

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗΝ ΕΜΒΡΥΪΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ

Ε. Ζιώγος¹, Γ. Κουμαντάκης¹, Μ. Καραμούτη¹, Κ. Λασηθιωτάκης², Ι. Ματαλλιωτάκης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πρόοδος στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με επιληψία και η βελτίωση της ποιότητας ζωής τους έχουν συμβάλει στην αύξηση του ποσοστού των γυναικών ασθενών με επιληψία που τεκνοποιούν, με αποτέλεσμα έγκυες ασθενείς με επιληψία να αποτελούν σήμερα το 0,5% του συνόλου των εγκύων γυναικών. Η κύηση συνοδεύεται σε ένα σημαντικό ποσοστό από αύξηση της συχνότητας των κρίσεων, ενώ η διακοπή της θεραπευτικής αγωγής μπορεί να αποβεί μοιραία τόσο για την ασθενή, όσο και για την κύηση. Η επιληψία ως νόσος είχε συσχετισθεί με την εμφάνιση διαμαρτιών στα έμβρυα επιληπτικών μητέρων στα μέσα του αιώνα. Η συμβολή της επιληψίας και των επιληπτικών κρίσεων στην τερατογένεση δεν έχει αποσαφηνιστεί και η ένδειξη για γενετική συσχέτιση μεταξύ επιληψίας και τερατογένεσης παραμένει ασθενής. Αντίθετα, διάφορα αντιεπιληπτικά σκευάσματα έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση διαμαρτιών σε διάφορα συστήματα του εμβρύου, όπως το κεντρικό νευρικό σύστημα, το καρδιαγγειακό και το ουρογεννητικό. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται οι κυριότερες διαπλαστικές ανωμαλίες που σχετίζονται με τη λήψη αντιεπιληπτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς επίσης και οι μοριακοί μηχανισμοί μέσω των οποίων, τα αντιεπιληπτικά φάρμακα ασκούν τη βλαπτική τους δράση στο αναπτυσσόμενο έμβρυο.

Όροι ευρετηρίου: κύηση, επιληψία, διαπλαστικές ανωμαλίες, αντιεπιληπτικά φάρμακα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Υπολογίζεται ότι 0,4-0,8% των εγκύων γυναικών πάσχουν από επιληψία και συνεπώς η εμβρυϊκή έκθεση σε αντιεπιληπτικά φάρμακα είναι συχνή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης^{1,2}. Η πλειοψηφία των ασθενών αυτών χρειάζεται να συνεχίσουν να λαμβάνουν την αγωγή τους, ώστε να ρυθμίζεται η πάθησή τους κατά τη διάρκεια της κύησης. Επιπλέον, τα αντιεπιληπτικά σκευάσματα χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση και άλλων παθήσεων όπως οι ανθεκτικές διαταραχές του συναισθήματος³, η ημικρανία⁴ και τα σύνδρομα με χρόνιο άλγος (π.χ. νευραλγία τριδύμου)⁵. Μια μελέτη εγκύων γυναικών στη Βοστώνη έδειξε ότι μία στις 251 εγκύους σε νοσοκομείο της Βοστόνης έλαβε κάποιο αντιεπιληπτικό παράγοντα στη διάρκεια της κύησης⁶. Πιο συγκεκριμένα, μία στις 800 γυναίκες έλαβε φαινυτοΐνη, μία στις 9.000 έλαβε φαινοβαρβιτάλη, μία στις 1.800 έλαβε καρβαμαζεπίνη και μία στις 6.400 έλαβε βαλπροϊκό οξύ.

ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Μερικά από τα αντιεπιληπτικά σκευάσματα, όπως η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη, η διαζεπάμη και το βαλπροϊκό οξύ, έχουν χρησιμοποιηθεί επι μακρό και η εμπειρία από τη χρήση τους στην κύηση είναι μεγάλη, ενώ άλλα είναι νεότερα και τα δεδομένα από τη χρήση τους είναι περιορισμένα. Στους νεότερους αντιεπιληπτικούς παράγοντες συμπεριλαμβάνονται η λαμοτριγίνη, η βιγαμπατρίνη, η τιογαΐνη, η ζονισαμίδη και η φελιπαμάτη.

ΤΙ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΟΝΤΑΙ

Ένα μέρος εγκύων, με επιληπτικές κρίσεις στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, που δεν λαμβάνουν αγωγή, μπορεί να εμφανίσουν κίνδυνο τόσο για τις ίδιες, όσο και για το έμβρυο⁷. Επιπλέον, η πληροφόρηση του μεγέθους των ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς και η γνώση των πιθανών τρόπων για τη μείωση του εμβρυϊκού κινδύνου είναι ζωτικής σημασίας.

Υπάρχουν πολλά ερωτήματα που συσχετίζονται με αυτά τα φάρμακα:

- ποιο είναι το εύρος των ανεπιθύμητων ενεργειών;
- τί είδους ανωμαλίες μπορούν να εμφανιστούν;

- υπάρχουν ομάδες φαρμάκων πιο ασφαλείς συγκριτικά με άλλες;
- ποιοι είναι οι μηχανισμοί δράσης για την εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών;
- είναι πιθανό οι ανεπιθύμητες ενέργειες να οφείλονται στην υποκείμενη πάθηση της μητέρας ή σε άλλους γενετικούς παράγοντες ή είναι απευθείας δράσεις της φαρμακευτικής αγωγής;

Για να απαντήσουμε σε αυτή τη σειρά των ερωτημάτων τα στοιχεία θα πρέπει να συλλεχθούν κατά την έκθεση των εγκύων σε διάφορους φαρμακευτικούς παράγοντες, από διαφορετικά κέντρα, σε ικανοποιητικό αριθμό ασθενών, έτσι ώστε να ανιχνεύσουμε πιθανή αύξηση της εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών από τη μέση συχνότητα των ομάδων ελέγχου. Μελέτες σε ζώα που πραγματοποιήθηκαν με σκοπό τον καθορισμό του τερατογόνου δυναμικού των αντιεπιληπτικών φαρμάκων απέδειξαν πως αν και ένα ζωικό μοντέλο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως σημαντικό εργαλείο στη μελέτη των παρενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, εντούτοις πρέπει να είμαστε προσεκτικοί στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων από τα πειραματόζωα και την ερμηνεία τους στο ανθρώπινο είδος. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στα ζωικά είδη ως προς την ευπάθειά τους στους τερατογόνους παράγοντες. Για παράδειγμα, η θαλιδομίδη είναι εξαιρετικά τερατογόνος στους ανθρώπους⁸. Επιπρόσθετα, οι χορηγούμενες δόσεις στα πειραματόζωα, όπως και ο τρόπος έκθεσης μπορεί να είναι διαφορετικά από εκείνους που παρατηρούνται στους ανθρώπους. Παρομοίως, τα πειραματικά μοντέλα στηρίζονται σε υψηλές δόσεις φαρμάκων, επομένως τα αποτελέσματά τους δεν είναι πάντα αντιπροσωπευτικά.

ΜΕΙΖΟΝΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Ως μείζων ανωμαλία ορίζεται εκείνη που έχει αισθητική, ιατρική ή χειρουργική επίπτωση στην ασθενή. Η αναφερόμενη στη βιβλιογραφία συχνότητα μείζωνων ανωμαλιών από αντιεπιληπτικούς παράγοντες σε σχέση με το γενικό πληθυσμό ποικίλει από 2-3% ανάλογα με τη μελέτη, την περίοδο χρήσης της και το είδος του φαρμάκου (περιλαμβάνονται μόνο οι ανιχνεύσιμες ανωμαλίες στη γέννα)⁹. Πρέπει να σημειωθεί ότι στη βιβλιογραφία υπάρχουν δεδομένα ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών για μερικά από τα παλαιότερα φάρμακα όπως η φαινυτοΐνη, η φαινοβαρβιτάλη, η καρβαμαζεπίνη και το βαλπροϊκό οξύ¹⁰⁻¹⁹. Ωστόσο, υπάρχουν πολύ λίγα δεδομένα διαθέσιμα για τα νεότερα φάρμακα.

Ο κίνδυνος εμφάνισης των μείζωνων συγγενών ανωμαλιών ποικίλει σύμφωνα με τη μελέτη ανάλογα με το χορηγούμενο φάρμακο και τη συγχρόνηση περισσότερων φαρμακευτικών παραγόντων κατά το ίδιο διάστημα. Οι μείζονες ανωμαλίες που σχετίζονται με τη λήψη αντιεπιληπτικής αγωγής στην κύηση αφορούν σε κρανιοπροσωπικά ελλείμματα (λυκόστομα, σχιστία υπερώας), σε συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες, σε υποσπαδία, σε ανωμαλίες του ουρογεννητικού, σε σκελετικές δυσπλασίες (distal limb hypoplasia, clubfoot) και σε ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα. Ο συνδυασμός αντιεπιληπτικών παραγόντων συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανωμαλιών συγκριτικά με τη μονοθεραπεία στις περισσότερες μελέτες.

Διάφορες πρόσφατες μελέτες έχουν εκτιμήσει τη συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών από τη χρήση της αντιεπιληπτικής αγωγής:

1. Μια προοπτική μελέτη σε νεογνά γυναικών με επιληψία στην Ιταλία¹⁰ έδειξε ποσοστό εμφάνισης ανωμαλιών 9,7%. Οι ανωμαλίες ανιχνεύθηκαν μετά την 5^η ημέρα γέννησης, ενώ δεν ανιχνεύθηκαν ήσσονες ανωμαλίες. Οι περισσότερες από τις γυναίκες λάμβαναν αντιεπιληπτική αγωγή, ενώ δεν διαπιστώθηκαν ανωμαλίες στις γυναίκες που δεν έλαβαν αγωγή. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συχνότητα των ανωμαλιών στα νεογνά γυναικών με μονοθεραπεία συγκριτικά με εκείνα γυναικών που έλαβαν πολυθεραπεία. Το μειονέκτημα αυτής της μελέτης ήταν ο περιορισμένος αριθμός γυναικών κατά τη σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.
2. Οι Holmes και συν¹¹ συνέκριναν τα ποσοστά ανωμαλιών και τις ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανάπτυξη σε διαφορετικές ομάδες κύησης, σε γυναίκες με επιληψία και ταυτόχρονη λήψη αντιεπιληπτικών φαρμάκων, σε γυναίκες με επιληψία χωρίς αγωγή, συγκριτικά με ομάδες ελέγχου. Οι μείζονες και ήσσονες ανωμαλίες, οι παράμετροι ανάπτυξης αναφέρθηκαν χωριστά για κάθε ομάδα, ενώ τα ανιχνεύσιμα ποσοστά αναφέρονταν μόνο στη νεογνική περίοδο. Τα εκτεθειμένα νεογνά είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών, μικροκεφαλίας, υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης και υποπλασίας της μεσομετωπιαίας χώρας και των φαλάγγων. Ο επιπλέον κίνδυνος ήταν υψηλότερος στα νεογνά των γυναικών με πολυθεραπεία. Η μελέτη έδειξε ότι μόνο η χρήση της αντιεπιληπτικής αγωγής και όχι η μητρική επιληψία μπορεί να αποτελέσει τερατογόνο παράγοντα.
3. Μια μελέτη ανασκόπησης κύησης γυναικών με ενεργό επιληψία που πραγματοποιήθηκε στην Ισλανδία² καταγράφει συχνότητα συγγενών ανωμαλιών 5,7% στα νεογνά μητέρων με επιληψία συγκριτικά με 2,2% στο γενικό πληθυσμό. Οι συγγραφείς δεν ανίχνευσαν διαφορά στη συχνότητα ανωμαλιών μεταξύ των μητέρων με επιληψία που έλαβαν αντιεπιληπτική αγωγή σε σχέση με εκείνες που δεν έλαβαν αγωγή (5,9% σε σχέση με 4,8%). Εντούτοις, διαπιστώθηκε αύξηση στη συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών με τη λήψη πολυθεραπείας. Καταγράφηκαν μόνο οι ανωμαλίες που ανιχνεύθηκαν κατά την πρώτη εβδομάδα της ζωής, οι κήλες και οι

ήσσονες ανωμαλίες. Δεν βρέθηκε συσχέτιση του βάρους γέννησης με τη χρήση αντιεπιληπτικής αγωγής. Υπήρξαν διάφορες δυσκολίες σε αυτή τη μελέτη, επειδή οι αριθμοί των ασθενών ήταν μικροί και ιδιαίτερα όταν τα φάρμακα αναλύονταν ξεχωριστά.

4. Σε μία μελέτη επιληπτικών εγκύων στη Δανία αναφέρεται συχνότητα ανωμαλιών 9,3% συγκριτικά με 4,6% της ομάδας ελέγχου και διαφορά στο βάρος γέννησης των νεογνών μεταξύ των δύο ομάδων 46gr. Ένα από τα προβλήματα της μελέτης ήταν ότι οι συγγραφείς συμπεριέλαβαν τις δυσμορφίες και τις ανωμαλίες που ανιχνεύονταν μετά το πέρας της γέννησης.

ΗΣΣΟΝΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Οι ήσσονες ανωμαλίες που αποδίδονται σε έκθεση σε αντιεπιληπτική αγωγή αφορούν σε κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, σε επικανθικές πτυχές, σε ευρεία ρινική γέφυρα, σε βραχεία μύτη με κλίση προς τα πάνω, σε χαμηλή πρόσφυση ώτων, σε εξέχοντα χείλη, σε ευρυστομία, σε υποπλασία των άπω φαλαγγών και σε υποδοκτία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ

Διάφορες μελέτες των προηγούμενων ετών αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού και ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης του εμβρύου.

1. Οι Hvas και συν²⁰, ανασκοπώντας τη βιβλιογραφία ανέλυσαν 26 μελέτες που δημοσιεύθηκαν στο Ηνωμένο Βασίλειο και περιείχαν πληροφορίες σχετικά με την ηλικία κύησης και το βάρος γέννησης συγκριτικά με μια ομάδα ελέγχου. Διαπιστώθηκε μια μικρή αύξηση της συχνότητας του πρόωρου τοκετού, του χαμηλού βάρους γέννησης και της ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης των εμβρύων στις επιληπτικές γυναίκες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η μέση μείωση του βάρους γέννησης ήταν περίπου 200gr, αλλά λίγες από αυτές τις διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές. Οι περισσότερες από τις μελέτες δεν ξεχώρισαν τα νεογνά με τις ανωμαλίες ή δεν ανέλυσαν τις επιληπτικές γυναίκες που έλαβαν αγωγή στη διάρκεια της κύησης από εκείνες που δεν αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η επιληψία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για πρόωρο τοκετό, για χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά και ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη, αλλά παρέμεινε το ερώτημα εάν αυτά οφείλονται στη χρήση της αντιεπιληπτικής αγωγής ή στην επιληψία αυτή καθ' αυτή.
2. Οι Hvas και συν²¹ σε άλλη μελέτη επιχείρησαν να απαντήσουν στο ερώτημα εάν η επιληψία αυτή καθ' αυτή επιδρά στην ανάπτυξη του εμβρύου ή εάν αυτό οφείλεται στην αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή. Απέκλεισαν τις γυναίκες με χρόνιες παθήσεις και πολλαπλές κύσεις, ενώ έπαιρναν πληροφορίες σχετικά με τις συνθήκες διαβίωσης, τη χρήση αλκοόλ και καπνού και τη λήψη αντιεπιληπτικής αγωγής κατά τη διάρκεια του 1^{ου} τριμήνου. Τα ιατρικά αρχεία ανασκοπήθηκαν και η ηλικία κύησης προσδιορίστηκε με βάση την τελευταία έμμηνο ρύση ή εφόσον ήταν εφικτό με τον καθορισμό της αμφιβρογματοκτικής διαμέτρου υπερηχογραφικά πριν την 20^η εβδομάδα κύησης. Ανίχνευσαν μια ελαφρά μείωση της μέσης ηλικίας κύησης και αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού στις επιληπτικές γυναίκες με θεραπεία που κάπνιζαν, σε σχέση με τις καπνίστριες μη επιληπτικές γυναίκες. Επίσης, διαπιστώθηκε μείωση του μέσου βάρους γέννησης νεογνών στις γυναίκες με επιληψία που δεν έλαβαν θεραπεία, ανεξάρτητα της ηλικίας κύησης. Η πιο δραματική διαφορά διαπιστώθηκε με την καρπιπαμαζεπίνη και την οξυκαρπιπαμαζεπίνη. Επιπλέον, υπήρξε μείωση στη μετρούμενη περιμέτρο κεφαλής, καθώς και του κεφαλοουραίου μήκους μόνο στα νεογνά γυναικών που έλαβαν αντιεπιληπτική αγωγή.
3. Παρόμοια αποτελέσματα ανιχνεύθηκαν από τους Wide και συν²², οι οποίοι ανέλυσαν τις σωματικές διαστάσεις νεογνών που εκτέθηκαν σε αντιεπιληπτική αγωγή στη Σουηδία από το 1973 έως το 1993. Σύγκριναν τις σωματικές παραμέτρους νεογνών που εκτέθηκαν ή όχι σε αντιεπιληπτική αγωγή, μελετώντας όλες τις γεννήσεις στη Σουηδία, συσχετίζοντας το έτος γέννησης, τη μητρική ηλικία, τον αριθμό τοκετών, τις συνθήκες εκπαίδευσης και το κάπνισμα. Ανιχνεύθηκαν περισσότερες ανωμαλίες σε νεογνά γυναικών που έλαβαν πολυθεραπεία. Μεταξύ της ομάδας με μονοθεραπεία, οι πιο συχνές παρενέργειες αναφέρονται στο βάρος γέννησης και την περιμέτρο της κεφαλής στα νεογνά γυναικών που έλαβαν καρπιπαμαζεπίνη. Οι περισσότερες από τις γυναίκες με μονοθεραπεία έλαβαν καρπιπαμαζεπίνη, ενώ ελάχιστες έλαβαν φαινοβαρβιτάλη.
4. Οι Battino και συν²³ ανέλυσαν τις σωματικές διαστάσεις 870 νεογνών από τον Καναδά, την Ιαπωνία και την Ιταλία και διαπίστωσαν μία δόσο-εξαρτώμενη δράση της φαινοβαρβιτάλης και της προιμιδόνης με τη μικρή περιμέτρο κεφαλής και το χαμηλό βάρος γέννησης και μία δόσο-εξαρτώμενη σχέση της περιμέτρου κεφαλής με τη χορήγηση φαινοβαρβιτάλης. Επίσης, διαπιστώθηκε υψηλότερος κίνδυνος για μικρότερη περιμέτρο κεφαλής με την πολυθεραπεία. Εντούτοις, παρατηρήθηκαν διαφορές σχετικά με τη χώρα προέλευσης, με μικρότερη περιμέτρο κεφαλής να παρατηρείται στα νεογνά της Ιταλίας σε σχέση με αυτά της Ιαπωνίας και του Καναδά, εγείροντας το ερώτημα της πιθανής συμμετοχής γενετικών ή περιβαλλοντικών παραγόντων. Ωστόσο, η καταγραφόμενη συχνότητα ποικίλει σημαντικά για τις διάφορες χώρες, τα διαφορετικά σχήματα θεραπείας και τη συχνότερη

χρήση της φαινοβαρβιτάλης στην Ιταλία, διαδραματίζοντας πιθανό ρόλο στα καταγεγραμμένα ευρήματα.

5. Οι Holmes και συν¹¹ βρήκαν μία συσχέτιση των επιληπτικών γυναικών, της ενδομητρίους υπολειπόμενης ανάπτυξης και της μικροκεφαλίας, ιδιαίτερα με τη χρήση πολυθεραπείας (φαινοβαρβιτάλη και καρπιταμαζεπίνη). Ο επιπλέον κίνδυνος για τη μικροκεφαλία ήταν 3,6% για τις επιληπτικές γυναίκες, 2,1% για τα νεογνά γυναικών με ιστορικό της νόσου που δεν έλαβαν θεραπεία και 1,6% για την ομάδα ελέγχου. Ο κίνδυνος υπολογίστηκε στο 3,6% για τη μονοθεραπεία με την καρπιταμαζεπίνη, 4,8% για τη μονοθεραπεία με τη φαινοβαρβιτάλη και 1,1% για τη φαινοτοΐνη. Όλες αυτές οι παράμετροι συνεκτιμήθηκαν με την ηλικία κύησης, τη λήψη αλκοόλ και καπνού. Από αυτές τις μελέτες διαπιστώνονται διαταραχές στις διάφορες επιληπτικές γυναίκες με τον υψηλότερο κίνδυνο να συσχετίζεται με την πολυθεραπεία.

Εντούτοις, όλες οι μελέτες που υπάρχουν μέχρι σήμερα αφήνουν αρκετά ερωτήματα αναπάντητα:

1. εξακολουθούν να διατηρούνται οι επιπτώσεις στην ανάπτυξη και στη μετέπειτα ζωή;
2. υπάρχει συσχέτιση μεταξύ περιμέτρου κεφαλής και νοητικής ικανότητας;
3. είναι μικρότερης βαρύτητας οι κίνδυνοι από την χρήση των νεότερων αντιεπιληπτικών φαρμάκων;

ΓΝΩΣΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Οι αρχικές αναφορές περιέγραφαν κίνδυνο νοητικής καθυστέρησης σε συνδυασμό με την επιληψία και ιδιαίτερα με τη λήψη της φαινοτοΐνης²⁴. Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι υπάρχουν διανοητικές διαταραχές αν και όχι του εύρους που αρχικά περιγράφηκαν. Εντούτοις, οι αριθμοί των μελετών ήταν μικροί, ενώ η μετέπειτα περίοδος παρακολούθησης ήταν περιορισμένη²⁵.

1. Μια μελέτη αρρένων εφήβων στη Δανία που είχαν εκτεθεί ενδομητρίως στη φαινοβαρβιτάλη έδειξε χαμηλότερα επίπεδα νοημοσύνης IQ σε σχέση με ομάδα ελέγχου²⁶. Αυτή η διαφορά ήταν περισσότερο εμφανής στα άτομα με χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, όταν η έκθεση πραγματοποιήθηκε στο 3^ο τρίμηνο και όταν χορηγήθηκαν υψηλότερες δόσεις. Οι ομάδες ελέγχονταν ως προς τη γονική ηλικία, την κοινωνικο-οικονομική στάθμη, τη μόρφωση, την ηλικία κύησης, το μέγεθος του κηρύματος, τη σειρά κύησης, τον χρόνο πρόκλησης της κύησης. Ένας σημαντικός περιορισμός της μελέτης ήταν ότι δεν υπήρχαν διακυμάνσεις της πνευματικής μόρφωσης των γονέων, ώστε να εκτιμηθεί η πιθανή συμμετοχή γενετικών παραγόντων. Αυτή η μελέτη συσχετίστηκε με την χρήση αγωγής έναντι του αιτιολογικού παράγοντα, όπως στις γυναίκες που αντιμετωπίστηκαν για υπέρταση και όχι για επιληψία.
2. Μια άλλη προοπτική μελέτη κατέγραψε μεταβολές στο δείκτη νοημοσύνης IQ μεταξύ ομάδων παιδιών που έλαβαν ενδομητρίως φαινοτοΐνη και ομάδων που έλαβαν φαινοβαρβιτάλη²⁷. Οι ομάδες είχαν ελεγχθεί για το φύλο, τη σειρά κύησης, την οικογενειακή κοινωνικο-οικονομική στάθμη και την ηλικία κύησης. Τα μειονεκτήματα περιλάμβαναν το μικρό αριθμό ασθενών και την έλλειψη διακυμάνσεων των δεικτών νοημοσύνης IQ των γονέων.
3. Ο Koch το 1999²⁸ ανέλυσε 67 νεογνά μητέρων που είχαν επιληψία. Χαμηλότερα επίπεδα νοημοσύνης IQ παρατηρήθηκαν στην ομάδα που έλαβε πολυθεραπεία και ιδιαίτερα εκείνων που έλαβαν πριμιδόνη. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι υπάρχει συσχέτιση υψηλότερων δόσεων με χαμηλότερα επίπεδα IQ ιδιαίτερα με την πριμιδόνη. Υπάρχουν διάφορα προβλήματα σε αυτή τη μελέτη συμπεριλαμβανοντας την έλλειψη ελέγχου της κοινωνικο-οικονομικής στάθμης, καθώς και του μικρού αριθμού ασθενών.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για τα διάφορα αντιεπιληπτικά φάρμακα, ενώ για μερικά ένα ζωικό μοντέλο επινοήθηκε προκειμένου να εκτιμηθεί ο προτεινόμενος μηχανισμός. Πρόσφατες μελέτες έχουν αναφερθεί στους πιθανούς μηχανισμούς δράσης της καρπιταμαζεπίνης, της φαινοτοΐνης και του βαλπροϊκού οξέος.

Καρβαμαζεπίνη

Η καρβαμαζεπίνη είναι ένα παράγωγο ιμινοσιλβενίου, μιας ουδέτερης λιποδιαλυτής χημικής ένωσης που μπορεί εύκολα να διέλθει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και που χρησιμοποιείται στις μέρες μας για τη θεραπεία της επιληψίας, την αντιμετώπιση της νευραλγίας του τριδύμου, καθώς επίσης και για τη θεραπεία των διαταραχών του συναισθήματος.

Δρα προσδεδεμένη στους διαύλους νατρίου της μεμβράνης των νευρώνων στην ανενεργό τους μορφή, ελαττώνοντας την ταχύτητα ενεργοποίησης και την ικανότητά τους για υψηλή πυροδότηση. Επιπλέον, επιδρά στους υποδοχείς αδενουίνης και μεταβάλλει τη δραστηριότητα πολλών δεύτερων μεταβιβαστών, όπως η cAMP και cGMP, ενώ τροποποιεί πολλά συστήματα νευροδιαβιβαστών³⁸.

Η καρβαμαζεπίνη όπως και η φαινοβαρβιτόνη μεταβολίζονται δια της οδού του οξειδίου του αργένιου (argene

oxide), όπου υδροξυλιώνονται αφού σχηματίσουν διάμεσες ενώσεις υποξειδίου¹⁶. Η ποσότητα παραγωγής αυτών των ενδιάμεσων ουσιών εξαρτάται από τους ειδικούς συνδυασμούς φαρμάκων που χρησιμοποιούνται. Τα υποξείδια συνδεόμενα με τα μακρομόρια μπορεί να έχουν τερατογόνο ή μεταλλαξιογόνο δράση. Η τερατογόνος δράση του υποξειδίου που προκύπτει από την καρβαμαζεπίνη έχει δείχθει σε μοντέλα ποντικών³⁹, αλλά δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες στον άνθρωπο ακόμη. Ένας άλλος προτεινόμενος μηχανισμός τερατογένεσης εμπλέκει τη διαταραχή στο μεταβολισμό των ρετινοειδών. Αυτός χαρακτηρίζει περισσότερο την φαινοβαρβιτάλη και την πριμιδόνη, γι' αυτό και περιγράφεται παρακάτω.

Αρκετοί ερευνητές αναφέρουν αύξηση στη συχνότητα μείζωνων διαμαρτιών, κυρίως του νευρικού σωλήνα, μετά από ενδομήτρια έκθεση σε καρβαμαζεπίνη. Στη μεταανάλυσή τους οι Matalon και συν⁴⁰, ανασκοπώντας προοπτικές μελέτες με συνολικό αριθμό 1.255 περιπτώσεων προγεννητικής έκθεσης σε καρβαμαζεπίνη αναφέρουν αύξηση στον κίνδυνο ανάπτυξης μείζωνων διαμαρτιών περίπου 3 φορές σε σύγκριση με υγιή άτομα ελέγχου. Η συχνότητα εμφάνισης μείζωνων διαμαρτιών στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται στο 2,5%⁴⁰⁻⁴². Νεογνά που είχαν εκτεθεί προγεννητικά σε καρβαμαζεπίνη παρουσιάζουν σημαντική ελάττωση στην περιφέρεια της κεφαλής. Η ελάττωση αυτή, όμως, είναι μικρότερη από εκείνη που παρατηρείται μετά από ανάλογη έκθεση σε άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα όπως η φαινοβαρβιτάλη ή το βαλπροϊκό νάτριο και συσχετίζεται θετικά με τον αριθμό των αντιεπιληπτικών φαρμάκων που ελήφθησαν κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης^{43,44}. Ο Holmes μεταξύ 58 νεογέννητων που εκτέθηκαν ενδομητρίως σε καρβαμαζεπίνη, αναφέρει αύξηση του ποσοστού μικροκεφαλίας και καθυστέρηση της ανάπτυξης σε σχέση με άτομα ελέγχου²⁶.

Οι καρδιαγγειακές διαμαρτίες παρατηρούνται σε σημαντικό ποσοστό των παιδιών που εκτέθηκαν κατά την εμβρυϊκή ζωή σε καρβαμαζεπίνη^{26,38,41,45,46}. Η έκθεση εγκύων σε αντιεπιληπτικά φάρμακα με γνωστή δράση στο μεταβολισμό του φυλλικού οξέος, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη, σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακές διαμαρτίες⁴⁰. Τα παραπάνω ενισχύονται και από την παρατήρηση ότι άλλοι ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος, οι οποίοι λαμβάνονται κατά την κύηση, προκαλούν παρόμοιες συγγενείς ανωμαλίες⁴⁷.

Ωστόσο, σύμφωνα με τη μεγαλύτερη μελέτη μέχρι σήμερα, η συχνότητα εμφάνισης καρδιακών ανωμαλιών μετά από ενδομήτρια έκθεση σε καρβαμαζεπίνη, δεν ήταν υψηλότερη από αυτή του γενικού πληθυσμού. Σε αυτή τη μελέτη, η χειλεοσχιστία και η υπερωιοσχιστία παρουσιάζονταν με διπλάσια συχνότητα στα παιδιά επιληπτικών γυναικών σε σχέση με τα νεογνά ελέγχου²⁵. Ο κίνδυνος για εμφάνιση χειλεοσχιστίας και υπερωιοσχιστίας στο νεογνό αυξάνεται 5 φορές όταν η μητέρα λαμβάνει αντιεπιληπτική αγωγή. Στη μεταανάλυση των Matalon και συν⁴⁰ οι διαμαρτίες της ουροφόρου οδού και της καρδιάς ήταν οι πιο συχνές μεταξύ γυναικών που έλαβαν καρβαμαζεπίνη, ενώ οι καρδιαγγειακές διαμαρτίες, η χειλεοσχιστία και η υπερωιοσχιστία ήταν συχνότερες σε περιπτώσεις πολυθεραπείας που περιλάμβανε καρβαμαζεπίνη. Οι διαταραχές του νευρικού σωλήνα μετά από έκθεση σε καρβαμαζεπίνη ή βαλπροϊκό είναι συχνές⁴⁷⁻⁵⁰, ενώ σημειώνεται μόνο οριακή αύξηση στον κίνδυνο για ανάπτυξη δισχιδούς ράχης μετά από ενδομήτρια έκθεση σε άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Δεν φαίνεται να υπάρχει καμιά συσχέτιση μεταξύ της επίπτωσης της δισχιδούς ράχης και του τύπου των επιληπτικών κρίσεων ή της επιληψίας της μητέρας, το οικογενειακό ιστορικό επιληψίας ή διαταραχών του νευρικού σωλήνα⁴⁶. Μια άλλη επίπτωση της χορήγησης καρβαμαζεπίνης νωρίς κατά την κύηση είναι η ελάττωση του βάρους γέννησης του νεογνού. Σημαντική ελάττωση στο βάρος γέννησης παρατηρήθηκε μεταξύ 210 νεογνών που περιλαμβάνονται στη μεταανάλυση του Matalon⁴⁰, με έκθεση στην καρβαμαζεπίνη κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης⁴⁵.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η αντιεπιληπτική θεραπεία κατά την εγκυμοσύνη θέτει το έμβryo σε αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη του «αντιεπιληπτικού συνδρόμου», το οποίο εκδηλώνεται με δυσμορφικά χαρακτηριστικά του προσώπου και καθυστέρηση της ψυχοκινητικής ανάπτυξης^{15,26,51}. Ένας τύπος δυσμορφικών ήσσονων ανωμαλιών που έχει περιγραφεί ότι ακολουθεί την ενδομήτρια έκθεση σε καρβαμαζεπίνη περιλαμβάνει: επικανθικές πτυχές, βλεφαρικές σχισμές με κλίση προς τα άνω, βραχεία μύτη, μακρό φίλτρο (κάθετη αύλακα κατά το μέσο του άνω χείλους), μικροκεφαλία και υποπλασία των άπω φαλαγγών. Η επίπτωση ήσσονων διαμαρτιών και η καθυστέρηση στην ψυχοκινητική ανάπτυξη, που αποτελούν το σύνδρομο καρβαμαζεπίνης, ποικίλλει σημαντικά μεταξύ διαφόρων μελετών^{15,51}. Πάντως, η κλινική σημασία αυτού του συνδρόμου δεν είναι σαφής, όπως δεν είναι ξεκάθαρη και η συχνότητα της εμφάνισής του⁴.

Αρκετές μελέτες επικεντρώνονται στην ψυχοκινητική ανάπτυξη των παιδιών που εκτέθηκαν σε καρβαμαζεπίνη σε σχέση με υγιή άτομα ελέγχου. Επιβράδυνση στην ψυχοκινητική ανάπτυξη παρουσιάζεται σε ποσοστό 20% των εκτεθειμένων παιδιών, ενώ τα παιδιά που εκτέθηκαν ενδομητρίως σε καρβαμαζεπίνη παρουσιάζουν χαμηλότερες επιδόσεις στις δοκιμασίες γνωσιακών λειτουργιών σε σχέση με τα άτομα ελέγχου^{15,51}. Αναλύοντας την αναπτυξιακή συμπεριφορά παιδιών με το αντιεπιληπτικό σύνδρομο, οι Moore και συν⁵³ κατέληξαν στο ότι τα προβλήματα συμπεριφοράς σε αυτό είναι συχνά. Αντιθέτως, άλλοι ερευνητές βρήκαν ότι η καρβαμαζεπίνη δεν επιδρά στις παραμέτρους της συμπεριφοράς και στο δείκτη νοημοσύνης⁵³⁻⁵⁵. Φαίνεται ότι είναι αναγκαίες περαιτέρω μελέτες για την αποσα-

φήνιση του ρόλου της αντιεπιληπτικής θεραπείας στη μεταγεννητική ανάπτυξη του παιδιού.

Η συχνότητα εμφάνισης μείζονων ανωμαλιών αυξάνεται περαιτέρω όταν οι επιληπτικές γυναίκες λαμβάνουν συνδυασμό καρβαμαζεπίνης και άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Στις περιπτώσεις αυτές ο κίνδυνος αυξάνεται περίπου δύο φορές σε σχέση με τις περιπτώσεις μονοθεραπείας με καρβαμαζεπίνη. Όταν η θεραπεία περιλαμβάνει τρία αντιεπιληπτικά φάρμακα, ο κίνδυνος αυξάνεται ακόμη περισσότερο⁴⁶. Ο συνδυασμός καρβαμαζεπίνης και φαινοβαρβιτάλης αυξάνει τα επίπεδα υποξειδίου και κατά συνέπεια τον κίνδυνο τερατογένεσης. Το βαλπροϊκό νάτριο αναστέλλει τη σύνθεση υδρολάσης του υποξειδίου, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την περαιτέρω συσσώρευση του υποξειδίου της καρβαμαζεπίνης^{15,16,51}. Σε σύγκριση με οποιοδήποτε άλλο συνδυασμό αντιεπιληπτικών φαρμάκων, ο συνδυασμός καρβαμαζεπίνης, φαινοβαρβιτάλης και βαλπροϊκού νατρίου εκθέτει σε τριπλάσιο έως τετραπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης μείζονων ανωμαλιών και θεωρείται εξαιρετικά επικίνδυνος⁴⁰. Πρέπει, ωστόσο, να αναγνωρίσουμε ότι οι διαφορές στον κίνδυνο για διαταραχές της ανάπτυξης μεταξύ μονοθεραπείας και πολυθεραπείας μπορεί να αποδοθούν όχι μόνο στην τερατογόνο δράση των συνδυαζόμενων φαρμάκων, αλλά και στη σοβαρότητα της μητρικής επιληψίας, η οποία καθιστά αναγκαία τη χρήση του συνδυασμού φαρμάκων.

Βαλπροϊκό Οξύ

Το βαλπροϊκό οξύ είναι ένα καρβοξυλικό οξύ με διακλαδιζόμενη ανθρακική αλυσίδα και συνολικά 8 άτομα άνθρακα. Εκτός από τη θεραπεία της επιληψίας, το βαλπροϊκό οξύ χρησιμοποιείται τελευταία για τη θεραπεία ανθεκτικών διαταραχών του συναισθήματος, της νευραλγίας τριδύμου και της ημικρανίας⁵⁷. Δρα στην αντιμετώπιση επιληπτικών κρίσεων με ποικιλία διαφορετικών τρόπων που μοιάζουν με αυτούς της καρβαμαζεπίνης, της φαινυτοΐνης και της αιθοσουξιμίδης. Σε θεραπευτικά επίπεδα αναστέλλει την παρατεταμένη πυροδότηση των νευρικών κυττάρων, επιμηκύνοντας την ανερέθιστη περίοδο των ταυσεοξαρωτών διαύλων νατρίου, ενώ δεν τροποποιεί τις νευρωνικές αποκρίσεις στο GABA. Επιδρά στη ροή ιόντων Ca^{++} εμποδίζοντας την επαναλαμβανόμενη πυροδότηση⁵⁸. Ένας άλλος μηχανισμός δράσης εμπλέκει το μεταβολισμό του GABA. Αν και το βαλπροϊκό δεν επιδρά στις νευρωνικές αποκρίσεις στο GABA, αυξάνει τις αποθήκες του στον εγκέφαλο διεγείροντας τη δράση των βιοσυνθετικών ενζύμων και αναστέλλοντας τα ένζυμα που είναι υπεύθυνα για την αποδόμησή του⁵⁹.

Ο μηχανισμός με τον οποίο το βαλπροϊκό οξύ ασκεί την τερατογόνο δράση του παραμένει ασαφής⁶⁰⁻⁶². Αποδίδεται πάντως στους πολύ δραστικούς μεταβολίτες του, διένιο VPA και (E)2-2,Z3-διένιο VPA, οι οποίοι είναι ικανοί να προσδένονται ισχυρά στα εμβρυικά νουκλεϊκά οξέα, οδηγώντας σε διαταραχή της ομαλής ανάπτυξης. Ο συνδυασμός του βαλπροϊκού οξέος με την καρβαμαζεπίνη οδηγεί σε ιδιαίτερος υψηλά ποσοστά ανωμαλιών⁶⁴. Γενικώς, το βαλπροϊκό οξύ εμποδίζει τον καταβολισμό των επικίνδυνων μεταβολιτών των υπολοίπων αντιεπιληπτικών φαρμάκων αυξάνοντας την τερατογόνο δράση τους⁶⁵. Ένας άλλος μηχανισμός τερατογένεσης εμπλέκει την ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος, η οποία επάγεται από το VPA^{62,66}.

Το βαλπροϊκό οξύ ελαττώνει σημαντικά το επίπεδο του φορμυλιωμένου τετραϋδροφολικού οξέος (υπεύθυνου για τη μεταφορά ανθρακικών μονάδων στο μεταβολισμό), ενώ αυξάνει τα επίπεδα τετραϋδροφολικού οξέος στο έμβryo (ανενεργού για τη μεταφορά ανθρακικής ομάδας).

Προφανώς η δράση αυτή ασκείται μέσω αναστολής του υπεύθυνου ενζύμου για τη σύνθεση της ενεργού μορφής, το οποίο είναι η φορμυλομεταφοράση του γλουταμικού οξέος⁶². Η ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος είναι γνωστό ότι αυξάνει το οξειδωτικό stress που επάγεται από το φάρμακο⁶⁷. Χρόνια θεραπεία με βαλπροϊκό οξύ ελαττώνει τα επίπεδα αντιοξειδωτικών ουσιών όπως η βιταμίνη E και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης⁶⁸⁻⁶⁹. Επιπροσθέτως, πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει την προστατευτική δράση της βιταμίνης C και E στην ηπατοτοξικότητα του βαλπροϊκού οξέος σε πειραματόζωα⁶³, ενώ η χορήγηση φυλλικού οξέος φαίνεται ότι ελαττώνει την εμφάνιση ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα⁶².

Ο ρόλος των ελεύθερων ριζών του οξυγόνου στην πρόκληση διαταραχών του νευρικού σωλήνα είναι αρκετά σημαντικός⁷⁰⁻⁷². Φαίνεται ότι η επαγόμενη από το VPA αύξηση της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου, απότοκος της ελαττωμένης αντοχής απέναντι στο οξειδωτικό stress, παίζει σημαντικό ρόλο στην τοξικότητα και την τερατογόνο δράση αυτού του φαρμάκου. Η χορήγηση αντιοξειδωτικών παραγόντων όπως N,N-diphenyl-d-phenylenediamine, βιταμίνη E, άλφα τοκοφερόλη, τα οποία ελαττώνουν τη συσσώρευση ελεύθερων ριζών, έχει δείχθει in vivo ότι ελαττώνει την εμβρυοτοξικότητα από το βαλπροϊκό^{71,73}.

Πρόσφατα έχει δείχθει ότι το βαλπροϊκό οξύ μπορεί να αυξήσει την έκφραση της νευρωνικής 5-λιποξυγενάσης, μεθυλιώνοντας το υπεύθυνο τμήμα του DNA. Μάλιστα το βαλπροϊκό οξύ ασκεί αυτή τη δράση και σε πολλαπλασιαζόμενους πληθυσμούς νευρωνικών κυττάρων. Κατά την ανάπτυξη, τέτοιες αλλαγές μπορεί να έχουν τοξική δράση στη δομή και τη λειτουργία του ΚΝΣ^{74,75}.

Το βαλπροϊκό οξύ έχει δείχθει ότι προκαλεί σκελετικές ανωμαλίες, καθυστέρηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης, διαταραχές του νευρικού σωλήνα και εμβρυϊκό θάνατο^{76,77}. Οι διαταραχές του νευρικού σωλήνα υποτίθεται ότι οδηγούν

σε τόσο σοβαρές δομικές διαταραχές ώστε είναι ασύμβατες με τη ζωή. Το βαλπροϊκό οξύ σχετίζεται περισσότερο με την εμφάνιση δισχιδούς ράχης⁷⁸. Κύρια όργανα-στόχοι της τερατογόνου δράσης του βαλπροϊκού οξέος είναι το νευροεπιθήλιο του νευρικού σωλήνα και ο σκελετός. Η τερατογόνος δράση του στον άνθρωπο έχει αναφερθεί σε προοπτικές⁷⁸⁻⁸¹ και αναδρομικές μελέτες^{82,83} που προτείνουν ότι η προγεννητική έκθεση σε βαλπροϊκό σχετίζεται με την εμφάνιση δισχιδούς ράχης, καθώς και με διαμαρτίες του κεντρικού νευρικού συστήματος, του σκελετού, του καρδιαγγειακού, ουρογεννητικού, αλλά και με κρανιοπροσωπικές διαμαρτίες και διαμαρτίες των μελών.

Η χορήγησή του νωρίς κατά την κύηση έχει ως αποτέλεσμα εμφάνιση ανοικτής δισχιδούς ράχης. Το ποσοστό εμφάνισης αυτής της ανωμαλίας είναι 1-2% επί των εκτεθειμένων νεογνών και ο σχετικός κίνδυνος είναι 20 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό⁸⁴.

Καθυστέρωση της ανάπτυξης ή νευρολογικές ανωμαλίες παρατηρούνται συχνότερα όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα με το βαλπροϊκό νάτριο και άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, οι οποίες μπορούν να παρατηρηθούν και σε περιπτώσεις λήψης άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων, περιλαμβάνουν την υποπλασία του μέσου προσώπου, βραχεία μύτη με ευρεία ή επίπεδη ρινική γέφυρα, επικανθικές πτυχές, ήσσονες διαταραχές του ωτός, του φίλτρου ή του χείλους και μικρογναθία⁸⁴.

Στον όρο «βαλπροϊκό σύνδρομο», που πρωτοπεριγράφηκε από τον Di Liberti το 1984, περιλαμβάνεται μια ομάδα ήσσονων ανωμαλιών που σχετίζονται με την ενδομήτρια έκθεση σε βαλπροϊκό νάτριο⁸⁶. Αυτές είναι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, κατώτερες επικανθικές πτυχές, μικρή μύτη με πρόσθια κλίση, ρηχό φίλτρο, επίπεδη ρινική γέφυρα, μακρό άνω χείλος, στόμα στραμμένο προς τα κάτω, λεπτό βλεννογονοδερματικό όριο χειλέων. Πάντως ο όρος εμβρυϊκό βαλπροϊκό σύνδρομο έχει τεθεί υπό αμφισβήτηση και στη θέση του προτείνεται ο όρος εμβρυϊκό αντιεπιληπτικό σύνδρομο, που περιλαμβάνει όλες τις περιπτώσεις εμφάνισης ανωμαλιών μετά από ενδομήτρια έκθεση σε ΑΕΦ⁸⁷.

Φαινοβαρβιτάλη και πριμιδόνη

Η φαινοβαρβιτάλη είναι ένα φάρμακο που συνταγογραφείται παγκοσμίως για την επιληψία αν και οι γνωσιακές παρενέργειες και οι διαταραχές συμπεριφοράς έχουν περιορίσει τη χρήση του στο δυτικό κόσμο. Για τον ίδιο λόγο έχει περιοριστεί και η χρήση της πριμιδόνης. Η πριμιδόνη μεταβολίζεται σε μεγάλο ποσοστό προς φαινοβαρβιτάλη, αν και υπάρχει ένδειξη για την ύπαρξη μεταβολίτη, ο οποίος είναι επίσης υπεύθυνος για τη δράση της⁸⁸. Οι διαφορές στην αντιεπιληπτική δράση, καθώς και η σχετικώς μεγαλύτερη τοξικότητα της πριμιδόνης ίσως διαμεσολαβούνται από αυτό το μεταβολίτη⁸⁹.

Η φαινοβαρβιτάλη εκδηλώνει την αντιεπιληπτική δράση της αυξάνοντας τη διάρκεια ανοίγματος των διαύλων χλωρίου δι' αλλοστερικής ενεργοποίησης του υποδοχέα GABA^{90,91}. Άλλοι μηχανισμοί δράσης εμπλέκουν την αναστολή των ταυροεξαρτώμενων διαύλων ασβεστίου⁹² και ανασταλτική δράση σε ένα υπότυπο του υποδοχέα του γλουταμιικού⁹³.

Η φαινοβαρβιτάλη και η πριμιδόνη έχουν γνωστή ανταγωνιστική δράση στο φυλλικό οξύ, όπως έχει δείχθει σε μελέτες σε πειραματόζωα και ανθρώπους⁹⁴⁻⁹⁷. Πολλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τις αντιφυλλινικές ιδιότητες αυτών των φαρμάκων όπως η ελάττωση της απορρόφησης από το έντερο, η επαγωγή ενζύμων ή μεταβολικών μονοπατιών που εμπλέκουν τη χρήση του φυλλικού (π.χ χρήση του φυλλικού οξέος ως συμπαραγόντα για το μεταβολισμό των αντιεπιληπτικών φαρμάκων), ο αυξημένος καταβολισμός του φυλλικού ή η αυξημένη απέκκρισή του από τα ούρα⁹⁸. Το φυλλικό οξύ συμμετέχει σε πολλές σημαντικές βιοχημικές αντιδράσεις που εμπλέκουν τη μεταφορά ανθρακικής μονάδας, η οποία είναι απαραίτητη για τη βιοσύνθεση των πουρινών και των πυριμιδινών και για το μεταβολισμό των αμινοξέων γλυκίνη, σερίνη, ομοκυστεΐνη, μεθειονίνη και ιστιδίνη. Ανεπάρκεια της μεταφοράς του φυλλικού οξέος, καθώς και πολλών από τα ένζυμα στα οποία συμμετέχει σχετίζεται με σοβαρά ελλείμματα στο μεταβολισμό, ομοκυστινουρία, καθυστέρωση της ανάπτυξης, μεγαλοβλαστική αναιμία κ.λπ. Μελέτες με μοντέλα ζώων δείχνουν ότι η ανεπάρκεια στο μεταβολισμό του φυλλικού μπορεί να επιφέρει σημαντικές διαμαρτίες περί τη διάπλαση και κυρίως αυτών του νευρικού σωλήνα. Ενδείξεις για παρόμοια δράση στον άνθρωπο υπάρχουν, αλλά αιτιολογική σχέση δεν έχει βρεθεί ακόμη⁹⁸. Πάντως, σε γυναίκες που ταυτόχρονα λάμβαναν και συμπληρώματα φυλλικού οξέος δεν παρατηρήθηκε μείωση της εμφάνισης των ανωμαλιών περί τη διάπλαση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, εύρημα που αποδυναμώνει τη σχέση μεταξύ φυλλικού και τερατογένεσης από αντιεπιληπτική αγωγή⁹⁹.

Ένας άλλος μηχανισμός τερατογένεσης εμπλέκει τη διαταραχή του μεταβολισμού των ρετινοειδών. Η βιταμίνη Α και ο οξειδωτικός της μεταβολίτης το 11-all-trans ρετινοϊκό οξύ διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε πολλές διαδικασίες της εμβρυϊκής ανάπτυξης όπως η αύξηση, η διαφοροποίηση και η μορφογένεση¹⁰⁰.

Στη μελέτη του Kaneko, η επίπτωση των διαμαρτιών στα νεογνά μετά από προγεννητική έκθεση σε φαινοβαρβιτάλη ήταν 9,8% και για την πριμιδόνη 13%⁶⁴. Τα νεογνά που είχαν εκτεθεί ενδομητρώως σε φαινοβαρβιτάλη παρουσίασαν σημαντική ελάττωση της περιφέρειας της κεφαλής σε ποσοστό 24%, ενώ για την πριμιδόνη το ποσοστό ήταν 18,5%⁶⁴. Η συχνότητα εμφάνισης μικροκεφαλίας μετά από ενδομήτρια έκθεση σε φαινοβαρβιτάλη είναι 4,8%, περίπου διπλάσια σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Σε άλλες μελέτες, η συχνότητα εμφάνισης μείζονων ανωμαλιών μετά από

προγεννητική έκθεση σε φαινοβαρβιτάλη φθάνει στο 4,7% και ο κίνδυνος για την εμφάνιση μείζονων ανωμαλιών αυξάνεται κατά 2,5 φορές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου²⁶.

Η προγεννητική έκθεση σε φαινοβαρβιτάλη σχετίζεται με ανωμαλίες του ουρογεννητικού συστήματος, όπως είναι η κρυφοσχία. Ο κίνδυνος για την εμφάνιση αυτής της διαταραχής αυξάνεται περίπου 4 φορές σε σχέση με τα άτομα ελέγχου. Ακόμη συχνότερες, σε γυναίκες που εκτέθηκαν πριν από τη γέννησή τους σε φαινοβαρβιτάλη, είναι οι διαταραχές του έμμηνου κύκλου, η μηνορραγία και οι διαταραχές της κύησης¹⁰¹. Το εμβρυϊκό σύνδρομο της φαινοβαρβιτάλης περιλαμβάνει μια ομάδα ήσσονων ανωμαλιών που σχετίζονται με ενδομήτρια έκθεση σε φαινοβαρβιτάλη. Αυτές είναι η καθυστέρηση της ανάπτυξης, η βραχεία μύτη, η χαμηλή ριζική γέφυρα, ο υπερτελορισμός, οι επικανθικές πτυχές, η βλεφαροπτώση, η χαμηλή πρόσφυση ώτων, η ευρυστομία, η πρόπτωση χειλέων και η υποπλασία των άνω φαλαγγών. Νεότερα δεδομένα αμφισβητούν την ύπαρξη αυτού του συνδρόμου. Αντ' αυτού προτείνεται ο όρος εμβρυϊκό αντιεπιληπτικό σύνδρομο⁸⁷.

Η εμβρυοπάθεια από προμιδόνη είναι το αντίστοιχο του εμβρυϊκού συνδρόμου της φαινοβαρβιτάλης και περιλαμβάνει υπερτρίχωση μετώπου, παχιά ρίζα της ρινός, υποπλασία των άνω φαλαγγών, πρόσθια κλίση ρωθώνων, μακρό φίλτρο, ευθύ και λεπτό άνω χείλος, ψυχοκινητική επιβράδυνση¹⁰². Γι' αυτό το σύνδρομο ο νέος όρος εμβρυϊκό αντιεπιληπτικό σύνδρομο προτείνεται ως ο πλέον κατάλληλος⁸⁷.

Φαινυτοΐνη

Η φαινυτοΐνη ανακαλύφθηκε κατά την προσπάθεια για ανεύρεση ενός μη κατασταλτικού αναλόγου της φαινοβαρβιτάλης. Αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής σε μερικές αλλά γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις και πιστεύεται ότι ασκεί τη δράση της μέσω των τασεοεξααρτόμενων διαύλων νατρίου. Δρα προσδεδεμένη στην ανενεργή μορφή των διαύλων νατρίου και ελαττώνει τη συχνότητα της παρατεταμένης πυροδότησης δυναμικών ενεργείας, χωρίς να επηρεάζει το μέγεθος και τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας. Ο ακριβής τόπος σύνδεσης της φαινυτοΐνης στο κανάλι νατρίου δεν είναι γνωστός και φαίνεται ότι υπάρχει επιλεκτικότητα όσον αφορά στους τύπους των διαύλων νατρίου. Η φαινυτοΐνη έχει δείχθει ότι επιδρά και στους διαύλους ασβεστίου που ενεργοποιούνται από υψηλή τάση, εξασθενίζοντας την έκκριση του γλουταμικού οξέος και ελαττώνοντας το ρεύμα καλίου. Υπάρχει ένδειξη ότι το φάρμακο αυτό δρα και στους υποδοχείς GABA, αλλά δεν είναι γνωστό αν αυτή του η ικανότητα είναι υπεύθυνη για την αντιεπιληπτική του δράση⁹¹.

Η τερατογόνος δράση της φαινυτοΐνης ασκείται κυρίως μέσω του σχηματισμού υποξειδίων της φαινυτοΐνης με μεγάλη ικανότητα πρόσδεσης στα μακρομόρια των ιωτών του κνήματος^{103,104}. Συγκεκριμένα, πολλά οξειδωτικά ενδιάμεσα (π.χ υποξειδία, κατεχόλη, κινόνη και ημικινόνη) έχουν προταθεί ως οι έσχατοι παράγοντες στην τερατογόνο δράση της φαινυτοΐνης. Αυτοί οι μεταβολίτες είναι έντονα δραστηριοί, ικανοί για πρόσδεση στα εμβρυϊκά νουκλεϊκά οξέα και θεωρητικά τουλάχιστον θα μπορούσαν να διακόψουν την ομαλή ανάπτυξη¹⁰⁵. Τα νεογνά που εμφανίζουν το εμβρυϊκό υδαντοϊνικό σύνδρομο παρουσιάζουν χαμηλή δραστηριότητα του ενζύμου υδρολάση του υποξειδίου που κυμαίνεται στο 11%, ενώ στο γενικό πληθυσμό αυτή η ανωμαλία παρατηρείται σε ποσοστό 1%^{107,108}, το οποίο σημαίνει ελαττωμένη ικανότητα για καταβολισμό τοξικών διάμεσων μεταβολιτών, άρα και μεγαλύτερη ευπάθεια στην τερατογόνο επίδραση αυτών των ουσιών¹⁰⁶.

Το εμβρυϊκό υδαντοϊνικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από μια ομάδα ήσσονων ανωμαλιών, στην οποία περιλαμβάνονται κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, ευρεία ριζική γέφυρα, βραχεία μύτη με κλίση προς τα πάνω, χαμηλή πρόσφυση ώτων, εξέχοντα χείλη, επικανθικές πτυχές, υπερτελορισμός, ευρυστομία, βλεφαροπτώση ή στραβισμός, υποπλασία των άνω φαλαγγών, καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης, πνευματική καθυστέρηση. Πρωτοπεριγράφηκε το 1975 από τον Loughnann σε 7 νεογνά που εκτέθηκαν ενδομητρίως σε φαινυτοΐνη και βαρβιτουρικά¹⁰⁹. Αργότερα βρέθηκε ότι μόνο το 11% των νεογνών που εκτίθενται ενδομητρίως σε φαινυτοΐνη εκδηλώνουν το πλήρες σύνδρομο, ενώ το 30% παρουσιάζει ορισμένα μόνο από τα στοιχεία του¹³. Έτσι, στη θέση του εμβρυϊκού υδαντοϊνικού συνδρόμου προτείνεται ο όρος εμβρυϊκό αντιεπιληπτικό σύνδρομο, που περιλαμβάνει όλες τις περιπτώσεις εμφάνισης ανωμαλιών μετά από ενδομήτρια έκθεση σε ΑΕΦ⁸⁷.

Ο υπερτελορισμός φαίνεται ότι σχετίζεται με προγεννητική έκθεση σε φαινυτοΐνη, όπως και οι βραχείες άνω φαλαγγες²¹.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το ερώτημα που παραμένει είναι γιατί ένα νεογνό προσβάλλεται από τη δράση του φαρμάκου, ενώ τόσα άλλα τα οποία είχαν παρόμοια έκθεση γεννιούνται υγιή. Απάντηση σε αυτό το ερώτημα θα μπορούσε να δοθεί στη βάση της γενετικά καθοριζόμενης εμβρυϊκής ή μητρικής ευπάθειας σε τερατογόνους παράγοντες, η οποία προτείνεται από τον Lindhout¹¹⁰. Προς το παρόν, η επιδεκτικότητα σε τερατογόνους ουσίες σε μοριακό γενετικό επίπεδο δεν έχει διευκρινιστεί. Φαίνεται όμως, πως όταν αναγνωριστούν συγκεκριμένοι γενετικοί παράγοντες, οι οποίοι προδιαθέτουν

σε διαμαρτίες που επάγονται από το περιβάλλον, νέες μέθοδοι προφύλαξης θα αναπτυχθούν που θα μας επιτρέπουν να αναγνωρίζουμε τα έμβρυα τα οποία τίθενται σε μεγαλύτερο κίνδυνο από την έκθεση σε μια συγκεκριμένη ουσία, να προβαίνουμε σε καλύτερη γενετική καθοδήγηση αναγνωρίζοντας τους γονείς με προδιάθεση και να αποφύγουμε δαπανηρές και επικίνδυνες προγεννητικές διαγνωστικές μεθόδους. Μέχρι τότε η κύηση σε μία γυναίκα που λαμβάνει αντιεπιληπτική αγωγή θεωρείται ως υψηλού κινδύνου και χρειάζεται ταυτόχρονη παρακολούθηση από νευρολόγο από τη μία πλευρά, με σκοπό τη σωστή ρύθμιση της δοσολογίας των φαρμάκων και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων, αλλά και από μαιευτήρα με σκοπό τη σωστή γενετική καθοδήγηση και την εντατική παρακολούθηση της κύησης για την ανίχνευση τυχόν συγγενών ανωμαλιών του εμβρύου και την έγκαιρη αντιμετώπιση των επιπλοκών.

SUMMARY

The progress in the treatment of epilepsy and the improvement of the quality of life of epileptic women patients has raised the number of epileptic women that get pregnant. Nowadays epileptic women are 0,5% of pregnant women. Gestation leads to an increase in seizure frequency, while the cessation of the therapy may be fatigue for the mother and the fetus. Epilepsy has been considered responsible for congenital disorders in epileptic mothers' fetuses in the mid 20th century. However, the role of epilepsy per se and the role of the seizures in teratogenesis are not clear yet and the indication of a genetic link between epilepsy and teratogenesis is not strong enough. In contrast, several antiepileptic agents have proven teratogenic effect, causing disorders of the neural tube, microcephalus, cardiovascular disorders and urogenital disorders. The major congenital abnormalities associated with these agents and the molecular basis of antiepileptic drugs teratogenic action are being discussed.

Key words: pregnancy, epilepsy, congenital abnormalities, antiepileptic drugs.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Verby MS. *Quality of life, epilepsy advances and evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy. Neurology 2000; 55:S21-31.*
2. Olafsson E, Hallgrímsson JT, Hauser WA, et al. *Pregnancies of women with epilepsy: A population-based study in Iceland. Epilepsia 1998; 39:887-892.*
3. Post RM, Frye MA, Denicoff KD, et al. *Emergency trends in the treatment of rapid cycling bipolar disorders: a selected review. Bipolar disorders 2000; 2:305-315.*
4. Pulscher SL, Springs H. *Non-seizure uses for the newer anti-epileptic drugs. SDJ Med 2000; 53:391-392.*
5. Merren MD. *Gabapentin for treatment of pain and tremor: a large cases series. Southern Medical Journal 1998; 91:739-744.*
6. Holmes LB, Harvey E, Boull BA, et al. *The teratogenicity of anticonvulsant drugs. New England Journal of Medicine 2001; 344:1132-1139.*
7. Mincoff H, Schaffer RM, Delke I, et al. *Diagnosis of intracranial hemorrhage in uterus after a maternal seizure. Obstet Gynecol 1985; 65:22S-24S.*
8. Cahen RL. *Experimental and clinical chemoteratogenesis. Advances in Pharmacology 1966; 4:263-349.*
9. Stoler JM. *prevalence and Etiology of Birth Defects. In: The Effectiveness of Prenatal Care: New evidence, New Paradigms, McCormick, Siegel eds. Cambridge university Press, 1999.*
10. Canger R, Battino D, Canevini MP, et al. *Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. Epilepsia 1999; 40:1231-1236.*
11. Holmes LB, Harvey EA, Brown KS, et al. *A study design for newborn infants. Teratology 1994; 49:202-207.*
12. Fonager K, Larsen H, Pedersen L, et al. *Birth outcomes in women exposed to anticonvulsant drugs. Acta Neurologica Scandinavica 2000; 101:289-294.*
13. Kaneko S, Battino D, Andermann E, et al. *Congenital malformations due to antiepileptic drugs. Epilepsy Research 1999; 33:145-158.*
14. Laskowska M, Leszczynska-Gorzela B, Oleszczuk J. *Pregnancy in women with epilepsy. Gynecol Obstet Invest 2001; 51:99-102.*
15. Lu MCK, Sammel MD, Cleveland RG, et al. *Digit effects produced by prenatal exposure to antiepileptic drugs. Teratology 2000; 61:277-283.*
16. Rosa FW. *Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. N Engl J Med 1991; 324:674-677.*
17. Omtzgt JGC. *The risk of spina bifida aperta first trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. Neurology 1992; 42:119-125.*
18. Martinez-Frias ML. *Clinical manifestation of prenatal exposure to valproic acid using case reports and epidemiologic information. Amer J Med Genet 1990; 37:277-282.*
19. Kozma C. *Valproic acid embryopathy: with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. Am J Med Genet 2001; 98:168-175.*
20. Hvas CL, Henriksen TB, Ostergaard JR. *Birth weight in offspring of women with epilepsy. Epidemiol Rev 2000; 22:275-282.*
21. Hvas CL, Henriksen TB, Ostergaard JR, et al. *Epilepsy and pregnancy: Effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birthweight. British Journal of Obstetrics and Gynecology 2000; 107:896-902.*
22. Battino D, Kaneko S, Andermann E, et al. *Intrauterine growth in the offspring of epileptic women: a prospective multicenter study. Epilepsy Research 1999; 36:53-60.*
23. Wide KI, Windbladh B, Tomson T, et al. *Body dimensions of infants exposed to antiepileptic drugs in utero: Observations spanning 25 years. Epilepsia 2000; 41:854-861.*
24. Hanson JW, Myriantopoulos NC, Sedgwick-Harvey MA, et al. *Risks to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants, with*

- emphasize on the fetal hydantoin syndrome. *J Pediatr* 1976; 89:662-668.
25. Winter RM, et al. Fetal valproate syndrome: is there a recognizable phenotype? *Med Genet* 1987; 24:692-695.
 26. Reinish LM, Sanders SA Mortensen EL, et al. In utero exposure to Phenobarbital and intelligence deficits in adult men. *JAMA* 1995; 274:1518-1525.
 27. Vanoverloop D, Schnell RR Harvey EA, et al. The effects of prenatal exposure to phenytoine and other anticonvulsants on intellectual function at 4 to 8 years of age. *Neurotoxicology & Teratology* 1992; 14:329-335.
 28. Koch S, Tütze K, Zimmermann RB, et al. Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents. *Epilepsia* 1999; 40:1237-1243.
 29. Monson RR, Rosenberg L, Hartz SC, Shapiro S, Heinonen OP, Slone D. Diphenylhydantoin and selected congenital malformations. *N Engl J Med* 1973; 289:1049-52.
 30. Olafsson E, Hallgrímsson JT, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 1998; 39:887-92.
 31. Shapiro S, Hartz SC, Siskind V, et al. Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects. *Lancet* 1976; 1:272-5.
 32. Koch S, Losche G, Jager-Roman E, Jakob S, Rattig D, Deichl A. Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs. *Neurology* 1992; 42(5):83-88.
 33. Annenger JF, Hauser WA. The frequency of congenital malformations in relatives of patients with epilepsy. In: Janz D, Dam M, Richens A, et al. eds. *Epilepsy, pregnancy and the child*. New York: Raven Press, 1982; p. 267-74.
 34. Friis ML, Hohn NV, Sindrup EG, et al. Facial cleft in sibs and children of epileptic patients. *Neurology* 1986; 36:346-50.
 35. Kelly TE, Rein M, Edwards P. Teratogenicity of anticonvulsant drugs. The association of clefting with epilepsy. *Am J Med Gen* 1984; 19:451-8.
 36. Durner M, Greenberg DA, Delgado-Escueta V. Is there a genetic link between epilepsy and birth defects. *Neurology* 1992; 42(5):63-67.
 37. Minkoff H, Schaffer RM, Delke I, Grunebaum AN. Diagnosis of intracranial hemorrhage in utero after a maternal seizure. *Obstet Gynecol* 1985; 65:Suppl:22S-24S.
 38. Albani F, Riva R, Baruzzi A. Carbamazepine clinical pharmacology: a review. *Pharmacopsychiat* 1995; 28:235-244.
 39. Bennet GD, Amore BM, Finnell RH, Wlodarczyk B, Kahlhorn TH, Skiles GL, Neslon SD, Slattery JT. Teratogenicity of carbamazepine in the SWV mouse. *Exp Ther* 1996; 279:1237-42.
 40. Matalon S, Schetchman S, Goldsweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1.255 exposures. *Reproductive Toxicology* 2002; 16:9-17.
 41. Janz D. The teratogenic risk of anticonvulsant drugs. *Epilepsia* 1975; 16:159-69.
 42. Donatti L, Badi C, Benedetti F, Milan. *Aspetti epidemiologici delle malformazioni congenite*. Edizioni Pro juventute 1984; p. 40-6.
 43. Wide K, Winblad B, Tomson T, Kallen B. Body dimension of infants exposed to antiepileptic drugs in utero: observations spanning 25 years. *Epilepsia* 2000; 41:854-61.
 44. Battino D, Granata T, Binelli S, Caccamo ML, Canevini MP, Canger R, et al. Intrauterine growth in the offspring of epileptic mothers. *Acta Neurol Scand* 1992; 86:555-557.
 45. Diav-Citrin O, Shetchman S, Arnon J, Ornoy A. Carbamazepine use in pregnancy: the drug of choice? A prospective controlled follow up of 210 pregnancies after first trimester exposure. *Neurology* 2001; 57:321-4.
 46. Janz D. Are antiepileptic drugs harmful when taken during pregnancy? *Perinat Med* 1994; 22:367-75.
 47. Diaz SH, Werler Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *New Engl J Med* 2000; 343:1608-14.
 48. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *New Engl J Med* 1991; 321:674-7.
 49. Lindhout D, Omtzigt JG. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: implications for the management of epilepsy in women of child bearing age. *Epilepsia* 1994; 35(suppl. 4):s19-28.
 50. Diaz SH, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001; 153:961-968. Friis ML, Holm NV, Sindrup EH, Frongh-Andersen P, Hauge M. Facial cleft in sibs and children of epileptic patients. *Neurology* 1986; 36:346-50.
 51. Ornoy A, Cohen E. Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Archives of Disease in Childhood* 1996; 75:517-520.
 52. Jones KL, Lakro RV, Johnson KA, Adams JA. Patterns of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *New Engl J Med* 1991; 320:1661-6.
 53. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, Glover S, Lloyd DJ, Montgomery T, Dean JCS. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet* 2000; 37:489-97.
 54. Scolnik D, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine. *JAMA* 1994; 271:767-70.
 55. Van der Pol ML, Hadders-Algra M, Huisjes H, Touwen BCL. Antiepileptic medication in pregnancy: late effects on the children central nervous system development. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:121-8.
 56. Wide K, Winblad B, Tomson BWT, Sars-Zimmer K, Berggen E. Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs in utero: a prospective population based study. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:87-92.
 57. Johannessen CU. Mechanisms of action of valproate: a commentary. *Neurochem Internat* 2000; 37: 103-110.
 58. Kelly KM, Gross RA, Macdonald RL. Valproic acid selectively reduces the low-threshold (T) calcium current in rat nodose neurons. *Neurosci Lett* 1990; 116:233-238.
 59. Chapman A, Keane PE, Meldrum BS, Simiand J, Vernieres J.C. Mechanism of anticonvulsant action of valproate. *Prog Neurobiol* 1982; 19:315-359.
 60. Ehlers K, Elmazar MM, Nau H. Methionine reduces the valproic acid-induced spina biAEda rate in mice without altering valproic acid kinetics. *J. Nutr* 1996; 126:67-75.

61. Elmazar MA, Thiel R, Nau H. Effect of supplementation with folic acid, vitamin B6 and vitamin B12 on valproic acid induced teratogenesis in mice. *Fundam, Appl. Toxicol* 1992; 18:389-394.
62. Wegner C, Nau H. Diurnal variation of folate concentration in mouse embryo and plasma. The protective effect of folic acid on valproic acid-induced teratogenicity is time dependent. *Reprod Toxicol* 1991; 5:465-471.
63. Jurima RM, Abbot FS, Tang W, Huang HS, Whitehouse LW. Cytotoxicity of unsaturated metabolites of valproic acid and protection by vitamins C and E in glutathione depleted rat hepatocytes. *Toxicology* 1996; 112:69-85.
64. Kaneko, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Research* 1999; 33:145-158.
65. Rambec B, Salke-Treumann A, May T, Boenigk HE. Valproic acid induced carbamazepine-10-11-epoxide toxicity in children and adolescents. *Eur Neurol* 1980; 30:79-83.
66. Engelsen B, Stranjord R, Gjerde IO, Markestadt T, Ulstein M, Evjen OK. Folate concentrations in woman on antiepileptic drug (AED) therapy (abstract). *Acta Neurol Scand* 1984; 69:83-84.
67. Durand P, Prost M, Blache D. Folic acid deficiency enhances oral contraceptive induced platelet hyperactivity. *Arterioscler Throm Vasc Biol* 1998; 17:1939-46.
68. Graf WD, Oleinik OE, Glauser TA, Martens P, Eder DW, Rippenger GE. Altered antioxidant enzyme activities in children with a serious adverse experience related to valproic acid therapy. *Neuropaediatrics* 1998; 29:195-201.
69. Tamai H, Wakamiya E, Mino M, Iwakoshi M. Alphatocopherol and fatty acid levels in red blood cells in patients treated with antiepileptic drugs. *J Nutr Sci-Vitaminol* 1988; 34:627-31.
70. Hagay ZI, Weiss Y, Zusman I, Kamar MP, Reace AE, Eriksson UJ, Yroner Y. Prevention of diabetes associated embryopathy by over expression of the free radical scavenger copper, zinc superoxide dismutase in transgenic mouse embryos. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1036-1041.
71. Ishibashi M, Akazawa S, Sakamaki H, Matsumoto K, Yamasaki H, Yamaguchi Y, Goto S, Urata Y, Kondo T, Nagataki S. Oxygen induced embryopathy and the significance of glutathione dependent antioxidant system in the rat embryo during early organogenesis. *Free Radic Biol Med* 1997; 22:447-454.
72. Kotch LE, Chen SY, Sulik KU. Ethanol induced teratogenesis: free radical damage as a possible mechanism. *Teratology* 1995; 52:128-36.
73. Buchi KN, Gray PD, Rollins DE, Tolman KG. Protection against sodium valproate injury in isolated hepatocytes by alpha-tocopherol and N,N0-diphenyl-phenylenediamine. *J Clin Pharmacol* 1984; 24:148-154.
74. Tucker KL. Methylated cytosine and the brain: a new base for neuroscience. *Neuron* 2001; 30:649-652.
75. Manev H, Tolga Uz. DNA hypomethylating agents 5-aza-2V-deoxycytidine and valproate increase neuronal 5-lipoxygenase mRNA. *Eur J Pharmacol* 2002; 445:149-150.
76. Robert E, Rosa FW. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 1982; p. 2-937.
77. Sato M, Shiota M, Nagao T. Pantothenic acid reduces valproic acid-induced neural tube defects in mice (I). *Teratology* 1995; 52:143-148.
78. Robert E, Rosa F. Valproate and birth defects. *Lancet* 1983; 2:1142.
79. Bradai R, Robert E. Prenatal ultrasonographic diagnosis in the epileptic mother on valproic acid. Retrospective study of 161 cases in the central eastern France register of congenital malformations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1998; 27:413-19.
80. Lindhout D, Meinardi H. Spina bifida and in utero exposure to valproate. *Lancet* 1984; II:396.
81. Lindhout D, Omtzigt JG, Cornel MC. Spectrum of neural tube defects in 34 infants prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology* 1992; 42[Suppl]:111-8.
82. Omtzigt JG, Los FJ, Grobde DE, Pijpers L, Jahoda MG, Brandenburg H, Steward PA, Gaillard HL, Sachs ES, Wladimiroff JWK, et al. The risk of spina bifida aperta after first trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology* 1992; 42 [Suppl]:119-25.
83. Omtzigt JG, Nau H, Los FJ, Pijpers L, Lindhout D. The disposition of valproate and its metabolites in the late first trimester and early second trimester of pregnancy in maternal serum, urine, and amniotic fluid: effect of dose comedication and the presence of spina bifida. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43:381-8.
84. Soreyya C, Soner D, Savas C. Valproic acid sodium-induced spina bifida occulta in the rat. *Neurosurg Rev* 2001; 24:31-34.
85. Ardinger HH, Atkin JF, Blackston RD, Elsas LJ, Clarren SK, Livingstone S, Flannery DB, Pellock JM, Harrod MJ, Lammer EJ, et al. Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. *Am J Med Genet* 1988 Jan; 29(1):171-85.
86. DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJ. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet* 1984 Nov; 19(3):473-81.
87. Yerby MS, Leavitt A, Erickson DM, Mc Cormick KB, Loewenson RB, Sells CJ, Benedetti TJ. Antiepileptics and the development of congenital anomalies. *Neurology* 1992; 42(5):132-40.
88. Brodie MJ, Dichter MA. Established antiepileptic drugs. *Seizure* 1997; 6:159-174.
89. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondary generalised tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313:145-151.
90. Twyman RE, Rogers CJ, Macdonald RL. Differential regulation of g-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Ann Neurol* 1989; 25:213-220. 92. Currents in rat central neurons in culture. *Epilepsia* 38, p. 522-525.
91. Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharm Ther* 2001; 90:21-34.
92. Rogawski MA, Porter RJ. Antiepileptic drugs: pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharmacol Rev* 1990; 42:223-286.
93. Davies JA. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Seizure* 1995; 4:267-272.
94. Carl GF, Eto I, Krumdieck CL. Chronic treatment of rats with primidone causes depletion of pteroylpentaglutamates in liver. *J Nutr* 1987; 117:970-975.
95. Carl GF, Smith DB. The effect of chronic phenytoin treatment on tissue folic acid concentrations and of the activities of the methylsynthetic enzymes in the rat. *J Nutr* 1983; 113:2368-2374.

96. Carl GF, Smith DB. Effect of chronic Phenobarbital treatment on follates and one carbon enzymes in the rat. *Biochem Pharmacol* 1984; 33:3457-63.
97. Penarrocha DM, Antolin RMA, Alfaro GA, et al. Hematologic alterations and reduction on serum follate in antiepileptics treated with anticonvulsants. *Neurologia* 1989; 4:119-123.
98. Dansky LV, Rosenblat DS, Andermann E. Mechanisms of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy. *Neurology* 1992; 42(5):32-42.
99. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchel AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343:1608-14.
100. Nau H, Tzimas G, Mondry M, Plum C, Spohr HL. Antiepileptic drugs alter endogenous retinoid concentration: a possible mechanism of teratogenesis of anticonvulsant therapy. *Life Sciences* 1995; 57:53-60.
101. Dessens AB, Cohen-Kettenis PT, Mellenbergh GJ, Koppe JG, Poll NE, Boer K. Association of prenatal phenobarbital and phenytoin exposure with genital anomalies and menstrual disorders. *Teratology* 2001; 64(4):181-8.
102. Rudd NL, Freedom RL. A possible primidone embryopathy. *J Pediatr* 1979; 94:835-37.
103. Kaneko S, Otani K, Kondo T, Fukushima Y, Nakamura Y, Ogawa Y, et al. Malformation in infants of mothers receiving antiepileptic drugs. *Neurology* 1992; 42(5):68-74.
104. Marts F, Failinger C, Blake DA. Phenyntoin teratogenesis: correlation between embryopathic effect and covalent binding of putative arene oxides metabolites in gestational tissue. *J Pharm Exp Ther* 1977; 203:231-9.
105. Strickler SM, Dansky LV, Miller MA, et al. Genetic predisposition to phenyntoin induced birth defects. *Lancet* 1985; 2:746-49.
106. Finnel RH, Buehler BA, Kerr BM, Ager MS, Levy RH. Clinical and experimental studies linking oxidative metabolism to phenyntoin induced teratogenesis. *Neurology* 1992; 42(5):25-31.
107. Gaily E. Distal phalangeal hypoplasia in children with prenatal phenyntoin exposure. *Am J Med Genet* 1990; 35:374-378.
108. Gaily E, Granstrom ML. Minor anomalies on children of mothers with epilepsy. *Neurology* 1992; 42(5):128-131.
109. Loughman PL, Gold H, Vance JC. Phenyntoin and teratogenicity in man. *Lancet* 1975; 1:70-72.
110. Lindhout D. Pharmacogenetics and drug interactions: role in antiepileptic-drug-induced-teratogenesis. *Neurology* 1992; 42(5):43-47.

Ε. Ζιώγος¹, Γ. Κουμαντάκης¹, Μ. Καραμούτη¹, Κ. Λασηθιωτάκης², Ι. Ματαλλιωτάκης¹

¹Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Πανεπιστήμιο Κρήτης

²Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης