

Léčba valproátem v populaci mladých žen

U dívek a žen ve fertilním věku se bez valproátu obejdeme

MUDr. Jana Zárubová

Neurologická klinika FTN, Praha

Seznam zkratk

CBZ – karbamazepin

GBP – gabapentin

EURAP – Původně The European, později An International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy

IQ – inteligenční kvocient

LCM – lacosamid

LEV – levetiracetam

LTG – lamotrigin

NEAD – The Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs

PGB – pregabalin

PTH – fenytoin

TPM – topiramát

VPA – valproát

ZNS – zonisamid

VVV – velká vrozená vývojová vada

Úvod

Zahájením léčby valproátem a jeho dlouhodobým podáváním vystavujeme dívky a ženy ve fertilním věku riziku: zvýšení hmotnosti, vypadávání a změny kvality vlasů, zvýšené krvácivosti, lékových interakcí, hepatotoxicity, poruch menstruačního cyklu a reprodukčních funkcí s rozvojem syndromu polycystických ovárií (u disponovaných dívek), třesu, deficitu karnitinu a edémů.

Data z těhotenských registrů od 90. let konzistentně ukazují vyšší teratogenní riziko valproátu. Teratogenita se může projevit tzv. fetálním valproátovým syndromem (faciální dysmorfismus) nebo velkými vrozenými vývojovými vadami (vyžadují chirurgické řešení, ohrožují život, zdraví). Specificky je zvýšené riziko neurálních rozštěpových vad (spina bifida aperta, anencefalie), které je 1–2 %, zejména pokud je denní udržovací dávka valproátu 1 000 mg/den a vyšší. Objektivněji je hodnocení rizika dle plazmatické hladiny valproátu, vyšší riziko představují hladiny nad 346 μmol/l (tedy nad 50 mg/l). Zvýšené riziko je ale zaznamenáno i pro kardiovaskulární a urogenitální malformace, skeletální defekty, anomálie obratlů a žeber, orofaciální rozštěpy. Existuje podezření na možnou individuální far-

makogenetickou vnímavost k teratogennímu vlivu valproátu.

Další data

Studie se zaměřením na kognitivní vývoj dětí exponovaných intrauterinně antiepileptikům zaznamenávají u dětí exponovaných valproátu horší intelekt. Některé studie prokazují významnou negativní korelaci mezi dysmorfickými rysy a verbálním IQ zejména pro valproát (Adab, 2004). Studie z Merseyside Regional Epilepsy Centre zjistila, že 16 % z 224 dětí exponovaných antiepileptikům potřebovalo speciální edukaci, na rozdíl od 11 % ze 176 kontrol (neexponovaných). Třicet procent z těchto dětí bylo exponovaných pouze valproátu, 20 % polyterapii zahrnující valproát, zatímco pouze 3,2 % bylo exponováno karbamazepinu a 6,5 % jiným monoterapiím. Při sledování těchto dětí měli průměrné verbální IQ, valproátové děti 84, kontroly 91, karbamazepinové 94 a fenytoinové 98. Rizikové byly zejména dávky valproátu nad 800 mg/den. McVearry se spolupracovníky uskutečnil v roce 2009 prospektivní studii na kognitivní fluenci a originalitu 54 dětí exponovaných antiepileptikům valproátu, karbamazepinu a lamotriginu v monoterapii, s následujícími výsledky (McVearry, 2009):

- fluence VPA 76,3, verus the LTG 93,76, a CBZ 95,5
- originalita VPA 84,2, verus LTG a CBZ 99,4

Angloamerický registr NEAD (The Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs) sledoval 3 roky 258 dětí po expozici různým monoterapiím, přičemž byly zohledněny i jiné možné faktory jako IQ matky a další (Meador, 2009). Dle této studie je riziko nižší kognice pro

děti exponované intrauterinně antiepileptikům: 13 % pro valproát, 5 % pro karbamazepin, 3 % pro fenytoin a 2 % pro lamotrigin.

Jaké jsou alternativy pro léčbu dívek a žen ve fertilním věku?

Pokud máme správnou diagnózu epilepsie, včetně typu záchvatu/ů, druhu epilepsie, její etiologie, a zvolíme antiepileptikum vhodné pro danou pacientku, existuje 60–70 % pravděpodobnost, že pacientka bude na první zvolené monoterapii kompenzovaná. V současné době je na trhu kromě valproátu dalších 18 antiepileptik. Pro volbu máme k dispozici následující možnosti:

1. Fokální epilepsie
 - léky první volby CBZ, GBP, LEV, LTG, TPM
 - léky druhé volby LCM, PGB, ZNS
2. Generalizovaná a neklasifikovaná epilepsie
 - léky první volby LTG, TPM
 - léky druhé volby LEV
 - v této indikaci u nás neregistrovaný ZNS

Z těhotenských registrů víme, že monoterapie představuje 2–3× vyšší riziko výskytu velké vrozené vývojové vady oproti běžné populaci. Při kombinaci 2 a více antiepileptik statistické riziko stoupá. V současné době máme dostatek údajů kromě valproátu, o monoterapiích karbamazepinem a lamotriginem. Další monoterapie nemají zatím dostatečné množství proběhlých těhotenství. V následujících tabulkách jsou uvedena dostupná data k jednotlivým monoterapiím. Při jejich posuzování je nutné vzít v úvahu, že o dostatečný počet gravidit jsou v tuto chvíli opřena pouze data o VPA, CBZ a LTG.

Dle nepublikovaných dat z mezinárodního registru EURAP, prezentovaných dr. Tomsonem v dubnu 2010 (Tenth Eilat Conference on New

Tabulka 1. Teratogenita valproátu v různých těhotenských registrech

Registr	Procento VVV na VPA
UK Epilepsy and Pregnancy Registry	6,2 %
North American AED Pregnancy Registry	10,7 %
Australian Pregnancy Registry	16,8 %
Meador, Baker, Finnell. In utero AEDs exposure.	17,4 %
EURAP (14 831 gravidit, 5 305 monoterapií)	7,8 % při porodu, 9,3 % 1 rok

Antiepileptic Drugs) je zatím známé teratogenní riziko monoterapie gabapentinem 3,2% u 250 exponovaných dětí. Riziko se zonisamidem, přesto, že je v některých zemích na trhu již 20 let, nemá příliš dat, bylo publikováno 26 těhotenství s monoterapií zonisamidem, u kterých nebyla zaznamenána žádná velká vrozená vývojová vada. V EURAP registru jsou 4 gravidity s monoterapií zonisamidem a ani u nich nebyla registrována žádná velká vrozená vývojová vada.

Souhrn

Valproát má řadu nežádoucích vedlejších účinků. Jak v monoterapii, tak v kombinované léčbě představuje zvýšené teratogenní riziko. Valproát velmi pravděpodobně negativně ovlivňuje neuropsychický vývoj exponovaných dětí.

- Nemáme možnost identifikovat ženy se zvýšeným rizikem.
- V současné době máme jiné možnosti léčby dívek a žen ve fertilním věku, které mají:
- méně závažné nežádoucí vedlejší účinky
 - nižší teratogenitu
 - menší riziko ovlivnění neuropsychického vývoje

- První volba dle typu záchvatů, druhu epilepsie, je v současné době pro:
- fokální epilepsie karbamazepin nebo levetiracetam
 - generalizované a neurčené epilepsie lamotrigin nebo topiramát

U dívek a žen ve fertilním věku se při zahajování antiepileptické léčby bez valproátu obejdeme.

Literatura

1. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, Coyle H, Fryer A, Gorry J, Gregg J, Mawer G, Nicolaides P, Pickering L, Tunnicliffe L, Chadwick DW. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75(11): 1575–1583.

Tabulka 2. Teratogenní riziko s karbamazepinem

Registry	Procento VVV na CBZ
UK Epilepsy and Pregnancy Registry	2,2%
North American AED Pregnancy Registry	2,9%
Australian Pregnancy Registry	3,8%
EURAP	3,7% při porodu; 5,7% 1 rok
Nejčerstvější data neprokazují negativní vliv CBZ na neuropsychický vývoj.	

Tabulka 3. Teratogenní riziko s lamotriginem

Registry	Procento VVV na LTG
UK Epilepsy and Pregnancy Registry	3,2%
North American AED Pregnancy Registry	2,3%
The International Lamotrigine Pregnancy Registry	3%
EURAP	2,4% při porodu; 2,9% 1 rok

Tabulka 4. Teratogenní riziko s topiramátem

Registry	Procento VVV na TPM
UK Epilepsy and Pregnancy Registry (203 exp, 70mono)	4,8%
North American AED Pregnancy Registry (289 monoterapií) (Herndandez-Diaz 2010)	3,8%
Ornoy a spol. (52 exp)	0
EURAP (238 exp)	3,87%

Tabulka 5. Teratogenní riziko s levetiracetamem

Registry	VVV na LEV
UK Epilepsy and Pregnancy Registry (263 exp, 95 mono)	2,97% na polyterapii, 0 mono
North American AED Pregnancy Registry (197 mono)	2%
Tonner (nepublikovaná data; 10 th Eilat 2010 Conference on New AEDS). (409 exp)	2,69%
EURAP (265 exp)	1,89%
Teratogenní riziko s gabapentinem bylo dle Tomsona data (nepublikovaná data, 10 th Eilat Conference on New AEDS, 2010) u 250 exponovaných 3,2%	

2. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. N Engl J Med. 2009; 360(16): 1597–1605.

3. McVearry KM, Gaillard WD, VanMeter J, Meador KJ. A prospective study of cognitive fluency and originality in children exposed in utero to carbamazepine, lamotrigine, or valproate monotherapy. Epilepsy Behav. 2009; 16(4): 609–616. Epub 2009 Nov 4.

4. Herndandez-Diaz S, Mittendorf R, Holmes LB. Comparative Safety of Topiramate During Pregnancy. Birth Defects Research (Part A); 88: 408 (2010).

MUDr. Jana Zárubová
Neurologická klinika FTN, Praha
Václavská 800, 140 59 Praha-Krč
jana.zarubova@ftn.cz



U dívek a žen ve fertilním věku se bez valproátu neobejdeme

doc. MUDr. Robert Kuba, Ph.D.
Centrum pro epilepsie Brno, 1. neurologická klinika LF MU ve FN u sv. Anny, Brno

Seznam zkratk

- VPA – valproát
PTH – fenytoin
CBZ – karbamazepin
LTG – lamotrigin

- LEV – levetiracetam
TPM – topiramát
ZNS – zonisamid
SANAD – Standard and New Antiepileptic Drugs

Neurol. pro praxi 2010; 11(6): 429–431

NEAD – The Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs
VVV – velká vrozená vývojová vada
EURAP – An International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy

IQ – inteligenční kvocient

I GE – idiopatická generalizovaná epilepsie

Úvod

Léčba žen s epilepsií ve fertilním věku je specifickou problematikou. Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky antiepileptik patří teratogenicita. Aktuálně existuje ve světě několik registrů, jejichž hlavním cílem je zjistit teratogenní riziko jednotlivých antiepileptik. Všechny registry a další publikované práce se shodují, že podávání valproátu (VPA) je asociováno s teratogenním rizikem, které je vyšší než u dalších rutinně podávaných antiepileptik, zejména u lamotriginu (LTG) a karbamazepinu (CBZ). Je tedy velmi žádoucí, abychom se podávání VPA v populaci žen ve fertilním věku vyhnuli a léčili je pomocí VPA po velmi zralé úvaze. Nicméně je potřeba zdůraznit, že jsou některé klinické situace, kdy se bez VPA u této specifické populace neobejdeme.

V klinické praxi se s tímto problémem setkáváme zejména u pacientek s idiopatickou generalizovanou epilepsií (IGE), kde je výběr možných antiepileptik užší, než u pacientek s fokální epilepsií (Karceski et al., 2004). Podobně tak u pacientek, u kterých neznáme typ epilepsie, a je třeba použít některé z širokospektrých antiepileptik.

Hlavním argumentem proti podávání VPA u této populace pacientek jsou nežádoucí účinky a teratogenní riziko. Hlavním protiargumentem, který podporuje podávání VPA v určitých klinických situacích je:

- a) účinnost VPA
- b) na dávce závislá teratogenicita VPA
- c) nízké riziko dekompenzace epilepsie v průběhu gravidity
- d) na dávce závislý efekt na kognitivní stav dítěte

Ad A

VPA je pravděpodobně nejúčinnější antiepileptikum na generalizované typy záchvatů. Za vše hovoří názory panelu amerických epileptologů, kteří postavili VPA na 1. místo jako lék 1. volby u pacientů s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty, myoklonickými záchvaty a absencemi (Karceski et al., 2004). Řada dalších publikací prokazuje účinnost VPA u generalizovaných epilepsií a generalizovaných záchvatů (Montorinous and Abou Khalil, 2009). V často citované, nezaslepené, kontrolované studii s názvem SANAD byla srovnávána účinnost řady antiepileptik v terapii nově diagnostikovaných epilepsií. V takzvané VPA větvi byly pacienti (většinou s idiopatickými generalizovanými epilepsiemi) léčeni VPA, LTG nebo topiramátem (TPM). Celkově tato

studie prokázala vyšší účinnost VPA při srovnání s oběma dalšími novými antiepileptiky (Marson et al., 2007). Není tedy pochyb o tom, že VPA je velmi účinné antiepileptikum.

Ad B

Jak již bylo zmíněno shora, je nepochybné, že VPA velmi významně zvyšuje teratogenní riziko (viz kontroverze Zárubová). Nicméně v tomto ohledu si je třeba uvědomit, že existuje tzv. na dávce závislé riziko (z angl. dose-related risk) teratogenicity, které bylo opakovaně prokázáno nejen u VPA, ale i u dalších antiepileptik (Morrow et al., 2006; Vajda et al., 2004). Analýza dat k UK registru například prokázala téměř lineární závislost rizika velké vrozené vývojové vady (VVV) na denní dávce VPA, CBZ a LTG (Morrow et al., 2006). Riziko VVV pacientek léčených denní dávkou VPA 600 mg a méně bylo dvojnásobně nižší než riziko pacientek léčených denní dávkou větší než 1 000 mg denně, a bylo srovnatelné s teratogenním rizikem u pacientek léčených LTG v dávce nad 200 mg denně. VPA je u dospělých pacientů často účinný v denní dávce 1 000 mg a méně, proto je třeba se zamyslet, zda pacientku neléčíme zbytečně vysokou dávkou a pokusit se denní dávku VPA co nejvíce snížit, nalézt nejnižší účinnou dávku. Tak můžeme riziko VVV výrazně snížit.

Ad C

Zajímavé výsledky poskytují výše zmíněné registry pacientek s epilepsií i v dalších ohledech. Je třeba si uvědomit, že nejen antiepileptika, ale také vlastní epileptický záchvat může plod v těle matky poškodit. Proto je třeba mít na paměti možnost zhoršení epilepsie a zvýšení frekvence epileptických záchvatů v průběhu gravidity. Hlavním důvodem pro zvýšení dávky antiepileptika v průběhu gravidity je právě dekompenzace epilepsie, v důsledku poklesu plazmatické koncentrace antiepileptika. Průběžná analýza EURAP prokázala, že právě VPA a CBZ jsou léky, které jsou v průběhu II. a III. trimestru nejméně často navyšována. Na druhém pólu stojí LTG, v České republice nejčastěji používané antiepileptikum u těhotných, ale s nejčastějším poklesem plazmatické koncentrace v těhotenství (až o 50 %) a nutností zvyšování dávky. V průběhu gravidity je LTG navyšován 3x častěji než VPA (The Eurap Study Group, 2006).

Ad D

Multicentrická studie (U.S.A a U.K) sledující analyzující vliv na intelektové a kognitivní funkce dítěte po expozici jednotlivým antiepileptikům v době gravidity (NEAD) prokázala nižší IQ 3letých dětí po expozici VPA. Rozdíl proti fenyto-

inu (PHT), LTG a CBZ byl statisticky signifikantní. Nicméně další analýza prokázala jednoznačnou negativní korelaci mezi dávkou VPA a hodnotou IQ. Jinými slovy řečeno, čím vyšší dávka VPA, tím nižší IQ. IQ dětí, jejichž matky v průběhu gravidity užívaly dávku 1 000 mg a nižší, měli IQ srovnatelné s dětmi po expozici, in utero, jiným antiepileptikům (Meador et al., 2009). Jedná se o další důkaz, že při nižším dávkování VPA, lze omezit jeho nežádoucí účinky

Klinické situace, ve kterých se bez VPA při plánování gravidity nebo v jejím průběhu neobejdeme

1. Selhání terapie vhodnějšími antiepileptiky

Tato situace se týká zejména pacientek s IGE. U fokálních epilepsií máme přece jenom více možností. **Pacientka není plně kompenzovaná nebo uspokojivě kompenzovaná na monoterapii LTG, levetiracetamem (LEV) eventuelně na jejich kombinaci (při použití maximálních tolerovaných dávek).** V této chvíli volíme VPA v nejnižší účinné dávce. Možnou alternativou je TPM, u kterého ale nemáme dostatek informací o teratogenním efektu. Další možnou alternativou může být terapie zonisamidem (ZNS). Nicméně o jeho použití v monoterapii, a možné teratogenicitě, máme informací ještě méně.

2. Pacientka na VPA otěhotní

Ať plánovaně nebo neplánovaně pacientka na VPA otěhotní. Nikdy se nesnažíme převádět na jinou terapii. Riskujeme dekompenzaci pacientky nebo to, že zbytečně zůstane v průběhu gravidity na kombinaci antiepileptik.

Zcela typickou situací je, že pacientce, která na VPA otěhotní, je proveden pokus o převod na LTG. LTG je pomalu titrován, takže pacientka je léčena několik týdnů v době embryogeneze touto kombinací, která je velmi pravděpodobně jednou z nejvíce teratogenních kombinací antiepileptik vůbec. V dalším průběhu pacientka dostane záchvat při vysazování VPA a je třeba se vrátit k původní léčbě.

Pokud pacientka na VPA skutečně otěhotní a je-li plně kompenzována, je třeba se zamyslet nad denní dávkou VPA a v případě, že je vyšší než 1 000 mg, pokusit se dávku VPA snížit.

3. Pacientka je plně kompenzovaná na monoterapii VPA, v anamnéze je neúspěšný pokus o vysazení

V této situaci máme dvě možnosti. Pokud graviditu plánujeme, je možno se pokusit

o převedení na jiné, vhodnější antiepileptikum (v případě IGE LTG nebo LEV). Druhou možností je neriskovat možnou dekompenzací epilepsie a opět se snažit nalézt nejnižší účinnou dávku VPA a pacientku na stávající terapii ponechat.

Hlavní zásady užití VPA u pacientek ve fertilním věku

- Pokud chceme pacientku, která plánuje graviditu, převést z monoterapie VPA na jinou monoterapii, nebo terapii zcela vysadit, **je třeba mít dostatek času**.
- **Musíme definovat skupinu pacientek, u kterých je převedení z monoterapie VPA buď rizikové, nebo „zbytečné“**. V prvním případě se jedná o pacientky s anamnézou dekompenzace epilepsie po podobném pokusu. Ve druhém případě se jedná o plně kompenzované pacientky na nízké denní dávce VPA (většinou pod 1 000 mg denně).

- **Nikdy se nesnažíme o převedení z VPA na jinou monoterapii, pokud je pacientka již těhotná**. V těchto případech se individuálně snažíme snížit denní dávku VPA.
- **Nízká dávka VPA významně redukuje riziko VVV a možného kognitivního postižení dítěte**.

Závěr

Bez VPA se u žen ve fertilním věku neobejdeme. Dodržováním výše uvedených zásad můžeme eventuelní negativní efekt VPA na matku i dítě významně ovlivnit.

Literatura

1. Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults, expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav* 2005; 7: S1–64.
2. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalized and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9566): 1016–1026.
3. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1597–1605.

4. Montorou G, Abou Khalil B. The first line of therapy in a girl with juvenile myoclonic epilepsy: Should it be valproate or a new agent? *Epilepsia* 2009; 50(Suppl. 8): P16–20.
5. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risk of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 193–198.
6. The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: Observation from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Neurology* 2006; 66: 354–360.
7. Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, et al. Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. *J Clin Neurosci* 2004; 11: 854–858.

doc. MUDr. Robert Kuba, Ph.D.

Centrum pro epilepsie Brno,
1. neurologická klinika LF MU
ve FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
robert.kuba@fnusa.cz

