

Liečba epilepsie počas laktácie

V súčasnosti je na svete asi 70 miliónov pacientov s epilepsiou, polovicu z nich tvoria ženy. 30 – 40 % žien s epilepsiou je vo fertilnom veku. V porovnaní s mužskými pacientmi s epilepsiou, ženy čelia takým problémom, ako sú tehotenstvo, záchvaty spôsobené hormonálnymi výkyvmi, plodnosť, laktácia a menopauza.

■ V minulosti sa používanie antiepileptík počas laktácie považovalo za kontraindikované z dôvodu možnosti nepriameho vystavenia dojčiat účinkom liekov prostredníctvom materského mlieka. Avšak v posledných rokoch, po zvážení prínosov a rizík, sa matkám odporúča dojčiť ihneď po pôrode.

ANTIEPILEPTIKÁ II. generácie

VALPROÁT SODNÝ VALPROOVÁ KYSELINA

■ Valproát sodný/valproová kyselina je antiepileptikum so širokým spektrom účinku. Hlavný mechanizmus účinku sa spája s posilnením GABAergného prenosu. Valproát sodný/valproová kyselina patrí medzi antiepileptiká, ktoré možno použiť v situáciách, ak sa presne nevie určiť, či ide o záchvaty fokálne alebo generalizované. Ide o účinné antiepileptikum u geneticky podmienených generalizovaných epilepsií.

■ Podľa informácií z SmPC sa valproová kyselina/valproát sodný vylučuje do materského mlieka s koncentráciou v rozmedzí od 1 % do 10 % hladiny v sére matky. U dojčených novorodencov/dojčiat liečených žien sa hlásili hematologické poruchy. Rozhodnutie či ukončiť dojčenie, alebo ukončiť/prerušiť liečbu, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa oproti prínosu liečby pre ženu.

■ Podľa informácií z citovaných zdrojov sa z dôvodu teoretického rizika hepatotoxicity odporúča, aby sa u dojčiat sledovala žltacka alebo iný príznak dysfunkcie pečene. Hlásil sa jeden prípad dojčťa s trombocyto-

péniou, ale korelácia s užívaním lieku matkou sa nedokázala.

■ Podľa databázy Lact Med sú hladiny kyseliny valproovej v materskom mlieku nízke a sérové hladiny dojčiat sa pohybujú od nedetegovateľných až po nízke. Predpokladalo sa, že dojčenie počas monoterapie kyselinou valproovou nepriaznivo ovplyvňuje rast alebo vývoj dojčiat. Avšak z výsledkov štúdie vyplývalo, že dojčené deti mali vyššie IQ a lepšie verbálne schopnosti ako nedojčené deti vo veku 6 rokov. Pri hodnotení bezpečnosti sa zistilo, že pri použití kyseliny valproovej sa môže dojčiť. Počítačový model predpovedal relatívne nízku expozíciu dojčťa. Ak zdravotný stav vyžaduje kyselinu valproovú, nie je to dôvod na prerušenie dojčenia. Nehlásili sa žiadne jednoznačné nežiaduce reakcie na kyselinu valproovú u dojčených detí. Aj v tejto databáze sa spomína teoretické ohrozenie dojčiat hepatotoxicitou, a preto sa dojčené deti musia po tejto stránke starostlivo sledovať. Z dôvodu hláseného prípadu trombocytopénie sa má dojča starostlivo pozorovať, či nemá neobvyklé modriny alebo krvácanie. Objavil sa aj zriedkavý prípad plešatosti dojčiat. Kombinovaná liečba so sedatívami, antikonvulzívmi alebo psychotropnými liekmi môže mať za následok sedáciu dojčiat alebo abstinénčné reakcie.

■ Monitorovanie hladín valproovej kyseliny/valproátu sodného patrí do rutínnej praxe používania tohto antiepileptika na našom úseku farmakológie Internej kliniky a Oddelenia laboratórnej medicíny Fakultnej nemocnice Nitra. Máme možnosť stanoviť antiepileptikum nielen v krvi matky, dojčťa, ale aj v materskom mlieku, aby sa predišlo nežiaducim účinkom.

KARBAMAZEPÍN

■ Karbamazepín patrí medzi antiepileptiká s úzkym spektrom a je jedným z možných liekov pre simplexné a komplexné fokálne záchvaty a pre sekundárne generalizované tonicko-klonické záchvaty. Ide o karboxamidové antiepileptikum tricyklickej štruktúry so stredne silným sedatívnym účinkom a slabým anticholinergným účinkom. Mechanizmus jeho antikonvulzívneho účinku nie je úplne objasnený. Predpokladá sa, že blokuje napäťovo riadené sodíkové kanály a ovplyvňuje receptorové systémy (glutamátový, acetylcholínový, adenosínový). V klinickej praxi sa využívajú aj jeho analgetické účinky, hlavne pri neuralgii trigeminu, a tymoprofylaktické účinky pri liečbe bipolárnej afektívnej poruchy k stabilizácii nálady.

■ Podľa informácií z SmPC prechádzajú karbamazepín a jeho farmakologicky účinné metabolity do materského mlieka (asi 25 až 60 % koncentrácií v plazme). Prínos dojčenia sa má zvážiť vzhľadom na riziko nežiaducich účinkov u dojčťa. Dojča sa má sledovať pre výskyt možných nežiaducich účinkov lieku (znížený prírastok hmotnosti, výrazná ospalosť, alergické kožné reakcie). Ak sa tieto účinky objavujú, dojča je potrebné odstaviť. U novorodencov exponovaných karbamazepínom počas dojčenia boli zaznamenané prípady cholestatickej hepatitídy. U dojčiat matiek liečených karbamazepínom sa musia preto starostlivo sledovať nežiaduce hepatobiliárne účinky.

■ Podľa informácií z citovaných zdrojov karbamazepín má stredne vysoký stupeň väzby na bielkoviny v plazme a do určitej miery prechádza do materského mlieka s pomerom M/P 0,2 – 0,7. Sérové koncentrácie karbamazepínu a jeho aktívneho epoxidového metabolitu sú však u dojčených detí vo všeobecnosti pod terapeutickým rozsahom a nežiaduce účinky sa hlásia len zriedka. Popísalo sa niekoľko prípadov dysfunkcie pečene so žltackou a zvýšenými pečeňovými enzýmami, ako aj správy o slabom saní a zníženom prírastku hmotnosti u dojčených detí matiek, ktoré používali karbamazepín v monoterapii.

■ Podľa databázy Lact Med hodnotenie bezpečnosti zistilo, že karbamazepín je možné použiť počas dojčenia. Ak sa matka musí liečiť karbamazepínom, nie je to dôvod na prerušenie dojčenia. Karbamazepín a jeho aktívny metabolit majú relatívne vysoké hladiny v materskom mlieku a dojčené deti majú sérové hladiny, ktoré sú občas merateľné, ale zvyčajne nedosahujú terapeuticky účinné hladiny. Väčšina dojčiat nemala žiadne nežiaduce reakcie,

pozorovala sa sedácia, slabé satie, abstinenčné reakcie a 3 prípady dysfunkcie pečene. Všetky boli komplikované kvôli vnútromaternicovej expozícii a v niektorých prípadoch súbežnej liekovej terapii. U dojčiat treba sledovať žltacku, ospalosť, primeraný prírastok hmotnosti a vývojové mílniky, najmä u mladších, výlučne dojčených detí a pri používaní kombinácií antikonvulzív alebo psychofarmák. Niektorí autori odporúčajú počas liečby monitorovať sérové hladiny karbamazepínu u dojčiat, pečenevé enzýmy a kompletný krvný obraz.

■ Aj monitorovanie hladín karbamazepínu patrí do rutinnej praxe používania tohto antiepileptika na našom pracovisku. Máme možnosť stanoviť koncentráciu karbamazepínu v krvi matky, dojčiat a v materskom mlieku, aby sa predišlo nežiaducim účinkom lieku.

SULTIAM

■ Sultiam je benzénsulfonamidové antiepileptikum bez sedatívneho účinku. Mechanizmus jeho antikonvulzívneho účinku spočíva v inhibícii karboanhydrázy.

■ Podľa informácií z SmPC nie sú dostupné systematické skúsenosti s podávaním sultiamu u žien počas dojčenia.

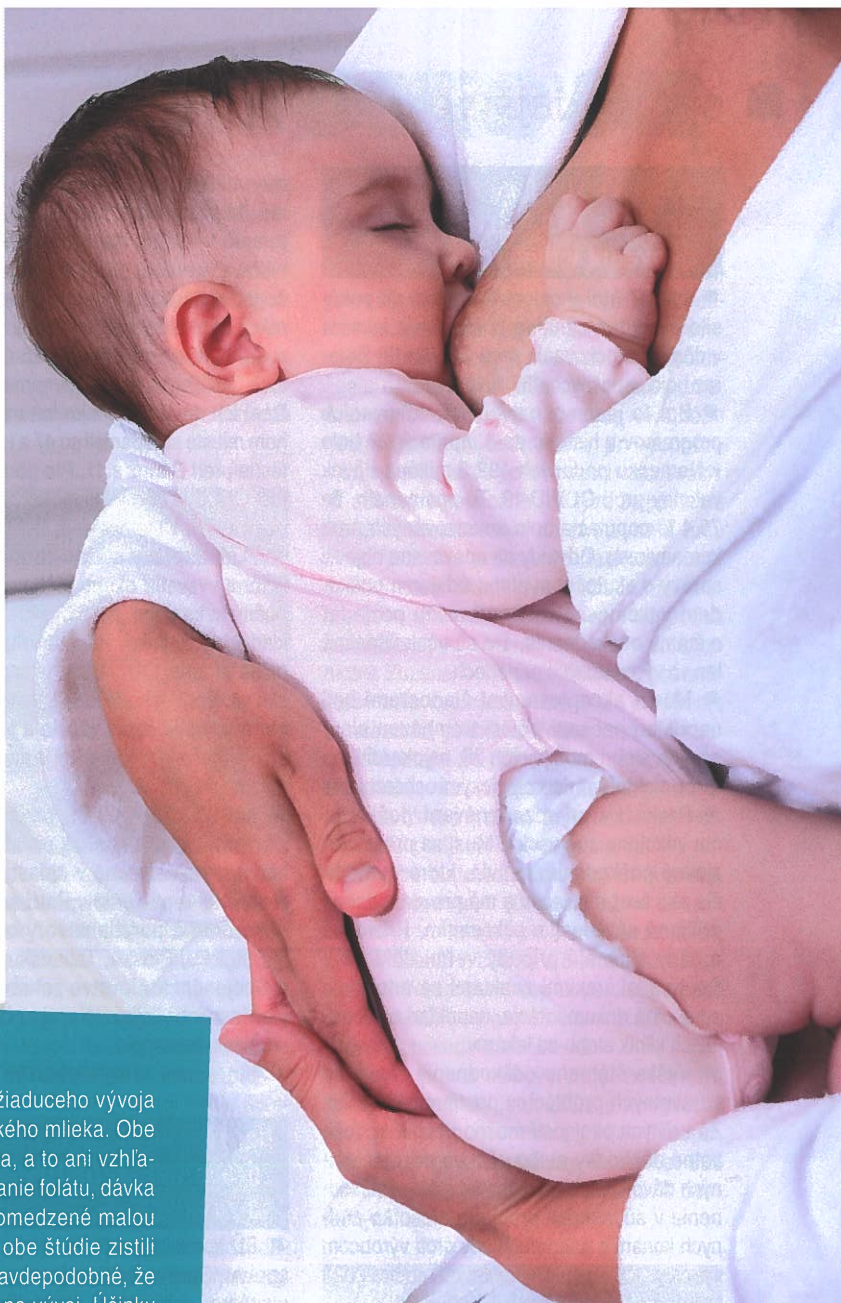
■ Podľa informácií z citovaných zdrojov nie je známe, či sa sultiam vylučuje do materského mlieka alebo či má škodlivý účinok na novorodenca. Preto sa neodporúča dojčiacim matkám, pokiaľ očakávaný prínos nepreváži potenciálne riziko.

ZÁVER

■ Dve publikované prospektívne štúdie hodnotili riziko nežiaduceho vývoja u detí vystavených antiepileptikám prostredníctvom materského mlieka. Obe štúdie nedokázali preukázať žiadne škodlivé účinky dojčenia, a to ani vzhľadom na potenciálne faktory, ako je vzdelanie matky, IQ, užívanie folátu, dávka antiepileptik a depresia alebo úzkosť matky. Štúdie boli obmedzené malou vzorkou v rámci každej skupiny antiepileptík. Keďže však obe štúdie zistili priaznivejší výsledok u tých detí, ktoré boli dojčené, je nepravdepodobné, že by väčšie súbory odhalili nejaké zásadné negatívne účinky na vývoj. Účinky na vývoj, ktoré sú spojené s expozíciou antiepileptík in utero, by sa nemali extrapolovať na expozíciu počas laktácie. Akékoľvek nepriaznivé kognitívne účinky antiepileptik prostredníctvom materského mlieka zostávajú čisto teoretické, na rozdiel od mnohých dobre zdokumentovaných výhod dojčenia.

■ Ďalšia štúdia MONEAD (Maternal Outcomes and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs) je prospektívne, observačné, multicentrické sledovanie výsledkov u žien s epilepsiou a ich detí počas tehotenstva a v období po pôrode. Žiadne dojčatá, ktoré boli dojčené matkami užívajúcimi okrem iných antiepileptik aj karbamazepín a kyselinu valproovú, nemali koncentrácie liekov vyššie ako je dolná kvantifikovateľná hranica. Táto štúdia poskytuje priame informácie o expozícii antiepileptik u najväčšieho počtu dojčiat, ktoré sa doteraz publikovali. Celkové výsledky naznačujú, že expozícia antiepileptikami u dojčiat je nízka. Závbery zo štúdie môžu vysvetliť, prečo predchádzajúce štúdie nezistili žiadne nepriaznivé účinky dojčenia na neurovývoj u detí, ktorých matky užívali antiepileptiká. Dojčatá v štúdi MONEAD sa plánovali sledovať až do veku 6 rokov, aby sa určili dlhodobé výsledky. Výsledky tejto štúdie podporujú všeobecnú bezpečnosť dojčenia u matiek s epilepsiou, ktoré sa liečia antiepileptikami.

autorka: **PharmDr. Mária Göböová, PhD.**
Interná klinika Fakultnej nemocnice Nitra



Literatúra:

1. Anderson PD. Antiepileptic Drugs During Breastfeeding. *Breastfeeding Medicine*. 2020; 15:1-4.
2. Davanzo R, Del Bo S, Bua J, Copertino M, Zanello E, Matarazzo L. Antiepileptic drugs and breastfeeding. *Ital J Pediatr*. 2013; 39:50. doi: 10.1186/1824-7288-39-50
3. *Drugs and Lactation Database (LactMed®)* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006 – 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>
4. Hussainy SY, Dermelo M. Knowledge, attitudes and practices of health professionals and women towards medication use in breastfeeding: A review. *Int Breastfeed J*. 2011; 6:11. doi: 10.1186/1746-4358-6-11
5. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr*. 2014; 168:729 – 736.
6. Nauwelaerts N, Bouillon T, Deferm N, et al. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling to predict breast milk exposure of valproic acid. *FASEB J*. 2022;36:S1.
7. Nucera B, Brigo F, Trinka E, Kalss G. Treatment and care of women with epilepsy before, during, and after pregnancy: a practical guide. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022;15:17562864221101687. doi: 10.1177/17562864221101687
8. Schafer C, Peters P, Miller RK. *Drugs during pregnancy and lactation*. 3rd edition. London, UK: Elsevier/Academic Press; 2015:892.
9. Suchopár J a kol. *Compendium*. Panax CO, s. r. o., 5. vydání, Praha, 2018, 1200 s, ISBN 978-80-902806-7-0.
10. *Státny ústav pre kontrolu liečiv. SmPC výrobcom*. Available from www.sukl.sk.
11. Vachek J a kol. *Farmakoterapie v těhotenství a při kojení*. Praha, Česká republika. Maxdorf; 2013:361.
12. Velby G, Bjørk M, Engelsen BA, Gilhus ME. Epilepsy and recommendations for breastfeeding. *Seizure*. 2015; 28:57 – 65. doi: 10.1016/j.seizure.2015.02.013.