

PRACE POGLĄDOWE

Edyta GRZYB
 Patrycja KWIECIŃSKA
 Ewa Łucja GREGORASZCZUK

Padaczka, stosowane leki a zaburzenia funkcji rozrodczych kobiet

Epilepsy, antiepileptic drugs and disorders of reproductive functions of women

Uniwersytet Jagielloński,
 Wydział Biologii i Nauk o Ziemi,
 Instytut Zoologii,
 Zakład Fizjologii i Toksykologii Rozrodu
 Kierownik:
 Prof. dr hab. Ewa Łucja Gregoraszczuk

Dodatkowe słowa kluczowe:

padaczka
 leki przeciwpadaczkowe
 oś podwzgórze-przysadka-gonady
 hormony
 zespół policystycznych jajników
 ciąża

Additional key words:

epilepsy
 antiepileptic drugs
 hypothalamic-pituitary-gonades axis
 hormones
 polycystic ovary syndrome
 pregnancy

Padaczka jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób neurologicznych, występującą głównie w krajach rozwijających się. Zarówno sama choroba jak i stosowane leczenie przyczyniają się do zaburzeń rozrodu. W wyniku napadów padaczkowych dochodzi do zmian wydzielania hormonów podwzgórzowych i przysadkowych skutkujących hiperprolaktynemią, zaburzeniami miesiączkowania, przedwczesnym wygasaniem czynności jajników, jak również mogących być powodem występowania zespołu policystycznych jajników (PCOS). PCOS jest jednym z najpoważniejszych zaburzeń u kobiet z padaczką, wywołanych zarówno samą chorobą jak również stosowanym leczeniem, głównie kwasem walproinowym. Leki przeciwpadaczkowe wpływają głównie na zmiany poziomu aktywnych hormonów płciowych, ich syntezę w jajnikach oraz wiązanie przez białka osocza. W związku z zaburzeniami funkcji rozrodczych prawdopodobieństwo ciąży u kobiety z padaczką jest nawet 2-krotnie niższe niż u kobiet zdrowych. Należy jednak pamiętać, że w związku z przenikaniem leków przeciwpadaczkowych przez łożysko, niezmiernie ważne jest dobranie odpowiedniego leczenia, które z jednej strony zapobiegnie napadom padaczkowym w czasie ciąży, a z drugiej strony nie będzie szkodliwe dla rozwijającego się płodu.

Epilepsy is one of the commonest chronic neurological disorders in developing countries. The disease itself and applied antiepileptic drugs cause fertility problems. As a result of seizures changes in hypothalamic and pituitary hormone secretion occur, resulting in hyperprolactinemia, menstrual disorders, premature ovarian failure as well as occurrence of polycystic ovary syndrome (PCOS). PCOS is the main problem in women with epilepsy, caused by both the disease itself as well as treatment, mainly with valproic acid. Antiepileptic drugs exert an effect mainly on the level of active hormones, their synthesis in the ovaries and binding with sex hormone binding globulin. Due to impaired reproductive function, the probability of pregnancy in women with epilepsy is up to 2-fold lower than in healthy ones. It should be, however, consider that antiepileptic drugs cross the placenta, therefore it is very important to choose the appropriate treatment, not only to prevent epileptic seizures during pregnancy, but also not harmful to the developing fetus.

Padaczka jako przyczyna zaburzeń funkcji rozrodczych

Padaczka jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób neurologicznych, występującą głównie w krajach rozwijających się (Ryc. 1). Zarówno sama choroba jak i stosowane leczenie przyczyniają się do obniżenia płodności [1]. W związku z tym, że u większości kobiet stwierdzano zaburzenia rozrodu przed rozpoczęciem leczenia, sugerowano brak powiązania między zaburzeniami funkcji endokrynnych jajnika a stosowaniem leków przeciwpadaczkowych. Jedną z postawionych hipotez była sugestia, że napady padaczkowe mogą wpływać na zaburzenia funkcji podwzgórza.

Podwzgórze jest nadrzędnym organem kontrolującym funkcje reprodukcyjne. Regiony podwzgórza zaangażowane w produkcję i sekrecję gonadoliberyny (GnRH) posiadają bezpośrednie połączenie ze struk-

turami skroniowo-limbicznymi [2]. W czasie drgawek dochodzi do zaburzeń zarówno w korze mózgowej, ciele migdałowatym jak i w podwzgórze [3]. W wyniku napadów padaczkowych dochodzi do zmian wydzielania hormonów podwzgórzowych i przysadkowych, a w zależności od tego, który region mózgu został objęty atakiem padaczkowym, pulsacyjne wydzielanie hormonów podwzgórza może być stymulowane lub hamowane. Hamujące i pobudzające neuroprzekazniki takie jak kwas γ -aminomasłowy (GABA) oraz glutaminian wydzielane w czasie drgawek jak i po ich ustąpieniu zmieniają sekrecję hormonów podwzgórzowych i przysadkowych (Ryc. 2).

Występowanie napadów padaczkowych powoduje szybki wzrost stężenia w surowicy krwi szeregu hormonów m.in. GnRH, LH i FSH [4]. Oprócz krótkotrwałych zmian związanych z aktywnością drgawkową u

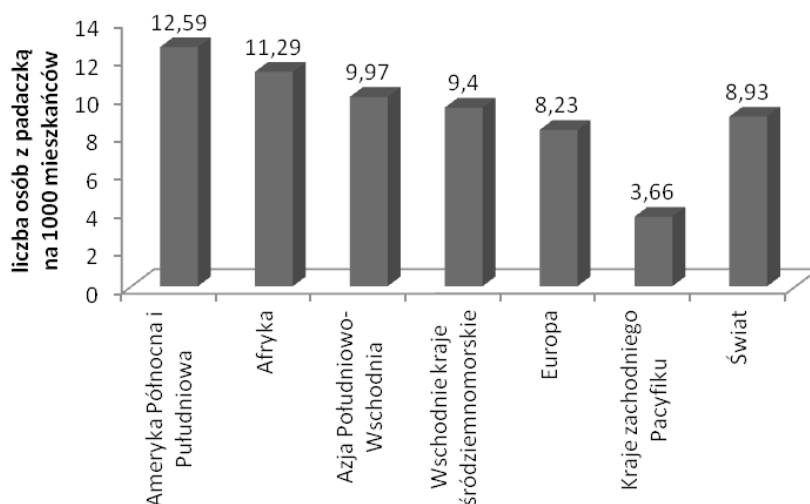
Adres do korespondencji:
 Zakład Fizjologii i Toksykologii Rozrodu,
 Uniwersytet Jagielloński,
 ul. Gronostajowa 9,
 30-387 Kraków,
 tel. (12) 6645002,
 fax. (12) 6645101,
 e-mail: patrycja.kwiecinska@uj.edu.pl

pacjentek z padaczką płata skroniowego, często dochodzi do trwałego zaburzenia częstotliwości wyrzutu LH, co w konsekwencji prowadzi do zaburzenia syntezy i sekrecji hormonów jajnikowych i niepłodności. Zaburzone wydzielanie hormonów przysadkowych (LH i FSH) jest powszechne u kobiet chorych na padaczkę [5]. Bilo i wsp. [6] wykazali, że u kobiet z padaczką, które nie otrzymywały leków przeciwpadaczkowych, dochodzi do zmian wydzielania LH przez gruczołową część przysadki. Poziom LH był jednakowy u kobiet z padaczką i kobiet zdrowych, jednak częstotliwość pulsów LH u kobiet chorych była znacząco wyższa. Zaburzenia na poziomie podwzgórze-przysadka obserwowane u pacjentek z padaczką, skutkują podwyższonym odsetkiem kobiet z zaburzeniami miesiączkowania, które u kobiet z padaczką są 3-8 razy częstsze niż u kobiet zdrowych [2].

W wyniku napadów padaczkowych dochodzi także do ponad dwukrotnego wzrostu poziomu prolaktyny w surowicy krwi. Po raz pierwszy hiperprolaktynemię jako konsekwencję napadów padaczkowych zanotowano w roku 1976 [7]. Potwierdziły to badania Trimble z roku 1978 wykazujące, że hiperprolaktynemia jest spowodowana przez napady padaczkowe a nie psychogenne [8]. Wzrost poziomu prolaktyny jest zauważalny u 60% pacjentów z napadami częściowymi [9] i utrzymuje się do godziny po napadzie padaczkowym [10]. Fakt, że u pacjentów z padaczką poddanych leczeniu chirurgicznemu nie zauważono spadku poziomu prolaktyny do wartości kontrolnych nawet po 6 miesiącach od operacji sugeruje, że padaczka wpływa w sposób nieodwracalny na prawidłowe funkcjonowanie podwzgórze [10]. Hiperprolaktynemia czynnościowa stanowi jedną z przyczyn zaburzeń rozrodu kobiet chorych na padaczkę. Wysoki poziom prolaktyny powoduje zmniejszenie wydzielania FSH i LH, co prowadzi do cykli bezowulacyjnych [11]. Ponadto oddziałując bezpośrednio na jajniki wpływa na zmniejszenie wydzielania progesteronu przez ciało żółte [12].

Prawidłowy wzrost pęcherzyków jajnikowych uzależniony jest od pulsacyjnego wydzielania FSH i LH, które zaburzone jest u kobiet z padaczką. Sugeruje się, że wzrost częstotliwości wydzielania FSH i LH przyczynia się do wzrostu rekrutacji oocytów do pęcherzyków niedojrzałych i ich atrezji, co skutkuje przedwczesnym wygasaniem czynności jajników i przedwczesną menopauzą. O przedwczesnym wygasaniu czynności jajników mówimy, gdy dotyka ono kobiet przed 40 rokiem życia. Problem ten dotyczy aż 14% kobiet z epilepsją, podczas gdy wśród kobiet zdrowych wynosi jedynie 1% [13]. Brak jest danych wykazujących związek pomiędzy stosowaniem leków przeciwpadaczkowych a występowaniem przedwczesnej menopauzy. Sugerowane jest raczej, że większa częstość napadów lub większa ilość napadów w czasie życia jest związana z przedwczesnym wygasaniem czynności jajników [14].

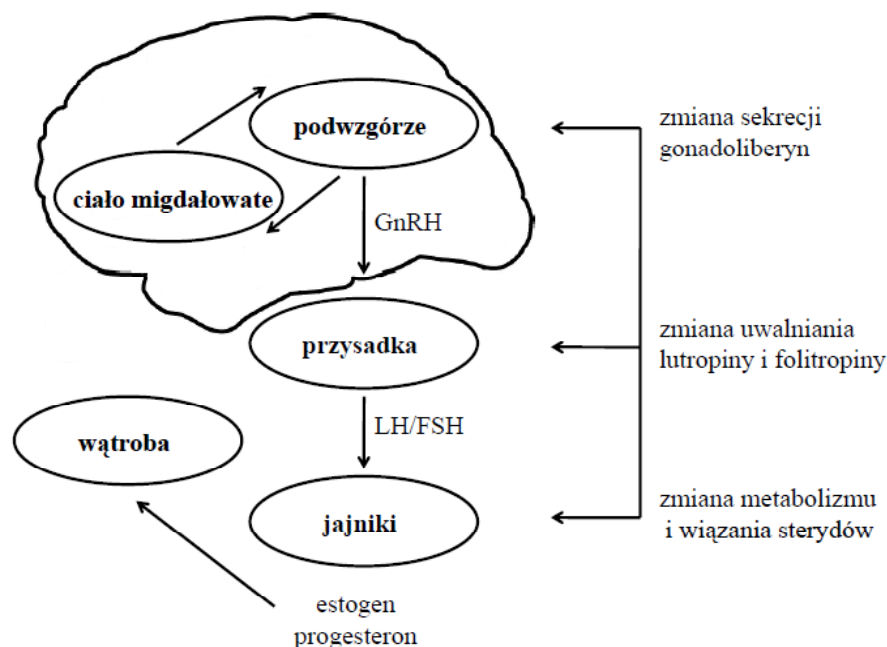
Duża częstotliwość zaburzeń menstruacyjnych u kobiet z padaczką była



Rycina 1

Średnia liczba osób z padaczką na 1000 mieszkańców na świecie według Światowej Organizacji Zdrowia (modyfikacja na podstawie Atlas: Epilepsy Care in the World, World Health Organization, 2005).

The average number of people with epilepsy per 1000 inhabitants in the world according to the World Health Organization (modification based on Atlas: Epilepsy Care in the World, the World Health Organization, 2005).



Rycina 2

Zaburzenia w funkcjonowaniu osi podwzgórze-przysadka-gonady u kobiet z padaczką (modyfikacja na podstawie Morrell i Montouris, 2004).

Disturbances in the functioning of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in women with epilepsy (modification based on Morrell and Montouris, 2004).

opisywana stosunkowo dawno [15, 16] i obserwacje te znajdują potwierdzenie także w literaturze ostatnich lat. Zaburzenia menstruacyjne opisywane były głównie u kobiet chorujących na padaczkę nie przyjmujących leków przeciwpadaczkowych. Między 1984 i 1988 dwie grupy badaczy opisało większą ilość przypadków zespołu policystycznych jajników (PCOS) u kobiet z padaczką [17-19]. Pierwszy opis możliwości powiązania między padaczką i PCOS sugerowała Spratling [20] wskazując na częściej spotykane przypadki PCOS u kobiet chorujących na padaczkę. Sugerowali to także Herzog i wsp. [18] oraz Bilo i wsp. [19] opisując wysoką częstotliwość przypadków PCOS u kobiet z padaczką. Późniejsze lata owocowały w dalsze badania i doniesienia dotyczące powiązania PCOS z padaczką [21-25]. Trudnym jest jednak jednoznaczne stwierdzenie

powiązania zaburzeń rozrodu z padaczką, ze względu na brak jednoznacznych kryteriów diagnozowania PCOS, a także jednostronnego podejścia autorów do problemu.

W związku z zaburzeniami funkcji rozrodczych prawdopodobieństwo ciąży u kobiety z padaczką jest nawet 2-krotnie niższe niż u zdrowych kobiet [2]. Jednak pomimo zaburzeń płodności, efektywniejsze leczenie kobiet w wieku rozrodczym spowodowało, że w ostatnich latach coraz więcej kobiet chorych na padaczkę zachodzi w ciążę. Należy jednak pamiętać, że wskazana jest szczególna opieka nad kobietą planującą ciążę oraz w czasie ciąży. Padaczka w ciąży stanowi bowiem poważny czynnik ryzyka wystąpienia różnych komplikacji zarówno matki jak i jej dziecka. Długotrwałe drgawki toniczno-kloniczne mogą spowodować nie-

Tabela 1

Leki przeciwpadaczkowe i rok ich wprowadzenia do stosowania w Europie (modyfikacja na podstawie Reimers i Brodtkorb, 2012).

Antiepileptic drugs and the year of their introduction for use in Europe (modification based on Reimers and Brodtkorb, 2012).

Generacja leku	Nazwa leku	Rok wprowadzenia
Pierwsza generacja	bromek potasu	1857
	fenobarbital	1912
	fenytoina	1939
	primidon	1960
	karbamazepina	1965
	kwas walproinowy	1970
Druga generacja	wigabatryna	1989
	oksykarbamazepina	1990
	lamotrygina	1991
	gabapentyna	1994
	topiramát	1995
	lewetyracetam	2000
	pregabalina	2005
	zonisamid	2007
Trzecia generacja	eslikarbazepina	2010
	lakosamid	2010
	retigabina	2011

dotlenienie i kwasieć, co może negatywnie wpłynąć na płód [26].

Leki przeciwpadaczkowe

W przypadku zlokalizowanych uszkodzonych ognisk w mózgu w leczeniu padaczki stosuje się zabiegi neurochirurgiczne, pozwalające na usunięcie zniszczonych tkanek. Inną metodą alternatywną jest dieta ketogenna. Spożywanie ściśle określonych ilości pokarmów bogatych w tłuszczy, a ubogich w węglowodany zmienia metabolizm w mózgu, co powoduje zmniejszenie pobudliwości neuronów. Jednak podstawową metodą leczenia padaczki jest farmakoterapia. W zależności od odpowiedniej klasyfikacji napadów padaczkowych stosuje się różnorakie środki farmakologiczne. Obecnie na świecie stosowane są 24 leki przeciwpadaczkowe różnych generacji (Tab. 1), które nie leczą całkowicie choroby, lecz zmniejszają ryzyko kolejnego ataku [27].

Pierwszym efektywnym lekiem stosowanym w leczeniu padaczki był bromek potasu stabilizujący komórki nerwowe poprzez zakłócenie transportu chlorków oraz wzmacnianie działania kwasu GABA. Wycofano go z użytku ze względu na toksyczność i obserwowaną u pacjentek psychozę [28].

Kolejnym lekiem jest fenobarbital, który obecnie stosowany jest głównie jako środek nasenny i uspokajający. Mechanizm jego działania polega na zwiększeniu powinowactwa GABA do jego receptora i w konsekwencji hyperpolaryzacji błony komórkowej neuronu.

Lekiem pierwszej generacji jest również fenytoina, której mechanizm działania polega na blokowaniu kanałów sodowych, co w konsekwencji prowadzi do hamowania potencjału czynnościowego komórki. W ten sposób fenytoina stabilizuje błonę komórkową neuronów i podwyższa próg drgawkowy.

Jednak z uwagi na wąski margines terapeutyczny i dość liczne działania niepożądane, stopniowo jest wycofywana z przewlekłego leczenia padaczki.

W 1965 roku do stosowania w przypadkach napadów padaczkowych dopuszczono karbamazepinę. Jest ona powszechnie stosowana w różnych formach padaczki, najczęściej w przebiegu drgawek częściowych. Jest również stosowana w farmakoterapii zaburzeń psychicznych i bólach neuropatycznych [29]. Lek ten poprzez blokadę napięciowo-zależnych kanałów sodowych zmniejsza uwalnianie glutaminy – neuroprzekaźnika pobudzającego.

Ostatnim lekiem pierwszej generacji jest kwas walproinowy (VPA), wprowadzony do leczenia w 1970 roku. Jest on obecnie jednym z najczęściej przepisywanych leków przeciwpadaczkowych na świecie. Stosuje się go zarówno w leczeniu padaczki, migreny jak i chorobie afektywnej dwubiegunowej. Dzięki szerokiemu spektrum działania wykazuje skuteczność w terapii napadów mioklonicznych, toniczno-klonicznych, jak również w przypadku napadów częściowych. Poprzez zahamowanie degradacji GABA, stymulację jego syntezy i zmniejszenie szybkości wykorzystania, wpływa na aktywność GABA, który pełni funkcję głównego neuroprzekaźnika o działaniu hamującym w układzie nerwowym. Wykazano również hamujący wpływ na działanie kwasu *N*-metylo-D-asparaginowego będącego aktywatorem neuronalnego receptora NMDA związanego z kanałem jonowym przepuszczalnym dla jonów wapnia, sodu i potasu, zlokalizowanym w synapsach.

Ze względu na wiele działań niepożądanych leków pierwszej generacji, rozpoczęto poszukiwania skutecznych leków przeciwpadaczkowych, które jednocześnie nie zaburzą innych funkcji organizmu. Coraz

powszechniej stosowane są obecnie leki drugiej, a nawet trzeciej generacji, jednak ilość badań dotyczących ich działania jest na razie ograniczona. Do najczęściej stosowanych leków drugiej generacji zaliczyć można oksykarbamazepinę, lamotryginę i lewetyracetam.

Oksykarbamazepina w organizmie ulega metabolizmowi i wraz ze swoim metabolitem wzajemnie potęgują swe farmakologiczne właściwości. Ich dokładny mechanizm działania nie jest do końca znany, jednak badania *in vitro* wykazują ich wpływ na modyfikację czynności kanałów sodowych poprzez blokadę ich elektrycznej wrażliwości co stabilizuje nadmiernie pobudzone błony włókien nerwowych.

Lamotrygina charakteryzuje się podobnym mechanizmem działania polegającym na hamowaniu napięciowo-zależnych kanałów sodowych, w wyniku czego dochodzi do blokowania uwalniania aminokwasów pobudzających, przede wszystkim glutaminy.

Mechanizm działania lewetyracetamu nie został do końca poznany. Wiadomo jednak, że lek ten wiąże się do białka pęcherzyków synaptycznych SV2A i działa jako modulator egzocytozy z pęcherzyków presynaptycznych, prowadząc do zahamowania wydzielenia neurotransmitera i powoduje również redukcję uwalniania jonów wapnia z siateczki śródplazmatycznej, co częściowo hamuje bramkowane napięciem kanały wapniowe i prowadzi do zmniejszenia wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia.

Leki przeciwpadaczkowe jako przyczyna zaburzeń funkcji rozrodczych

W ciągu ostatnich lat pojawiły się doniesienia, że długoterminowe stosowanie leków przeciwpadaczkowych u kobiet może być przyczyną zaburzeń funkcji rozrodczych prowadzących do niepłodności. Wynikami tych badań zainteresowali się nie tylko neurologi, ale również endokrynolodzy i ginekolodzy.

Mikkonen i wsp. [30] zaobserwowali, że sama padaczka u dziewczynek przed osiągnięciem dojrzałości płciowej nie wpływa w istotny sposób na poziom hormonów po osiągnięciu dojrzałości, jednak leki przeciwpadaczkowe (głównie VPA) stosowane u niedojrzałych dziewczynek skutkować mogą zaburzeniami w okresie reprodukcyjnym. Sugerowano, że stosowanie VPA u dziewczynek przed osiągnięciem dojrzałości płciowej może spowodować przedwczesne dojrzewanie. Zajem i wsp. [31] zanotowali u czteroletniej dziewczynki stosującej VPA i karbamazepinę rozwój gruczołów piersiowych, wzrost produkcji FSH i LH do poziomu oznaczanego u kobiet dojrzałych oraz rozwój pęcherzyków jajnikowych. Co ciekawe po zaprzestaniu leczenia VPA nie doszło do zaniku II-rzędowych cech płciowych, ale zahamowano dalsze dojrzewanie. Sugeruje się, że VPA może powodować przedwczesne dojrzewanie poprzez wzrost poziomu neuroprzekaźnika hamującego GABA, który wpływa na pulsacyjne wydzielenie GnRH przez podwzgórze [32].

U kobiet w okresie rozrodczym wykazano bezpośredni wpływ leków przeciwpadaczkowych na funkcje jajnika. Nelson-DeGrave i wsp. [32] zaobserwowali wpływ VPA na proces dojrzewania pęcherzyków jajnikowych kobiet. Zaczęły się także pojawiać obserwacje kliniczne wskazujące na hiperandrogenizm u kobiet stosujących VPA poparte badaniami laboratoryjnymi [33-35]. Wykazano między innymi, że długoterminowe podawanie VPA samicom szczurów prowadzi do obniżenia poziomu estradiolu i wzrostu stosunku testosteronu do estradiolu i tylko niewielkie zmiany w poziomie gonadotropin, sugerując bezpośredni wpływ VPA na produkcję hormonów steroidowych przez jajnik [36]. Gregoraszcuk i wsp. [37], stosując model kultur komórek osłonki wewnętrznej i warstwy ziarnistej pęcherzyka jajnikowego świni, wykazali wzrost poziomu testosteronu i spadek poziomu estradiolu pod wpływem VPA. Wyniki tych badań zostały potwierdzone następnie w badaniach na izolowanych ludzkich komórkach warstwy ziarnistej [38].

Isojärvi i wsp. [34] wykazali wzrost produkcji androgenów pod wpływem VPA, co było pierwotnym symptomem prowadzącym do PCOS. Pierwotnie jako przyczynę PCOS upatrywano wzrost apetytu czy zwiększenie dostępności kwasów tłuszczowych w wyniku wiązania VPA do albumin surowicy. Znaczący wzrost masy ciała obserwowano w prawie 40% przypadków po stosowaniu VPA [39, 40], zarówno u dorosłych jak i dzieci. Isojärvi i wsp. [21] w pierwszych opublikowanych doniesieniach opisując dysfunkcyjność układu rozrodczego związanego z VPA, sugerowali, że otyłość wywołana VPA może prowadzić do insulinooporności, hiperinsulinemii, będąc bezpośrednią lub pośrednią przyczyną nadmiernej stymulacji jajników, hiperandrogenizmu i wreszcie wielotorbielowości jajników. Jednak rezultaty uzyskane z badań pacjentów z depresją maniacką leczonymi VPA wykazały hiperandrogenizm bez wpływu na masę ciała [41], potwierdzając wcześniejszą hipotezę Isojärvi i wsp. [34] o bezpośrednim wpływie VPA na wzrost produkcji androgenów.

Proponowany mechanizm działania leków przeciwpadaczkowych

Jako mechanizm bezpośredniego działania leków przeciwpadaczkowych w jajniku sugeruje się ich wpływ na aktywność enzymów steroidogennych zaangażowanych w syntezę hormonów steroidowych. Badania *in vitro* dowodzą, że VPA zaburza steroidogenezę, poprzez zahamowanie aktywności aromatazy – enzymu konwertującego androgeny do estrogenów, co w rezultacie powoduje wzrost poziomu testosteronu i obniżenie sekrecji estradiolu [42]. Podobne działanie zaobserwowano pod wpływem lamotryginy, oksykarbamazepiny, tiagabiny, fenobarbitalu, fenytoiny i etosuksymidu, które hamowały aktywność aromatazy, co w konsekwencji było przyczyną hiperandrogenizmu u kobiet przyjmujących te leki [43]. Leki nowej generacji charakteryzują się o wiele mniejszymi efektami ubocznymi. Dla przykładu lewetyracetam i lamotrygina nie powodują zmian poziomu estradiolu i progesteronu u kobiet [44] i nie wpływają

na zmiany aktywności enzymów steroidogennych [38].

Poza wpływem na aktywność enzymów steroidogennych, VPA powoduje także zmiany transkrypcji ich genów [32]. Ta sama grupa badaczy badając profil ekspresji genów w komórkach osłonki wewnętrznej izolowanej z jajników kobiet wykazała podobny profil ekspresji genów w komórkach kobiet przyjmujących VPA oraz kobiet chorych na PCOS, potwierdzając rolę VPA w genezie symptomów PCOS [45].

Zmiany w poziomie płciowych hormonów steroidowych mogą wynikać również z działania leków przeciwpadaczkowych na enzymy cytochromu P450 odpowiedzialne za metabolizm hormonów w wątrobie i w konsekwencji zmniejszenie stężenia biologicznie aktywnych hormonów we krwi. Indukcję metabolizmu hormonów płciowych przez wątrobowy cytochrom P450 i w wyniku tego obniżenie poziomu estradiolu wykazano u 25% kobiet stosujących leki starszej generacji takie jak karbamazepina, fenobarbital, czy fenytoina [46]. Z kolei, badania Rättyä i wsp. [47] wykazały, że VPA hamując aktywność enzymów wątrobowych przyczynia się do wzrostu poziomu androgenów.

Za zmiany aktywności hormonów płciowych odpowiada również wzrost produkcji globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), ponieważ tylko hormony niezwiązane mogą wywoływać efekty biologiczne. SHBG odpowiada za wiązanie hormonów płciowych i tym samym zmniejszenie wolnej, aktywnej frakcji tych hormonów we krwi. Pierwszy raz wzrost SHBG we krwi kobiet chorych na padaczkę leczonych fenytoiną wykazał Victor i wsp. [48]. Isojärvi i wsp. [46] zauważył, że częstość występowania zaburzeń cyklu menstruacyjnego zależna jest od stosowanego leczenia i w większości przypadków, związana jest ze zwiększonym stężeniem SHBG, zmniejszonym stężeniem estradiolu oraz niskim stosunkiem estradiolu do SHBG. U kobiet stosujących karbamazepinę i fenobarbital wykazano spadek poziomu aktywnych hormonów jajnikowych oraz wzrost poziomu SHBG we krwi [44, 46]. Natomiast u kobiet leczonych fenytoiną wzrost SHBG był skorelowany z jednoczesnym spadkiem poziomu siarczanu dehydroepiandrosterone (DHEAS) i wzrostem kortyzolu [49, 50]. Co ciekawe, leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy cytochromu P450, do których zaliczamy m. in. karbamazepinę, fenytoinę i fenobarbital, mogą zapobiegać rozwojowi PCOS, redukując stężenie aktywnych biologicznie hormonów poprzez ich wzmożony metabolizm oraz wiązanie przez białka SHBG [17].

Stosowanie leków przeciwpadaczkowych w ciąży.

Pomimo, że padaczka sama w sobie jest przeciwwskazaniem do zajścia w ciążę prenatalna ekspozycja na leki przeciwpadaczkowe związana jest ze zwiększonym ryzykiem powstania mniejszych lub większych wad rozwojowych takich jak: wrodzone wady serca, rozszczep podniebienia, rozszczep kręgosłupa, spodziectwo, niedorozwój psychomotoryczny i umysłowy [26, 51]. Nie

mniej nieleczona padaczka i niekontrolowane napady padaczkowe podczas ciąży mogą skutkować poważnymi zaburzeniami, w tym poronieniem [52].

W związku z przenikaniem leków przeciwpadaczkowych przez łożysko, do tej pory zalecano używanie monoterapii u kobiet w ciąży, gdyż politerapia związana była z większym prawdopodobieństwem wystąpienia wad rozwojowych płodu. Obecnie wiadomo jednak, że istnieją spore różnice w aktywności teratogennej również pojedynczych leków [53]. Kwas walproinowy, który przez wiele lat był lekiem pierwszego wyboru w leczeniu padaczki uogólnionej, wykazuje najwyższe działanie teratogenne spośród leków przeciwpadaczkowych pierwszej generacji [54]. Silnie teratogenne są również fenytoina i topiramet. Wyniki badań dotyczących wpływu karbamazepiny, fenobarbitalu i gabapentyny na powstawanie wad rozwojowych płodów są niejednoznaczne.

Podczas ciąży zachodzi wiele zmian w farmakokinetyce i farmakodynamice stosowanych leków. Zmienia się absorpcja leków, ich wiązanie przez białka osocza oraz metabolizm, co w konsekwencji może prowadzić do istotnych zmian w poziomie leków we krwi pacjentek [55]. Związane jest to ze zwiększonym przepływem krwi przez nerki u kobiet ciężarnych o 50-80%, zmianami hormonalnymi, wzrostem poziomu estrogenów prowadzącym do zwiększonej glukuronidacji leków, zmniejszonym poziomem albumin we krwi, a w konsekwencji zmianami w wiązaniu leków i stężeniu frakcji wolnej (aktywnej). Wzrost objętości krwi oraz zwiększone gromadzenie wody w organizmie prowadzi z kolei do spadku całkowitego stężenia leków we krwi [56]. Niezmiernie istotna jest wobec tego kontrola stężenia leków przeciwpadaczkowych i odpowiednie ich dawkowanie, co z jednej strony zapobiegnie niekontrolowanemu napadom padaczkowym, a z drugiej strony nie będzie szkodliwe dla płodu. Większość leków osiąga najniższe całkowite stężenia w okresie przedporodowym, wtedy to też istnieje największe ryzyko wystąpienia stanu padaczkowego.

Należy jednak pamiętać że brak jest wystarczających i dobrze udokumentowanych badań u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach, lewetyracetam w dawkach podobnych lub większych niż dawki terapeutyczne stosowane u ludzi był przyczyną toksyczności rozwojowej, w tym działania teratogenne. Doustne podawanie lewetyracetamu samicom szczurów w okresie ciąży i karmienia piersią prowadziło do wzrostu częstotliwości występowania drobnych nieprawidłowości rozwoju szkieletu płodu i spowolnionego wzrostu potomstwa, a w wyższych dawkach powodował wzrost śmiertelności noworodków.

Podsumowanie

Pomimo pojawiania się coraz większej ilości publikacji dotyczącej działania VPA, nadal istnieje wiele pytań wymagających odpowiedzi, a szczególnie skutków stosowania długoterminowego VPA i jego powiązania z zaburzeniami cyklu menstruacyjnego, wzrostem ryzyka rozwoju PCOS czy stosowania podczas ciąży. Konieczna jest również większa ilość badań dotyczących leków

drugiej i trzeciej generacji biorąc pod uwagę sugestie, że charakteryzują się one o wiele mniejszymi efektami ubocznymi.

Obowiązujący kompleksowy model opieki nad kobietą w okresie rozrodczym, potencjalną matką, zakłada weryfikację rozpoznania, zastosowanie monoterapii najbardziej odpowiednim lekiem dla danego zespołu padaczkowego, o najlepszym profilu bezpieczeństwa, najmniejszą skuteczną dawką [57]. Kompleksowe poznanie mechanizmu działania leków przeciwpadaczkowych ma kluczowe znaczenie nie tylko dla polepszenia terapii padaczki, ale również wyeliminowania innych zaburzeń z nią związanych. Odpowiednie dobieranie leków w terapii przeciwpadaczkowej u kobiet w okresie reprodukcyjnym może zapobiec niepożądanym skutkom ubocznym w postaci zaburzeń funkcji rozrodczych i pozwolić na posiadanie potomstwa.

Piśmiennictwo

1. **Morrell MJ, Montouris GD:** Reproductive disturbances in patients with epilepsy. *Cleve Clin J Med.* 2004; 71: S19-24.
2. **Herzog AG:** Disorders of reproduction in patients with epilepsy: primary neurological mechanisms. *Seizure.* 2008; 17: 101-10.
3. **Drislane FW, Coleman AE, Schomer DL, Ives J, Levesque LA, et al:** Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in women with epilepsy. *Neurology.* 1994; 44: 306-10.
4. **Motta E:** Epilepsy and hormones. *Neurol Neurochir Pol.* 2000; 15: 153.
5. **Meo R, Bilo L, Nappi C, Tommaselli AP, Valentino R, et al:** Derangement of the hypothalamic GnRH pulse generator in women with epilepsy. *Seizure.* 1993; 2: 241-52.
6. **Bilo L, Meo R, Valentino R, Buscaino GA, Straino S, Nappi C:** Abnormal pattern of luteinizing hormone pulsatility in women with epilepsy. *Fertil Steril.* 1991; 55: 705-11.
7. **Öhman R, Walinder J, Balldin J, Wallin L, Abrahamsson L:** Prolactin response to electroconvulsive therapy. *Lancet.* 1976; 936-7. 93
8. **Trimble M:** Serum prolactin in epilepsy and hysteria. *Br Med J.* 1978; 2: 1682.
9. **Bauer J, Kaufmann P, Elger CE, Klingmüller D:** Similar postictal serum prolactin response in complex partial seizures of temporal or frontal lobe onset. *Arch Neurol.* 1994; 51: 645.
10. **Bauer J:** Epilepsy and prolactin in adults: a clinical review. *Epilepsy Res.* 1996; 24: 1-7.
11. **Crosignani PG:** Management of hyperprolactinemic infertility. *Middle East Fertil Soc J.* 2012; 17: 63-9.
12. **Bachelot A, Binart N:** Reproductive role of prolactin. *Reproduction.* 2007; 133: 361-9.
13. **Klein P, Serje A, Pezzullo JC:** Premature ovarian failure in women with epilepsy. *Epilepsia.* 2001; 42: 1584-9.
14. **Harden CL, Koppel BS, Herzog AG, Nikolov BG, Hauser WA:** Seizure frequency is associated with age at menopause in women with epilepsy. *Neurology.* 2003; 61: 451-5.
15. **Bäckström T:** Epileptic seizures in women related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Acta Neurol Scand.* 1976; 54: 321-47.
16. **Jensen I, Vaernet K:** Temporal lobe epilepsy. Follow-up investigation of 74 temporal lobe resected patients. *Acta Neurochir (Wien).* 1977; 37: 173-200.
17. **Herzog AG, Seibel MM, Schomer D, Vaitukaitis J, Geschwind N:** Temporal lobe epilepsy: an extra-hypothalamic pathogenesis for polycystic ovarian syndrome? *Neurology.* 1984; 34: 1389-93.
18. **Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N:** Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol.* 1986; 43: 341-6.
19. **Bilo L, Meo R, Nappi C, Annunziato L, Striano S, et al:** Reproductive endocrine disorders in women with primary generalized epilepsy. *Epilepsia.* 1988; 29: 612-9.
20. **Spratling W:** Epilepsy and its treatment. Saunders. 1904; 522.
21. **Isøjärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV:** Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1383-8.
22. **Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV, Rollero A, Polleri A, et al:** Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol.* 1998; 21: 52-8.
23. **Chakravarty A, Chakrabarti SD:** The neurology of eclampsia: some observations. *Neurol India.* 2002; 50: 128-35.
24. **Otoom S, Nusier M, Hasan M, Hadidi H, Samawi R, et al:** Association of polycystic ovaries with the use of valproic acid in Jordanian epileptic patients. *Clin Drug Investig.* 2003; 23: 527-32.
25. **Prabhakar S, Sahota P, Kharbanda PS, Siali R, Jain V, et al:** Sodium valproate, hyperandrogenism and altered ovarian function in Indian women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia.* 2007; 48: 1371-7.
26. **Crawford P:** Best practice guidelines for the management of woman with epilepsy. *Epilepsia.* 2005; 46: 117-24.
27. **Lee M:** The use of ketogenic diet in special situations: expanding use in intractable epilepsy and other neurologic disorders. *Korean J Pediatr.* 2012; 55: 316-21.
28. **Dowling PM:** Management of canine epilepsy with phenobarbital and potassium bromide. *Can Vet J.* 1994; 55: 724-5.
29. **Guneyel O, Onur O, Denizbasi A, Saritemur M:** Carbamazepine overdose after exposure to simethicone: a case report. *J Med Case Rep.* 2008; 2: 242.
30. **Mikkonen K, Vainionpää LK, Pakarinen AJ, Knip M, Järvelä IY, Tapanainen JS, Isøjärvi JI:** Long-term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurology.* 2004; 62: 445-50.
31. **Zaiem A, Aouinti I, Lakhoua G, Kastalli S, Daghous R, Lakkhal M, El Aidi S:** Precocious puberty in an epileptic child treated with valproate. *Thérapie.* 2012; 67: 537-8.
32. **Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR, Legro RS, et al:** Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology.* 2004; 145: 799-808.
33. **Bilo L, Meo R, Valentino R, Di Carlo C, Striano S, Nappi C:** Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 2950-6.
34. **Isøjärvi JI, Taubøll E, Tapanainen JS, Pakarinen AJ, Laatikainen TJ, et al:** On the association between valproate and polycystic ovary syndrome: a response and an alternative view. *Epilepsia.* 2001; 42: 305-10.
35. **Hamed SA, Hamed EA, Shokry M, Omar H, Abdellah MM:** The reproductive conditions and lipid profile in females with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2007; 115: 12-22.
36. **Røste LS, Taubøll E, Isøjärvi JI, Pakarinen AJ, Huhtaniemi IT, et al:** Effects of chronic valproate treatment on reproductive endocrine hormones in female and male Wistar rats. *Reprod Toxicol.* 2002; 16: 767-73.
37. **Gregoraszczyk E, Wójtowicz AK, Taubøll E, Ropstad E:** Valproate-induced alterations in testosterone, estradiol and progesterone secretion from porcine follicular cells isolated from small- and medium-sized ovarian follicles. *Seizure.* 2000; 9: 480-5.
38. **Taubøll E, Gregoraszczyk EL, Wójtowicz AK, Milewicz T:** Effects of levetiracetam and valproate on reproductive endocrine function studied in human ovarian follicular cells. *Epilepsia.* 2009; 50: 1868-74.
39. **Corman CL, Leung NM, Guberman AH:** Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: a retrospective study. *Can J Neurol Sci.* 1997; 24: 240-4.
40. **Verrotti A, Basciani F, Morresi S, de Martino M, Morgese G, Chiarelli F:** Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with valproic acid. *Neurology.* 1999; 53: 230-2.
41. **Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmacher T:** Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res.* 2003; 37: 193-220.
42. **Taubøll E, Gregoraszczyk EL, Kołodziej A, Kajta M, Ropstad E:** Valproate inhibits the conversion of testosterone to estradiol and acts as an apoptotic agent in growing porcine ovarian follicular cells. *Epilepsia.* 2003; 44: 1014-21.
43. **Jacobsen NW, Halling-Sørensen B, Birkved FK:** Inhibition of human aromatase complex (CYP19) by antiepileptic drugs. *Toxicol In Vitro.* 2008; 22: 146-53.
44. **Svalheim S, Taubøll E, Luef G, Lossius A, Rauchenzauner M, et al:** Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. *Epilepsy Behav.* 2009; 16: 281-7.
45. **Wood JR, Nelson-DeGrave VL, Jansen E, McAllister JM, Mosselman S, Strauss JF 3rd:** Valproate-induced alterations in human theca cell gene expression: clues to the association between valproate use and metabolic side effects. *Physiol Genomics.* 2005; 20: 233-43.
46. **Isøjärvi JI, Pakarinen AJ, Rautio A, Pelkonen O, Myllylä VV:** Serum sex hormone levels after replacing carbamazepine with oxcarbazepine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995; 47: 461-4.
47. **Rättä J, Pakarinen AJ, Knip M, Repo-Outakoski M, Myllylä VV, Isøjärvi JI:** Early hormonal changes during valproate or carbamazepine treatment: a 3-month study. *Neurology.* 2001; 57: 440-4.
48. **Victor A, Lundberg PO, Johansson ED:** Induction of sex hormone binding globulin by phenytoin. *Br Med J.* 1977; 2: 934-5.
49. **Levesque LA, Herzog AG, Seibe MM:** The effect of phenytoin and carbamazepine on serum dehydroepiandrosterone sulfate in men and women who have partial seizures with temporal lobe involvement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 63: 243-5.
50. **Galimberti CA, Magri F, Copello F, Arbasino C, Cravello L, Casu M, Patrone V, Murialdo G:** Seizure frequency and cortisol and dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) levels in women with epilepsy receiving antiepileptic drug treatment. *Epilepsia.* 2005; 46: 517-23.
51. **Holmes LB:** The teratogenicity of anticonvulsant drugs: a progress report. *J Med Genet.* 2002; 39: 245-7.
52. **Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P, Walshaw D, White K, et al:** Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *BMJ.* 2000; 321: 674-5.
53. **Włodarczyk BJ, Palacios AM, George TM, Finnell RH:** Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes. *Am J Med Genet A.* 2012; 158A: 2071-90.
54. **Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, et al:** Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 609-17.
55. **Pennell PB:** 2005 AES annual course: evidence used to treat women with epilepsy. *Epilepsia.* 2006; 47: 46-53.
56. **Anderson GD:** Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44: 989-1008.
57. **Halczyk I:** Aktualne ustalenia dotyczące leczenia padaczki u kobiet w wieku rozrodczym. *Pol Przegl Neurol.* 2008; 4: supl A.