

Leczenie epilepsji u kobiet ciężarnych. Część II. Charakterystyka leków przeciwpadaczkowych

Epilepsy treatment in pregnancy. Part II. The characteristics of antiepileptic drugs

Anna Juszcak¹, Magdalena Cerbin-Koczorowska²

¹ Studenckie Koło Naukowe Opieki Farmaceutycznej przy Pracowni Farmacji Praktycznej, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Pracownia Farmacji Praktycznej, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Powszechnie wiadomo, że leki stosowane w terapii epilepsji nie są pozbawione wpływu na płód. Odpowiednie zaplanowanie ciąży, wcześniejsza konsultacja z lekarzami ginekologiem i neurologiem oraz nierzadko modyfikacja dotychczasowego leczenia pozwalają znacznie zmniejszyć ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u dziecka. Prawidłowe zaprojektowanie farmakoterapii wymaga zarówno doboru skutecznej substancji leczniczej, jak również szczegółowej analizy jej specyfiki pod kątem oddziaływania na rozwijający się organizm oraz zmian farmakokinetyki leku w okresie ciąży. Efekty stosowania klasycznych leków przeciwpadaczkowych, w porównaniu z lekami nowej generacji, zostały dokładniej poznane, ze względu na mnogość badań przeprowadzonych wśród populacji kobiet ciężarnych. Obszerna wiedza, którą posiadamy wskazuje jednak na ich wysoką teratogenność. Szansą na uniknięcie malformacji u płodu może być również ograniczenie liczby stosowanych leków oraz redukcja dawki. Rozwiązania te, nie zawsze jednak pozwalają kontrolować objawy choroby. (*Farm Współ 2014; 7: 77-85*)

Słowa kluczowe: efektywność terapii, bezpieczeństwo terapii, leki przeciwpadaczkowe, ciąża

Summary

It is well known that antiepileptic drugs (AED) can affect prenatal development. Appropriate pregnancy planning, prior consultation with gynecologist and neurologist and modification of previous treatment can significantly reduce the risk of birth defects. Proper pharmacotherapy design requires the selection of an effective drug substance and detailed analysis of its impact on the developing organism and changes in the pharmacokinetics of the drug during pregnancy. Classical AEDs compared with the new generation drugs, had been well examined and their effect on the population of pregnant women had been described. Results, however, shows their high teratogenicity. Limiting the number of drugs and reducing the dose are also thought to decrease the risk of fetus malformations. However, these solutions may lead to poor seizure control. (*Farm Współ 2014; 7: 77-85*)

Keywords: therapy effectiveness, therapy safety, antiepileptic drugs, pregnancy

Wstęp

Epilepsja należy do najczęstszych problemów neurologicznych, z jakimi zmagają się ginekolodzy i położnicy [1]. Szacuje się, że padaczka występuje

u 3-4 pacjentek na 1000 ciąż [2,3], chociaż niektórzy autorzy podają, że dotyczy nawet 1% populacji kobiet ciężarnych [2,4]. Epilepsja jest chorobą przewlekłą, wymagającą często długotrwałej terapii. Mimo, że

w większości przypadków udaje się ją z powodzeniem kontrolować stosując leki przeciwpadaczkowe (LPP) [5], farmakoterapia prowadzona u kobiet ciężarnych oraz planujących zajście w ciążę stanowi dla wielu lekarzy i farmakologów nie lada wyzwanie [6]. Wymaga bowiem analizy korzyści wynikających z zapewnienia wysokiej skuteczności leczenia i w konsekwencji kontroli napadów u pacjentki, jak również ryzyka szkodliwego działania na płód wynikającego ze specyfiki przyjmowanych leków przeciwkonwulsyjnych [1,7]. U przeważającej liczby pacjentek stosujących LPP, konieczne jest kontynuowanie terapii w okresie ciąży [1], gdyż powikłania mogące wystąpić z powodu niekontrolowanych drgawek, niejednokrotnie przewyższają ryzyko farmakoterapii z użyciem LPP [6,8]. Napady, w szczególności te o charakterze toniczno-klonicznym, mogą prowadzić do poważnych uszkodzeń płodu m.in. niedotlenienia, bradykardii, krwotoków wewnątrzczaszkowych, co może skutkować poronieniem lub przedwczesnym porodem, a także opóźnieniem rozwoju poznawczego dziecka [3,9-11]. Z drugiej strony zaś, terapia LPP może skutkować m.in. opóźnieniem rozwoju płodowego, większymi i mniejszymi wadami wrodzonymi (dysmorfie), zaburzeniami funkcji poznawczych i rozwoju intelektualnego [6]. Występujące nieprawidłowości u niemowląt i dzieci, zaczęto klasyfikować jako tzw. *fetal anticonvulsant syndrome*. Jest to zespół zaburzeń fizycznych i psychospołecznych, który występuje na skutek narażenia w trakcie życia płodowego na działanie LPP, w szczególności na leki klasyczne: barbiturany, fenytoinę, karbamazepinę i kwas walproinowy [12,13]. Badanie przeprowadzone przez Moore'a i wsp. [14] na grupie 57 dzieci, u których stwierdzono *fetal anticonvulsant syndrome* dowiodło szerokiej skali nieprawidłowości, jakie występują u potomstwa, których matki w czasie ciąży przyjmowały LPP. Oprócz często wymienianych uszkodzeń jak wrodzone wady cewy nerwowej, wady serca, dysmorfizm twarzoczaszki, u znacznie liczby dzieci zaobserwowano wiotkość stawów (70%), zapalenie ucha środkowego (33%), krótkowzroczność (34%). U ponad 80% dzieci stwierdzono zaburzenia behawioralne oraz cechy autystyczne, a także problemy w uczeniu się i obniżenie inteligencji werbalnej. Warto również zaznaczyć, że mimo iż objawy dysfunkcji wywołanych większością LPP wykazują podobieństwo, nierzadko istnieje możliwość wyróżnienia cech charakterystycznych, stąd coraz częściej definiuje się oddzielnie poszczególne syndromy np. płodowy zespół

hydantoinowy (podczas narażenia na pochodne hydantoiny – fenytoinę) czy syndrom walproinowy [3,14-16].

Zmiany w farmakokinetyce leków

W okresie ciąży w organizmie kobiety zachodzi wiele zmian mogących wpływać na procesy LADME, a tym samym na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. Pomimo iż większość LPP charakteryzuje się wysoką biodostępnością, częste wymioty, zaburzenia pH soku żołądkowego oraz zmiany motoryki przewodu pokarmowego mogą znacznie zaburzać absorpcję substancji aktywnej, powodując zmniejszenie ilości leku osiągającej krążenie ogólne [5,17,18]. Zwiększenie ilości wody w organizmie, a w konsekwencji objętości krwi krążącej, skutkuje zwiększeniem objętości dystrybucji (Vd) wielu leków przy jednoczesnym zmniejszeniu stężenia leku we krwi [17,19]. W czasie ciąży obserwuje się także indukcję izoenzymów cytochromu P450, powodującą nasilenie metabolizmu wielu LPP [10]. Zwiększenie aktywności CYP jest jednym z najważniejszych mechanizmów prowadzących do zmian stężenia leków, w szczególności tych, które eliminowane są pod postacią glukuronidów (tj. lamotrygina, okskarbazepina, kwas walproinowy) [17]. Zwiększa się także o 50-80% przepływ krwi przez nerki, rośnie współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*; GFR) oraz klirens leków, zmniejszając stężenie leków eliminowanych głównie drogą nerkową (gabapentyna, lewetiracetam, wigabatryna) [17,19]. W trakcie ciąży zmniejsza się też stężenie albumin i kwaśniej α 1-glikoproteiny, wiążących leki i warunkujących ich transport [17,18]. Skutkuje to zmniejszeniem stężenia całkowitego leku oraz zaburzeniem równowagi pomiędzy ilością leku związanego a frakcją niezwiązaną. Zmniejszenie ilości farmakologicznie aktywnej frakcji wolnej, nie zawsze jest proporcjonalne do spadku stężenia całkowitego leku. Brak liniowości obserwujemy m.in. dla fenytoiny (zmniejszenie stężenia całkowitego waha się w granicach 55-61%, natomiast dla formy wolnej 16-31%) i kwasu walproinowego (stężenie całkowite może się zmniejszyć o 50%, natomiast ilość frakcji niezwiązanej o 0-29%) [8,17]. Warto jednocześnie zaznaczyć, że tylko wolna forma leku jest zdolna do przenikania przez łożysko i oddziaływania na płód [16]. Dlatego też w przypadku wymienionych powyżej leków, zaleca się pomiar stężenia leku niezwiązanego z białkami i traktowania tej wartości jako referencyjnej [5]. Ze względu na trudność w oszacowaniu istotności klinicznej odchyień LADME wynikających ze zmian

zachodzących w organizmie kobiety ciężarnej oraz toksycznego wpływu przyjmowanej przez pacjentkę dawki na płód, zaleca się monitorowanie poziomu leków już od I trymestru ciąży [8].

Teratogenność leków przeciwpadaczkowych

Ze względu na rangę problemu, coraz liczniejsze ośrodki badawcze zajmują się oceną szkodliwości LPP w ciąży, podejmując m.in. próby oszacowania częstości występowania wad wrodzonych (ang. *major congenital malformation*; MCM) w zależności od rodzaju zastosowanej terapii, a także jej wpływu na rozwój intelektualny dzieci. W wielu krajach prowadzone są rejestry kobiet ciężarnych chorujących na padaczkę w ramach międzynarodowego programu EURAP – Europejski Rejestr Leków Przeciwpadaczkowych i Ciąży (ang. *European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*), którego celem jest porównanie bezpieczeństwa różnych terapii z uwzględnieniem ryzyka wystąpienia uszkodzeń u płodu. Obecnie w tym programie uczestniczą 42 państwa, w tym Polska [20].

Dostępna literatura fachowa dostarcza wielu danych na temat MCM. Najczęściej występujące powikłania po ekspozycji na wybrane LPP zostały zebrane w Tabeli I. Badania prowadzone w tym zakresie różnią się pomiędzy sobą m.in. liczebnością grup badanych i metodyką, a często również wartościami uzyskiwanych wyników. Wiele prac badawczych w swoich analizach nie uwzględnia innych czynników mogących wpływać na częstość występowania nieprawidłowości, takich jak obecność wad wrodzonych w rodzinie, stosowania w trakcie ciąży używek bądź warunków socjoekonomicznych [13,21]. Wyniki uzyskiwane w różnych ośrodkach są trudne do porównania ze względu na brak jednolitych kryteriów klasyfikacji wad wrodzonych. Ponadto, znaczna część uszkodzeń nie ujawnia się w okresie płodowym czy bezpośrednio po urodzeniu, lecz jest diagnozowana na późniejszych etapach rozwoju dziecka [8]. W literaturze MCM definiowane są zazwyczaj jako strukturalne nieprawidłowości mające znaczenie medyczne, chirurgiczne, funkcjonalne lub kosmetyczne, powstające podczas organogenezy i wykryte bezpośrednio po urodzeniu lub w pierwszych 6 tygodniach życia [13,21]. Ryzyko wystąpienia tych wad jest szacowane na 4-8% i jest średnio 2- do 3-krotnie większe u kobiet leczących się LPP w zestawieniu z populacją ogólną [22,23]. Metaanaliza opracowana przez Tomson'a i Battino

Tabela I. Najczęściej występujące powikłania po ekspozycji na wybrane LPP

Table I. The most common malformations after exposure to selected LPP

Lek przeciwpadaczkowy	Powikłania po ekspozycji na LPP
Kwas walproinowy [15,21,33,40]	Wady cewy nerwowej, rozszczep kręgosłupa Wady serca: ubytek przegrody międzykomorowej Zniekształcenia twarzoczaszki, rozszczep podniebienia Spodziectwo Uszkodzenia kończyn Polidaktylia Kraniosynostoza Porencefalia Zwężenie aorty Hiperteloryzm
Karbamazepina [10,12,34,37,40]	Uszkodzenie cewy nerwowej, rozszczep kręgosłupa Wady serca Zniekształcenia twarzoczaszki, rozszczep podniebienia
Fenytoina [14,16,23]	Uszkodzenia w obrębie układu moczowo-płciowego Hipoplazja palców Dyzmorfizm twarzy, krótki, szeroki nos Hirsutyzm Hiperteloryzm Zaburzenia wzrostu
Fenobarbital [23,39,40]	Hiperteloryzm Rozszczep wargi i podniebienia Wady serca i uszkodzenia w układzie krążenia
Lamotrygina [16,21,50]	Zniekształcenia w obrębie twarzoczaszki, rozszczep warg i podniebienia Spodziectwo Defekty w układzie pokarmowym
Topiramata [16,21,50]	Zniekształcenia w obrębie twarzoczaszki, rozszczep warg i podniebienia Spodziectwo

[16] w oparciu o 26 opublikowanych prac, wykazała pojawienie się MCM u potomstwa kobiet leczących epilepsję lekami przeciwkonwulsyjnymi na poziomie 6,1%. Wartość ta malała do 2,8%, gdy kobiety chorujące nie stosowały leczenia LPP oraz do 2,2% w grupie kontrolnej. Dzieci kobiet leczonych LPP ze względu na występowanie innych wskazań niż padaczka (np. choroba dwubiegunowa, migrena, ból neuropatyczny) były obarczone porównywalnym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych jak w przypadku tych

stosujących LPP w ramach terapii przeciwpadaczkowej [24]. Jak wskazuje Nagańska [2], mechanizm działania teratogennego LPP nie został jednoznacznie wyjaśniony i często jest określany jako wieloczynnikowy. Jedną z postulowanych teorii jest niedobór kwasu foliowego, niezbędnego do prawidłowego rozwoju cewy nerwowej. Niedobór ten może wynikać z antagonistycznego działania niektórych LPP (m.in. karbamazepiny i kwasu walproinowego) wobec kwasu foliowego. Inną prawdopodobną przyczyną może być obecność aktywnych metabolitów kwasu walproinowego oraz powstawanie epoksydów i wolnych rodników. Niektórzy autorzy zwracają również uwagę na genetyczną podatność niemowląt/matek na działanie pro-teratogenne LPP [2,5,24]. Badanie przeprowadzone przez Vajda i wsp. [25] wykazało, że jeżeli u pierwszego dziecka, którego matka stosowała leki przeciwpadaczkowe, pojawiła się wada wrodzona, to w przypadku stosowania tej samej terapii podczas kolejnych ciąży, ryzyko wystąpienia MCM rośnie. Korelacja była szczególnie widoczna przy zastosowaniu kwasu walproinowego. Ryzyko dotknięcia wadą wrodzoną w kolejnych ciążach wynosiło wówczas powyżej 50% [14, 25]. Warto jednak zaznaczyć, że u kolejnych dzieci obserwowano różne rodzaje malformacji [25]. Jak wskazują autorzy, opisane zjawisko może potwierdzać istnienie genetycznych czynników predysponujących wystąpienie działania teratogennego LPP [14,25,26].

Terapia przeciwpadaczkowa wiąże się również ze zwiększoną liczbą poronień oraz urodzeń martwych, a także występowaniem nieprawidłowości chromosomalnych u płodu [13,20,27]. Dokładana liczba spontanicznych aborcji jest trudna do oszacowania, gdyż do poronień często dochodzi na bardzo wczesnym etapie ciąży, co utrudnia ich wykrycie [13]. Dotychczas przeprowadzone badania wskazują również, że niemowlęta poddawane w trakcie życia płodowego ekspozycji na LPP rodzą się mniejsze od innych dzieci – dotyczy to długości ciała, obwodu głowy oraz masy urodzeniowej [28,29], przy czym największe obniżenie masy urodzeniowej zaobserwowano w przypadku przyjmowania przez ciężarną pacjentkę okskarbazepiny i karbamazepiny [28].

Leki przeciwpadaczkowe

Leki I generacji

Mimo że klasyczne leki przeciwpadaczkowe posiadają udowodnione niekorzystne oddziaływanie na płód (Tabela II), jak pokazuje raport EURAP,

wciąż są bardzo często stosowane u kobiet ciężarnych (Tabela III). Leki I generacji pomimo swoich licznych wad (m.in. nieliniowa/skomplikowana kinetyka, wiele działań niepożądanych, indukcja enzymów wątrobowych, liczne interakcje) wykazują jednak znaczną skuteczność w kontroli napadów, a w przypadku niektórych typów padaczki (tj. młodzieńcza padaczka miokloniczna) wydają się być jedynym skutecznym rozwiązaniem [8,12].

Tabela II. Klasyfikacja leków przeciwpadaczkowych w odniesieniu do ryzyka ich stosowania w okresie ciąży [30]

Table II. Antiepileptic drugs pregnancy classification [30]

Lek przeciwpadaczkowy	Klasyfikacja	
	Food and Drug Administration (USA)	Australian Drug Evaluation Committee (Australia)
I generacja		
Karbamazepina	D	D
Kwas Walproinowy	D	D
Fenobarbital	D	D
Etosuksymid	C	D
Fenytoina	D	D
Klonazepam	D	C (monoterapia) D (politerapia)
II generacja		
Lamotrygina	C	B ₃
Lewetiracetam	C	-
Okskarbazepina	C	-
Topiramata	C	-
Gabapentyna	C	B ₁
Wigabatryna	-	D
Zonisamid	C	-
Tiagabina	C	-
Pregabalina	C	-

Tabela III. Liczba ciąży narażonych na poszczególne LPP w monoterapii wg raportu EURAP [20]

Table III. Number of pregnancies exposed to different AEDs during monotherapy according to the EURAP report [20]

Lek przeciwpadaczkowy	Liczba ciąży narażonych na ekspozycję
Lamotrygina	2294
Karbamazepina	2133
Kwas walproinowy	1540
Lewetiracetam	345
Fenobarbital	338
Okskarbazepina	333
Fenytoina	153
Topiramát	150
Klonazepam	64
Prymidon	46
Gabapentyna	43
Klobazam	18
Etosuksymid	15
Vigabatryna	7
Zonisamid	6
Pregabalin	6
Inne	37

Kwas walproinowy

Kwas walproinowy, który przez wiele lat był lekiem pierwszego rzutu m.in. w terapii napadów uogólnionych, okazał się być najbardziej teratogennym lekiem z grupy klasycznych LPP [19,31]. Lek ten charakteryzuje się wysoką skutecznością w zapobieganiu napadom oraz szerokim wachlarzem wskazań. W przypadku idiopatycznej padaczki uogólnionej czy młodzieńczej padaczki mioklonicznej, często jest najbardziej efektywną formą leczenia [12], dlatego pomimo wysokiego ryzyka wystąpienia malformacji u płodu, bywa stosowany u kobiet w wieku rozrodczym. Ryzyko wystąpienia MCM u płodu wynosi 6,2-17,4% [21,32]. Liczne badania wykazały, że ekspozycja na kwas walproinowy w pierwszych tygodniach ciąży, w porównaniu z narażeniem na inne LPP, znacznie częściej powoduje poważne zaburzenia prawidłowego rozwoju dziecka [13,27,33]. Stosowanie walproinianu w I trymestrze ciąży zostało powiązane z występowaniem charakterystycznych wad wrodzonych m.in. rozszczepieniem kręgosłupa i wadami cewy nerwowej, spodziectwem, czyli zlokalizowaniem ujścia cewki moczowej po brzusznej stronie prącia, a także nie-

kształceniem twarzoczaszki i wrodzonymi wadami serca [15,32-34]. Warto zauważyć, że zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy częstością występowania MCM a dawką przyjmowaną przez pacjentkę [31,35]. Obecnie zaleca się unikanie stosowania kwasu walproinowego przez kobiety planujące macierzyństwo oraz stosowanie alternatywnych terapii.

Karbamazepina

Karbamazepina jest najczęściej stosowanym LPP I generacji przyjmowanym przez kobiety ciężarne (Tabela III). W porównaniu z kwasem walproinowym, charakteryzuje się znacznie słabszym działaniem teratogennym – ryzyko MCM waha się w przedziale 2,2-6,3% [21,36]. Dostępne źródła wskazują na zbliżone prawdopodobieństwo wystąpienia wad wrodzonych w populacji dzieci narażonych na ekspozycję w okresie prenatalnym i w populacji ogólnej [5]. Wśród charakterystycznych MCM wywołanych stosowaniem karbamazepiny najczęściej wymienia się uszkodzenie cewy nerwowej oraz rozszczep kręgosłupa [12,34,37,38]. Inne malformacje obejmują wrodzone wady serca, rozszczepienie wargi i spodziectwo, choć nie wszystkie badania potwierdzają sugerowaną zależność pomiędzy stosowaniem karbamazepiny w ciąży a zwiększoną częstością występowania wymienionych MCM [37].

Fenytoina

W latach 70. ubiegłego stulecia, ze stosowaniem fenytoiny przez kobiety ciężarne powiązano występowanie charakterystycznych objawów u noworodków, zwanych płodowym zespołem hydantoinowym [16]. Obejmowały one prenatalne i postnatalne zahamowanie wzrostu u dzieci, zmiany dysmorficzne twarzy, zniekształcenia palców spowodowane nieregularnym kostnieniem oraz opóźnienie rozwoju [16,23]. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że ryzyko wystąpienia wad wrodzonych w następstwie terapii fenytoiną sięga od 2,9% do 7,0% [13,36].

Fenobarbital

Obecnie w krajach europejskich i USA barbiturany nie są stosowane jako leki I rzutu w leczeniu epilepsji. Coraz częściej pochodne kwasu barbiturowego są zastępowane lekami nowszymi. Jednakże, ze względu na niski koszt i skuteczność, w niektórych rejonach świata stanowią wciąż znaczący odsetek środków wykorzystywanych w terapii przeciwpadaczkowej [16,27,39]. Opublikowane wyniki analiz wskazują

na nawet dwukrotny wzrost ryzyka wystąpienia wad wrodzonych u płodu w porównaniu z innymi LPP (z wyjątkiem kwasu walproinowego) [39]. Wśród najczęściej występujących uszkodzeń u dzieci wymienia się wrodzone wady serca oraz rozszczep w obrębie twarzoczaszki [39,40].

Leki II generacji

Aktualny stan wiedzy pozwala wskazać na wiele zalet, którymi charakteryzują się nowe leki przeciwpadaczkowe: są one lepiej tolerowane przez pacjentów, mają bardziej przewidywalną farmakokinetykę oraz w mniejszym stopniu wpływają na metabolizm innych leków [41]. Ponadto większość z nich nie wykazuje interakcji ze składnikami preparatów antykoncepcyjnych, dlatego są preferowane w terapii u kobiet w wieku rozrodczym [19]. Jak wskazują Landmark i wsp. [42] w Norwegii leki II generacji (lamotrygina, gabapentyna, topiramate) cieszą się większą popularnością wśród kobiet, podczas gdy mężczyznom częściej przepisywane są leki konwencjonalne. Warto jednak zauważyć, że o ile leki I generacji zostały poddane wielokierunkowym analizom, o tyle na temat nowszych preparatów posiadamy często skąpą ilość danych, stąd potrzebne są dalsze badania nad ich wpływem na organizm kobiety ciężarnej i występowaniem wad wrodzonych u płodu.

Lamotrygina

Lamotrygina wydaje się być najlepiej przebadanym lekiem przeciwpadaczkowym II generacji [19]. Charakteryzuje się mniejszym działaniem teratogennym na płód w porównaniu z lekami konwencjonalnymi, dlatego często jest polecana kobietom w wieku rozrodczym jako alternatywa dla kwasu walproinowego [19,21,31]. Wadą tego leku może być nasilona eliminacja w czasie ciąży (nawet trzykrotny wzrost klirensu w porównaniu z okresem przed koncepcją), co może wymagać zwiększenia dawki leku w celu utrzymania kontroli napadów [12,16]. Ryzyko wystąpienia MCM w trakcie monoterapii lamotryginą szacowane jest na 1,8-5,2% [36,43]. Wyniki badania przeprowadzonego przez Holmes i wsp. [44] wskazują, że u dzieci narażonych na ekspozycję na lamotryginę w pierwszym trymestrze ciąży zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia rozszczepienia wargi i podniebienia.

Topiramate

W 2011 roku topiramate został zaliczony przez FDA do kategorii D [16], ze względu na udowodnione ryzyko wystąpienia rozszczepienia wargi i podniebienia u dzieci, które w okresie płodowym były poddane ekspozycji na ten lek. Ogólne ryzyko wystąpienia MCM jest porównywalne do innych leków i wynosi 3,2-7,1% [21,36]. Warto jednak zaznaczyć, że ryzyko pojawienia się rozszczepu wargi w tej grupie dzieci, było nawet dziesięciokrotnie wyższe niż w populacji ogólnej [13]. Noworodki, których matki w okresie ciąży stosowały topiramate cechowała również mniejsza masa urodzeniowa w porównaniu z grupą kontrolną [16,45].

Inne leki II generacji

Okskarbazepina wydaje się być lekiem o stosunkowo niewielkiej toksyczności. Badania przeprowadzone w Argentynie [46] wykazały pojawienie się wady wrodzonej tylko u 1 noworodka, spośród 55 narażonych na ekspozycję na lek w trakcie życia płodowego (0,02%). Inne analizy szacują ryzyko wystąpienia MCM przy zastosowaniu okskarbazepiny w monoterapii na 2,4-3,3% [8,19]. Niewielkie ryzyko MCM (0-1,6%) oszacowano również dla lewetiracetamu [19,21,36]. Lek ten cieszy się coraz częstszym zastosowaniem u kobiet w wieku rozrodczym, gdyż oprócz niskiego ryzyka malformacji u płodu, jest dobrze tolerowany i skuteczny w zapobieganiu napadom [16]. Należy jednak raz jeszcze podkreślić, że wiele leków przeciwpadaczkowych II generacji nie zostało wystarczająco dokładnie przebadanych, aby ocenić ich rzeczywisty wpływ na rozwijający się płód.

Monoterapia a politerapia oraz efekt zależny od dawki

Ograniczenie występowania napadów w przypadku niektórych typów epilepsji niejednokrotnie wymaga przyjmowania więcej niż jednego leku. Stosowanie politerapii przez kobiety ciężarne wiąże się jednak ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych u niemowląt w porównaniu z monoterapią [21]. Na to ryzyko wpływ ma przede wszystkim kombinacja zastosowanych leków, w mniejszym stopniu liczba przyjmowanych preparatów.

Do najczęściej stosowanych politerapii zaliczamy jednoczesne przyjmowanie [20]:

- lamotryginy i kwasu walproinowego
- lamotryginy i lewetiracetamu
- karbamazepiny i lamotryginy

- karbamazepiny i lewetiracetamu
- karbamazepiny i fenobarbitalu
- karbamazepiny i kwasu walproinowego

Liczne analizy dowodzą, że prawdopodobieństwo wystąpienia MCM znacznie zwiększa się, jeżeli pacjentka przyjmuje kwas walproinowy w połączeniu z innymi lekami [21,23]. Holmes i wsp. [47] wskazują, że jednoczesne przyjmowanie lamotryginy i kwasu walproinowego powoduje wzrost ryzyka MCM do 9,1%, podczas gdy lamotrygina stosowana w połączeniu z innym LPP wykazuje prawdopodobieństwo wystąpienia malformacji na poziomie 2,9%. Podobną zależność obserwujemy w przypadku karbamazepiny - stosowana łącznie z walproinianem sodu skutkuje ryzykiem występowania wad wrodzonych na poziomie sięgającym nawet 15,4%, podczas gdy w przypadku terapii łączonej z innymi LPP (np. lamotryginą), nie obserwuje się znaczącego wzrostu ryzyka w porównaniu z monoterapią.

Szkodliwe działanie LPP jest również silnie uzależnione od przyjmowanej dawki. W badaniu przeprowadzonym przez Tomson'a i wsp. [31] oszacowano częstość występowania wad wrodzonych u dzieci po 12 miesiącach od urodzenia, poddanych w trakcie życia płodowego ekspozycji na różne dawki LPP. Wysoka korelacja pomiędzy zastosowaną dawką a ryzykiem wystąpienia malformacji została zaprezentowana w Tabeli IV. Istotny wzrost częstotliwości MCM

obserwowano w przypadku stosowania dużych dawek kwasu walproinowego, fenobarbitalu i karbamazepiny. Ryzyko wad wrodzonych w przypadku lamotryginy wzrastało ponad trzykrotnie przy dawce > 300 mg/dobę w porównaniu z najmniejszą zastosowaną dawką (< 100 mg), jednakże w odniesieniu do innych LPP, wciąż była to jedna z najniższych wartości. Mając na uwadze powyższe, kobietom planującym ciążę zaleca się stosowanie najmniejszych dawek efektywnych oraz monoterapii.

Podsumowanie

Leki stosowane w terapii epilepsji zaliczane są do jednych z najbardziej teratogennych leków przepisywanych kobietom w wieku rozrodczym [48]. Odpowiednio dobrany sposób leczenia pozwala jednak znacznie zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań u dziecka. Niestety nie ma możliwości wyznaczenia jednoznacznego schematu postępowania dotyczącego opieki nad kobietą ciężarną i jej farmakoterapii. Każda pacjentka wymaga indywidualnej oceny, zdiagnozowania choroby, określenia typu napadów i dobrania terapii z uwzględnieniem możliwego działania teratogennego. Najkorzystniejszą ze względu na bezpieczeństwo dziecka formą terapii jest stosowanie jednego leku, w możliwie najmniejszej dawce pozwalającej kontrolować objawy choroby [10]. Zlecane jest też unikanie przyjmowania kwasu walproinowego, szczególnie w wysokich dawkach [13]. Wciąż jednak trwają

Tabela IV. Częstość występowania MCM u dzieci w pierwszych 12 miesiącach życia po ekspozycji na różne dawki wybranych LPP [27,31]

Table IV. MCM incidence in first 12 months of life among children exposed to different doses of LPP during their prenatal life [27,31]

Monoterapia	Dawka dobową	% MCM
Karbamazepina	< 400 mg	3,4%
	400-1000 mg	5,3%
	> 1000 mg	8,7%
Kwas walproinowy	< 700 mg	5,6%
	700-1500 mg	10,4%
	> 1500 mg	24,2%
Lamotrygina	< 100 mg	1,3%
	100-300 mg	2,0%
	> 300 mg	4,5%
Fenobarbital	< 150 mg	5,4%
	> 150 mg	13,7%

poszukiwania „leku idealnego”, który w monoterapii zapewniłby kontrolę napadów, posiadając jednocześnie korzystne parametry farmakokinetyczne (tj. niewielki stopień wiązania się z białkami, brak wpływu na enzymy wątrobowe i stężenie kwasu foliowego) [2,49]. Mimo szerokiego wachlarza preparatów dostępnych na polskim rynku, wybór najodpowiedniejszej formy terapii nie jest zadaniem łatwym, gdyż wymaga rozważenia zarówno korzyści dla matki, jak i potencjalnego ryzyka dla płodu. Wpływ leków klasycznych na organizm kobiety ciężarnej jest wprawdzie możliwy do przewidzenia, lecz wiąże się z ryzykiem wystąpienia MCM u dziecka. Nowe leki przeciwpadaczkowe, mimo iż zakwalifikowane jako bezpieczniejsze, zostały poddane mniejszej liczbie analiz, a tym samym ich stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia nieoczekiwanych i nieopisanych wcześniej działań niepożądanych.

W celu optymalizacji farmakoterapii przeciwpadaczkowej populacji kobiet ciężarnych konieczne jest prowadzenie zarówno szerokich, wielośrodkowych badań, jak i indywidualnych obserwacji.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Magdalena Cerbin-Koczorowska
Pracownia Farmacji Praktycznej, Katedra i Zakład
Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Bukowska 70 p. 311; 60-812 Poznań
☎ (+48 61) 854 72 06
✉ mcerbin@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

- Walker SP, Permezel M, Berkovic S. The management of epilepsy in pregnancy. *BJOG* 2009;116:758-67.
- Nagańska E. Wpływ konwencjonalnych leków przeciwpadaczkowych na rozwój płodu. *Neurologia po Dyplomie* 2007;1:19-21.
- O'Brien MD, Gilmour-White SK. Management of epilepsy in women. *Postgrad Med J* 2005;81:278-85.
- Siemianowski C. Czynniki ryzyka związane z ciążą u kobiet z padaczką. *Neurologia po Dyplomie* 2007;1:16-8.
- Tettenborn B. Management of Epilepsy in Women of Childbearing Age. *CNS Drugs* 2006;20:373-87.
- Tomson T, Perucca E, Battino D. Navigating toward fetal and maternal health: The challenge of treating epilepsy in pregnancy. *Epilepsia* 2004;45:1171-5.
- The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66:354-60.
- Tomson T, Battino D. Management of Epilepsy during Pregnancy. *Drugs* 2007;67:2727-46.
- Meador KJ, Pennell PB, Harden CL i wsp. Pregnancy registries in epilepsy: a consensus statement on health outcomes. *Neurology* 2008;71:1109-17.
- Pennell PB. Antiepileptic drugs during pregnancy: what is known and which AEDs seem to be safest? *Epilepsia* 2008;49 Suppl 9:43-55.
- Adab N, Kini U, Vinten J i wsp. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1575-83.
- Lander CM. Antiepileptic drugs in pregnancy and lactation. *Aust Prescr* 2008;31:70-2.
- Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012;11:80313.
- Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A i wsp. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet* 2000;37:489-97.
- Clayton-Smith J, Donnai D. Fetal valproate syndrome. *J Med Genet* 1995;32:724-7.
- Włodarczyk B, Palacios AM, George TM, Finnell RH. Antiepileptic Drugs and Pregnancy Outcomes. *Am J Med Genet Part A* 2012;158A:2071-90.
- Tomson T, Johannessen Landmark C, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 2012;1:10.
- Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003;61Suppl 2:S35-42.
- Reimers A, Brodtkorb E. Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians. *Expert Rev Neurother* 2012;12:707-17.
- EURAP, An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry: Interim Report Nov 2012 http://www.eurapinternational.org/pdf/private/reports/Rep_Nov_2012.pdf.
- Morrow J, Russell A, Guthrie E i wsp. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy

- and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:193-8.
22. Fried S, Kozer E, Nulman I i wsp. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy. A Meta-Analysis. *Drug Safety* 2004;27:197-202.
 23. Eroğlu E, Gökçil Z, Bek S i wsp. Pregnancy and teratogenicity of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Belg* 2008;108:53-7.
 24. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA i wsp. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;344:1132-8.
 25. Vajda FJE, O'Brien TJ, Lander CM i wsp. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. *Epilepsia* 2013;54:181-6.
 26. Dean J, Robertson Z, Reid V i wsp. Fetal anticonvulsant syndromes and polymorphisms in MTHFR, MTR, and MTRR. *Am J Med Genet A* 2007;143A: 2303-11.
 27. Perucca E Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2005;4:781-6.
 28. Hvas CL, Henriksen TB, Ostergaard JR, Dam M. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birthweight. *BJOG* 2000;107:896-902.
 29. Battino D, Kaneko S, Andermann E i wsp. Intrauterine growth in the offspring of epileptic women: a prospective multicenter study. *Epilepsy Res* 1999;36:53-60.
 30. Friese K, Mörike K, Neumann G, Windorfer A. Leki w ciąży i laktacji. Red. Fuchs T. Wrocław: Wyd. MedPharm Polska; 2010. s. 144-151.
 31. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E i wsp. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10:609-17.
 32. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH i wsp. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology* 2006;67:407-12.
 33. Jentink J, Loane MA, Dolk H i wsp. Valproic Acid Monotherapy in Pregnancy and Major Congenital Malformations. *N Engl J Med* 2010;362:2185-93.
 34. Werler MM, Ahrens KA, Bosco JLF i wsp. Use of Antiepileptic Medications in Pregnancy in Relation to Risks of Birth Defects. *Ann Epidemiol* 2011;21:842-50.
 35. Bromfield EB, Dworetzky BA, Wyszynski DF i wsp. Valproate teratogenicity and epilepsy syndrome. *Epilepsia* 2008;49:2122-4.
 36. Vajda FJ, Graham J, Roten A i wsp. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs--the Australian experience. *J Clin Neurosci* 2012;19:57-9.
 37. Jentink J, Dolk H, Loane MA i wsp. EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ* 2010;341:c6581.
 38. Yerby MS. The Use of Anticonvulsants During Pregnancy. *Semin Perinatol* 2001;25:153-8.
 39. Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. *Arch Neurol* 2004;61:673-8.
 40. Arpino C, Brescianini S, Robert E i wsp. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). *Epilepsia* 2000;41:1436-43.
 41. Grabowska-Grzyb A. Wpływ nowych leków przeciwpadaczkowych na płód matki chorej na padaczkę. *Neurologia po Dyplomie* 2007;1:22-3.
 42. Landmark CJ, Fossmark H, Larsson PG i wsp. Prescription patterns of antiepileptic drugs in patients with epilepsy in a nation-wide population. *Epilepsy Res* 2011;95:51-9.
 43. Tennis P, Eldridge RR. International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia* 2002;43:1161-7.
 44. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR i wsp. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2008;70:2152-8.
 45. Ornoy A, Zvi N, Arnon J i wsp. The outcome of pregnancy following topiramate treatment: a study on 52 pregnancies. *Reprod Toxicol* 2008;25:388-9.
 46. Meischenguiser R, D'Giano CH, Ferraro SM. Oxcarbazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina. *Epilepsy & Behavior* 2004;5:163-7.
 47. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A i wsp. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch Neurol* 2011;68:1275-81.
 48. Schwarz EB, Maselli J, Norton M, Gonzales R. Prescription of teratogenic medications in United States ambulatory practices. *Am J Med* 2005;118:1240-9.
 49. Jędrzejczak J. Postępowanie terapeutyczne u kobiet chorych na padaczkę. *Neurologia po Dyplomie* 2007;1:24-8.
 50. Holmes LB, Hernandez-Diaz S. Newer Anticonvulsants: Lamotrigine, Topiramate and Gabapentin. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94:599-606.