

ANTIEPILEPTIKA A TĚHOTENSTVÍ

MUDr. Ivana Kacířová, doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc.

Ústav klinické farmakologie FN a ZSF OU, Ostrava

Těhotenství může u některých pacientek s epilepsií zvyšovat frekvenci záchvatů. Jak epilepsie matky, tak expozice antiepileptické terapii in utero, mohou zvyšovat riziko poškození dítěte narozeného ženě s epilepsií. Přesto se při vhodné péči před otěhotněním, během těhotenství a po porodu narodí asi 90 % žen s epilepsií zdravé dítě. Epilepsie není kontraindikací těhotenství ani kojení. Cílem léčby antiepileptiky by měla být kontrola záchvatů bez závažných nežádoucích účinků.

Klíčová slova: těhotenství, epilepsie, antiepileptika, záchvaty, vrozené defekty.

Neurol. pro praxi, 2008; 9(3): 182–188

Seznam zkratk

AE – antiepileptikum

Cmax – maximální sérová koncentrace

CYP – cytochrom P450

FDA – Food and Drug Administration

GABA – kyselina gama-aminomáselná

MHD – aktivní metabolit oxkarbazepinu

PEMA – fenylethylmalonamid

TDM – terapeutické monitorování hladin léků

UGT – uridindifosfát-glukuronyltransferáza

Epilepsie postihuje 0,8–1,0 % populace a přibližně 1 ze 200 těhotenství probíhá při současné terapii těhotné ženy antiepileptiky (1). Těhotenství u žen s epilepsií je komplikováno dvěma základními faktory. Záchvaty v době těhotenství mohou ohrozit jak matku, tak plod. Současně jsou AE teratogeny (5, 11). Přesto asi 90 % těhotných žen s epilepsií porodí zdravé dítě. Epilepsie ani terapie AE nejsou kontraindikací těhotenství ani kojení (5). Vliv těhotenství na kompenzaci epilepsie je variabilní a neprediktabilní. Uvádí se, že u 20–33 % žen dochází během těhotenství ke zvýšení frekvence záchvatů, u 7–25 % žen je frekvence nižší a u 50–83 % se nemění. Příčinami mohou být změny koncentrací steroidních hormonů (estrogeny mohou působit prokonvulzivně, zatímco progesteron antikonvulzivně), změny sérových hladin AE, non-compliance, spánková deprivace a nové stresové situace. Generalizované tonicko-klonické záchvaty mohou způsobit hypoxii a acidózu u matky i plodu. Jsou popisovány také fetální intrakraniální hemoragie a potraty (12). U tonicko-klonických záchvatů může dojít ke snížení srdeční frekvence plodu, status epilepticus zvyšuje mateřskou a fetální mortalitu. Různé typy záchvatů mohou způsobit úraz, spojený s předčasným odtokem plodové vody, a tím zvýšeným rizikem infekce plodu, předčasného porodu a úmrtí plodu, tupé poranění může vyústit v abrupci placenty (11). Vyšší riziko záchvatů se uvádí v 1. trimestru a v době porodu (16), status epilepticus se vyskytuje u 1–2 % těhotenství (8). U žen s epilepsií je uváděno přibližně dvojnásobně vyšší riziko komplikací, jako jsou vaginální krvácení, hyperemesis gravidarum, anemie, eklampsie, abrupce

placenty, předčasný porod, potřeba indukce porodu, intervence během porodu nebo provedení císařského řezu (11). Některá z AE snižují účinnost hormonální kontracepce a zvyšují riziko jejího selhání. Jednak indukci hepatálního systému cytochromu P450, který se současně podílí na metabolizaci steroidních hormonů a dochází tedy k rychlejší clearance orálních kontraceptiv, jednak zvýšením produkce globulinu vázícího steroidní hormony (5, 11) (tabulka 1). U dětí žen s epilepsií se uvádí vyšší riziko intrauterinní růstové retardace, malých anomálií, velkých kongenitálních malformací, kognitivní dysfunkce, mikrocefalie, epilepsie, spontánních potratů a fetálního a perinatálního úmrtí. **Intrauterinní růstová retardace** se projevuje nízkou porodní hmotností (méně než 2500 g) u 7–10 % novorozenců žen s epilepsií, s větší prevalencí u polyterapie AE. **Malé anomálie** jsou definovány jako strukturální odchylky od normy, které neovlivňují kvalitu života. Vyskytují se u 6–20 % dětí žen s epilepsií, a tedy přibližně 2,5krát více ve srovnání s obecnou populací (11). Nejčastějšími projevy jsou u tzv. klasických AE (I. a II. generace) hypoplasie distálních článků prstů a nehtů, a kraniofaciální anomálie střední obličejové části (hypertelorismus, široký kořen nosu, epicanthus, nízká posazené ušní boltce, nepravidelné zuby, obočí tvaru V, mikrocefalie) (20). **Velké kongenitální malformace** jsou definovány jako abnormality hlavních anatomických struktur, které mohou ohrožovat život dítěte a zpravidla vyžadují chirurgickou léčbu. Vyskytují se u 4–7 % dětí žen s epilepsií léčenou monoterapií AE (u polyterapie je výskyt ještě vyšší), a tedy přibližně

2–3krát více než u obecné populace, kde se uvádí výskyt velkých malformací u 2–3 % dětí (tabulka 2). Zahrnují vrozené srdeční vady (např. defekt atriálního a ventrikulárního septa, ductus arteriosus patent, koarktace aorty, Fallotova tetralogie), rozštěpy rtu a patra, urogenitální defekty (zejména glandulární hypospadie) a defekty neurální trubice (spina bifida aperta, myelomeningokela, anencefalie) (11). Rizikové období vývoje jednotlivých orgánů je uvedeno v tabulce 3. Příčiny teratogenního rizika v těhotenství u žen s epilepsií jsou multifaktoriální (5), zejména se jedná o terapii matky AE, uváděny jsou také záchvaty a genetická predispozice.

1. Terapie matky AE

Teratogenní potenciál AE ovlivňuje několik faktorů:

- vyšší dávky** mohou zvyšovat riziko. Závislost na dávce je dokumentována v případě kyseliny valproové a výskytu defektů neurální trubice, kdy je při dávce nad 1000 mg/den uváděno 7x vyšší riziko výskytu defektů neurální trubice než u dávky do 600 mg/den (14), tato závislost u kyseliny valproové nebyla potvrzena ve studiích zpracovávajících údaje z **UK Epilepsy and Pregnancy Register a North American Pregnancy Register**. **UK Epilepsy and Pregnancy Register** však ukazuje na možnou závislost rizika velkých malformací na dávce u lamotriginu, které se zvyšuje při dávce nad 200 mg/den, kdy je srovnáváno s rizikem valproátu v dávkách 600–1000 mg/den (8). Vzhledem k velké interin-

Tabulka 1. AE ovlivňující hormonální kontraceptiva (5, 11)

snížující účinek	bez efektu
fenobarbital	etosuximid
fenytoin	valproát
karbamazepin	gabapentin
primidon	lamotigin
topiramát >200 mg/den	tiagabin
oxkarbazepin	levetiracetam
	felbamát
	vigabatrin
	zonisamid

Tabulka 2. Výskyt velkých malformací u dětí žen s epilepsií (11)

	obecná populace	děti žen epileptiček
vrozené srdeční vady	0,5 %	1,5–2 %
rozštěp rtu/patra	0,15 %	1,4 %
defekty neurální trubice	0,06 %	1–3,8 % (valproát)
		0,5–1 % (karbamazepin)
urogenitální defekty	0,7 %	1,7 %

Tabulka 3. Riziková perioda vývoje orgánů (13)

orgánový systém	defekt	postkoncepční věk
centrální nervový systém	defekt neurální trubice	28 dní
obličej	rozštěp rtu	36 dní
	rozštěp patra	70 dní
kardiovaskulární systém	defekt ventrikulárního septa	42 dní
urogenitální systém	hypospadie	56 dní

individuální variabilitě farmakokinetiky AE nemusí denní dávka odrážet skutečnou mateřskou plazmatickou koncentraci ani expozici plodu AE. Bylo provedeno několik studií zkoumajících vztah mezi sérovými koncentracemi AE a výsledkem těhotenství, závěry však byly sporné. V několika pracích se nepodařilo prokázat vztah mezi vysokými sérovými koncentracemi AE a výskytem velkých malformací nebo abnormálním vývojem v pozdějším období (spíše z důvodu malého počtu pacientek s vysokými hladinami AE). V jiných studiích byla nalezena asociace mezi velkými malformacemi a vysokými koncentracemi kyseliny valproové a karbamazepinu, a riziko menšího obvodu hlavičky novorozence v případě vysokých koncentrací fenobarbitalu a primidonu u těhotných žen (1),

- b) **polyterapie** představuje vyšší riziko než monoterapie. Dle literárních údajů se vyskytuje riziko kongenitálních malformací u 4,5 % dětí matek užívajících monoterapii AE oproti 8,6 % vystavených expozici dvou a více AE,
- c) **léková specifita**. U některých AE je uváděno vyšší teratogenní riziko než u ostatních (tabulka 4). Podle výsledků nedávno provedených retrospektivních studií ve Švédsku a Finsku a dle údajů **UK Epilepsy and Pregnancy Register** je vyšší riziko vrozených defektů při expozici valproátem než karbamazepinem (8). Při expozici valproátu in utero se uvádí také vyšší riziko opožděného psychomotorického vývoje. Jako zvláště škodlivé se uvádějí kombinace zahrnující karbamazepin + fenobarbital + valproát ± fenytoin (58 % riziko), a fenobarbital + fenytoin + primidon (5). **International Lamotrigine Pregnancy Registry** uvádí významně vyšší riziko velkých malformací při polyterapii s lamotriginem obsahující valproát (12,5 %) než bez valproátu (2,7 %). Není však popisována souvislost mezi expozicí jednotlivým AE a výskytem specifických malformací, s výjimkou defektů neurální trubice, které se vyskytují více u dětí vystavených účinku valproátu a karbamazepinu (5).

Mezi mechanismy, kterými dochází k poškození plodu působením AE, patří (20):

Tabulka 4. Léčba AE a incidence velkých kongenitálních malformací (5)

užívání AE	incidence velkých kongenitálních malformací
jakékoliv AE	7,86 %
lamotrigin – monoterapie	2,1–2,9 %
karbamazepin – monoterapie	2,0–5,2 %
fenobarbital – monoterapie	4,7–6,5 %
fenytoin – monoterapie	3,4–10,5 %
kyselina valproová – monoterapie	8,6–16,7 %
neléčená epilepsie	0,8–5,0 %
obecná populace	1,62–2,2 %

- poškození volnými radikály,
- geneticky podmíněná neschopnost odstraňovat škodlivé vlivy nebo reagovat na expozici teratogenu,
- deficit folátu a metabolismu látek, které jsou intracelulárně spojeny s folátovým metabolismem – homocysteinu, methioninu, vitamínu B 12 a B 6,
- fetální arytmie.

2. Záchvaty

Podle literárních údajů byly pozorovány vrozené malformace u 12,3 % dětí matek, u kterých se vyskytl jakýkoliv typ záchvatu během prvního trimestru ve srovnání se 4 % dětí matek s epilepsií bez záchvatu ve stejném gestačním období, nicméně tyto výsledky v pozdějších větších studiích nebyly potvrzeny. Pokud však záchvaty během těhotenství přispívají k většímu riziku kongenitálních malformací, pak je typ záchvatů rozhodujícím faktorem. Riziko vrozených malformací je zřejmě největší v případě generalizovaných tonicko-klonických záchvatů, menší pak u záchvatů fokálních, myoklonických a absencí.

3. Genetická predispozice

Existují důkazy o možné genetické vnímavosti v případě fetálních abnormalit indukovaných expozicí valproátu, spojené s mutací genu pro metyltetrahydrofolát reduktázu.

Komplexní fyziologická jednotka, kterou vytváří mateřský organizmus, placenta a plod, prochází během těhotenství významnými dynamickými změnami. V důsledku změn farmakokinetiky AE tak dochází ke změnám jejich sérových koncentrací (3), které začínají již v 1. trimestru těhotenství a nejzřetelnější jsou u většiny AE ve 3. trimestru. Naopak krátce po porodu se hladiny AE mohou prudce zvýšit a mohou se objevit nežádoucí účinky AE závislé na koncentraci (18).

Mateřskou a fetální reakci na AE podané během těhotenství ovlivňují dva základní faktory:

1. Změny v absorpci, distribuci a eliminaci AE v mateřském organizmu způsobené fyziologickými změnami v těhotenství.
2. Feto-placentární jednotka, která ovlivňuje množství AE procházejícího placentou, podíl AE metabolizovaného placentou a distribuci a eliminaci AE plodem.

ad 1) Změny v kinetice AE způsobené fyziologickými změnami v mateřském organizmu:

 - a) **Compliance** – bývá často snižena z důvodu nedostatečné a nesprávné informovanosti o užívání AE v těhotenství a z toho vyplývajícího nadměrného strachu z teratogenního rizika (4).
 - b) **Absorpce** – absorpci perorálně užívaných AE mohou ovlivňovat:
 - nauzea a zvracení (často se vyskytují v 1. trimestru),
 - snížení kyselých žaludečních sekrecí o 40 % společně se zvýšením mukózní sekrece způsobující vzestup žaludečního pH s následnou změnou ionizace slabých kyselin a zásad,
 - zvýšení hladiny progesteronu je zodpovědné za zpomalení intestinální motility, následkem čehož je prodlouženo vyprazdňování žaludku a střeva asi o 30–50 % (4).
 - c) **Distribuce**. Distribuční objem může být v průběhu těhotenství zvětšen až o 50 % jako výsledek plazmatické objemové expanze. Zvyšuje se množství celkové tělesné vody až o 8 l, z čehož připadá 60 % na placentu, plod a plodovou tekutinu, 40 % na mateřské tkáně. Zvyšuje se srdeční výdej, stoupá průtok krve ledvinami a dělohou. Důsledkem těchto změn je pokles maximálních sérových koncentrací (C_{max}) mnoha léků, zejména hydrofilních s malým distribučním objemem (4).

Vazba na plazmatické bílkoviny: s pokračujícím těhotenstvím dochází k fyziologické diluční hypoalbuminemii, současně také steroidy a placentární hormony obsazují vazebná místa na albuminu, a tím snižují jeho vazebnou kapacitu pro léčiva. Stoupá hladina tzv. volné frakce léku (nevázané na albumin), která je aktivní. Poněvadž stanovujeme většinou jen celkovou hladinu různých léků, nález nižší hladiny (ale možnost vyšší koncentrace volné frakce) může vést k chybné interpretaci s následným zvýšením dávky. Očekávaný zvýšený účinek léku však na druhou stranu může být ovlivněn rychlejším metabolismem volné frakce, a tím zvýšením clearance léčiv. Klinicky významné mohou být tyto změny zejména u AE s vysokou vazbou na albumin (valproát, fenytoin, atd.) (tabulka 5, 7). Na rozdíl od albuminu se v mateřském organizmu během těhotenství nemění sérová koncentrace kyselého α -1 glykoproteinu. Jelikož však dochází ke snížení tohoto glykoproteinu u plodu, je volná frakce léků bazické povahy u plodu vyšší (4).

d) Eliminace (tabulka 6, 7)

Hepatální – v průběhu těhotenství je zvýšena aktivita některých izoenzymů cytochromu P450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2A6) a izoenzymů uridindifosfát-glukonyltransferázy (UGT1A4 a UGT2B7), naopak se snižuje aktivita izoenzymu CYP1A2 a CYP2C19. Aktivita těchto enzymů je ovlivňována jak genotypem matky, tak negenetickými faktory, jako je kouření, souběžná onemocnění nebo přítomnost jiných léků.

Renální – dochází ke zvýšení plazmatického průtoku ledvinami o 25–50 % a glomerulární filtrace o 50 %, což může být provázeno zvýšenou exkrecí léků, které jsou v nezměněné podobě primárně vylučovány močí.

ad 2) Feto-placentární jednotka

- a) Funkce placenty.** Placenta tvoří spojovací článek mezi cirkulacemi dvou odlišných jedinců. Její hlavní funkcí je přenos živin a kyslíku od matky k plodu a napomáhání při odstraňování odpadních látek z plodu do organismu matky. Hraje důležitou roli v syntéze hormonů, peptidů a steroidů, které jsou velmi významné pro zdárný průběh těhotenství. Funguje také jako bariéra k ochraně plodu před xenobiotiky z krve matky. Nicméně představa, že placenta tvoří nepropustnou překážku proti většině léků, se ukázala jako nesprávná. Bylo prokázáno, že téměř všechny léky, které jsou užívány během těhotenství, proniknou v určité míře do cirkulace plodu. Na transplacentární výměně se podílí pasivní difuze, facilitovaná difuze, aktivní transport, fagocytóza i pinocytóza. Hlavním transportním mechanismem je pasivní difuze, při které jsou významnými faktory fyzikálně-chemické vlastnosti léků, jako je rozpustnost v tucích, polarita a molekulární hmotnost, a také stupeň vazby na plazmatické proteiny. Lépe procházejí léky vysoce rozpustné v tucích, neionizované a s nízkou molekulární hmotností. Prostupuje pouze jejich volná frakce (nevázaná na plazmatické proteiny). Léky s molekulární hmotností > 500 Da často procházejí neúplně, při molekulární hmotnosti > 1 000 Da (např. hepariny) procházejí velice omezeně. Jelikož však většina léků včetně AE (tabulka 5) má molekulární hmotnost < 500 Da, je velikost pro transport přes placentu jen výjimečně limitujícím faktorem. Při pasivní difuzi molekuly prostupují ve směru koncentračního gradientu, tento způsob transportu nevyžaduje dodávání energie, není saturabilní a nedochází zde ke kompetitivní inhibici. Konečným výsledkem je rovnovážná koncentrace na obou stranách placenty. Na rozdíl od prosté difuze má facilitovaná difuze jako transportní mechanismus jen minoritní význam v případě

Tabulka 5. AE: molekulární hmotnost, vazba na bílkoviny plazmy, aktivní metabolity (10, 12, 19)

antiepileptikum	molekulární hmotnost	vazba na bílkoviny plazmy	aktivní metabolity
diazepam	285 Da	96 %	desmetyldiazepam, temazepam, oxazepam
etosuximid	141 Da	< 10 %	
felbamát	238 Da	25 %	
gabapentin	171 Da	0 %	
karbamazepin	236 Da	75 %	10,11-epoxykarbamazepin
klonazepam	316 Da	86 %	
kys. valproová	144 Da	85-95 %	
lamotrigin	256 Da	55 %	
levetiracetam	170 Da	< 10 %	
oxkarbazepin	252 Da	40–45 %	10-hydroxykarbazepin
fenobarbital	232 Da	45–60 %	
fenytoin	252 Da	90 %	
primidon	218 Da	< 20 %	fenobarbital, fenyletylmalonamid (PEMA)
pregabalin	159 Da	0 %	
tiagabin	376 Da	95 %	
topiramát	339 Da	10–15 %	
vigabatrin	129 Da	0 %	
zonisamid	212 Da	40–60 %	

Tabulka 6. Eliminace AE a efekt na hepatální enzymy (10)

AE	cesta eliminace		vliv na hepatální enzymy	
	hepatální	renální	indukce	inhibice
karbamazepin	CYP: 3A4, 2C8, 1A2	<1 %	CYP: 1A2, 2C9, 3A4 UGT	
felbamát	CYP: 3A4, 2E1	50 %	CYP 3A4	CYP 2C19 β-oxidace
gabapentin		100 %		
lamotrigin	UGT	10 %	UGT	
levetiracetam	hydrolýza	95 %		
oxkarbazepin	cytosolický systém	1 %	CYP: 3A4, 3A5	CYP 2C19
MHD		27 %		
fenobarbital	CYP: 2C9, 2C19, 2E1	25 %	CYP: 1A2, 2C9, 3A4 UGT	
fenytoin	CYP: 2C9, 2C19	5 %	CYP: 1A2, 2C9, 3A4 UGT	CYP 2C9
tiagabin	CYP 3A4	2 %		
topiramát	nejsou známy	65 %	CYP 3A; β-oxidace	CYP 2C19
kyselina valproová	CYP: 2C9, 2C19, 2A6 β-oxidace; UGT	2 %		CYP 2C9; UGT; epoxid hydroláza
zonisamid	CYP 3A4	35 %		
klonazepam	CYP 3A4			
diazepam	CYP: 2C19, 3A			
etosuximid	CYP: 3A4, 2E, 2B, 2C	15–25 %		
pregabalin	N-metylce	92–99 %		
primidon		15–65 %	CYP: 2C9, 3A4; UGT	

několika léků. Vyžaduje přítomnost přenašečů v placentě, v případě vysokých koncentrací zde může dojít k saturaci, systém však nevyžaduje dodávku energie. Konečným výsledkem je také rovnovážná koncentrace na obou stranách placenty. Aktivní transport se naopak ukazuje významným u zvyšujícího se počtu léků, které jsou „pumpovány“ skrze placentu pomocí různých transportérů lokalizovaných jak na fetální, tak na mateřské straně trofoblastu. Tyto

proteinové „pumpy“ vyžadují dodávku energie, obvykle z hydrolýzy adenosintrifosfátu nebo pomocí transmembránového elektrochemického gradientu (Na^+ , Cl^- , H^+). Mohou pracovat proti koncentračnímu gradientu a bývají saturabilní. Léky, které jsou transportovány pomocí tohoto systému, jsou často strukturálně podobné endogenním substrátům. Pinocytóza a fagocytóza se vzhledem k tomu, že jsou příliš pomalé, při transportu léků přes placentu víceméně

Tabulka 7. Změny clearance anebo sérových koncentrací AE během těhotenství (1)

AE	↑ clearance	↓ celková koncentrace	↓ volná (nevázaná) frakce
fenytoin	20–100 %	56–61 %	18–33 %
karbamazepin	0–20 %	12–42 %	4–28 %
fenobarbital		55 %	50 %
primidon		55 %	
fenobarbital-metabolit		70 %	
kyselina valproová	35–183 %	39 %	22 %; (v době porodu může být ↑ o 25 %)
etosuximid		sporné výsledky	
lamotrigin	65–330 %	53–66 %	

neuplatňují (15). Existuje celá řada aktivních transportérů, jako např. **P-glykoprotein**, jehož fyziologickou funkcí v placentě je přenos hydrofobních sloučenin z fetálního do mateřského organismu, **Multidrug resistance proteins 1–3** (podílí se na přenosu nekonjugovaných aniontů a lipofilních glutathionových, glukuronových a sulfátových konjugátů z fetálního do mateřského organismu), **Monocarboxylate transporters** (funkcí je přenos laktátu a pyruvátu z fetálního do mateřského organismu, substrátem je kyselina valproová), **Breast cancer resistance protein** a další. Při tomto typu transportu může docházet jak k lékovým interakcím (v případě kompetice dvou léků o stejný transportér), tak mohou některé léky interferovat s aktivním transportem některých endogenních látek nezbytných pro vývoj plodu. Lokalizace těchto transportních proteinů v placentě umožňuje efux xenobiotik zpět do mateřského organismu a poskytuje tak ochranu plodu proti lékům užívaným matkou v době těhotenství. Množství a aktivita jednotlivých transportních proteinů je dána geneticky. Genetická variabilita může tedy ovlivňovat expozici plodu antiepileptikům užívaným matkou a riziko teratogenicity (15). Placenta je také orgánem, který se podílí na metabolismu léků, nicméně se ukazuje, že pro většinu léků je placentární metabolismus pouze podružný a není významným faktorem, který by limitoval jejich průnik. V placentě se nacházejí enzymy, uplatňující se při metabolismu léků v reakcích I. i II. fáze, jejichž hladiny v průběhu těhotenství kolísají. V reakcích I. fáze jsou to zejména izoenzymy cytochromu P450 (CYP), které se účastní metabolismu celé řady léků (včetně AE) a jiných toxinů, a to CYP 1A1, 2E1, 3A4, 3A5, 3A7 a 4B1. Nacházejí se v mitochondriích a endoplazmatickém retikulu buněk trofoblastu. Jejich typ a množství závisí na periodě těhotenství a zdravotním stavu matky. Obecně se zdá, že větší množství izoform cytochromu P450 se objevuje v prvním trimestru než na konci těhotenství. O enzymech reakcí II. fáze je známo mnohem méně, ukazuje se však, že některé enzymy,

zvláště UGT, mají významnou roli v metabolické aktivitě placenty. Uplatňují se při konjugaci xenobiotik s kyselinou glukuronovou, kdy vznikají polární metabolity, které se snadněji vylučují (15), v případě AE je UGT hlavním metabolizujícím enzymem lamotriginu. Stupeň expozice plodu závisí tedy na množství AE, které projde přes placentu. To je závislé jednak na fyzikálně-chemických vlastnostech daného AE, na aktivitě transportérů a metabolizujících enzymů přítomných v placentě. Vzhledem k tomu, že tento údaj nelze přímo stanovit, používá se jako indikátor plazmatická koncentrace AE stanovená v pupečnickové krvi a v krvi matky v době porodu (1). Plazmatické koncentrace většiny AE jsou v pupečnickové a mateřské krvi obdobné, což nasvědčuje volnému transplacentárnímu přestupu. Vyšší plazmatické koncentrace valproátu a gabapentinu v pupečnickové krvi ukazují navíc kumulaci v organismu plodu. Plazmatická koncentrace valproátu a gabapentinu stanovená během těhotenství v krvi matky pak zřejmě podhodnocuje skutečnou expozici plodu (17).

b) **Kinetika léku v plodu.** V průběhu těhotenství klesá koncentrace albuminu u matky, zatímco fetální albumin postupně narůstá a může být v době porodu dokonce vyšší než u matky. Fetální a novorozenecký albumin váže některé léky méně než mateřský, některé naopak více. Méně vázané léky na albumin lépe překonávají placentární bariéru a dosahují vyšší celkové koncentrace v plodu než vysoce vázané látky, které mají naopak vyšší koncentraci v séru matky. Mateřská krev má pH vyšší než krev fetální, proto slabé báze, které jsou méně ionizovány, pronikají dobře placentou, avšak při kontaktu s kyselejší fetální krví se více ionizují. Dochází k poklesu fetální koncentrace, která vede ke koncentračnímu gradientu a pohybu léku z matky do plodu. Také plod je schopen metabolizovat léky. Enzymatické procesy zahrnují jak fázi I., tak fázi II. již v 7.–8. týdnu po koncepci. Tyto procesy jsou však nezralé a marginální, proto důsledkem může být prolongované působení léku na plod. Eliminace léků z plodu je primárně zajištěna

zpětnou difuzí do mateřského kompartmentu. Polární metabolity však difundují špatně a hromadí se ve fetálních tkáních. S postupujícím těhotenstvím je větší podíl léků vylučován do plodové vody v souvislosti s dozráváním ledvin plodu (4).

Velice významnou úlohu při terapii epilepsie během těhotenství hraje dobrá spolupráce s pacientkou. Již na začátku fertilního období je třeba vhodným způsobem vysvětlit vhodnost plánovaného těhotenství a užívání vhodné kontracepce při medikaci indukujícími AE. Při plánování těhotenství pravdivě informovat o riziku plynoucím jak z užívání AE, tak z nebezpečí záchvatů během těhotenství na organismus matky i vyvíjejícího se plodu. Je důležité srozumitelně vysvětlit potřebu užívání AE medikace během těhotenství. Stejně tak důležité je pacientku ubezpečit o tom, že při správné prekoncepční péči a dobré spolupráci během těhotenství je šance na bezproblémové těhotenství a porod zdravého dítěte velmi vysoká. Těhotenství by mělo být plánované v době optimální kontroly záchvatů, zajištěné co nejnižší avšak ještě účinnou dávkou AE dle typu záchvatů (tabulka 8), pokud možno monoterapií. Pokud nelze použít jinou stejně účinnou alternativu, je i užívání valproátu do 1 000 mg/den, s použitím většího počtu menších dávek nebo lékových forem s pozvolným uvolňováním možné. Terapie by měla být optimálně upravena 6–12 měsíců před otěhotněním, aby byla zajištěna dlouhodobá dobrá kontrola záchvatů. Po zjištění těhotenství by medikace již neměla být měněna vzhledem k tomu, že již nelze snížit riziko vrozených malformací, ale naopak by mohlo dojít ke zvýšení rizika dekompenzace epilepsie. Podle současných doporučení je vhodné užívání kyseliny listové před otěhotněním a během 1. trimestru u všech žen s epilepsií s cílem snížit riziko defektů neurální trubice. Tento efekt byl prokázán u běžné populace a studie u žen užívajících AE medikaci zatím nebyly provedeny. U pacientek užívajících AE (zejména induktory jaterních enzymů) je uváděno vyšší riziko krvácení u novorozence, způsobené nedostatkem vitamínu K dependentních faktorů krevní srážlivosti II, VII, IX a X. Příčinou je inhibice transportu vitamínu K přes placentu. Je doporučováno užívání vitamínu K v dávce 10 mg/den perorálně poslední 4 týdny gravidity a aplikace 1 mg vitamínu K intramuskulárně všem dětem po porodu (19, 20). V souboru 265 těhotných žen (347 těhotenství) byl sledován vývoj terapie AE v průběhu 15 let (rok 1991 až rok 2006). Byl zjištěn posun z AE I. a II. generace (pořadí tří nejčastěji užívaných AE – fenytoin, karbamazepin, primidon) k AE II. a III. generace (pořadí tří nejčastěji užívaných AE – karbamazepin, lamotrigin, kyselina valproová) a k častějšímu užívání monoterapie AE (7).

Tabulka 8. Základní charakteristika AE (2, 10, 17)

generace	antiepileptikum	FDA ¹	základní údaje
I.	etosuximid	C	– sukcinimidové antikonvulzivum – indikace: absence u syndromu dětských absencí
	fenytoin	D	– hydantoinové antikonvulzivum, užívané od roku 1938, teratogenní efekt je znám od roku 1964 – indikace: parciální záchvaty s/bez generalizace
	fenobarbital	D	– barbiturátové antikonvulzivum, užívané od roku 1912, teratogenní efekt je znám od roku 1964 – nebezpečí abstinenčního syndromu u novorozenců vystavených expozici fenobarbitalu in utero – indikace: parciální záchvaty s/bez sekundární generalizace
	primidon	D	– dezoxybarbiturátové antikonvulzivum – indikace: parciální záchvaty s/bez sekundární generalizace, primárně generalizované tonicko-klinické záchvaty
II.	diazepam	D	– benzodiazepinové anxiolytikum s antikonvulzivním účinkem – spolu s hlavním aktivním metabolitem (desmetyldiazepam) volně přechází přes placentu, kumuluje se v cirkulaci a zřejmě i ve tkáních plodu, hladina u novorozence je 1–3× vyšší než mateřská sérová koncentrace – pozorovány 2 hlavní syndromy neonatálních komplikací: 1) floppy infant syndrom-hypotonie, letargie, obtížné sání 2) abstinenční syndrom-tremor, iritabilita, hypertonus, průjem/zvracení, intrauterinní růstová retardace, intenzivní sání – indikace: status epilepticus
	karbamazepin	D	– iminostilbenové antikonvulzivum, užívané od roku 1962 – přechází přes placentu s největší koncentrací v játrech a ledvinách plodu, fetální koncentrace jsou uváděny jako přibližně 50–80% mateřských sérových koncentrací – indikace: parciální a sekundárně generalizované tonicko-klonické záchvaty
	klonazepam	D	– benzodiazepinové antikonvulzivum – indikace: absence, myoklonie, parciální záchvaty, generalizované tonicko-klonické záchvaty, Westův syndrom, status epilepticus
	kyselina valproová a valproáty	D	– jednoduchá monokarboxylová kyselina nebo její soli – snadno přechází přes placentu, dochází ke kumulaci celkové kys. valproové (volné i vázané frakce) v organismu plodu (poměr koncentrací pupečnicková krev : mateřské sérum je 1,4–2,4), naopak volná frakce je vyšší v mateřském séru (poměr koncentrací pupečnicková krev : mateřské sérum je 0,82) – indikace: všechny typy záchvatů, zejména generalizované záchvaty
	felbamát	C	– dikarbamát – indikace: parciální záchvaty s/bez generalizace, Lennox-Gastaut syndrom
III.	gabapentin	C	– strukturální analog neurotransmiteru GABA (kyselina gama-aminomáselná) – dochází ke kumulaci v organismu plodu (poměr koncentrací pupečnicková krev : mateřské sérum je 1,7–2,1) – indikace: parciální záchvaty s/bez generalizace
	lamotrigin	C	– syntetické antikonvulzivum fenytriadin – indikace: parciální záchvaty, primárně a sekundárně generalizované tonicko-klonické záchvaty, absence, Lennox-Gastaut syndrom
	levetiracetam	C	– S-enantiomer pyrrolidinacetamidu – indikace: parciální záchvaty s/bez generalizace, myoklonické záchvaty, generalizované tonicko-klinické záchvaty
	oxkarbazepin	C	– analog karbamazepinu – indikace: parciální záchvaty, generalizované tonicko-klonické záchvaty
	tiagabin	C	– piperidinkarboxylová kyselina (analog GABA) – indikace: parciální záchvaty
	topiramát	C	– monosacharid substituovaný sulfamátem – přechází přes placentu, koncentrace v pupečnickové krvi a v mateřském séru je obdobná – indikace: parciální záchvaty s/bez sekundární generalizace, Lennox-Gastaut syndrom
	zonisamid	C	– sulfonamidový derivát – indikace: parciální záchvaty s/bez sekundární generalizace, Lennox-Gastaut syndrom, Westův syndrom

¹ – kategorizace americké lékové agentury FDA, která dělí léky z hlediska teratogenního potenciálu do 5 skupin (A, B, C, D, X)

Cílem TDM je optimalizace účinnosti medikace při minimalizaci vedlejších účinků (1). TDM je vhodné pro léky, u kterých je těsnější závislost účinku na plazmatické hladině než na dávce. V praxi je obvykle stanovena celková koncentrace léku (frakce volná i vázaná na plazmatické bílkoviny), avšak pouze volná frakce je účinná, může být metabolizována a může přecházet přes placentu. V případě AE dochází k velké interindividuální variabilitě plazmatických koncentrací při užívání stejné dávky. Také změny plazmatických koncentrací AE během těhotenství se individuálně výrazně liší a nejsou prediktabilní na základě uváděných obecných změn a v případě AE se střední až vysokou vazbou na bílkoviny plazmy ani pomocí měření celkových hladin (11). Kromě toho existuje také široká interindividuální variabilita v klinické odpovědi na stejnou plazmatickou koncentraci AE (1). Jako optimální přístup k monitorování hladin AE během těhotenství se uvádí měření volné (nevázané) frakce u AE se střední až vysokou vazbou na bílkoviny plazmy (např. karbamazepin, valproát, fenytoin a fenobarbital). Měření celkové frakce je dostačující v případě AE s minimální vazbou. Před otěhotněním by měla být individuálně stanovena hladina AE při cílové, optimální terapii, při které je nejlepší kompenzace záchvatů bez závažných nežádoucích účinků. Dále by měly být hladiny AE monitorovány na začátku každého trimestru, během posledního měsíce těhotenství a 1 měsíc po porodu. Někteří autoři doporučují měsíční monitoraci hladin AE (zejména lamotriginu) z důvodu individuální možnosti rychlého a neprediktabilního snížení koncentrací. Frekvence monitorování hladin AE by měla být přizpůsobena klinickému stavu, jako je zhoršení kompenzace záchvatů, výskyt nežádoucích účinků nebo kontrola compliance (1, 5, 11). Nelze zapomenout ani na nepredikovatelné změny hladin AE v důsledku lékových interakcí jak mezi AE a dalšími léky užívanými těhotnou ženou, tak mezi AE navzájem. Cílem monitorování hladin AE během těhotenství je individuální objektivizace změn farmakokinetiky užívaných AE. Tyto informace pak mohou sloužit jako základ pro úpravu dávkování v případě potřeby optimalizace léčby. Rozhodnutí o úpravě dávky pak nezáleží ani tak na existujícím terapeutickém rozmezí, ale více na plazmatické koncentraci AE stanovené individuálně před otěhotněním v době optimální kompenzace epilepsie, která by měla sloužit na porovnávání s koncentracemi měřeními v průběhu těhotenství (18). Dostupné údaje naznačují, že pokles plazmatických koncentrací AE během těhotenství může být spojen s dekompenzací epilepsie (3, 18). Názory na to, zda by pouhý pokles hladiny AE měl během těhotenství vést ke zvýšení dávky, jsou stále kontroverzní. Tato strategie se však jeví oprávněná přinejmenším v případě lamotriginu, kdy se zdá být

pozorované výrazné snížení plazmatické koncentrace během těhotenství v mnoha případech spojeno se zvýšeným počtem záchvatů (8, 18). Stejně tak nejsou jednotné názory na úpravu terapie pouze na základě klinického stavu, to znamená zvýšení dávky v případě objevení se záchvatů (18). Vzhledem k tomu, že je uváděno až 3x vyšší riziko výskytu záchvatů v době porodu než v ostatních obdobích těhotenství, doporučují někteří autoři zvýšení dávky AE ve 3. trimestru, zejména pokud je naměřena nízká plazmatická koncentrace, pokud možno volné frakce (16, 19). Krátce po porodu může dojít naopak k nebezpečí intoxikace matky a vystavení kojeného dítěte vysokým hladinám některých AE, zejména v případě, kdy bylo během těhotenství dávkování zvýšeno. Příkladem je zejména lamotrigin, u kterého ve sledovaném souboru dětí matek užívajících lamotrigin tvořila při porodu plazmatická koncentrace v průměru 88% mateřské koncentrace a v průběhu 1 měsíce po porodu tvořila plazmatická koncentrace kojených dětí 45–55% mateřské koncentrace matek užívajících lamotrigin. Hladiny u dětí dosahovaly při porodu hodnot 0,1–13,6 mg/l a v následujícím období <0,1 až 12,7 mg/l (terapeutické rozmezí 3,0–14,0 mg/l) (6). Vhodné je proto monitorování hladin AE a úprava dávkování také v poporodním období, v případě zvýšení dávky během těhotenství se doporučuje stanovení hladin každé 3–4 dny během prvních 2 týdnů po porodu (18).

Doporučení pro terapii epilepsie během těhotenství:

1. vhodná prekoncepční péče (včetně užívání kyseliny listové) se zřetelem na možné snížení účinnosti hormonální kontracepce v důsledku užívání enzymy-indukujících AE,
2. plánované těhotenství v době co nejlepší kompenzace epilepsie,

3. informovat pacientku o riziku jak neléčené epilepsie (a tedy vlivu záchvatů na plod), tak teratogenního účinku AE, zajistit a kontrolovat compliance,
4. nejdůležitým cílem jak před, tak během těhotenství je optimální kontrola záchvatů bez závažných nežádoucích účinků AE,
5. neměnit pokud možno medikaci AE po zjištění těhotenství,
6. volit AE dle typu záchvatů, pokud možno monoterapii, a vytitrovat nejnižší, ale ještě účinnou hladinu pro optimální kontrolu záchvatů,
7. valproát (pokud možno v dávce pod 1 000 mg/den) a polyterapie AE by měla být užívána v případě, že nelze vzhledem k typu záchvatů použít jinou, stejně účinnou alternativu,
8. vyhybat se vysokým sérovým hladinám AE (rozložení celkové denní dávky do více menších dávek nebo užití retardovaných forem s pozvolným uvolňováním aktivní látky),
9. využívat terapeutické monitorování hladin AE (pokud možno stanovit celkovou i volnou frakci) a využívat metod prenatalní diagnostiky (integrováný prenatalní screening a v případě nejistoty invazivní prenatalní diagnostiku),
10. preventivní podávání vitamínu K poslední 4 týdny gravidity u žen užívajících AE inductory a intramuskulární aplikace všem dětem po porodu,
11. v případě zvýšení dávek AE během těhotenství, a to zejména u lamotriginu, je vhodné krátce po porodu monitorování hladin a úprava dávkování s cílem zabránit intoxikaci matky a vystavení kojeného dítěte vysokým hladinám některých AE,
12. multidisciplinární spolupráce mezi gynekologem, neurologem a klinickým farmakologem, a spolupráce s pacientkou jak před otěhotněním, tak po celou dobu těhotenství.

Závěr

Vzhledem k často kontroverzním výsledkům již provedených studií je třeba provést velké prospektivní studie k objasnění souvislosti mezi sérovými koncentracemi a dávkami AE a výsledkem těhotenství. S daty z takovýchto sledování lépe pochopíme rizika expozice AE v jednotlivých trimestrech, objektivizujeme farmakokinetické změny AE během těhotenství a posoudíme úlohy farmakogenetických faktorů při užívání AE (1). Je také potřeba stanovit přesnou roli terapeutického monitorování hladin při užívání AE v těhotenství a vyvinout metody stanovení volné frakce AE k rutinnímu používání. V dnešní době neexistuje antiepileptikum, které by bylo bezpečné, účinné na všechny typy epilepsie, bez možnosti interakcí s jinými léky nebo endogenními substancemi, a které by bylo bez teratogenního rizika. Zatím tedy zůstává hlavním cílem léčby antiepileptiky v těhotenství dobrá kontrola záchvatů bez závažných vedlejších účinků. Výběr AE závisí na typu záchvatů. Riziko vrozených defektů je zřejmě větší při expozici valproátu a při polyterapii než při monoterapii, nicméně absolutní riziko valproátu je nízké a je v rozmezí rizika ostatních AE užívaných v těhotenství (18).

MUDr. Ivana Kacířová

Ústav klinické farmakologie FN a ZSF OU
Fakultní nemocnice
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava
e-mail: ivana.kacirova@fnspo.cz

Literatura

1. Adab N. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs during pregnancy and in the postpartum period. Is it useful? *CNS Drugs* 2006; 20(10): 791–800.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation* 7th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
3. Grundmann M, Zielinski M, Lickova R, Brozmanova H. TDM of antiepileptics during and after pregnancy. *Ther Drug Monit* 1995; 4: 405.
4. Grundmann M. Změny farmakokinetiky v těhotenství a jejich klinický význam I. *Interní Med.* 2000; 3: 47–48.
5. Jeha LE, Morris HH. Optimizing outcomes in pregnant women with epilepsy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2005; 10: 938–945.
6. Kacířová I, Grundmann M, Koristková B, Brozmanova H. Therapeutic monitoring of lamotrigine during delivery, in the neonatal period, and during lactation. *Ther Drug Monit* 2007; 4: 477.
7. Kacířová I, Grundmann M, Koristková B, Brozmanova H. Development of a Treatment of pregnant women with epilepsy between 1991 and 2006. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007; 101(Suppl. 1): 90.
8. Kälviäinen R, Tomson T. Optimizing treatment of epilepsy during pregnancy. *Neurology* 2006; 67(Suppl 4): 59–63.
9. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, et al. In utero antiepileptic drug exposure. Fetal death and malformations. *Neurology* 2006; 67: 407–412.
10. Neels HM, Sierens AC, Naelaerts K, et al. Therapeutic drug monitoring of old and newer antiepileptic drugs. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42(11): 1228–1255.
11. Pennell PB. Pregnancy in women who have epilepsy. *Neurol Clin* 2004; 22: 799–820.
12. Penovich PE, Eck KE, Economou VV. Recommendations for the care of women with epilepsy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2004; 71(Suppl 2): 49–57.
13. Pschirrer ER. Seizure disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004; 31: 373–384.
14. Samren EB, Van Duijn CM, Koch S, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 981–990.
15. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(8): 487–514.
16. Thomas SV. Management of epilepsy and pregnancy. *J Postgrad Med* 2006; 1: 57–64.
17. Tomson T. Gender aspects of pharmacokinetics of new and old AEDs. *Pregnancy and breastfeeding. Ther Drug Monit* 2005; 6: 718–721.
18. Tomson T, Battino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and the puerperium. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46(3): 209–219.
19. Yerby MS, Kaplan PK, Tran T. Risks and management of pregnancy in women with epilepsy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2004; 71(Suppl 2): 25–37.
20. Zárubová J. Terapie epilepsie v těhotenství. *Moderní gynekologie a porodnictví* 2004; 2: 222–229.