowano wskaźnik ryzyka na poziomie 3,2% dla topiramatu, 16,3% dla walproinianu i 6,3% dla karbamazepiny. Analiza regresji logistycznej nie wykazała istotnego statystycznie trendu dla ryzyka występowania MCM przy zwiększonym

dawkowaniu ( $p = 0,595$ ). Podobne wyniki odnotowane zostały przez Campbella [25], który zaobserwował na podstawie analizy Rejestru Padaczki i Ciąg w Wielkiej Brytanii zwiększone ryzyko występowania wad rozwojowych wśród ciąg narażonych na działanie walproinianu (21,9%, ryzyko względne 1,47, 95% CI 0,68–3,20) i topiramatu (50%, ryzyko względne 4,50, 95% CI 0,97–20,82), ale nie zaobserwował takiego wzrostu dla karbamazepiny i lamotryginy. W badaniu kohortowym opartym na populacji ogólnej, Mølgaard-Nielsen doszła do takich samych wniosków. Wśród noworodków narażonych na działanie lamotryginy w pierwszym tryestrze ciąg współczynnik ryzyka występowania MCM wynosił 3,7%, co sugeruje brak związku pomiędzy narażeniem na działanie lamotryginy i wystąpieniem poważnej wady wrodzonej [50].

#### Konkretne wady rozwojowe, rozwój układu nerwowego oraz teratogenność okołoporodowa

Chociaż Rejestry Ciąg konsekwentnie wskazują lamotryginę jako jeden z bezpieczniejszych leków, które mogą być podawane w czasie ciąg, biorąc pod uwagę zarówno zaburzenia rozwojowe płodów, jak i poporodowy rozwój poznawczy [23, 36], ostatnie badania wskazują, że narażenie na działanie lamotryginy może zwiększyć ryzyko rozszczepu wargi i podniebienia u potomstwa kobiet narażonych na jej działanie [41]. Ryzyko rozszczepu wargi i/lub podniebienia wśród dzieci narażonych na działanie lamotryginy podczas ciąg jest o 0,4% wyższe w porównaniu z innymi lekami normotymicznymi. Z drugiej strony Hunt, analizując wpływ monoterapii lamotryginą u 1 151 kobiet w ciąg, odnotował tylko jeden odosobniony przypadek rozszczepu podniebienia [23]. Lamotrygina stosowana w monoterapii nie wydaje się zwiększać częstości występowania małogłowia [32]. W jednych z badań nie zaobserwowano zmniejszonej liczby punktów w skali Apgar oraz niskiej masy urodzeniowej w stosunku do wieku ciągowego wśród noworodków narażonych na działanie lamotryginy, co potwierdza, że jest to jeden z najbezpieczniejszych leków przeciwpadaczkowych do stosowania w czasie ciąg [32, 33].

#### Topiramatu

Zwiększony przepływ krwi przez nerki w okresie ciąg prowadzi do zwiększenia klirensu nerkowego topiramatu, dlatego obserwuje się zmniejszenie stężenia topiramatu w surowicy w czasie ciąg o 30–40%. Tylko 20–30% ulega metabolizmowi, podczas gdy pozostała część jest wydalana w niezmienionej postaci przez nerki i może występować w moczu [23].

#### Poważne wady wrodzone, specyficzne wady rozwojowe oraz rozwój układu nerwowego

Bezpieczeństwo stosowania topiramatu u kobiet w ciąg jest w dużej mierze nieznane i istnieje niewiele badań dotyczących związku między ryzykiem występowania MCM i narażenia płodu na działanie topiramatu [23]. Hunt zaobserwował zwiększone

ryzyko występowania MCM wśród dzieci narażonych na działanie topiramatu w prenatalnym okresie życia; ryzyko wydaje się większe głównie dla rozszczepu jamy ustnej i spodziectwa [23]. Dane te wydają się podobne do tego, co zaobserwowano ostatnio; związek między narażeniem na działanie topiramatu i spodziectwem został odnotowany przez Vajdę [31], podczas gdy zwiększone ryzyko wrodzonych wad rozwojowych szczęki i jamy ustnej zostało zaobserwowane przez Koo i Zavras [41]. Związek pomiędzy narażeniem na działanie topiramatu w monoterapii w pierwszym trymestrze ciąży i rozszczepem wargi/podniebienia został odnotowany również przez Hernandezę [26]. Badania przez niego przeprowadzone wykazały współczynnik ryzyka występowania poważnych wad wrodzonych wśród ciąż narażonych na działanie topiramatu w pierwszym trymestrze ciąży wynoszący 4,2%. Współczynnik ryzyka dla walproinianu, karbamazepiny i lamotryginy wynosił odpowiednio 9,3%, 3,0% i 2,0%. Co więcej, w badaniu tym stwierdzono związek między narażeniem na działanie topiramatu i rozszczepem wargi (1,4%) [26]. Jednak badania retrospektywne sugerują niewielki lub żaden wzrost ryzyka rozszczepu jamy ustnej lub wystąpienia MCM w porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi [51]. Zwiększone ryzyko wad wrodzonych u niemowląt narażonych na działanie topiramatu w życiu płodowym odnotował także Campbell (50%, ryzyko względne 4,50, 95% CI 0,97–20,82) [25]. Współczynnik ryzyka dla topiramatu był znacznie wyższy niż ryzyko obserwowane wśród ciąż narażonych na działanie walproinianu. Badanie to nie wykazało zwiększonego ryzyka występowania wad wrodzonych przy stosowaniu lamotryginy i karbamazepiny w czasie ciąży. Analiza Australijskiego Rejestru Ciąg wykazała występowanie wad rozwojowych związanych z narażeniem na działanie topiramatu w monoterapii w pierwszym trymestrze ciąży na poziomie 3,2%, niższe nawet niż ryzyko zaobserwowane wśród nieleczonych kobiet (5,2%). Współczynnik ryzyka dla walproinianu i karbamazepiny wynosił odpowiednio 16,3% i 6,3%. Regresja logistyczna dla związku między współczynnikiem ryzyka występowania MCM i dawkami nie wykazała statystycznie istotnego trendu dla MCM przy zwiększeniu dawki ( $p = 0,768$ ) [27]. W kohortowym badaniu opartym na populacji ogólnej odnotowano współczynnik ryzyka występowania poważnych wad wrodzonych na poziomie 4,4% (ryzyko oceniano u noworodków narażonych na działanie topiramatu w pierwszym trymestrze ciąży) [50]. Ornoy wykazał związek między narażeniem na działanie topiramatu w czasie ciąży i zmniejszoną masą urodzeniową. Jednakże w badaniu tym nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka występowania wad strukturalnych [23]. Uludag zaobserwował wiele anomalii płodu u dzieci kobiet, które były narażone na działanie topiramatu (200 mg) i okskarbazepiny (300 mg) będąc w ciąży [52]. Kilka badań koncentruje się na rozwoju dzieci narażonych na działanie topiramatu w okresie prenatalnym. Wstępne ustalenia wskazują, że narażenie na jego działanie może mieć wpływ na rozwój dzieci; grupa dziewięciorga dzieci narażonych w okresie życia płodowego na działanie monoterapii topiramatem wykazywała znacznie gorsze niż grupa kontrolna (18 dzieci) wyniki w wielu dziedzinach, takich jak funkcje wzrokowe i motoryczne, jak również poznawanie i zachowanie. Istotne statystycznie różnice między grupami zostały zaobserwowane dla ogólnego IQ ( $p = 0,005$ ), IQ niewerbalnego ( $p = 0,011$ ) oraz IQ werbalnego ( $p = 0,017$ ) [53].

### Gabapentyna

Gabapentyna jest prawie całkowicie wchłaniana po podaniu doustnym i może być znaleziona w postaci niezmienionego metabolitu w moczu. W czasie ciąży jej stężenie w surowicy może się znacznie zmniejszyć z powodu zwiększonego przepływu krwi przez nerki. [23]

#### Poważne wady wrodzone oraz specyficzne wady rozwojowe

Morrow odnotował wystąpienie jednej MCM, defektu przegrody komorowej, wśród dzieci 31 kobiet leczonych w okresie ciąży za pomocą gabapentyny w monoterapii. Współczynnik ryzyka wynosił 3,2%, i nie był istotny statystycznie ( $p = 0,782$ ) [23]. W badaniu kohortowym opartym na populacji odnotowano brak korelacji pomiędzy narażeniem na działanie gabapentyny w pierwszym trymestrze ciąży i poważnymi wadami wrodzonymi (współczynnik ryzyka 1,7%) [5]. Koo i Zavras odnotowali zaś zwiększone ryzyko wrodzonych wad rozwojowych szczęki i jamy ustnej wśród płodów narażonych na działanie gabapentyny [41]. W badaniu prospektywnym przeprowadzonym przez Fujii porównano wyniki 223 ciąż kobiet leczonych za pomocą gabapentyny z 223 ciążami nienarażonymi na jej wpływ. Nie wykazano zwiększonego ryzyka występowania wad wrodzonych wśród narażonych niemowląt ( $p = 0,845$ ) [54]. Jednakże w narażonej grupie odnotowano wyższy współczynnik ryzyka przedwczesnego porodu ( $p = 0,019$ ) i niskiej masy urodzeniowej  $< 2500$  g ( $p = 0,033$ ). Wyniki badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych ciąż zostały przeanalizowane przez Holmesa i Hernandeza, którzy nie wykazali teratogenności [55]. Nie wydaje się, aby gabapentyna w monoterapii zwiększała ryzyko występowania małogłowia [41]. Nawet jeśli we wstępnych wynikach nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka występowania MCM związanych z narażeniem na działanie gabapentyny, konieczne są dalsze badania monoterapii w celu wyjaśnienia jej potencjalnej teratogenności.

### Okskarbazepina

Po podaniu doustnym okskarbazepina jest szybko metabolizowana do monohydroksykarbazepiny, która wiąże się z białkami w około 40%. Farmakologicznie czynna monohydroksykarbazepina następnie jest eliminowana jako glukuronid. Stężenie tego aktywnego metabolitu w surowicy w czasie ciąży jest o co najmniej 36% niższe w porównaniu z wartościami sprzed i po ciąży. Obniżenie stężenia w surowicy wydaje się wynikiem zarówno zwiększonej szybkości glukuronidacji, jak i zwiększonego wydalania nerkowego obserwowanego w czasie ciąży. Kilka tygodni po porodzie następuje powrót do poziomu sprzed ciąży. Pertreanaite, analizując 13 kobiet leczonych za pomocą oksykarbazepiny w monoterapii w okresie ciąży, odnotował znaczący spadek stężenia 10- monohydroksykarbazepiny w osoczu. Obserwowano zmniejszenie stężenia w surowicy o 26,2% w pierwszym trymestrze, o 36,5% w drugim trymestrze i o 38,2% w trzecim trymestrze ciąży [56].

### Poważne wady wrodzone oraz specyficzne wady rozwojowe

Artama i wsp. w badaniu kohortowym opartym na populacji nie zaobserwowali zwiększonego ryzyka występowania wad wrodzonych u potomstwa matek stosujących okskarbazepinę w monoterapii lub terapię wielolekową bez walproinianu [30]. Montouris w swoim przeglądzie analizował 248 ciąż narażonych na działanie okskarbazepiny w monoterapii i 61 ciąż kobiet otrzymujących terapię wielolekową. Wśród dzieci narażonych na działanie okskarbazepiny w monoterapii odnotowano sześć przypadków wad wrodzonych (2,4%). Współczynnik ryzyka obserwowany w populacji ogólnej wynosił 2–4%. Wyższy współczynnik ryzyka (6,6%) stwierdzono u niemowląt narażonych na działanie terapii wielolekowej przy użyciu okskarbazepiny [57]. Badania przeprowadzone przez Mølgaard-Nielsen i Hviid zdają się potwierdzać to, co wcześniej zauważył Montouris. W ich badaniu kohortowym opartym na populacji zaobserwowano współczynnik ryzyka występowania MCM na poziomie 2,8% wśród dzieci narażonych na działanie okskarbazepiny w monoterapii w pierwszym trymestrze ciąży [50]. Zbadano również wpływ terapii wielolekowej przy użyciu okskarbazepiny. Uludag i wsp. opisali przypadek ciężarnej kobiety leczonej topiramatem (100 mg) i okskarbazepiną (300 mg). MCM dziecka obejmowały wady związane z wiotkością (limp defects), kardiomegalię, rozszczep wargi i podniebienia, przy badaniu USG stwierdzono brak prawej nerki, co zostało potwierdzone przez autopsję po sztucznie wywołanym porodzie. Jednak współczynnik występowania wad wrodzonych dla okskarbazepiny w monoterapii wynosił 2,4%, podobnie jak współczynnik ryzyka obserwowany w populacji ogólnej [52]. Biorąc pod uwagę terapię wielolekową przy użyciu fenobarbitalu, odnotowano tylko jedną wadę serca w badaniu obejmującym 55 ciąż [12]. Nawet jeśli we wstępnych wynikach nie zaobserwowano związku między narażeniem płodu na okskarbazepinę i ryzykiem występowania poważnych wad wrodzonych, liczba badań dotyczących narażenia ciężarnych na działanie okskarbazepiny nie jest wystarczająca, aby wyciągnąć ostateczne wnioski.

### Wnioski

Choroba afektywna dwubiegunowa jest schorzeniem nawracającym i występującym przez całe życie. Leczenie podtrzymujące, jak i wsparcie są potrzebne, aby zapobiec nawrotom oraz poprawić jakość życia i funkcjonowania pacjenta. Dlatego też większość kobiet cierpiących na ChAD będzie wymagała leczenia farmakologicznego podczas całej ciąży, aby zapobiec nawrotom choroby. Jak wcześniej informowaliśmy, wyższy współczynnik nowych stanów chorobowych jest związany z odstawieniem leków normotymicznych w czasie ciąży [58]. Z drugiej strony nie ma konkretnych leków licencjonowanych do zastosowania w czasie ciąży. Ponadto zgodnie z wytycznymi leki takie jak walproinian, karbamazepina, lit i lamotrygina nie powinny być stosowane ze względu na ich udokumentowane ryzyko teratogenności. Ryzyko takie związane ze stosowaniem litu wydaje się mniejsze niż zaobserwowano w przeszłości, istnieją też specjalne wytyczne dotyczące monitorowania poziomów litu w surowicy w czasie ciąży. Zastosowanie leków przeciwpsychotycznych wydaje się bezpieczniejszą opcją



w porównaniu z lekami normotymicznymi podczas leczenia pacjentek w okresie ciąży [59]. Podsumowując, ryzyko teratogenności związane z lekami psychotropowymi musi być zrównoważone z ryzykiem niekontrolowanych objawów u matki. Ponadto podczas leczenia ciężarnych kobiet cierpiących na ChAD lekarze muszą rozważyć potencjalne ryzyko teratogenności w kontekście warunków indywidualnych. Przy wyborze leku normotymicznego dla każdego pacjenta należy wziąć pod uwagę wiele elementów, takich jak wiek, profil genetyczny, choroby współistniejące, nasilenie i czas trwania choroby, profil tolerancji i profil farmakokinetyczny. Ciąża stanowi specyficzną sytuację prowadzącą do zmian w stężeniu leku i farmakokinetyce. Należy również uwzględnić potencjalne interakcje leków. Stąd zaleca się stosowanie najniższej skutecznej dawki, aby zminimalizować potencjalne ryzyko teratogenności. Istnieje potrzeba przeprowadzenia większej ilości badań z udziałem ludzi, aby określić potencjalne ryzyko teratogenności dla każdego leku. Ponadto w celu sporządzenia ostatecznych wniosków potrzebna jest większa liczba badań oceniających narażenie na działanie leków w monoterapii. Nie ma też odpowiedniej ilości badań katamnesticznych u dzieci w późniejszych okresach rozwojowych, ponieważ większość z nich skupia się tylko na teratogenności strukturalnej. Wstępne wyniki wydają się określać lamotryginę jako jeden z najbezpieczniejszych leków przeciwpadaczkowych do stosowania w czasie ciąży. Biorąc pod uwagę jej działanie ochronne w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej i jej profil bezpieczeństwa reprodukcyjnego, lamotrygina została uznana za jeden z najbezpieczniejszych leków normotymicznych w leczeniu ChAD w czasie ciąży przez American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) [60]. Podobne wyniki zostały odnotowane przez Scottish Intercollegiate Guidelines. Jednak ryzyko toksyczności poporodowej u matki musi być brane pod uwagę, a poziom lamotryliny u matki należy monitorować po porodzie [10]. Ryzyko teratogenności topiramatu jest wciąż w dużej mierze nieznane i nie ma wystarczającej liczby badań, aby sformułować nawet wstępne wnioski, biorąc pod uwagę zarówno teratogenność strukturalną, jak i wpływ na rozwój układu nerwowego. Mimo że doświadczenie w stosowaniu gabapentyny u kobiet w ciąży jest bardzo ograniczone, wstępne badania nie wykazały zwiększonego ryzyka występowania MCM wśród dzieci narażonych na jej działanie w okresie ciąży. We wstępnych badaniach nie odnotowano związku między narażeniem na działanie okskarbazepiny w macicy i ryzykiem występowania poważnych wad wrodzonych. Nawet jeżeli wzbudza ona mniej wątpliwości w porównaniu z kwasem walproinowym czy karbamazepiną, należy jej unikać ze względu na jej udokumentowane ryzyko teratogenności. Practice bulletin – biuletyn zawierający standardy postępowania w praktyce – opracowany przez ACOG sugeruje unikanie karbamazepiny i walproinianu, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży [60]. Również według Scottish Guidelines należy unikać walproinianu podczas leczenia kobiet w wieku rozrodczym. Jeżeli rozwiązania alternatywne nie są dostępne lub wskazane, należy zasugerować stosowanie środków antykoncepcyjnych. Ponadto wszystkie kobiety stosujące leki przeciwpadaczkowe powinny otrzymywać dzienną dawkę 5 mg kwasu foliowego od poczęcia aż do końca pierwszego trymestru [10]. Podczas gdy walproinian wydaje się najgorszym wyborem, biorąc pod uwagę występowanie MCM, specyficznych wad rozwojowych, jak również jego niekorzystny wpływ na rozwój

układu nerwowego, lit może być uznany za dobry wybór w przypadku leczenia kobiet w ciąży cierpiących na ChAD. Potencjalnej toksyczności dla noworodków można zapobiec poprzez wstrzymanie podawania litu przed porodem. Wyżej wspomniany biuletyn podaje informacje przydatne w przypadku kobiet cierpiących na ChAD, planujących zajść w ciążę. Wszystkim kobietom w ciąży przyjmującym lit zaleca się regularne badanie echokardiograficzne płodu. U kobiet, u których występowały ciężkie i częste epizody zaburzeń nastroju, lit należy stosować przez cały okres ciąży. U kobiet, które zgłaszają występowanie umiarkowanych epizodów, dawkę należy zmniejszać przed poczęciem i ponownie wprowadzić po pierwszym trymestrze ciąży. U kobiet z niskim ryzykiem nawrotów dawkę litu należy zmniejszać przed poczęciem [60].

Scottish Intercollegiate Guidelines podkreślają znaczenie rozpoczęcia leczenia profilaktycznego zaraz po porodzie w celu zapobiegania nawrotom choroby [10]. Biorąc pod uwagę, że wiele ciąż jest nieplanowanych, lekarze muszą być bardzo ostrożni, gdy leczą kobiety w ich wieku rozrodczym. Czy planują ciążę, czy nie, wszystkie kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o ryzyku związanym z ciążą, które związane jest zarówno z potencjalną teratogennością leków, jak i z nawrotami choroby podczas zmiany lub przerwania leczenia. Zgodnie z tym, co odnotowano wcześniej, dobrą zasadą podczas leczenia kobiet w wieku rozrodczym jest unikanie terapii wielolekowej. Ponadto The World Federation of Societies of Biological Treatment of Bipolar Guidelines (WFSBP) zasugerowała stosowanie monoterapii i zmiany leków, gdy są one nieskuteczne, podczas leczenia osób cierpiących na ChAD [61]. Podczas gdy kobiety w ciąży muszą zostać poinformowane o potencjalnym ryzyku teratogenności związanym z każdym przepisaniem lekiem w stosunku do ryzyka związanego z nieleczeniem zaburzenia, kobiety niebędące w ciąży muszą zostać poinformowane o wszystkich potencjalnych skutkach ubocznych, w tym teratogenności, wszelkich przepisanych leków. Jedną z cech, które są wspólne w literaturze dla kilku leków przeciwpadaczkowych opisanych w niniejszej pracy jest wyraźna potrzeba większej liczby badań w celu określenia ich potencjalnego ryzyka teratogenności. Celem niniejszego przeglądu nie jest dawanie wskazówek na temat leczenia ChAD w ciąży, ale podanie kompletnych informacji na temat potencjalnego ryzyka teratogenności leków normotymicznych. Z tego powodu inne leki zalecane w wytycznych dotyczących ChAD, w tym leki przeciwpsychotyczne, które działają jak leki normotymiczne, nie zostały tu ocenione. W celu całościowego ujęcia wspomnieć warto jednak niektóre informacje dotyczące leczenia ChAD. Goodwin dokonał przeglądu pierwszego BAP (British Association for Psychopharmacology; Brytyjskie Stowarzyszenie na rzecz Psychofarmakologii), określając wytyczne dla leczenia ChAD zgodnie z zasadami evidence based medicine. W odniesieniu do ciąży odnotował on wyższe ryzyko związane z teratogennością leków przeciwpadaczkowych, w tym litu, natomiast mniejsze ryzyko wiązało się z lekami przeciwpsychotycznymi. Co więcej, różne fazy ChAD wymagają różnego leczenia. Przy ciężkim epizodzie manii sugeruje się stosowanie leków przeciwpsychotycznych lub walproinianu jako leków pierwszego wyboru. Lit należy traktować jako alternatywę dla leków przeciwpsychotycznych lub walproinianu przy łagodnym epizodzie maniakałnym. Przy łagodnych lub umiarkowanych epizodach depresyjnych za leki pierwszego wyboru uważa się kwetiapinę lub lamotryginę. Jeśli przeważa mania, lit i walproinian są sugerowane jako leki pierwszego wyboru; dobrą

alternatywą może być aripiprazol, kwetiapina i olanzapina. Karbamazepina powinna być brana pod uwagę jako lek drugiego wyboru. Lamotrygina i kwetiapina są wskazane jako leki pierwszego wyboru, gdy przeważa depresja, zaś lit jako lek drugiego wyboru. Wytyczne podkreślają również znaczenie rozważenia leczenia podtrzymującego po wyjściu z ostrego epizodu, szczególnie przy chorobie afektywnej dwubiegunowej typu I [62]. Wyrażna potrzeba leczenia profilaktycznego została podkreślona przez World Federation of Societies of Biological Psychiatry w aktualizacji z 2012 roku. Zgodnie z wytycznymi WFSBP stosowanie zarówno karbamazepiny, jak i litu rodzi poważne obawy dotyczące ich bezpieczeństwa i tolerancji (ST – safety and tolerance). Pod względem praktyczności (PR – practicability) niektóre aspekty czynią ich stosowanie trudnym w praktyce klinicznej. Podobną troskę o PR wykazano dla gabapentyny. Biorąc pod uwagę ST, gabapentyna, lamotrygina i topiramát zostały uznane za dobre rozwiązanie. W przypadku PR lamotryginy trzeba wziąć pod uwagę zarówno wady, jak i zalety. Topiramát i walproinian dają możliwość wyboru między różnymi preparatami i jest mało prawdopodobne, aby ich stosowanie dawało efekt odstawienia z perspektywy PR. Zarówno zalety, jak i wady zostały wykazane dla okskarbazepiny w odniesieniu do PR oraz dla okskarbazepiny i walproianu w odniesieniu do ST. Jeśli chodzi o wpływ na zapobieganie samobójstwom, dane dotyczące karbamazepiny, lamotryginy, gabapentyny, okskarbazepiny i walproianu są sprzeczne. Dobre efekty odnośnie zapobiegania samobójstwom związane są z terapią litem, podczas gdy topiramát może zwiększyć intensywność myśli samobójczych. Lamotrygina i lit otrzymały rekomendację 1 klasy, dla leczenia długotrwałego, na podstawie kategorii dowodów CE A z badań kontrolowanych i dobrego stosunku korzyści do ryzyka. Rekomendacja klasy 3 dla walproianu jest oparta na CE B (ograniczone pozytywne dowody z badań kontrolowanych). Karbamazepina, gabapentyna, okskarbazepina i topiramát wiążą się z rekomendacją klasy 4 na podstawie CE C (dowody z badań bez grupy kontrolnej lub opisu przypadku/opinii ekspertów) [61]. Trzecia aktualizacja (2013 r.) pierwotnych wytycznych z 2005 roku dotyczących postępowania z chorobą afektywną dwubiegunową została niedawno opublikowana przez Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). W przypadku epizodów maniакаlnych lit, walproinian i atypowe leki przeciwpsychotyczne są uważane za leki pierwszego wyboru. Asenapina, paliperidon i walproinian sodu mogą być również stosowane jako leki pierwszego wyboru w przypadku manii. Monoterapia przy użyciu litu, lamotryginy i kwetiapiny jest uważana za opcję pierwszego wyboru. Olanzapina, lit lub walproinian wraz z lekiem przeciwdepresyjnym są również uważane za leki pierwszego wyboru. W celu zapobieganiu nawrotom zaleca się stosowanie litu, lamotryginy, walproianu lub atypowych leków przeciwpsychotycznych [63].

### Piśmiennictwo

1. Borri C, Mauri M, Oppo A, Banti S, Rambelli C, Ramacciotti D. i wsp. *Axis I psychopathology and functional impairment at the third month of pregnancy: results from the Perinatal Depression-Research and Screening Unit (PND-ReScU) study*. J. Clin. Psychiatry 2008; 69(10): 1617–1624.

2. Andersson L, Sundstrom-Poromaa I, Wulff M, Aström M, Bixo M. *Depression and anxiety during pregnancy and six months postpartum: a follow up study*. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2006; 85(8): 937–944.
3. Heron J, Haque S, Oyeboode F, Craddock N, Jones I. *A longitudinal study of hypomania and depression symptoms in pregnancy and the postpartum period*. Bipolar Disord. 2009; 11(4): 410–417.
4. Vesga-Lopez O, Blanco C, Keyes K, Olfson M, Grant BF, Hasin DS. *Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States*. Arch. Gen. Psychiatry 2008; 65(7): 805–815.
5. 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: 432–436.
6. Grof P, Robbins W, Alda M, Berghoefter A, Vojtechovsky M, Nilsson A. i wsp. *Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive bipolar disorder*. J. Affect. Disord. 2000; 61(1–2): 31–39.
7. Bergink V, Bouvy PF, Vervoort JS, Koorengevel KM, Steegers EA, Kushner SA. *Prevention of postpartum psychosis and mania in women at high risk*. Am. J. Psychiatry 2012; 169(6): 609H15.
8. Bodén R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Anderson 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.
9. Galbally M, Snellen M, Lewis AJ. *A review of the use of psychotropic medication in pregnancy*. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2011; 23(6): 408–414.
10. *Management of perinatal mood disorders. A national clinical guideline*. Edinburgh, Scotland: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2012.
11. Yacobi S, Ornoy A. *Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies?* Isr. J. Psychiatry Relat. Sci. 2008; 45(2): 95–106.
12. Dodd S, Berk M. *The safety of medications for the treatment of bipolar disorder during pregnancy and the puerperium*. Curr. Drug Saf. 2006; 1: 25–33.
13. Oyeboode F, Rastogi A, Berrisford G, Coccia F. *Psychotropics in pregnancy: safety and other considerations*. Pharmacol. Ther. 2012; 135: 71–77.
14. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, Ceolin L, Kaur P, Sahn D. i wsp. *Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester*. Lancet 1992; 339(8792): 530–533.
15. Bschor T, Bauer M. *Side effects and risk profile of lithium: critical assessment of a systematic review and meta-analysis*. Nervenarzt. 2013; 84(7): 860–863.
16. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. *Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis*. Lancet 2012; 379(9817): 721–728.
17. Gentile S. *Lithium in pregnancy: the need to treat, the duty to ensure safety*. Expert Opin. Drug Saf. 2012; 11(3): 425–437.
18. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. *A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium*. JAMA 1994; 271(2): 146–150.
19. Van der Lugt NM, van de Maat JS, van Kamp IL, Knoppert-van der Klein EA, Hovens JG, Walther FJ. *Fetal, neonatal and developmental outcomes of lithium-exposed pregnancies*. Early Hum. Dev. 2012; 88(6): 375–378.
20. Sabers A, Tomson T. *Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation*. Curr. Opin. Neurol. 2009; 22: 157–161.
21. Bravo A, Hernandez D, Martinez-Villarreal L, Elizondo G, Esmer C. *Severe consequences of carbamazepine exposure in utero*. BMJ Case Rep. 2011.

22. Akar M, Dilli D, Yilmaz Y, Erdeve O, Oguz S, Uras N. i wsp. *A case of fetal carbamazepine syndrome with right hemihypoplasia of the entire body*. Genet. Couns. 2012; 23(1): 19–24.
23. Włodarczyk BJ, Palacios AM, George TM, Finnell RH. *Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes*. Am. J. Med. Genet. A. 2012; 158A(8): 2071–2090.
24. Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E. i wsp. *Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study*. BMJ 2010; 341: c6581.
25. Campbell E, Devenney E, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L. i wsp. *Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero*. Epilepsia 2013; 54(1): 165–171.
26. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M. i wsp. *Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy*. Neurology 2012; 78(21): 1692–1699.
27. Vajda FJ, Graham J, Roten A, Lander CM, O'Brien TJ, Eadie M. *Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs – the Australian experience*. J. Clin. Neurosci. 2012; 19(1): 57–59.
28. Vajda FJ, Horgan D, Hollingworth S, Graham J, Hitchcock AA, Roten A. i wsp. *The prescribing of antiepileptic drugs for pregnant Australian women*. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2012; 52(1): 49–53.
29. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez Diaz S. *Fetal effects of anticonvulsivant polytherapies: different risks for different drug combination*. Arch. Neurol. 2011; 68810: 1275–1281.
30. Hill DS, Włodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. *Teratogenic effects of antiepileptic drugs*. Expert Rev. Neurother. 2010; 10(6): 943–959.
31. Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham J, Lander CM, Eadie MJ. *Associations between particular types of fetal malformation and antiepileptic drug exposure in utero*. Acta Neurol. Scand. 2013; 128(4): 228–234.
32. Almgren M, Källén B, Lavebratt C. *Population-based study of antiepileptic drug exposure in utero-influence on head circumference in newborns*. Seizure 2009; 18(10): 672–675.
33. Pennell PB, Klein AM, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA. i wsp. *Differential effects of antiepileptic drugs on neonatal outcomes*. Epilepsy Behav. 2012; 24(4): 449–456.
34. Banach R, Boskovic R, Einarson T, Koren G. *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.
35. Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F, Reutens DC, Barton S, Wood AG. *Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs*. Neurology 2011; 76(8): 719–726.
36. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. *Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine*. Arch. Dis. Child. 2011; 96(7): 643–647.
37. Galbally M, Roberts M, Buist A, Perinatal Psychotropic Review Group. *Mood stabilizers in pregnancy: a systematic review*. Aust. N. Z. J. Psychiatry 2010; 44(11): 967–977.
38. Ozkan H, Cetinkaya M, Köksal N, Yapici S. *Severe fetal valproate syndrome: combination of complex cardiac defect, multicystic dysplastic kidney, and trigonocephaly*. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2011; 24(3): 521–524.
39. 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.

40. Vajda FJ, Graham JE, Hitchcock AA, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. *Is lamotrigine a significant human teratogen? Observations from the Australian Pregnancy Register*. *Seizure* 2010; 19(9): 558–561.
41. Koo J, Zavras A. *Antiepileptic drugs (AEDs) during pregnancy and risk of congenital jaw and oral malformation*. *Oral Dis*. 2012; 19(7): 712–720 .
42. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J. i wsp. *Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study*. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(16): 1597–1605.
43. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J. i wsp. *Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study*. *Lancet Neurol.* 2013; 12(3): 244–252.
44. Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J, Baker GA. i wsp. *Child development following in utero exposure: Levetiracetam vs. sodium valproate*. *Neurology* 2011; 76: 383–389.
45. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Clayton-Smith J, Kalayjian LA. i wsp. *Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age*. *Brain* 2011; 134(2): 396–404.
46. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen 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.
47. Cunnington M, Tennis P. *Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy*. *Neurology* 2005; 64: 955–960.
48. Cunnington MC, Weil JG, Messenheimer JA, Ferber S, Yerby M, Tennis P. *Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry*. *Neurology* 2011; 76(21): 1817–1823.
49. Vajda FJ, Hitchcock AA, Graham J, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. *The teratogenic risk of antiepileptic drug polytherapy*. *Epilepsia* 2010; 51(5): 805–810.
50. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. *Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects*. *JAMA* 2011; 305(19): 1996–2002.
51. Green MW, Seeger JD, Peterson C, Bhattacharyya A. *Utilization of topiramate during pregnancy and risk of birth defects*. *Headache* 2012; 52(7): 1070–1084.
52. Uludag S, Aydin Y, Yilmaz O, Aksoy F, Bakkaloglu D, Sen C. *Multiple fetal anomalies in association with topiramate and oxcarbazepine treatment*. *Fetal Pediatr. Pathol.* 2012; 31(3): 154–158.
53. Rihtman T, Parush S, Ornoy A. *Preliminary findings of the developmental effects of in utero exposure to topiramate*. *Reprod. Toxicol.* 2012; 34(3): 308–311.
54. 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.
55. Holmes LB, Hernandez-Diaz S. *Newer anticonvulsants: lamotrigine, topiramate and gabapentin*. *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 2012; 94(8): 599–606.
56. Petrenaite V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. *Seizure deterioration in women treated with oxcarbazepine during pregnancy*. *Epilepsy Res.* 2009; 84(2–3): 245–249.
57. Montouris G. *Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy*. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21(5): 693–701.
58. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Reminick A. i wsp. *Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation*. *Am. J. Psychiatry* 2007; 164(12): 1817–1824.

59. National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE. *Bipolar Disorder: the Management of bipolar disorder in Adults, Children and Adolescent, in Primary and Secondary Care. NICE clinical guidelines 38*. 2006. Available at <http://guidance.nice.org.uk/CG38> (dostęp 31 sierpnia 2014)
60. *ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces Practice Bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medication during pregnancy and lactation*. *Obstet. Gynecol.* 2008; 111: 1001–1020.
61. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ. i wsp. *The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder*. *World J. Biol. Psychiatry* 2013; 14: 154–219.
62. Goodwin GM. Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. *Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition – recommendations from the British Association for Psychopharmacology*. *J. Psychopharmacol.* 2009; 23(4): 346–388.
63. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schafer A, Beaulieu S, Alda M. i wsp. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines of the management of patients with bipolar disorder: update 2013*. *Bipolar Disord.* 2013; 15: 1–44.

Adres: Giulia Costoloni  
Division of Psychiatry, Department of Molecular Medicine,  
University of Siena, School of Medicine  
Italy, 53100 Siena, Viale Bracci 1

Otrzymano: 11.01.2014  
Zrecenzowano: 5.02.2014  
Otrzymano po poprawie: 4.03.2014  
Przyjęto do druku: 28.08.2014

Przetłumaczyła mgr Katarzyna Cyranka