

ANTIEPILEPTIKA A KOJENÍ

MUDr. Ivana Kacířová, doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc.

Ústav klinické farmakologie FN a ZSF OU, Ostrava

V současné době je obecně kojení u žen, které užívají antiepileptika, doporučováno. A to bez ohledu na to, která antiepileptika žena užívá. Dítě je antiepileptikům vystaveno po celou dobu těhotenství transplacentárním přestupem, a to ve vyšších koncentracích. Kojení má jednoznačně větší pozitivní význam než rizika spojená s další expozicí antiepileptikům. Za potenciálně nebezpečné se považuje podávání etosuximidu, fenobarbitalu a primidonu, proto je zde potřebná pečlivá klinická kontrola kojeného dítěte spojená se stanovením hladin těchto antiepileptik v séru matky, dítěte a v mléce. Vyšší plazmatické hladiny u kojených dětí byly popsány také u lamotriginu, kde by mělo být postupováno obdobně.

Klíčová slova: kojení, epilepsie, antiepileptika, farmakokinetika.

Neurol. prax, 2008; 4: 234–239

Seznam zkratk:

AE – antiepileptikum

pKa – ionizační konstanta

$t_{1/2}$ – eliminační biologický poločas léčiva

CYP – cytochrom P450

TDM – therapeutic drug monitoring (terapeutické monitorování hladin léčiv)

Tmax – čas potřebný k dosažení nejvyšší plazmatické koncentrace

M/P poměr – poměr léčiva v mateřském mléku a v plazmě matky

UGT – uridindifosfát-glukuronyltransferáza

PEMA – fenyletylmalonamid (metabolit primidonu)

Epilepsie je jedním z nejčastějších neurologických onemocnění. Postihuje 0,5–1 % obecné populace, přibližně polovinu tvoří ženy, přičemž 1 těhotná žena s epilepsií připadá na 200 těhotenství, tj. 0,5 % (2). Je znám velký význam kojení z hlediska nutričního, imunologického, psychologického, sociálního i ekonomického a jeho nezastupitelný prospěch jak pro dítě, tak i pro matku. Je známo, že kojící matky, kterým jsou předepsána léčiva, často buď přestanou kojit nebo nezačnou užívat medikaci. Stejně tak dochází často k zastavení laktace u žen, užívajících chronickou terapii, a to navíc i v důsledku negativního postoje ošetřujícího lékaře k užívání medikace v období laktace. Podle studie provedené v Torontu u 34 těhotných žen užívajících AE se pouze 50 % rozhodlo po porodu kojit ve srovnání s 85 % žen v kontrolní skupině. V této studii došlo také k dřívějšímu ukončení kojení ve skupině žen užívajících AE než v kontrolní skupině ($4,7 \pm 2,6$ proti $9,3 \pm 5,7$ měsíců po porodu, $p < 0,005$).

Faktory podílející se na přestupu AE do mléka a na jeho účinku na kojené dítě:

1. Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva:

Do mateřského mléka lépe procházejí léčiva:

- s nižší molekulární hmotností (<500 Da) (tabulka 1),

- s vyšší rozpustností v tucích. Vysoce lipofilní léčiva se také v mléce více kumulují,
- s menší vazbou na plazmatické proteiny (etosuximid a zejména novější AE). Vysoká vazba je definována jako vazba vyšší než 90 %. Léčiva s vysokou vazbou na bílkoviny plazmy (např. fenytoin, kyselina valproová, klobazam) méně přecházejí do mléka, a také léčiva s vysokou vazbou na bílkoviny mléka hůře přecházejí do dětského organismu,
- neionizovaná. Stupeň ionizace závisí na pKa (ionizační konstanta) léčiva (snadněji prochází léčiva s vyšší pKa) a na pH plazmy a mléka. pH lidského mléka je 7,0–7,1, plazmy 7,4, proto slabé kyseliny (např. fenytoin, fenobarbital a kyselina valproová) jsou v plazmě ionizovány více a přestupují do mateřského mléka hůře než léčiva slabě zásaditá (2, 6) (tabulka 1).

Významným faktorem vlivu léčiva na kojené dítě je také biologický poločas eliminace léčiva ($t_{1/2}$), případně jeho aktivních metabolitů (tabulka 2).

2. Mateřský organismus:

- mateřská plazmatická koncentrace léčiva – čím vyšší je plazmatická koncentrace léčiva v organismu kojící matky, tím je větší transport do mateřského mléka (nejčastěji prostou difuzí, méně aktivním transportem),
- prokrvení mléčné žlázy, její anatomie a fyziologie, složení mléka a jeho denní produkované množství, rozdíl pH mezi plazmou a mlékem,
- schopnost metabolizovat léčiva tkáněmi prsní žlázy zatím nebyla studována.

3. Dětský organismus:

- schopnost dítěte přijímat mateřské mléko a absorbovat léčivo obsažené v mléku,
- schopnost dítěte eliminovat léčivo, pokud dojde k jeho vstřebání. Většina AE je metabolizována v játrech s výjimkou některých nejnovějších AE, která jsou zcela nebo z větší části vylučována

v nezměněné podobě ledvinami (tabulka 2). Metabolická kapacita jater dozrává až po několika týdnech života. Nejvýznamnější skupinou metabolizujících enzymů jsou izoformy cytochromu P450 (CYP), účastníci se reakcí fáze I. Hlavním enzymem fetálních jater je CYP3A7, který je po narození nahrazován CYP3A4. CYP3A4 dosahuje 1 měsíc po narození 40 % úrovně u dospělých, plné dospělé úrovně dosahuje po 6 měsících od narození. CYP1A2 se vyvíjí během prvních

Tabulka 1. Základní charakteristika AE (A) (2, 4, 6, 9, 13, 15, 20)

antiepileptikum	molekulární hmotnost (Da)	vazba na bílkoviny plazmy (%)	*M/P poměr
etosuximid	141	< 10	0,78–1,0
fenobarbital	232	45	0,36–0,79
fenytoin	252	90	0,03–0,55
primidon	218	< 20	0,8
diazepam		96	0,2–2,7
desmethyl-diazepam			0,08–0,52
karbamazepin	236	75	0,17–0,69
karbamazepin-10,11-epoxid		50	0,13–1,05
klobazam	301	90	0,13–0,36
klonazepam	316	86	0,33
kyselina valproová	144	84–94	0,01–0,27
felbamát	238	25	
gabapentin	171	0	0,7–1,3
lamotrigin	256	55	0,4–0,67
levetiracetam	170	< 10	0,76–1,33
oxkarbazepin	252	45	0,5
10-hydroxykarbazepin		40	
tiagabin	412	95	
topiramát	339	15	0,67–1,1
vigabatrin: R-enantiomer	129	0	0,14–0,87
S-enantiomer		0	0,042–0,22
zonisamid		50–60	0,81–1,03

*M/P poměr – poměr léčiva v mateřském mléku a v plazmě matky

3 postnatálních měsíců, naproti tomu CYP2D6 a CYP2E1 se objevují během několika hodin po narození (7). Úlohu hraje také medikace matky. Je známo, že užívání karbamazepinu matkou během těhotenství může indukovat fetální metabolismus (3). Údaje o vývoji intestinálních cytochromů a P-glykoproteinu nejsou zatím k dispozici. Renální glomerulární filtrace dozrává až po 2–5 měsících věku, tubulární sekrece až v 7.–9. měsíci věku (8). Nejvíce ohroženy jsou tedy děti v prvních 2 měsících (a zejména v 1. měsíci) věku. Kromě toho se mohou v tomto časovém období v dětské mozkové tkáni více koncentrovat léčiva lipofilní povahy (1). V důsledku snížené eliminační schopnosti novorozenců a kojenců může být u některých AE biologický poločas eliminace ($t_{1/2}$) prodloužen (tabulka 2),

- zdravotní stav a stupeň zralosti kojeného dítěte. Zvláště rizikové jsou děti se zdravotními obtížemi, jako jsou poporodní komplikace, apnoe, GI anomálie, porušená renální a hepatální funkce, metabolické problémy, nebo předčasně narozené děti.

Významnou roli u matky i dítěte hraje farmakogenetický polymorfismus. Např. fenytoin a diazepam jsou metabolizovány zejména CYP2C9 a CYP2C19, přičemž daný jedinec může patřit do skupiny ultrarychlých nebo naopak pomalých metabolizátorů pro každou z obou izoform. Pokud matka nebo kojené dítě, případně oba, patří do skupiny pomalých metabolizátorů, pak běžná dávka užitá matkou může mít za následek vyšší plazmatickou koncentraci u kojeného dítěte s vyšším rizikem nežádoucích účinků (6).

Relativní poměr léčiva v mateřském mléku a v plazmě matky uvádí tzv. **M/P poměr** (tabulka 1), který však jen ukazuje poměr mezi dvěma kompartmenty a neuvádí absolutní dávku léčiva přijatou kojeným dítětem. Např. léčiva s vysokým M/P poměrem, ale nízkou mateřskou plazmatickou koncentrací nejsou ani do dětského organismu transportována ve vysokých dávkách a naopak léčiva s nízkým M/P poměrem se mohou u kojeného dítěte se sníženou clearance kumulovat (2). Vhodnější je stanovení **denní dávky léčiva přijatého dítětem v mléce**, udávané v procentech terapeutické dávky pro kojence nebo v procentech mateřské dávky. Jako pravděpodobně bezpečné se považují léčiva, jejichž maximální plazmatické koncentrace u kojených dětí jsou nižší než 10 % mateřské plazmatické koncentrace nebo menší než 10 % terapeutické dávky pro kojence. Stanovit lze také **expoziční index**, daný poměrem koncentrací mléko/plazma a clearance léčiva u dítěte (8), nebo přímo **plazmatickou koncentrací** daného léčiva u kojeného dítěte. Při hodnocení rizika možných nežádoucích účinků na kojené dítě nesmíme

Tabulka 2. Základní charakteristika AE (B) (2, 6, 9, 13, 16, 20)

antiepileptikum	hlavní cesty eliminace	$t_{1/2}$ – dospělí (hod.)	$t_{1/2}$ – neonatální (hod.)
etosuximid	hepatální (*CYP3A4, 2B, 2C, 2E) renální (15–25 % nezměněno)	32–60	32–40
fenobarbital	hepatální (75 %, CYP2C9, 2C19, 2E1) renální (25 % nezměněno)	75–126	45–500
fenytoin	hepatální (CYP2C9, 2C19)	12–50	15–105
primidon	hepatální (fenobarbital, PEMA) renální (15–65 % nezměněno, 16–65 % PEMA, 1–8 % fenobarbital)	4–12	7–60
PEMA		16–50	
diazepam	hepatální (CYP3A, 2C19)	20–65	400
desmethyldiazepam		50–100	8–140
karbamazepin	hepatální (CYP3A4, 2C8)	8–25	8–28
karbamazepin-10,11-epoxid		6	
klobazam	hepatální (dealkylace a hydroxylace)	17–31	17–31
desmethyloklobazam		46	
klonazepam	hepatální (CYP3A4)	20–40	22–43
kyselina valproová	hepatální (50 % glukuronidace UGT*, 40 % beta-oxidace, 10 % CYP2A6, 2C9, 2C19)	6–18	30–60
felbamát	renální (90 %, 50 % nezměněno) hepatální (15 % CYP3A4, 2E1)	14–22	5–15
gabapentin	renální (100 % nezměněno)	5–8	5–9
lamotrigin	hepatální (70–90 % glukuronidace UGT*)	13,5	
levetiracetam	renální (66 % nezměněno)	6–8	
oxkarbazepin	hepatální (redukce)	1–3	22
10-hydroxykarbazepin		8–15	17
tiagabin	hepatální (CYP3A4)	4,5–13	3–6
topiramát	renální (50–80 % nezměněno)	19–23	
vigabatrin	renální (70–100 % nezměněno)	5–7	5–11
zonisamid	hepatální (CYP3A)	63	61–109

*UGT – uridindifosfát-glukuronyltransferáza

PEMA – fenylethylmalonamid (metabolit primidonu)

*CYP – cytochrom P450 + izoformy

$t_{1/2}$ – biologický poločas eliminace

zapomínat ani na přítomnost aktivních metabolitů v mléku, jako jsou fenobarbital a fenylethylmalonamid, karbamazepin-10, 11-epoxid, 10-hydroxykarbazepin, desmethyloklobazam nebo desmethyldiazepam (6, 13). Informace o vylučování AE do mateřského mléka a vlivu na kojené dítě jsou zatím nedostatečné, často jsou založeny na výsledcích krátkodobých studií na malém souboru, jednorázovém podání léčiva nebo několika pozorováních. Zatím nemáme dostatek informací o důsledcích expozice kojených dětí AE užívaných matkou a vlivu nejen na jejich zdravotní stav, ale i na psychomotorický vývoj a vývoj jemných kognitivních funkcí jak v krátkodobém tak i v dlouhodobém časovém horizontu. Je potřeba individuálně zvážit poměr rizika a prospěchu kojení i podávaných AE jak pro matku, tak pro kojené dítě a používat tyto léčiva s větší opatrností a častější monitorací klinického stavu kojeného dítěte s ohledem na možnosti změn jak fyzických, tak psychických. Z toho vyplývá jednoznačná **potřeba výzkumu** v této oblasti. Je také důležité **zlepšení informovanosti** všech lékařů, kteří se podílejí na péči o matky s epilepsií a jejich děti, o strategii terapie kojících žen. Jedním z nástrojů, který

může při rozhodování optimálního postupu pomoci, je terapeutické monitorování hladin léčiv (TDM = therapeutic drug monitoring). Cílem TDM je optimalizace účinnosti medikace při minimalizaci vedlejších účinků. TDM je vhodné zejména pro léčiva, u kterých je těsnější závislost účinku na plazmatické koncentraci než na dávce, čehož jsou antiepileptika příkladem. V praxi je obvykle stanovena celková koncentrace AE (frakce volná i vázaná na plazmatické bílkoviny), avšak pouze volná frakce je účinná, může být metabolizována a může přecházet do mateřského mléka. Jako optimální přístup k monitorování hladin AE během těhotenství a kojení se uvádí měření volné (nevázané) frakce u AE se střední až vysokou vazbou na bílkoviny plazmy (např. karbamazepin, kyselina valproová, fenytoin a fenobarbital) (tabulka 1). Měření celkové frakce je dostačující v případech AE s minimální vazbou na bílkoviny plazmy (zejména antiepileptika III. generace). V případech AE dochází k velké inter-individuální variabilitě plazmatických koncentrací při užívání stejné dávky. Také změny plazmatických koncentrací AE během těhotenství a kojení se individuálně výrazně liší a nejsou prediktabilní na základě uváděných obecných změn. Existuje také

Tabuľka 3. Základná charakteristika AE (C) (13)

antiepileptikum	¹ Tmax (hod.)	² terapeutické rozmezí	³ toxická koncentrace
etosuximid	3–7	40–100	> 160
fenobarbital	6–18	15–40	> 50
fenytoin	4–8	10–20	> 20
primidon	0,5–9	8–12	> 15
PEMA		7–10	
diazepam	0,5–1,5	0,2–1	> 1–5
desmetyldiazepam		0,1–2,2	> 20
karbamazepin	4–8	4–9	karbamazepin
karbamazepin-10,11-epoxid		s karbamazepinom < 12	s epoxidom > 12
klobazam	1–4	0,1–0,4	
klonazepam	1–4	20–70	> 100
kyselina valproová	1–4	50–100	> 200
felbamát	2–6	30–80	> 120
gabapentín	2–3	12–20	
lamotrigín	1–3	3–14	
levetiracetam	1	10–37	
oxkarbazepin	1–2		
10-hydroxykarbamazepin	3–5	3–40	> 45
tiagabín	0,5–2	10–100	
topiramát	2–3	5–25	
vigabatrin	1	1–36	
zonisamid	2–6	10–38	> 40

¹Tmax – čas potrebný k dosiahnutiu najvyššej plazmatickej koncentrace liečiva²Jednotky: (mg/l), klonazepam a tiagabín (µg/l)

široká inter-individuálna variabilita v klinickej odpovedi na rovnakú plazmatickú koncentraciu AE a možnosť ovplyvnenia farmakokinetiky a následne koncentrácií AE v dôsledku lékových interakcií tak s ďalšími antiepileptikami, tak zástupcami iných lékových skupín. V priebehu tehotenstva dochádza k zmenám sérových koncentrácií AE v dôsledku fyziologických zmien jejich farmakokinetiky. V prípade snížených plazmatických koncentrácií AE počas tehotenstva môže dôjsť k dekompenzácii epilepsie s nutnosťou zvýšenia dávky liečiva. Krátko po porodu môže dôjsť naopak v dôsledku úpravy týchto fyziologických zmien v organizme matky k zvýšeniu hladín niektorých AE a k nebezpečeniu intoxikácie matky (tabuľka 3) a k vystaveniu kojeného dieťaťa vysokým hladinám niektorých AE (napr. lamotrigín) (11), zejména v prípade, kedy počas tehotenstva bolo dávkovanie zvýšené. Vhodné je preto monitorovanie koncentrácií AE a úprava dávkovania tak v poporodnom období, a to zejména po dobu 6–8 týždňov po porodu (17), kedy hladiny AE postupne dosahujú hodnoty pred otěhotněním (18). V prípade zvýšenia dávky počas tehotenstva je niektorými autormi doporučované navýšenie stanovenej hladiny každé 3–4 dny počas prvých 2 týždňov po porodu (19). Frekvencia monitorovania hladín AE po porodu by mala byť zejména prispôbena klinickému stavu matky, tak kojeného dieťaťa, ako je napríklad zhoršenie kompenzácie záchvatů, výskyt nežádúcich účinků, kontrola compliance u matky alebo zmena klinického stavu kojeného dieťaťa (nejčastejšie spavosť, apatie, zhoršené pitie, zvracanie, ale taká dráždivosť a neklid).

ANTIEPILEPTIKA

I. generace

Etosuximid (4, 6)

- etosuximid prechádza do materského mlieka v koncentraciách podobných materskej plazmatickej koncentrácii, M/P pomer je uvedený medzi 0,78 a 1,0. Bola pozorovaná hyperexcitabilita u kojeného dieťaťa, jeho matka užívala etosuximid v monoterapii (6),
- je doporučovaná pečlivější monitorace klinického stavu kojeného dieťaťa pokiaľ možno sa stanovením plazmatických hladín etosuximidu,
- **American Academy of Pediatrics** klasifikuje etosuximid ako slučitelný s kojením, avšak **World Health Organization Working Group on Human Lactation** považuje užívanie etosuximidu počas kojenia za nebezpečné.

Fenobarbital (2, 4, 6)

- fenobarbital ľahko prechádza do materského mlieka, M/P pomer je uvedený medzi 0,36 a 0,79. V dôsledku pomalej eliminácie môže dochádzať u kojeného dieťaťa k akumulácii plazmatickej hladiny môže prevýšiť plazmatickú hladinu u matky,
- u kojených dieťať by mala byť pozorovaná sedácia indukovaná fenobarbitalom spôsobená pravdepodobne akumuláciou, ale také abstinenčné príznaky po náhlom odstavení z kojenia,
- matky užívajúce fenobarbital počas kojenia, a to zejména v vyšších dávkach, by mali byť pouče-

ny o nutnosti pečlivějšího sledování stavu dítěte z důvodu možné sedace a zhoršeného sání. Snížení dávky u matky a odstavení dítěte z kojení by však mělo být postupné. Potřebná je také monitorace plazmatických hladin u kojeného dítěte,

- **American Academy of Pediatrics** klasifikuje fenobarbital jako léčivo, které může způsobit závažnější nežádoucí účinky u kojených dětí a mělo by být podáváno kojícím ženám s opatrností, **World Health Organization Working Group on Human Lactation** považuje užívání fenobarbitalu ve vyšších dávkách během kojení za nebezpečné.

Fenytoin (2, 4, 6)

- fenytoin přechází do materského mléka, M/P poměr je uvedený mezi 0,03 a 0,55,
- je uváděno pouze malé riziko pro kojené děti, pokud jsou plazmatické hladiny u matky udržovány v terapeutickém rozmezí. V jednom případě byla pozorována methemoglobinémie, spavosť a nižší aktivita při sání, s výjimkou tohoto jednoho případu nežádoucí účinky nebyly popsány,
- materská plazmatická koncentrace by neměla překročit horní hranici terapeutického rozmezí (tabuľka 3). Vhodná je pečlivější monitorace klinického stavu kojených dětí s ohledem na možné nežádoucí účinky jako je sedace, spavosť a nižší aktivita při sání,
- **American Academy of Pediatrics** klasifikuje fenytoin jako slučitelný s kojením, **World Health Organization Working Group on Human Lactation** považuje užívanie fenytoinu během kojení za bezpečné,

Primidon (4)

- primidon je vylučován do materského mléka, M/P poměr je uvedený jako 0,8, hlavními metabolity jsou fenobarbital a PEMA,
- vzhledem k částečné přeměně na fenobarbital by kojící matky měly být poučeny o nutnosti sledování klinického stavu dítěte z důvodu možného sedativního účinku ale také abstinenčních příznaků (viz fenobarbital),
- **American Academy of Pediatrics** klasifikuje primidon jako léčivo, které by mělo být užíváno u kojících žen s větší opatrností.

II. generace

Diazepam (4)

- diazepam a jeho aktivní metabolit desmetyldiazepam přecházejí do materského mléka, M/P poměr je uvedený mezi 0,2 a 2,7. Má dlouhý biologický poločas eliminace, může se kumulovat u kojených dětí, u kterých byl pozorován hmotnostní úbytek a letargie,

- chronické užívání kojícími matkami není doporučováno,
- **American Academy of Pediatrics** klasifikuje účinek na kojené dítě jako neznámý.

Karbamazepin

- z výsledků mnoha studií vyplývá M/P poměr 0,17–0,69 (2), dle studií Pynnonena a Sillanpaa a Niebyl et al. 0,4–0,5. Ve studii Pynnonena et al. byl měřen také aktivní metabolit (karbamazepin-10,11- epoxid), u kterého byla naměřena hodnota 1,05 ve srovnání s 0,6 u karbamazepinu, a z toho vyplývající větší relativní riziko expozice metabolitu. Ve stejné studii byla měřena také plazmatická koncentrace karbamazepinu u kojeného dítěte, která se pohybovala mezi 20 a 60% mateřské plazmatické koncentrace. Froescher et al. ve výsledcích své studie uvádí nižší M/P poměr jak pro karbamazepin (0,36), tak zejména pro karbamazepin-10,11- epoxid (0,53), i nižší plazmatickou koncentraci karbamazepinu u kojeného dítěte (pod 20% mateřské plazmatické koncentrace). Nižší poměr pro karbamazepin-10,11- epoxid je uváděn i dalšími autory (6),
- jako nežádoucí účinek u kojeného dítěte byla popsána přechodná hepatální dysfunkce, přechodná cholestatická žloutenka a karbamazepinem indukovaná hepatitida (3, 5),
- **American Academy of Pediatric** klasifikuje karbamazepin jako slučitelný s kojením, **World Health Organization Working Group on Human Lactation** považuje užívání karbamazepinu během kojení za „pravděpodobně bezpečné“ (4, 6).

Klobazam (2, 6)

- M/P poměr klobazamu s jeho aktivním metabolitem (desmetylklobazam) je uváděn mezi 0,13–0,36. Desmetylklobazam se může kumulovat při opakovaném podávání,
- byly popisovány abstinenční příznaky u dětí prenatálně vystavených klobazamu,
- zatím není dostatek údajů týkajících se dlouhodobé léčby klobazamem a možného účinku vyšších koncentrací desmetylklobazamu na kojené dítě,
- **World Health Organization Working Group on Human Lactation** považuje klobazam za bezpečný při kojení, pokud je mateřská dávka nízká a užívání krátkodobé. Současně je doporučována monitorace stavu kojeného dítěte vzhledem k možné sedaci a zhoršenému sání.

Klonazepam (4, 6)

- klonazepam je vylučován do mateřského mléka, M/P poměr je uváděn přibližně 0,33. Vzhle-

dem k tomu, že je u novorozenců prodloužen biologický poločas eliminace, má velký podíl na plazmatických koncentracích novorozenců expozice *in utero*. Dle literárních údajů byly u kojených dětí pozorovány apnoické pauzy, není však známo, zda zde byla příčinná souvislost (4),

- na základě těchto údajů by děti vystavené klonazepamu *in utero* a během kojení měly mít stanoveny plazmatické hladiny a měla by být pozorně sledována aktivita CNS a výskyt apnoe.

Kyselina valproová (2, 4, 6)

- kyselina valproová a její sůl valproát sodný jsou vylučovány do mléka v nízkých koncentracích, M/P poměr je uváděn v rozmezí 0,01–0,27,
- byl popsán jeden případ, kdy se u kojeného dítěte ve 3. měsíci věku objevila trombocytopenická purpura, anemie a retikulocytóza (matka užívala monoterapii, 1 200 mg/den pro epilepsii),
- **American Academy of Pediatric** a **World Health Organization Working Group on Human Lactation** klasifikují kyselinu valproovou jako slučitelnou s kojením.

III. generace

Felbamát (2, 4, 6)

- je vylučován do mateřského mléka, bližší informace však nejsou známy,
- vzhledem k potenciálnímu nebezpečí vzniku závažných toxických účinků u kojených dětí (např. aplastická anemie a akutní hepatální selhání) by měl být užíván (pokud vůbec) kojící matkou velice opatrně.

Gabapentin (15)

- M/P poměr 0,7–1,3, plazmatická koncentrace u kojených dětí je uváděna jako < 12% mateřské plazmatické koncentrace,
- není metabolizován v játrech a je vylučován v nezměněné podobě ledvinami,
- zatím nebyly popisovány nežádoucí účinky a byly naměřeny pouze nízké plazmatické koncentrace u kojených dětí matek léčených gabapentinem,
- vzhledem k nedostatku zkušeností by měl být během kojení užíván s velkou opatrností a u kojených dětí by měly být sledovány možné nežádoucí účinky.

Lamotrigin

- M/P poměr 0,4–0,67, hlavní cestou eliminace je glukuronidace v játrech, jejíž kapacita je v prvních dvou měsících po narození signifikantně nižší než u starších dětí. Ta vede u kojených dětí matek léčených lamotriginem k pomalejšímu poklesu plazmatických koncentrací,

které mohou dosahovat hodnot jako při aktivní léčbě lamotriginem (9, 10). Ve studii Tomsona a spol. byly měřeny plazmatické koncentrace lamotriginu u kojených dětí jako 25 % mateřské plazmatické koncentrace, obdobné výsledky jsou uvedeny také ve studii Ohmana a spol., kde plazmatické koncentrace kojených dětí tvořily 23–33 % mateřské koncentrace. V pozdější práci Kacířové a spol. (11) ve sledovaném souboru matek užívajících lamotrigin v průběhu 1. měsíce po porodu však tvořila plazmatická koncentrace kojených dětí 45–55 % mateřské koncentrace a hladiny u dětí dosahovaly hodnot < 0,1 až 12,7 mg/l.

- u kojených dětí zatím nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Jelikož však plazmatické koncentrace mohou dosahovat u kojených dětí hodnot, při kterých již může být očekáván farmakologický efekt, měly by být tyto děti pečlivěji sledovány pro možné nežádoucí účinky (sedace, zhoršené sání) a případně stanovena plazmatická koncentrace.
- **American Academy of Pediatric** klasifikuje lamotrigin jako léčivo, u kterého je účinek na kojené dítě neznámý, ale může být významný (2, 4, 6).

Levetiracetam (9, 12)

- M/P poměr 0,76–1,38, 66 % z přijaté dávky je vylučováno v nezměněné podobě ledvinami. U kojených dětí byly naměřeny velice nízké plazmatické hladiny (pravděpodobně v důsledku rychlé eliminace) a nebyly pozorovány nežádoucí účinky levetiracetamu,
- výjimkou je popis ojedinělého případu, kdy byl stanoven M/P poměr 3,09, dítě bylo hypotonické s obtížemi při sání, plazmatická koncentrace u dítěte však měřena nebyla. Za 10 dní po přerušení kojení bylo dítě bez obtíží propuštěno.

Oxkarbazepin (2, 4)

- analog karbamazepinu, uváděný M/P poměr pro oxkarbazepin s jeho aktivním 10-monohydroxy metabolitem je 0,5,
- měl by být používán během kojení s opatrností a s monitorací stavu kojeného dítěte zejména s ohledem na sedaci, zvracení a zhoršené sání,
- **American Academy of Pediatric** klasifikuje karbamazepin jako slučitelný s kojením, oxkarbazepin může být pravděpodobně klasifikován podobně (4).

Tiagabin (4)

- vzhledem k malé molekulární hmotnosti by měl být předpokládán přestup do mléka,

- zatím nebyl popsán žádný případ užívání tiagabinu během laktace, a není tedy znám efekt expozice na kojené dítě.

Topiramát (4, 14)

- M/P poměr 0,67–1,1, plazmatická koncentrace u kojených dětí je uváděna jako 10–20 % mateřské plazmatické koncentrace,
- hlavní cesta eliminace je renální, pouze malá část je metabolizována v játrech,
- vzhledem k nedostatku údajů nelze zatím vyhodnotit případné nežádoucí účinky u kojených dětí,
- kojící ženy užívající topiramát (zejména ve vyšších dávkách) by měly být upozorněny, aby věnovaly kojeným dětem větší pozornost a všimaly si případných známek toxicity a změn v chování, bdělosti a sání.

Vigabatrin (2, 6)

- M/P poměr 0,14–0,87 pro neaktivní R-enantiomer a 0,042–0,22 pro aktivní S-enantiomer, odhadnutá velikost dávky přijatá kojeným dítětem tvořila 2–3,6 % mateřské dávky pro R-enantiomer a 0,6–0,96 % pro S-enantiomer,
- zatím nebyly zaznamenány nežádoucí účinky u kojených dětí, jejichž matky užívaly vigabatrin,
- vzhledem k malému množství vigabatrinu vylučovaného do mateřského mléka je umožněno léčeným matkám pokračovat v kojení za předpokladu pečlivějšího sledování možných nežádoucích účinků (sedace, zhoršené sání) u kojených dětí.

Zonisamid (4)

- M/P poměr 0,81–1,03,
- v souboru 4 vyšetřovaných kojených dětí matek užívajících zonisamid nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky, avšak koncentrace v mateřském mléku byly dostatečně vysoké k tomu, aby byly kojeným dítětem přijaty klinicky významné dávky,
- v případě užívání zonisamidu kojící matkou je doporučována pozornější klinická kontrola, a pokud možno stanovení plazmatických hladin u kojeného dítěte.

Doporučení pro terapii matky antiepileptiky během kojení:

- individuálně zvážit poměr rizika a prospěchu kojení i podávaných AE jak pro matku, tak pro kojené dítě,
- fenobarbital, primidon a etosuximid jsou považovány za léčiva potenciálně nebezpečná, vyžadující pečlivější kontrolu klinického stavu kojeného dítěte s monitorací plazmatických hladin.

din. Karbamazepin, kyselina valproová a fenytoin jsou klasifikovány jako léčiva během kojení bezpečná a s kojením slučitelná, avšak i zde je doporučována pečlivější monitorace klinického stavu kojeného dítěte. U antiepileptik III. generace je zatím nejméně dostupných údajů. Při jejich užívání během kojení je doporučováno pečlivé sledování klinického stavu kojeného dítěte s případným stanovením plazmatických hladin, zejména u lamotriginu, kde plazmatické koncentrace mohou dosahovat u kojených dětí hodnot, při kterých již může být očekáván farmakologický efekt,

- v případě fenobarbitalu a primidonu by mělo být snižování dávky u matky a odstavení dítěte z kojení postupné z důvodu nebezpečí vzniku abstinčních příznaků,
- užívat AE v nejnižší avšak ještě účinné dávce, pokud možno v monoterapii,
- nekojit v době, kdy je mateřská plazmatická koncentrace nejvyšší (T_{max}) (tabulka 3), vhodnější je kojit před užitím léčiv. Tato strategie je však efektivní spíše jen u neretardovaných lékových forem než u forem s postupným uvolňováním,
- optimálně nastavit spolupráci mezi neurologem, klinickým farmakologem, ošetřujícím pediatrem kojeného dítěte a matkou. Matku poučit o vhodném režimu kojení a možných nežádoucích účincích léčiv na dítě, což je nejčastěji spavost, apatie, zhoršené pití, zvracení, dráždivost a neklid. Současně matku uklidnit, že závažné nežádoucí lékové reakce jsou u kojených dětí

vzácné, zejména nad 1 měsíc věku, a vysvětlit výhody kojení,

- využívat terapeutického monitorování hladin léčiv se stanovením koncentrace užívaného AE v séru matky, v séru kojeného dítěte i v mateřském mléce spolu s interpretací výsledků, zejména při užívání etosuximidu, fenobarbitalu, primidonu, klonazepamu a lamotriginu,
- je třeba si uvědomit, že mnoho kojených dětí bylo vystaveno expozici antiepileptikům užívaných matkou již *in utero* a že tato expozice byla mnohem větší než cestou mateřského mléka, a navíc zde bylo riziko případné teratogenity.

Závěr

Po narození může u dětí žen s epilepsií pokračovat expozice antiepileptikům cestou mateřského mléka. Plazmatická koncentrace daného AE je u kojených dětí dána množstvím léčiva vylučovaného do mléka, množstvím léčiva dítětem přijatého s mateřským mlékem a eliminační schopností dítěte, která může být u novorozenců a kojenců snížena zejména v závislosti na jejich zralosti a zdravotním stavu. Přesto však může většina těchto dětí být kojena bez komplikací a prospěch kojení převažuje nad malým rizikem vzniku nežádoucích účinků antiepileptické terapie matky.

MUDr. Ivana Kacířová

Ústav klinické farmakologie FN a ZSF OU
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava
e-mail: ivana.kacirova@fnspo.cz

Literatura

- Anderson PO, Pochop SL, Manoguerra AS. Adverse Drug Reactions in Breastfed Infants: Less Than Imagined. *Clinical Pediatrics* 2003; 42: 325–340.
- Bar-Oz B, Nulman I, Koren G, Ito S. Anticonvulsants and Breast Feeding. A Critical Review. *Paediatric Drugs* 2000; 2: 113–126.
- Bertilsson L. Clinical pharmacokinetics of carbamazepine. *Clin Pharmacokinet* 1978; 3: 128–143.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 7th ed Williams & Wilkins, 2005.
- Frey B, Braegger CH, Ghelfi D. Neonatal Cholestatic Hepatitis from Carbamazepine Exposure During Pregnancy and Breast Feeding. *J Ann Pharmacother* 2002; 36: 644–647.
- Hägg S, Spigset O. Anticonvulsant Use During Lactation. *Drug Safety* 2000; 6: 425–440.
- Ito S, Lee A. Drug excretion into breast milk-Overview. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2003; 55: 617–627.
- Jirsová E, Mydlilová A, Paulová M, Sechser T. Léky a kojení. *Praktický lékař* 2001; 3: 118–123.
- Johannessen SI, Helde G, Brodtkorb E. Levetiracetam Concentrations in Serum and in Breast Milk at Birth and during Lactation. *Epilepsia* 2005; 5: 775–777.
- Johannessen SI, Tomson T. Pharmacokinetic Variability of Newer Antiepileptic Drugs. When is Monitoring Needed? *Clin Pharmacokinet* 2006; 45(11): 1061–1075.
- Kacířová I, Grundmann M, Koristkova B, Brozmanova H. Therapeutic monitoring of lamotrigine during delivery, in the neonatal period, and during lactation. *Ther Drug Monit* 2007; 4: 477.
- Krämer G, Hösl I, Glanzmann R, et al. Levetiracetam accumulation in human breast milk. *Epilepsia* 2002; 43(suppl 7): 105.
- Neels HM, Sierens AC, Naelaerts K, et al. Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42(11): 1228–1255.
- Öhman I, Vitols S, Luef G, Söderfeldt B, Tomson T. Topiramate kinetics during delivery, lactation, and in the neonate: preliminary observations. *Epilepsia* 2002; 10: 1157–1160.
- Öhman I, Vitols S, Tomson T. Pharmacokinetics of Gabapentin during Delivery, in the Neonatal Period, and Lactation: Does a Fetal Accumulation Occur during Pregnancy? *Epilepsia* 2005; 10: 1621–1624.
- Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003; 61(suppl 2): 35–42.
- Pschirrer ER. Seizure disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004; 31: 373–384.
- Tomson T. Gender Aspects of Pharmacokinetics of New and Old AEDs. *Pregnancy and Breast-Feeding. Ther Drug Monit* 2005; 6: 718–721.
- Tomson T, Battino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and the puerperium. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46(3): 209–219.
- Yerby MS, Kaplan P, Tran T. Risks and management of pregnancy in women with epilepsy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2004; 2: 25–37.