

Aktualne ustalenia dotyczące leczenia padaczki u kobiet w wieku rozrodczym

Current treatment for women with epilepsy in reproductive period

Iwona Halczuk

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Słowa kluczowe: padaczka, kobieta w wieku rozrodczym, leczenie padaczki

Key words: epilepsy, woman in the reproductive age, epilepsy treatment

Kobiety w wieku rozrodczym stanowią 25% populacji chorych na padaczkę. Stosowanie określonych leków w tym szczególnym okresie powinno uwzględniać wpływ na różne aspekty życia. Niektóre leki przeciwpadaczkowe wywierają niekorzystne kosmetyczne efekty niepożądane. Wśród nich najczęściej wymienia się: przerost dziąseł, nadmierne owłosienie, trądzik, pogrubienie rysów twarzy. Zwykle uważa się, że te objawy uboczne są efektem długotrwałego stosowania fenytoiny, ale w badaniach wykazano, że pojawiają się one również częściej u kobiet stosujących różne kombinacje leków przeciwpadaczkowych. Trądzik obserwowano u 80,3% dziewcząt zażywających leki przeciwpadaczkowe w porównaniu z 30,2% dziewcząt z grupy kontrolnej. Ponadto obserwowano, że trądzik utrzymywał się dłużej w wieku dorosłym. Hirsutyzm występował u 43,9% kobiet stosujących leki przeciwpadaczkowe w porównaniu z 7,5% kobiet w młodszej kontrolnej grupie wiekowej i z 30,6% kobiet w starszej kontrolnej grupie wiekowej. Przerost dziąseł obserwowano u 42,7% dziewcząt chorych na padaczkę, przy czym podkreśla się rolę metod profilaktycznych — starannej higieny i okresowej kontroli stomatologicznej [1]. Kwas walproinowy, ale także gabapentyna i lamotrygina sprzyjają przyrostowi masy ciała, co również bywa dużym problemem, nie tylko ze względu na efekt wizualny, ale również na pojawienie się zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Isojarvi i wsp. [2] w swoich badaniach stwierdzili, że u 50% kobiet, które stosowały walproinianę nastąpiło zwiększenie masy ciała średnio o 21 kg. Przyrost masy ciała podczas stosowania walproinianów wynika prawdopodobnie ze zmniejszenia β -oksydacji kwasów tłuszczowych i nie zależy od zwiększenia ilości przyjmowanych pokarmów. Stwierdzono istnienie korelacji pomiędzy zastosowaniem preparatów kwasu walproinowego a występowaniem zespołu policystycznych jajników, szczególnie dotyczy to kobiet, które rozpoczęły przyjmowanie preparatów przed 20. rż. Główne objawy tego zespołu to hirsutyzm, otyłość i bezpłodność jako wynik zaburzeń cyklu miesiãczkowego do cyklów bezowulacyjnych włącznie. Innym objawem niepożądanym, który się zdarza po zastosowaniu walproinianów, jest wypadanie włosów. Nowe leki przeciwpadaczkowe wydają się być znacznie bardziej korzystne pod względem ilości i jakości występujących kosmetycznych objawów niepożądanych. Wzrost indukcji enzymów wątrobowych powodowany przez niektóre leki przeciwpadaczkowe jest przyczyną występowania czterokrotnie częściej niepowodzeń stosowanej antykoncepcji hormo-

nalnej. Indukcja enzymów wątrobowych powoduje przyspieszony metabolizm hormonów steroidowych i spadek poziomu estrogenów o 40–50%. Ponadto stymulowane układy enzymatyczne wątroby zwiększają syntezę produkowanej w wątrobie globuliny wiążącej steroidy płciowe. Globulina ta uwalniana do surowicy wiąże progesteron, powodując redukcję jego wolnej aktywnej frakcji we krwi. Związki hormonalne z leków antykoncepcyjnych są więc szybko usuwane z osocza i nie mogą zapewnić dostatecznej ochrony antykoncepcyjnej. W celu zapewnienia optymalnych warunków doustnej antykoncepcji hormonalnej zaleca się stosowanie leków przeciwpadaczkowych niewpływających, na indukcję enzymów wątrobowych. Ponadto zaleca się jednoczesne stosowanie innych metod antykoncepcyjnych, na przykład antykoncepcji barierowej, lub stosowanie leków antykoncepcyjnych z wyższą zawartością estrogenów — 50 μg przez 21 dni cyklu, a niekiedy dawka ta może być zwiększona do 75 lub 100 $\mu\text{g}/\text{d}$. Nie zaleca się stosowania wyłącznie progestagenowych środków, w tym także implantowanych. Natomiast stosowanie preparatów parenteralnych, na przykład medroksyprogesteronu nie zostało jednoznacznie ocenione pod względem efektywności. Hormony zawarte w środkach antykoncepcyjnych mogą nasilać metabolizm niektórych leków przeciwpadaczkowych. Sabers A. i wsp. [3] badali średnie stężenie lamotryginy w osoczu u 22 kobiet leczonych lamotryginą i przyjmujących leki antykoncepcyjne. Średnie stężenie lamotryginy w surowicy krwi wynosiło 13 $\mu\text{mol}/\text{l}$, gdy tymczasem w grupie 30 kobiet, które stosowały lamotryginę, ale nie stosowały leków antykoncepcyjnych, stężenie wynosiło 28 $\mu\text{mol}/\text{l}$; 2–3-krotne zmniejszenie stężenia lamotryginy podczas jednoczesnego stosowania leków antykoncepcyjnych może być szczególnie istotne podczas włączania lub odstawiania antykoncepcji.

Kolejnym problemem, z którym spotykają się kobiety chorujące na padaczkę, jest problem zaburzeń płodności. W powstawaniu tego problemu odgrywają rolę zarówno sama choroba, jak i stosowane leki przeciwpadaczkowe. Obserwacje wskazują, że częstość występowania tych zaburzeń jest większa u osób z padaczką skroniową niż u osób z napadami uogólnionymi lub o innej lokalizacji ogniska pierwotnego. U około 35,3% kobiet obserwowano cykle bezowulacyjne, w grupie kontrolnej zdrowych kobiet takie cykle występują u zaledwie 8,3%. Ponadto u około 38% kobiet z padaczką znamienne częściej niż w populacji zdrowych kobiet obserwowano zaburzenia endokrynologiczne zaburzające funkcje płodności. Prawdopodobieństwo ciąży jest u kobiety z padaczką 2-krotnie niższe niż u jej zdrowego rodzeństwa. Przyczyny tego są dwojakie: z jednej strony napady padaczkowe poprzez wpływ na funkcje układu podwzgórze-przysadka zaburzają funkcje gonad, zakłócają owulację i są powodem hiperprolaktynemii ponapadkowej, z drugiej strony wpływ na układ podwzgórze-przysadka-gonady wywierają leki przeciwpadaczkowe. Największy wpływ na spadek libido i impotencję wykazują prymidon, karbamazepina, fenytoina i barbiturany. Są to induktory enzymatyczne, które poprzez pobudzenie aktywności globuliny wiążącej steroidy płciowe zmniejszają ilość wolnego testosteronu.

Aktywizują też enzym aromatazę, nasilając przemianę testosteronu do estradiolu w surowicy krwi, co wpływa zwrótnie hamująco na syntezę testosteronu i czynności seksualne u kobiet [4]. Jedynie lamotrygina nie powoduje indukcji enzymatycznej i nie wpływa na poziom globuliny wiążącej steroidy płciowe, estradiolu i wolnego testosteronu. W przypadku stosowania lamotryginy dysfunkcje seksualne obserwowano jedynie u 4% pacjentów. Mechanizmu takiego korzystnego działania leku upatruje się także w stabilizacji nastroju.

Obowiązujący jest kompleksowy model opieki nad kobietą w okresie rozrodczym, potencjalną matką. Wczesne objęcie opieką młodych kobiet chorujących na padaczkę pozwala na optymalizację leczenia przeciwpadaczkowego. Weryfikacja rozpoznania, zastosowanie monoterapii najbardziej odpowiednim lekiem dla danego zespołu padaczkowego, o najlepszym profilu bezpieczeństwa, najmniejszą skuteczną dawką, z zastosowaniem postaci *chron* i *retard* w celu uniknięcia stężeń szczytowych leku to podstawowe zasady. Zakończenie leczenia przeciwpadaczkowego powinno mieć miejsce sześć miesięcy przed planowaną ciążą, po najmniej dwóch latach bez napadów. Według rekomendacji standardów leczenia lekami przeciwpadaczkowymi oryginalnymi i generycznymi w Polsce, opublikowanymi w „Epileptologii” w 2005 roku, u kobiet w ciąży, które są grupą pacjentek ze zmienioną farmakokinetyką leków nie zaleca się zamiany leków oryginalnych na leki generyczne, ponieważ może nastąpić istotne pogorszenie kontroli występowania napadów padaczkowych. W czasie ciąży może wystąpić pierwszy w życiu napad padaczkowy, może nastąpić nawrót napadów po dłuższej przerwie lub dojść do zmiany przebiegu istniejącej już choroby poprzez pojawienie się innego niż dotychczas typu napadów padaczkowych. Jak się wydaje, większe prawdopodobieństwo wzrostu liczby napadów podczas ciąży dotyczy kobiet z objawami organicznego uszkodzenia mózgu i z częstymi napadami przed ciążą. Na zmianę częstości napadów padaczkowych w czasie ciąży ma wpływ nieprzeżeranie przez pacjentkę przepisanego leczenia z powodu obawy przed niekorzystnym wpływem stosowanych leków na płód oraz zmiana stężenia i okresu półtrwania leków przeciwpadaczkowych w surowicy. Większość leków osiąga najniższe całkowite stężenia w okresie przedporodowym, wtedy to też istnieje największe ryzyko wystąpienia stanu padaczkowego. Z drugiej strony upośledzenie wiązania leków przeciwpadaczkowych z białkami osocza przyczynia się do względnie wyższego stężenia aktywnej frakcji wolnej leków, co zapewnia wystarczającą ochronę przed napadami drgawkowymi, mimo spadku całkowitego stężenia leków przeciwpadaczkowych. Niekiedy może zaistnieć konieczność włączenia leczenia przeciwpadaczkowego w czasie ciąży lub gdy wzrasta częstotliwość napadów — zwiększenia dawki lub dodania kolejnego leku. W czasie ciąży istnieje konieczność oznaczania stężenia leku przeciwpadaczkowego w surowicy krwi na początku każdego trymestru

oraz w ostatnim miesiącu ciąży, natomiast w sytuacji braku kontroli napadów lub pojawienia się objawów niepożądanych oznaczenia wykonywać należy z zależności od potrzeby. Szczególnie istotne jest monitorowanie stężeń frakcji wolnej leków. Przeprowadzono obserwację, że w ciąży istnieje konieczność zwiększenia dawki okskarbazepiny i lamotryginy z powodu pogorszenia kontroli napadów padaczkowych wskutek zmniejszenia stężenia leku w surowicy. Wydaje się, że przyczyną takiego stanu jest wzrost metabolizmu tych leków podczas ciąży. Równoczesne stosowanie kilku leków przeciwpadaczkowych zwiększa ryzyko wad rozwojowych płodu. Jest to wynik interakcji metabolitów tych leków. Jako profilaktykę wad cewy nerwowej zaleca się suplementację kwasem foliowym, a w celu zmniejszenia ryzyka krwotoków do jam ciała i mózgu noworodków podaje się ciężarnym witaminę K w ciągu ostatnich dwóch tygodni przed porodem. Współwystępowanie padaczki i ciąży nie jest wskazaniem do operacyjnego ukończenia ciąży. O sposobie rozwiązania decydują warunki i wskazania położnicze oraz stan neurologiczny pacjentki. W czasie przedłużającego się porodu powinno być utrzymane regularne leczenie przeciwpadaczkowe, a gdy występują napady padaczkowe podczas porodu, postępowaniem z wyboru jest parenteralne podawanie benzodiazepin, fenytoiny lub kwasu walproinowego. Wszystkie leki przeciwpadaczkowe przechodzą przez łożysko oraz przenikają do gruczołu sutkowego i są wydzielane z mlekiem matki. Nie stanowi to jednak przeciwwskazania do karmienia piersią, z wyjątkiem sytuacji stosowania wysokich dawek fenobarbitalu, prymidonu czy benzodiazepin, co może być przyczyną nadmiernej sedacji lub osłabienia odruchu ssania u noworodka. W okresie połogu istnieje szczególna konieczność monitorowania stężenia leków przeciwpadaczkowych przez okres 8–10 tygodni i ewentualna weryfikacja ich dawki, w celu uniknięcia efektu toksycznego w następstwie stopniowego wzrostu stężenia do fazy *plateau*. Po tym okresie następuje zwykle spadek stężenia leków do wartości wyjściowych. Lamotrygina osiąga najwyższe stężenie po około 2–3 tygodniach po porodzie, co wymaga wcześniejszej ewentualnej weryfikacji stosowanej dawki [5].

Piśmiennictwo

1. Morrel M.J. Hormones and epilepsy through the lifetime. *Epilepsia* 1992; 33 (supl. 4): S49–S61.
2. Isojarvi J.I.T., Laatikainen T.J., Pakarinen A.J., Juntunen K.T., Myllyla V.V. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1383–1388.
3. Sabers A., Ohman J., Christensen J., Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003; 61: 570–571.
4. Herzog A.G., Fowler K.M. Sexual hormones and epilepsy: threat and opportunities. *Curr. Opin. Neurol.* 2005; 18: 167–172.
5. Pennell P.B., Newport D.J., Stowe Z.N., Helmers S.N., Montgomery J.Q., Henry T.R. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology* 2004; 62: 292–295.

Adres do korespondencji: dr med. Iwona Halczuk
ul. Tulipanowa 92, 20–827 Lublin
tel.: 0 507 447 773
e-mail: iwonalhal@gmail.com