

Maria Jolanta Stanosz-Sankowska¹, Stanisław Stanosz^{2,3}

Zmiany stężenia leków przeciwpadaczkowych u kobiet w ciąży – opis przypadków klinicznych

Changes in concentrations of antiepileptic drugs in pregnant women – a case report

¹ Poradnia Neurologiczna, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA, Koszalin, Polska

² Katedra Menopauzy i Andropauzy, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin, Polska

³ Zachodniopomorskie Centrum Osteoporozy „Osteomed”, Szczecin, Polska

Adres do korespondencji: Maria Jolanta Stanosz-Sankowska, Poradnia Neurologiczna, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA, ul. Szpitalna 2, 75-720 Koszalin, tel.: +48 604 508 758, e-mail: mj.stanosz@gmail.com

Streszczenie

Padaczka jest najczęściej występującym schorzeniem neurologicznym u kobiet w ciąży. Napady padaczkowe u ciężarnych mogą być niebezpieczne zarówno dla matki, jak i dla płodu. Większość kobiet z padaczką musi w trakcie ciąży stosować leki przeciwpadaczkowe. Celem leczenia jest uzyskanie optymalnej kontroli napadów przy minimalizacji zagrożenia dla płodu (potencjalne teratogenne działanie leków przeciwpadaczkowych). Fizjologiczne zmiany zachodzące w organizmie ciężarnej mogą wpływać na skuteczność leków. W miarę trwania ciąży stężenie leków przeciwpadaczkowych w surowicy maleje – ze względu na wzrost objętości płynu pozakomórkowego, upośledzenie wchłaniania jelitowego, zwiększony klirens nerkowy i wzmożony metabolizm wątrobowy. Dotyczy to większości leków przeciwpadaczkowych, zarówno starszej, jak i najnowszej generacji. Szczególnie znaczące wahania stężenia leków w surowicy stwierdza się w przypadku nowych leków przeciwpadaczkowych. Poziom stężenia lamotryginy i lewetiracetamu obniża się w III trymestrze ciąży nawet o 50%, a okskarbazepiny – o 30–40%. Dawkowanie leków powinno zależeć przede wszystkim od obrazu klinicznego, pomocne jest również oznaczenie poziomów ich stężeń w surowicy. Zaleca się badanie stężenia leków przeciwpadaczkowych przed zajściem w ciążę, na początku każdego trymestru, w ostatnim miesiącu ciąży oraz w 8. tygodniu po porodzie. W artykule przedstawiono dwa przypadki kliniczne kobiet w ciąży, u których doszło do obniżenia stężeń leków przeciwpadaczkowych nowej generacji. Znajomość poziomów stężeń leków była cenną wskazówką, która pozwoliła na optymalizację leczenia.

Słowa kluczowe: ciąża, leki przeciwpadaczkowe, padaczka

Abstract

Epilepsy is the most common neurological disorder in pregnant women. Epileptic seizures can be dangerous both for the mother and the foetus. Most pregnant women with epilepsy must use antiepileptic drugs. The aim of the treatment is to gain optimal seizure control while minimising the risk to the foetus (a potential teratogenic effect of antiepileptic drugs). The physiological changes in the pregnant woman's body may affect the effectiveness of these agents. As pregnancy progresses, their serum concentrations decrease due to the increase in extracellular fluid volume, impaired intestinal absorption, increased renal clearance and enhanced hepatic metabolism. This is true for most antiepileptics, both old and new. Particularly significant fluctuations of serum concentrations are observed for new antiepileptics. The level of lamotrigine and levetiracetam decreases in the third trimester of pregnancy by even 50%, and the level of oxcarbazepine falls by 30–40%. The dosage of antiepileptic drugs should depend primarily on the clinical picture, and it is helpful to determine their serum levels during pregnancy. It is recommended to test the concentration of antiepileptic drugs before pregnancy, at the beginning of each trimester, during the last month of pregnancy and during the eighth week after delivery. The paper presents two cases of pregnant women who experienced a decrease in the level of new-generation antiepileptic drugs during pregnancy. The knowledge about the levels of these drugs was a valuable guide for optimising treatment.

Keywords: antiepileptic drugs, epilepsy, pregnancy

WSTĘP

Padaczka stanowi duży problem społeczny i medyczny: choruje na nią co najmniej 65 mln ludzi na całym świecie, a w Polsce – 300–400 tys. osób (Jędrzejczak, 2012; Thurman *et al.*, 2011). Jest to najczęściej występujące schorzenie układu nerwowego u kobiet w ciąży. Większość kobiet z padaczką będących w ciąży musi stosować leki przeciwpadaczkowe (LPP). W Zjednoczonym Królestwie Wielkiej Brytanii i Irlandii każdego roku rodzi się około 2500 dzieci matek chorych na padaczkę (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016).

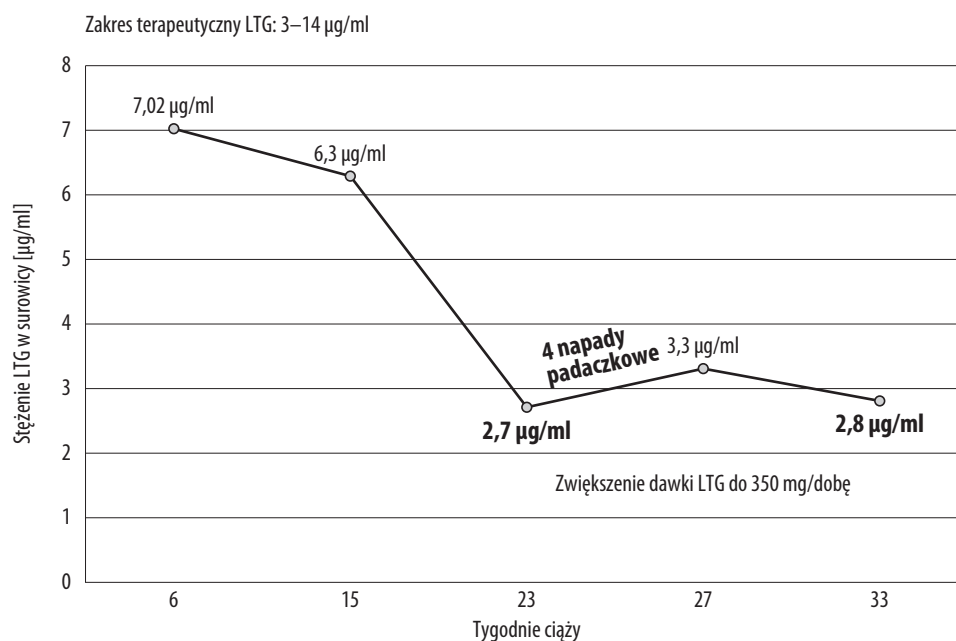
Napady padaczkowe występujące u kobiet ciężarnych mogą być niebezpieczne zarówno dla matki, jak i dla płodu. W czasie napadu toniczno-klonicznego dochodzi do niedotlenienia płodu, a przez to do zaburzeń czynności serca, głównie bradykardii. Powtarzające się okresy niedotlenienia mogą prowadzić do zaburzeń wzrastania wewnątrzmacicznego. Leczenie padaczki u ciężarnych ma na celu uzyskanie optymalnej kontroli napadów przy minimalizacji zagrożenia dla płodu (potencjalne teratogenne działanie LPP). Zadaniem podstawowym jest wybór odpowiedniego leku u kobiet w wieku rozrodczym, dostosowanego do typu padaczki lub zespołu padaczkowego. Zasadą powinno być stosowanie pojedynczego leku (monoterapia) w jak najmniejszej, a zarazem skutecznej dawce, w formie retard lub chrono. Suplementację kwasem foliowym w dawce 0,4–5 mg/dobę należy wprowadzić 3 miesiące przed zajściem w ciążę i kontynuować w trakcie jej trwania.

Fizjologiczne zmiany zachodzące w organizmie kobiety ciężarnej wpływają na skuteczność terapii LPP. Poziom stężenia LPP w surowicy zmniejsza się ze względu na wzrost objętości płynu pozakomórkowego, upośledzenie

wchłaniania jelitowego, zwiększony klirens nerkowy i wzmożony metabolizm wątrobowy. Zmniejszenie stężenia LPP w surowicy prowadzi często do wystąpienia napadów padaczkowych. Należy wówczas zwiększyć dawkę leku. Istnieją duże różnice indywidualne dotyczące wahań stężeń LPP w surowicy kobiet ciężarnych. Zaleca się badanie stężenia LPP przed zajściem w ciążę, na początku każdego trymestru, w ostatnim miesiącu ciąży oraz w 8. tygodniu po porodzie – ostatni z pomiarów może być wskazówką do obniżenia dawki leku (Doyle *et al.*, 2016; Jędrzejczak, 2013). Poniżej przedstawiono dwa przypadki kliniczne kobiet ciężarnych, u których doszło do zmian stężenia LPP w przebiegu ciąży.

PRZYPADEK KLINICZNY NR 1

Pacjentka lat 36, u której – odkąd przebyła wirusowe zapalenie mózgu w 4. roku życia – występowały napady padaczkowe pod postacią napadów częściowych złożonych i wtórnie uogólnionych do toniczno-klonicznych. Leczona była najczęściej dwoma LPP, a w okresie poprzedzającym ciążę – lamotryginą (LTG) w dawce 200 mg/dobę i kwasem walproinowym (VPA) w dawce 1000 mg/dobę; otrzymywała też kwas foliowy, 2,5 mg/dobę. Monoterapia okazała się nieskuteczna. Z uwagi na planowaną ciążę odstawiono VPA (duże prawdopodobieństwo działania teratogenne). Włączono lewetiracetam (LEV), stopniowo zwiększając dawkę do 2500 mg/dobę. Pacjentka zgłosiła się do poradni neurologicznej w 6. tygodniu ciąży. Do ostatniego napadu padaczkowego (z utratą przytomności i drgawkami) doszło około 5 miesięcy przed wizytą. W 6. i 15. tygodniu ciąży stężenia obu leków (LTG i LEV) w surowicy mieściły się w zakresach terapeutycznych (ryc. 1 i 2).



34 Ryc. 1. Obniżenie stężenia LTG w surowicy w czasie ciąży. Przypadek kliniczny nr 1

W 23. tygodniu ciąży wystąpił napad padaczkowy. Badanie stężenia LTG w surowicy wykazało spadek poniżej zakresu terapeutycznego (ryc. 1). Stężenie LEV również się obniżyło, ale w niewielkim stopniu – pozostawało w zakresie terapeutycznym (ryc. 2). Z uwagi na wystąpienie napadu padaczkowego i spadek stężenia LTG poniżej dolnej granicy zakresu terapeutycznego stopniowo zwiększono dawkę leku i w 27. tygodniu ciąży osiągnięto stężenie terapeutyczne (ryc. 1). W okresie od 23. do 27. tygodnia ciąży wystąpiły cztery napady, w tym dwa z utratą przytomności i drgawkami. Stężenie LEV w 6., 15., 23. i 33. tygodniu ciąży pozostawało w zakresie terapeutycznym, dlatego dawka leku nie wymagała zmiany (ryc. 2). Od 27. tygodnia do końca ciąży u pacjentki nie powtórzyły się napady padaczkowe. Stężenie LEV w 33. tygodniu ciąży mieściło się w zakresie terapeutycznym, a poziom LTG był nieco niższy niż w 27. tygodniu i wynosił 2,8 µg/ml – niewiele poniżej dolnej granicy zakresu terapeutycznego (ryc. 1). W 38. tygodniu ciąży chora urodziła zdrowego syna drogą cięcia cesarskiego.

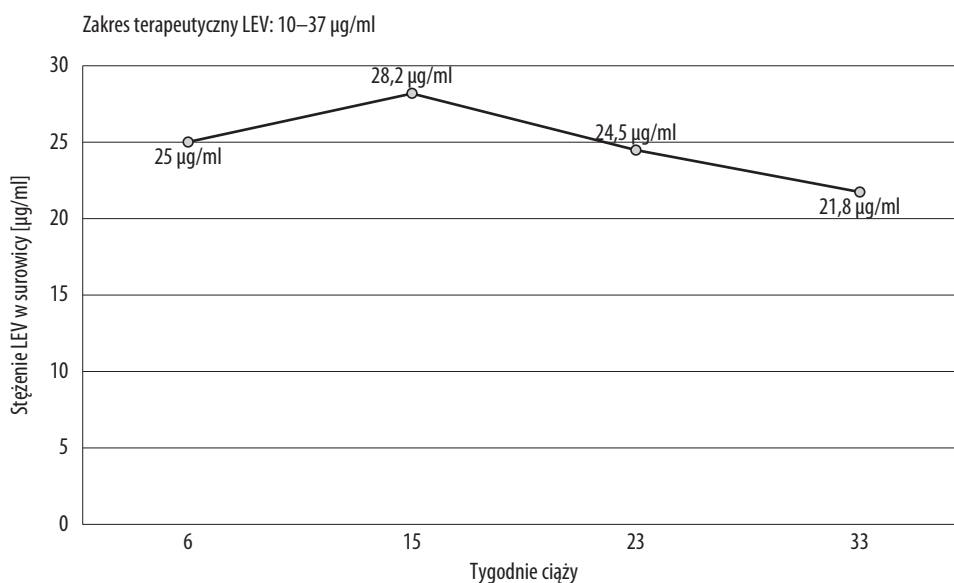
PRZYPADEK KLINICZNY NR 2

Pacjentka lat 29, chorująca na padaczkę od 16. roku życia, została przyjęta do oddziału patologii ciąży w 7. tygodniu ciąży z powodu poronienia zagrażającego. W 2. dobie hospitalizacji wystąpił napad padaczkowy uogólniony toniczno-kloniczny. Wcześniej pacjentka rzadko doświadczała napadów padaczkowych (1–2 napady w ciągu roku, ostatni 6 miesięcy przed hospitalizacją). Napady przebiegały z drgawkami i utratą przytomności, niekiedy z aurą gastryczną; czasami były prowokowane bezsennością lub alkoholem. Pacjentka zażywała okskarbazepinę (OXC) w dawce 1200 mg/dobę i kwas foliowy w dawce 5 mg/dobę. W 9. tygodniu ciąży zgłosiła się do poradni neurologicznej – wykonano wówczas badanie stężenia aktywnego metabolitu okskarbazepiny (monohydroksypochodnej, MHD), które mieściło się w zakresie terapeutycznym (ryc. 3 i 4). Nadal stosowano OXC w niezminionej dawce, kolejne pomiary stężenia leku wykonano w 17. i 27. tygodniu ciąży. W 27. tygodniu stwierdzono wyraźny spadek stężenia MHD (poniżej dolnej granicy zakresu terapeutycznego), dlatego zwiększono dawkę leku do 1500 mg/dobę. Do końca ciąży i w okresie okołoporodowym napady padaczkowe nie występowały. Poród odbył się siłami natury w 41. tygodniu ciąży, pacjentka urodziła zdrowe dziecko.

OMÓWIENIE

Stężenia większości LPP w surowicy zmniejszają się w okresie ciąży, a po porodzie wracają do stanu wyjściowego. Dotyczy to LPP zarówno starszej, jak i najnowszej generacji. Szczególnie znaczące wahania stężenia leków w surowicy stwierdza się w przypadku nowych LPP. Poziom stężenia LTG i LEV obniża się w III trymestrze ciąży nawet o 50%, a OXC – o 30–40%. W przypadku LTG spadek stężenia w surowicy ma wyraźne znaczenie kliniczne: skutkuje wzrostem częstości napadów (Majkowska-Zwolińska, 2013; Włodarczyk *et al.*, 2012).

Przypadek kliniczny nr 1 dotyczył pacjentki leczonej przed ciążą dwoma LPP: VPA i LTG. Ze względu na planowaną ciążę odstawiono VPA, a zastosowano leczenie LEV i LTG. Terapia z użyciem VPA u kobiet w ciąży niesie ze sobą wysokie ryzyko wad wrodzonych u płodu,



Ryc. 2. Stężenie LEV w czasie ciąży. Przypadek kliniczny nr 1

które wynosi według różnych autorów od 10 do 13,65%, a nawet 38,5% przy stosowaniu wysokich dawek leku (>1100 mg/dobę) (Tomson *et al.*, 2015; Vajda *et al.*, 2006, 2013). Przyjmowanie VPA przez ciężarne jest związane z występowaniem mniejszych i większych wad rozwojowych: wad cewy nerwowej, twarzoczaszki, kończyn, wad wrodzonych układu sercowo-naczyniowego czy wad mnogich, dotyczących różnych układów. Ryzyko powstania wady rośnie, gdy VPA jest stosowany w politerapii (Doyle *et al.*, 2016; Jędrzejczak, 2013). Ekspozycja płodu na VPA wiąże się również ze wzmożonym ryzykiem wystąpienia autyzmu dziecięcego (skorygowany hazard względny 2,9; 95-procentowy przedział ufności, *confidence interval*, 95% CI: 1,4–6,0) (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016). VPA nie powinien być stosowany w trakcie ciąży, z wyjątkiem kobiet, u których nie udało się kontrolować choroby za pomocą innych LPP (Doyle *et al.*, 2016).

Dla LTG ryzyko wad wrodzonych płodu wynosi 4,98% w przypadku monoterapii i jest trzy razy mniejsze niż dla VPA (Campbell *et al.*, 2014; Vajda *et al.*, 2013). Ryzyko powstania poważnej wady wrodzonej wzrasta, gdy LTG stosuje się razem z VPA – wynosi wtedy 11,3%, natomiast jest niewielkie – 1,8%, gdy LTG stosuje się razem z LEV. Dla LEV ryzyko wystąpienia poważnej wady wrodzonej wynosi od 0–4,7% (monoterapia) do 5,2–12,4% (politerapia) (Koubeissi, 2013; Tomson *et al.*, 2015).

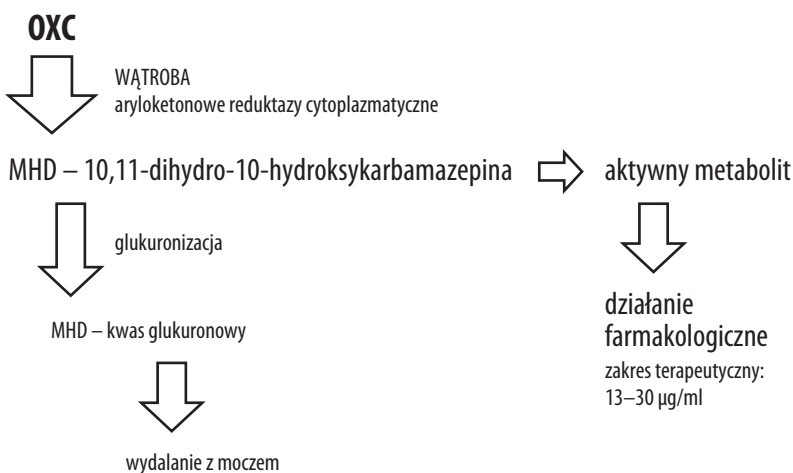
LTG w 90% metabolizowana jest drogą glukuronizacji przez enzymy UDP-glukuronylotransferazy (UTG): UGT1A4

i UGT2B7, pozostała część leku (10%) jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej. Zmiany hormonalne w czasie ciąży, powodujące wzrost ekspresji UDP-glukuronylotransferaz, są odpowiedzialne za wzrost klirensu LTG (Suzuki *et al.*, 2019). Reisinger i wsp. (2013) stwierdzili, że klirens LTG wzrasta w I trymestrze ciąży o 89%, w II trymestrze – o 191%, a w III trymestrze – o 140% w porównaniu z okresem sprzed ciąży. Według Pennell i wsp. (2008) wzrost klirensu LTG koreluje ze wzrostem częstości napadów padaczkowych u kobiet w ciąży.

LEV jest metabolizowany w wątrobie i w innych tkankach poprzez enzymatyczną hydrolizę grupy acetamidowej – powstaje metabolit UCB L057, nieaktywny farmakologicznie. LEV i jego główny metabolit są wydalane z moczem. Nie hamują aktywności głównych izomerów ludzkiego wątrobowego cytochromu P450, glukuronylotransferazy (UGT1A1 i UGT1A6) ani hydroksylazy epoksydowej. Dlatego interakcje LEV z innymi substancjami lub innymi substancjami z LEV są mało prawdopodobne (Abou-Khalil *et al.*, 2003; Koubeissi, 2013; Wright *et al.*, 2013).

W czasie ciąży dochodzi do spadku stężenia LEV z powodu wzrostu przepływu nerkowego oraz nasilenia hydrolizy tkankowej. Reisinger i wsp. (2013) wykazali, że klirens LEV wzrasta w I trymestrze ciąży o 98%, w II trymestrze – o 207%, a w III trymestrze – o 97% w porównaniu z okresem sprzed ciąży. U przedstawionej powyżej pacjentki (przypadek kliniczny nr 1) doszło do spadków stężeń obu leków: LTG o 61,6% w 23. tygodniu i LEV o 12,8% w 33. tygodniu ciąży w porównaniu z wartościami wyjściowymi, ale tylko

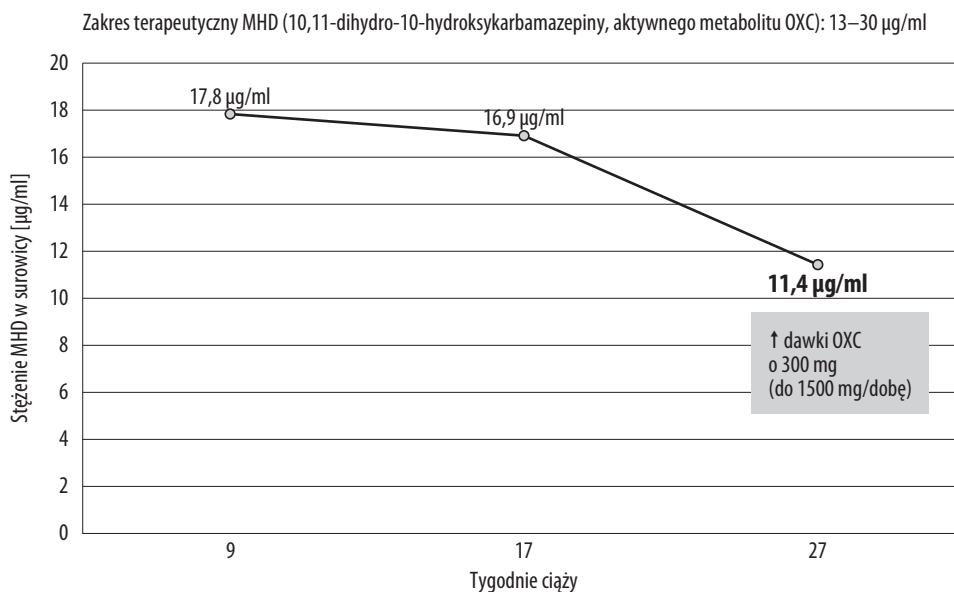
Metabolizm okskarbazepiny (OXC)



Możliwe mechanizmy powodujące wzrost klirensu MHD w ciąży:

- wzrost ekspresji UDP-glukuronylotransferaz
- wzrost przesączania kłębkowego

Ryc. 3. Metabolizm OXC do jej aktywnego metabolitu (MHD) odpowiedzialnego za działanie farmakologiczne leku (Czapiński i Czapińska-Ciepiela, 2017; Mazurkiewicz-Beldzińska, 2011). Rysunek własny



Ryc. 4. Obniżenie stężenia monohydroksypochodnej (MHD), aktywnego metabolitu OXC, w surowicy w przebiegu ciąży. Przypadek kliniczny nr 2

poziom LTG obniżył się poniżej zakresu terapeutycznego, co było najprawdopodobniej powodem wystąpienia czterech napadów padaczkowych między 23. a 27. tygodniem (ryc. 1). Dlatego zwiększono dawkę LTG, dzięki czemu uzyskano ustąpienie napadów.

Przypadek kliniczny nr 2 dotyczył pacjentki leczonej jedynym lekiem przeciwpadaczkowym – OXC. Potencjalne ryzyko teratogenności OXC jest porównywalne z ryzykiem wad wrodzonych w populacji ogólnej. Częstość wad wrodzonych w grupie dzieci 246 kobiet leczonych w trakcie ciąży tylko OXC wynosiła 2,4%, podczas gdy w populacji ogólnej wynosi 2–4%. Jeżeli OXC była składową politerapii, częstość wad wrodzonych w grupie dzieci 61 leczonych kobiet rosła do 6,6% (Montouris, 2005).

OXC jest metabolizowana w wątrobie przez aryloketonowe reduktazy cytoplazmatyczne do 10,11-dihydro-10-hydroksykarbamazepiny (monohydroksypochodnej, MHD). MHD to aktywny metabolit OXC, odpowiedzialny za jej działanie lecznicze. Pod wpływem UDP-glukuronylotransferaz MHD ulega sprzężaniu z kwasem glukuronowym i w tej postaci jest wydalany z moczem (Czapiński i Czapińska-Ciepiela, 2017; Mazurkiewicz-Beldzińska, 2011). Stężenie MHD w osoczu może zmniejszać się stopniowo przez cały okres ciąży. Wynika to ze wzrostu ekspresji UDP-glukuronylotransferaz oraz wzrostu przesączania kłębkowego (ryc. 3). Reisinger i wsp. (2013) stwierdzili, że klirens OXC wzrasta w I trymestrze ciąży o 22%, w II trymestrze – o 156%, a w III trymestrze – o 137% w porównaniu z okresem sprzed ciąży. W prezentowanym przypadku stężenie MHD w surowicy obniżyło się o 36% w stosunku do wartości wyjściowej i wynosiło 11,4 µg/ml (poniżej dolnej granicy zakresu terapeutycznego) (ryc. 4). Wyraźny spadek w 27. tygodniu ciąży był powodem zwiększenia dawki OXC do 1500 mg/dobę, mimo że u pacjentki nie występowały napady padaczkowe.

PODSUMOWANIE

Leczenie padaczki u kobiet w ciąży sprawia wiele trudności. Pacjentki powinny być pod opieką doświadczonych klinicystów: ginekologa-położnika i neurologa. Jeszcze przed ciążą trzeba dążyć do optymalizacji leczenia, a ciąża powinna być planowana. Należy dobrać leki o jak najmniejszym potencjale teratogennym, a jednocześnie skutecznie kontrolujące chorobę. Wzrost częstości napadów padaczkowych wymaga zwiększenia dawki leku. Ze względu na zmiany stężeń LPP w surowicy w przebiegu ciąży zaleca się wykonywanie pomiarów stężenia leków przed zajściem w ciążę, na początku każdego trymestru, w ostatnim miesiącu ciąży i w 8. tygodniu po porodzie.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Abou-Khalil B, Hemdal P, Privitera MD: An open-label study of levetiracetam at individualised doses between 1000 and 3000 mg day⁻¹ in adult patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 141–149.
- Campbell E, Kennedy F, Russell A et al.: Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1029–1034.
- Czapiński P, Czapińska-Ciepiela E: Okskarbazepina – monografia leku. *Neurol Prakt* 2017; 17, 2 (95): 15–22.
- Doyle L, Geraghty S, Folan M: Epilepsy in pregnancy: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Br J Midwifery* 2016; 24: 830–835.
- Jędrzejczak J: Leczenie farmakologiczne kobiety z padaczką. In: Jędrzejczak J, Majkowska-Zwolińska B (eds.): *Padaczka u kobiet*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2013: 161–174.

- Jędrzejczak J: Padaczka – stare i nowe wyzwania. *Post Nauk Med* 2012; 25, 1: 45–50.
- Koubessis M: Levetiracetam: more evidence of safety in pregnancy. *Epilepsy Curr* 2013; 13: 279–281.
- Majkowska-Zwolińska B: Przebieg ciąży i porodu u kobiety z padaczką z punktu widzenia neurologa. In: Jędrzejczak J, Majkowska-Zwolińska B (eds.): *Padaczka u kobiet*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2013: 135–145.
- Mazurkiewicz-Beldzińska M: Zastosowanie okskarbazepiny w leczeniu padaczki u dzieci poniżej 6 roku życia – przegląd piśmiennictwa. *Neurol Dziec* 2011; 20 (40): 47–51.
- Montouris G: Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 693–701.
- Pennell PB, Peng L, Newport DJ et al.: Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* 2008; 70: 2130–2136.
- Reisinger TL, Newman M, Loring DW et al.: Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 29: 13–18.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: *Epilepsy in pregnancy: Green-top Guideline No. 68*. 2016. Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg68_epilepsy.pdf [cited: 23 February 2019].
- Suzuki T, Mihara K, Nagai G et al.: Relationship between *UGT1A4* and *UGT2B7* polymorphisms and the steady-state plasma concentrations of lamotrigine in patients with treatment-resistant depressive disorder receiving lamotrigine as augmentation therapy. *Ther Drug Monit* 2019; 41: 86–90.
- Thurman DJ, Beghi E, Begley CE et al.; ILAE Commission on Epidemiology: Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 7: 2–26.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al.; EURAP Study Group: Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. *Neurology* 2015; 85: 866–872.
- Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J et al.: Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol* 2006; 13: 645–654.
- Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham JE et al.: Dose dependence of fetal malformations associated with valproate. *Neurology* 2013; 81: 999–1003.
- Włodarczyk BJ, Palacios AM, George TM et al.: Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes. *Am J Med Genet A* 2012; 158A: 2071–2090.
- Wright C, Downing J, Mungall D et al.: Clinical pharmacology and pharmacokinetics of levetiracetam. *Front Neurol* 2013; 4: 192.