



Konrad Rejdak

Jest kierownikiem Katedry i Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, a także przewodniczącym Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Zainteresowania naukowe i zawodowe dotyczą patogenezy i farmakoterapii padaczki oraz innych chorób układu nerwowego, ze szczególnym uwzględnieniem procesu neurozwyrodnienia. Zainteresowania pozanaukowe zaś obejmują historię, sztukę renesansu oraz żeglarstwo.

Najnowsze doniesienia dotyczące bezpieczeństwa terapii lewetyracetamem u kobiet w ciąży chorych na padaczkę

Recent data on the safety of levetiracetam treatment in pregnant women with epilepsy

Konrad Rejdak

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

STRESZCZENIE

Najnowsze dowody naukowe wyraźnie wskazują, że lewetyracetam może być uważany za lek bezpieczny w terapii padaczki u kobiet w ciąży. Zwłaszcza gdy jest stosowany w monoterapii, nie wywołuje ewidentnych efektów teratogennych ani nie zaburza u ich dzieci rozwoju funkcji poznawczych ocenianych w ciągu pierwszych 2–3 lat życia. Działanie to nie miało ewidentnego związku z dawką całkowitą leku i wydaje się, że rekomendowany zakres dawek dostosowany do indywidualnej wrażliwości pacjentek oraz ich zespołu padaczkowego jest równie bezpieczny. Efekty politerapii z udziałem lewetyracetamu, w szczególności w kombinacji z karbamazepiną i kwasem walproinowym, są mniej jednoznaczne i wymagają dalszych badań i obserwacji.

Słowa kluczowe: lewetyracetam, ciąża, bezpieczeństwo, wady wrodzone

ABSTRACT

Recent evidence strongly suggests that levetiracetam may be considered as a safe drug for the treatment of epilepsy in pregnancy. Especially when it is used alone, does not have an obvious teratogenic effects and does not interfere with the cognitive development of their children evaluated during the first 2–3 years of life. This effect was not clearly related to the total dose of the drug and it seems that the recommended dosage range tailored to individual patients and their sensitivity to specific epilepsy syndrome is equally safe. The effects of the polytherapy involving levetiracetam, particularly in combination with carbamazepine and valproic acid, are less clear and require further study and observation.

Key words: levetiracetam, pregnancy, safety, congenital malformations

NAJWAŻNIEJSZE

Najnowsze dowody naukowe wyraźnie wskazują, że lewetyracetam może być uważany za lek bezpieczny w terapii padaczki u kobiet w ciąży.

HIGHLIGHTS

Recent evidence strongly suggests that levetiracetam may be considered as a safe drug for the treatment of epilepsy in pregnancy.

W 2013 r. na łamach prestiżowego czasopisma „Neurology” ukazał się artykuł autorstwa Mawhinney i wsp. przedstawiający wyniki rejestrów monitorowania ciąży u pacjentek z padaczką leczonych lewetyracetamem w pierwszym tryestrze ciąży [1]. Rejestry te, prowadzone w Wielkiej Brytanii i Irlandii od października 2000 r. do sierpnia 2011 r., obejmowały 671 zarejestrowanych ciąży. Spośród nich 304 wiązało się z ekspozycją na lewetyracetam w monoterapii, a 367 dotyczyło lewetyracetamu w połączeniu z przynajmniej 1 innym lekiem przeciwpadaczkowym. W obu grupach łącznie stwierdzono 21 przypadków poważnych wad wrodzonych (MCM, *major congenital malformations*), co stanowiło 3,3% (95% CI: 2,2–5,1%). Natomiast w grupie z monoterapią stwierdzono 2 przypadki MCM, co odpowiada 0,70% (95% CI: 0,19–2,51%). Jednocześnie nie wykazano istotnej zależności między masą urodzeniową lub średnim czasem ciąży a dawką lewetyracetamu. Średnia dawka wynosiła 3000 mg dziennie w przypadku kobiet, które urodziły dzieci z wadami, a 1148 mg u kobiet, które urodziły zdrowe dzieci ($p = 0,09$). Przyjmowanie kwasu foliowego nie miało istotnego wpływu na występowanie wad wrodzonych w tej grupie.

W populacji pacjentek leczonych politerapią stwierdzono większy odsetek częstości wad wrodzonych, wynoszący 6,47% (95% CI: 4,31–9,60%). Ryzyko wad wrodzonych różniło się znacząco w zależności od leku stosowanego w kombinacji z lewetyracetamem. Podwójna terapia lewetyracetamem i lamotryginą wiązała się z najmniejszym ryzykiem, wynoszącym 1,77% (95% CI: 0,49–6,22%), podczas gdy połączenie lewetyracetamu z kwasem walproinowym znacząco je zwiększało – do wartości 6,90% (95% CI: 1,91–21,96%), podobnie jak połączenie z karbamazepiną (9,38%; 95% CI: 4,37–18,98%). Co ciekawe, spośród 20 przypadków ciąży kobiet leczonych lewetyracetamem i topiramatem nie stwierdzono żadnych powikłań ani zaburzeń rozwojowych. W żadnej z grup politerapii nie zaobserwowano korelacji między dawkami lewetyracetamu a wadami wrodzonymi. Jednakże dawki lewetyracetamu były wyższe w grupie matek, u których stwierdzono spontaniczne poronienia (przed 20. tygodniem ciąży), niż u matek z prawidłowym przebiegiem ciąży ($p = 0,02$). W grupie stosującej politerapię nie wykazano natomiast istotnego związku między występowaniem niekontrolowanych napadów toniczno-klinicznych u matek a ryzykiem wystąpienia wad u ich dzieci.

Powyższe dane wydają się niezwykle interesujące, gdyż mają ważne implikacje dla szerokiej praktyki klinicznej. Monoterapia lewetyracetamem u kobiet w ciąży wiąże

się z bardzo niskim ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych u ich dzieci, co odpowiada wskaźnikom ryzyka stwierdzanym w populacji ogólnej (bez leczenia). Efekt ten utrzymywał się niezależnie od dawki stosowanego leku. Są to niewątpliwie wiarygodne dowody naukowe, które potwierdzają poprzednie analizy i wyniki innych rejestrów. Obserwacje te wydają się nawet bardziej korzystne niż te opublikowane w poprzednich pracach niezależnych autorów (*North American AED Pregnancy Registry*) lub materiałach przedstawionych przez producentów leku (*UCB AED Pregnancy Registry*). Co ciekawe, nie potwierdziły się obawy co do zwiększonej częstości wad kostno-szkieletowych oraz niskiej wagi urodzeniowej.

Niniejsza praca ma oczywiście pewne ograniczenia i słabe punkty. Przede wszystkim nie prowadzono prospektywnie obserwacji grupy kontrolnej, ale jest to przyjęta praktyka również w innych rejestrach, wykraczająca poza praktyczne możliwości wykonalności w tego rodzaju badaniach. Obserwacja dzieci po urodzeniu trwała tylko 3 miesiące, co mogło znacznie zaniżyć liczbę stwierdzonych wad wrodzonych. Wiadomo, że wiele z nich, szczególnie te dotyczące układu krążenia lub układu nerwowego, staje się jawnymi klinicznie po znacznie dłuższym czasie. Dlatego też warto przeanalizować inne dane, w których takie obserwacje prowadzono.

Ostatnimi czasy szczególną uwagę poświęca się analizie rozwoju wyższych funkcji poznawczych. W dużym prospektywnym badaniu wieloośrodkowym sprzed kilku lat uczestniczyły kobiety w ciąży, które przyjmowały karbamazepinę, lamotryginę, fenytoinę lub walproinian. Następnie oceniano funkcje poznawcze u ich dzieci, gdy osiągnęły wiek 3 lat. Okazało się, że ekspozycja na kwas walproinowy w czasie ciąży, w porównaniu z innymi LPP, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych w wieku 3 lat [2]. Wynik ten wyraźnie wskazuje, że walproinian nie powinien być stosowany jako lek pierwszego wyboru u kobiet w wieku rozrodczym.

Ostatnio przeprowadzono podobną analizę, w której dzieci urodzone przez kobiety z padaczką ekspozowane w okresie życia płodowego na lewetyracetam ($n = 51$) oceniano pod względem wczesnego rozwoju poznawczego w porównaniu z dziećmi narażonymi na działanie kwasu walproinowego ($n = 44$) oraz grupą dzieci z populacji ogólnej ($n = 97$). Okazało się, że dzieci ekspozowane na lewetyracetam w życiu płodowym nie wykazują zwiększonego ryzyka opóźnionego rozwoju funkcji poznawczych ocenianych do 2. r.ż. Były one na

takim samym poziomie jak dzieci z populacji ogólnej, podczas gdy ekspozycja na kwas walproinowy wiązała się ze znacząco gorszym profilem funkcji umysłowych ($p < 0,001$) [3].

Stąd wypływa następujący wniosek: dotychczasowe dowody naukowe wyraźnie wskazują, że lewetyracetam można uważać za lek bezpieczny w terapii padaczki u ciężarnych. Zwłaszcza gdy jest stosowany w monoterapii, nie wywołuje ewidentnych efektów teratogennych ani nie zaburza u ich dzieci rozwoju funkcji poznawczych ocenianych w ciągu pierwszych 2–3 lat życia. Działanie to nie miało ewidentnego związku z dawką całkowitą leku i wydaje się, że rekomendowany zakres dawek dostosowany do indywidualnej wrażliwości pacjentek oraz ich zespołu padaczkowego jest bezpieczny. Efekty politerapii z udziałem lewetyracetamu, w szczególności w kombinacji z karbamazepiną i kwasem walproinowym, są mniej jednoznaczne i wymagają dalszych badań i obserwacji.

PIŚMIENNICTWO

1. Mawhinney E, Craig J, Morrow J et al. *Levetiracetam: More Evidence of Safety in Pregnancy. Neurology* 2013; 80: 400-405.
2. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. *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. Shallcross R, Bromley RL, Irwin B et al. *Liverpool Manchester Neurodevelopment Group; UK Epilepsy and Pregnancy Register. Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. Neurology* 2011; 76(4): 383-389.

Adres do korespondencji:

Konrad Rejdak

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
20-090 Lublin, ul. Kazimierza Jaczewskiego 8

e-mail: konrad.rejdak@umlub.pl