

■ Postępowanie terapeutyczne w okresie prekoncepcyjnym

BEATA MAJKOWSKA-ZWOLIŃSKA

Okres poprzedzający zajście w ciążę jest najważniejszym początkowym elementem wpływającym i często determinującym późniejszy przebieg ciąży u kobiet z padaczką. Rozmowa z pacjentką w wieku rozrodczym i jej partnerem powinna obejmować antykoncepcję, podawanie kwasu foliowego, teratogeny wpływ LPP, częstość napadów w ciąży i ryzyko z nimi związane, poród, karmienie piersią, opiekę nad noworodkiem oraz ryzyko padaczki u potomstwa. **Opieka nad kobietą leczoną z powodu padaczki, planującą ciążę powinna rozpocząć się przed poczęciem.** Jest to niezwykle istotne, gdy weźmie się pod uwagę, iż wady układu nerwowego i serca powstają we wczesnym okresie embriogenezy od 28 do 42 dnia, licząc od pierwszego dnia ostatniego krwawienia miesięcznego, kiedy to bardzo często kobieta nie zdaje sobie sprawy ze swojego stanu.

Pomimo zaleceń, nadal zbyt mało kobiet z padaczką (<50%) zgłasza się do neurologa w celu zaplanowania ciąży [6]. Nie zawsze też lekarz podejmuje rozmowę na ten temat. Jak wynika z badania kwestionariuszowego, z 356 kobiet w wieku rozrodczym jedynie u 24% inicjatywa rozmowy na temat ciąży wychodziła od lekarza, u 37% od samych kobiet, a 39% kobiet w ogóle nie było informowanych o tej problematyce [14]. Podobnie, w badaniu przeprowadzonym w Polsce wśród 354 kobiet 59,88%

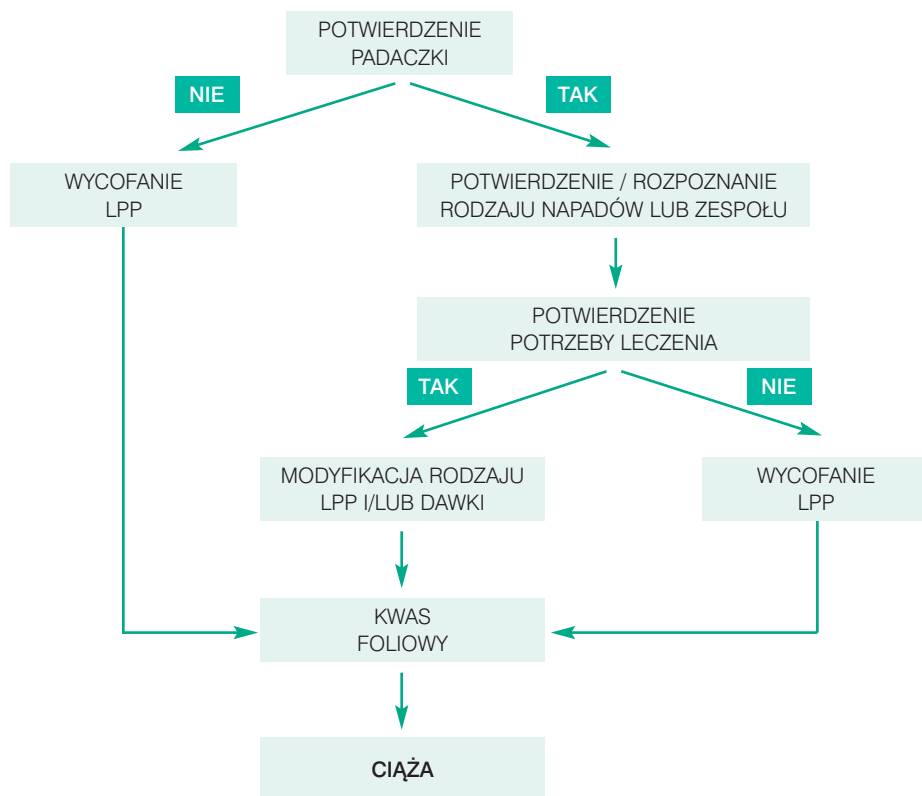
rozmawiało ze swoim lekarzem na temat ciąży [9]. Odsetek ten różnił się znamienne statystycznie zależnie od rodzaju placówki (70,32% w gabinetach prywatnych w porównaniu z 52,5% w szpitalu). W tym samym badaniu 81,07% kobiet uważało, że ciąża u kobiet z padaczką powinna być planowana.

Planowanie ciąży jest dobrym momentem, aby:

- potwierdzić rozpoznanie padaczki; dotyczy to zwłaszcza pacjentek, u których rozpoznanie nie było pewne i można podejrzewać incydenty niepadaczkowe; ponowna ocena może przyczynić się również do wykrycia możliwych do leczenia, np. operacyjnie, zmian odpowiedzialnych za napady (malformacje naczyniowe, łagodne guzy);
- ustalić, jeśli nie było to zrobione wcześniej, rodzaj napadów lub zespołu padaczkowego oraz potwierdzić zasadność stosowania leków przeciwpadaczkowych.

Rycina 10.1 przedstawia algorytm postępowania w przypadku kobiet planujących ciążę.

Kobiety, u których napady nie występowały od co najmniej dwóch lat lub dłużej, mogą podjąć próbę stopniowego wycofania LPP. Decyzja o wycofaniu LPP opiera się na ogólnie przyjętych zasadach leczenia padaczki u dorosłych. Istotne jest określenie indywidualnego stopnia ryzyka, które pacjentka jest skłonna zaakceptować. Planując wycofywa-



Rycina 10.1. Schemat postępowania w okresie prekoncepcyjnym u kobiet z padaczką.

nie LPP, należy wziąć pod uwagę konieczny czas związany z samym wycofywaniem leku, ale również co najmniej kilkumiesięczny okres oceny stanu pacjentki w celu zminimalizowania ryzyka nawrotu napadów.

Jednak w przypadku większości kobiet kontynuacja leczenia jest konieczna. Ważne jest więc jeszcze w okresie prekoncepcyjnym dostosowanie LPP do rodzaju padaczki i sytuacji zdrowotnej kobiety.

U kobiet z dobrze kontrolowanymi napadami zamiana leku na inny jest rzadko uzasadniona, z wyjątkiem walproinianów (VPA), jeśli jest skuteczna alternatywa. Optymalizacja leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej 6 miesięcy przed zajściem w ciążę. Lek powinien być podawany w najmniejszej skutecznej dawce. Należy unikać nadmiernych da-

wek oraz politerapii, które mogą zaburzyć współczynnik ryzyka do korzyści wynikających z leczenia [12]. Około 20% kobiet zachodzących w ciążę wykazuje oporność na leczenie i może nadal wymagać politerapii [5], chociaż należy dążyć do ograniczenia liczby LPP. W niektórych przypadkach można zrezygnować z pełnej kontroli napadów i zredukować liczbę LPP np. w przypadku pojedynczych napadów mioklonicznych lub napadów częściowych prostych przy wyeliminowaniu napadów uogólnionych. Celem leczenia padaczki w ciąży jest przede wszystkim wyeliminowanie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych.

Odstawienie doustnych leków antykoncepcyjnych u kobiet, które przed zajściem w ciążę przyjmowały je wraz z lamotryginą (LTG), może spowodować zwiększenie stężenia LTG [13]

i w konsekwencji objawy toksyczne. Być może estradiol zawarty w lekach antykoncepcyjnych może wywierać podobny indukujący wpływ na VPA [7]. Należy wziąć to pod uwagę, aby nie narażać pacjentki i dziecka na zbyt wysokie stężenie LTG w momencie zajścia w ciążę.

Ważnym, jednak często pomijanym aspektem, jest przyjmowanie przez pacjentki w ciąży innych leków niż LPP. Jest to szczególnie istotne, zważywszy na potencjał interakcji między LPP i innymi lekami. Badanie przeprowadzone przez Światową Organizację Zdrowia wśród 14 778 kobiet z 22 krajów wykazało, że 86% kobiet przyjmowało w ciąży średnio 2,9 leku na osobę (nie uwzględniając leków bez recepty). Większość tych leków była przepisywana przez położników [1]. Pomimo że takich badań nie przeprowadzono wyłącznie wśród kobiet z padaczką, można założyć, że liczba leków może być jeszcze większa, jak również konsekwencje mogą być poważniejsze.

Profilaktyczne stosowanie kwasu foliowego

W populacji ogólnej kobiet wykazano korzystny związek stosowania kwasu foliowego w ciąży i częstości występowania wad cewy nerwowej oraz innych dużych wad wrodzonych u dziecka. Kwas foliowy zapobiega występowaniu wad rozwojowych, regulując transkrypcję i ekspresję genów, strukturę chromatyny oraz procesy naprawcze i stabilność genomu [10]. Dziecko matki z padaczką przyjmującej LPP jest narażone na większe ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej niż w populacji ogólnej, dotyczy to szczególnie przyjmowania walproinianów, ale również innych LPP. LPP, które wpływają na metabolizm wątroby, mogą powodować zmniejszenie stężenia folianów w surowicy i tkankach. Dansky i wsp. [3] wykazali znamienne mniejsze stężenie folianów u kobiet z padaczką, które urodziły dziecko z dużą wadą lub poroniły ciążę, w porównaniu z kobietami, które urodziły zdrowe dzieci. Istnieją też sugestie, że kobiety przyjmujące podobną dawkę kwasu foliowego mogą mieć różne stężenia w suro-

wicy w związku z różnicami metabolizmu folianów, które nie wynikają z różnic we wchłanianiu [4]. Wydaje się, że nowe LPP w odróżnieniu od leków klasycznych na ogół nie wpływają na foliany, ale konieczne są dalsze obserwacje kliniczne.

Jak dotąd nie ma jednak wystarczających dowodów, wykazujących skuteczność kwasu foliowego u kobiet z padaczką. Rekomendacje dotyczące podawania kwasu foliowego kobietom z padaczką w okresie prekoncepcyjnym i w I trymestrze ciąży opierają się na wynikach pięciu badań spełniających kryteria klasy III według klasyfikacji badań Amerykańskiej Akademii Neurologii, które wskazują na potencjalne zmniejszenie ryzyka wystąpienia wad [8]. Nie wyklucza to jednak innego, niezwiązanego z metabolizmem folianów mechanizmu powstawania wad [11]. Jednocześnie nie ma również dowodów, aby suplementacja kwasu foliowego była szkodliwa dla kobiet z padaczką. Informacje dotyczące zwiększonego ryzyka napadów w wyniku stosowania folianów są oparte na bardzo słabych dowodach. Dawka 4–5 mg kwasu foliowego na dobę jest ustalona na podstawie empirycznej i wynika z założenia, że mniejsza dawka nie uzupełnia niedoboru folianów. Nie ma również dowodów świadczących, że wyższe dawki wpływają korzystniej i dlatego też nie są one zalecane [8].

Pomimo że zalecenia stosowania kwasu foliowego u kobiet z padaczką są znane od dawna, może budzić zdziwienie wynik badania kwestionariuszowego przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii u kobiet z padaczką, które miały już dziecko, dotyczącego udzielania informacji na temat stosowania folianów; ogółem jedynie 43% kobiet zalecono stosowanie kwasu foliowego [2]. Pociągające może być to, że w grupie młodszej wiekowo, a więc wśród kobiet, które urodziły dziecko stosunkowo niedawno, odsetek ten był większy i wynosił 63%. Ta sytuacja może być związana z systemem opieki w Wielkiej Brytanii, gdzie chorymi z padaczką zajmują się lekarze rodzinni. Z tego samego badania wynika, że jedynie 7% kobiet było skierowanych do specjalistycznych ośrodków.

Piśmiennictwo

1. Collaborative Drug Use in Pregnancy: an international survey on drug use in pregnancy. *Int J Risk Safety Med*, 1991, 1, 1.
2. Crawford P, Hudson S: *Understanding the information needs of women with epilepsy at different life stages: results of the 'Ideal World' survey*. *Seizure*, 2003, 12, 502–507.
3. Dansky LV, Andermann E, Rosenblatt D, Sherwin AL, Andermann F: *Anticonvulsant, folate levels and pregnancy outcome: a prospective study*. *Ann Neurol*, 1987, 21, 176–182.
4. Davis BA, Bailey LB, Gregory JF i wsp.: *Folic acid absorption in women with a history of pregnancy with neuronal tube defect*. *Am J Clin Nutr*, 1995, 62, 782–784.
5. EURAP report, May 2005. <http://www.eurapinternational.com/about/library.htm>.
6. Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P, Walshaw D, White K, Montgomery TL, Burn J, Lynch SA: *Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy*. *BMJ*, 2000, 321, 674–675.
7. Galimberti CA, Mazzucchelli I, Arbazio C i wsp.: *Increased apparent oral clearance of valproic acid during intake of combined contraceptive steroids in women with epilepsy*. *Epilepsia*, 2006, 47, 1569–1572.
8. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, Wiebe S, Thurman D, Koppel BS, Kaplan PW, Robinson JN, Hopp J, Ting TY, Gidal B, Hovinga CA, Wilner AN, Vazquez B, Holmes L, Krumholz A, Finnell R, Hirtz D, Le Guen C: *Management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society*. *Epilepsia*, 2009, 50, 1237–1246.
9. Jędrzejczak J, Kozik A, Kozik T, Rebeś Z: *Ocena stanu wiedzy kobiet chorych na padaczkę w Polsce. Wyniki wstępne*. *Epileptologia*, 2004, 12, 327–336.
10. Lasoń W: *Wpływ niedoboru kwasu foliowego na teratogenność leków przeciwpadaczkowych u kobiet z padaczką*. *Epileptologia*, 2004, 12, 79–88.
11. Morrow JI, Hunt SJ, Russell AJ i wsp.: *Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from UK Epilepsy and Pregnancy Register*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80, 468.
12. Perucca E, Kwan P: *Overtreatment in epilepsy: how it occurs and how it can be avoided*. *CNS Drugs*, 2005, 19, 897–908.
13. Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T: *Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels*. *Neurology*, 2003, 61, 570–571.
14. Vazquez B, Gibson P, Kustra R: *Epilepsy and women's health issues: Unmet needs. Survey results from women with epilepsy*. *Epilepsy Behav*, 2007, 10, 163–169.