

# Női epilepszia

Dr. Juhos Vera

Epihope Kft.

[www.epilepszia.eu](http://www.epilepszia.eu)

# Miért különbözik a nők epilepszia gondozása?

- adott életszakaszokban jelentkező hormonális változások (pubertás, fogamzásgátlás, terhesség, szoptatás, menopauza)
- ciklikus, havonta jelentkező hormonális változás a pubertáskortól a menopauzáig
- ovariális szteroid hormonok speciális hatása a KIR⇒változik a rohamok iránti érzékenység
- hipotalamo-hipofizealis hormonok speciális hatása a KIR⇒változik a rohamok iránti érzékenység
- posztmenopauzális osteoporózis

# Kizárólag nőket érintő kérdések

- A hormonális ingadozások hatása a rohamfrekvenciára (katameniális epilepszia)
- Fogamzásgátló és AE interakció
- Az epilepszia és a gyermekvállalás
- Az AE-ok hatása a posztmenopauzális osteoporózisra

# Ovariális szteroid hormonok hatása a KIR-re 1.

## Ösztrogén

strukturális és funkcionális változást okoz a hippocampalis és amygdaláris neuronokban ⇒ **növeli a roham iránti érzékenységet**

- nő a dentritikus nyúlványok száma a CA1 régió piramis sejtjeiben (20-30%)
- nő az excitátoros szinapszisok száma a CA1 régióban
- nő az NMDA receptorok glutamat kötőképessége
- csökken az LTP küszöbe
- csökken a feszültség-függő Ca csatornák ellenállása

# Ovariális szteroid hormonok hatása a KIR-re 2.

## **Progeszteron**

**csökken a roham iránti érzékenység**

- növeli a hippocampalis GABA A receptorok érzékenységét (antikonvulzív, szedatív hatás)

**Mind az endogén, mind az exogén szteroid hormonra vonatkozik**

# A gondozás során felmerülő kérdések

## Általános kérdések

- Katameniális epilepszia
- **Antiepileptikum választás**
- **Fogamzó képesség**
- Szexuális funkciók
- **Nőgyógyászati rendellenességek**
- „Kozmetikai” problémák
- Pszichoszociális problémák

## Adott életkorban felmerülő kérdések

- **Pubertás**
- Fogamzásgátlás
- Terhesség
- Szoptatás
- Klimax

# Antiepileptikumok hatása a hormon szintekre

Fertilitási problémák  
VPA: androgén hatás

AE	SHBG	Teszt.	Ösztr.	PRL	LH
CBZ	↑	↓	↓	↑	↓
PHT	↑	↓	↓	↑	○
VPA	○	↓	↓	○	○

# Pubertás

- Pubertás kor előtt induló epilepszia esetén szükség van-e a terápia módosítására
- Pubertás korban induló epilepszia esetén mérlegelni kell a megfelelő AE választást



# Fertilitás és nőgyógyászati megbetegedések I.

(Kezeletlen epilepsziás populáció, pubertás előtt induló)

- az ovarialis diszfunkció aránya magasabb
- a policisztás ovárium szindróma előfordulása gyakoribb
- a menstruációs zavarok előfordulási gyakorisága magasabb (18%)
- hipotalamusz, hipofízis hormon termelési zavar gyakoribb
- szexuális diszfunkció gyakoribb

# Policisztás ovárium szindróma (PCOS)

## Diagnosztikus kritériumok

- policisztás ovárium
- hirzutizmus
- akne
- obezitás
- **hiperandrogenémia** (menstruációs zavar)
- részleges inzulin rezisztencia

## Gyakori, társult rendellenességek

- *infertilitás*
- *cardiovaszkuláris betegségek*
- *diszlipidémia*
- *IDDM*
- *endometrium cc.*

# PCOS II.

Az AE típusától függ-e a gyakorisága?

- nem egyértelmű irodalmi adatok
- **20 év alatt kezdett VPA kezelés esetén 80% az esély a kialakulására**
- nincs összefüggés (Bilo L. és mtsa Clin. Endrocrinol 2001. júl.: 32% reproduktív endocrinológiai probléma, melynek 85%-a PCOS)

# Valproat

- EMA 2014: **TILOS** leánygyermeket, pubertás korú leányt és fogamzó képes korú nőt kezelni a **MCM-et és kognitív fejlődési zavart okozó hatása miatt**
- ILAE: (2015 )
  - Parciális epilepsziában **TILOS ill. Csere**
  - Generalizált epilepsziában lehet (JME, JAE)
    - Ha mással nem roham mentesíthető
    - Ha remisszióba kerül pubertás kor előtt
    - Ha olyan súlyos, hogy nem várható gyermekvállalás
    - Megbízható fogamzásgátlást alkalmaz
    - **Legalacsonyabb effektív dózis, mely nem magasabb, mint 5-600 mg/nap**

# A gondozás során felmerülő kérdések

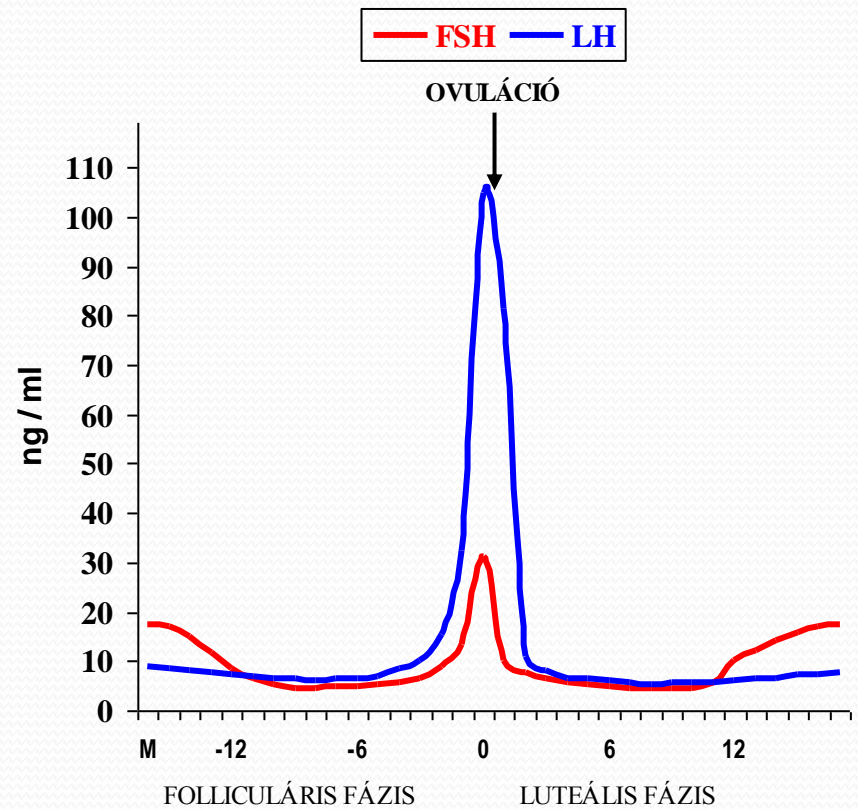
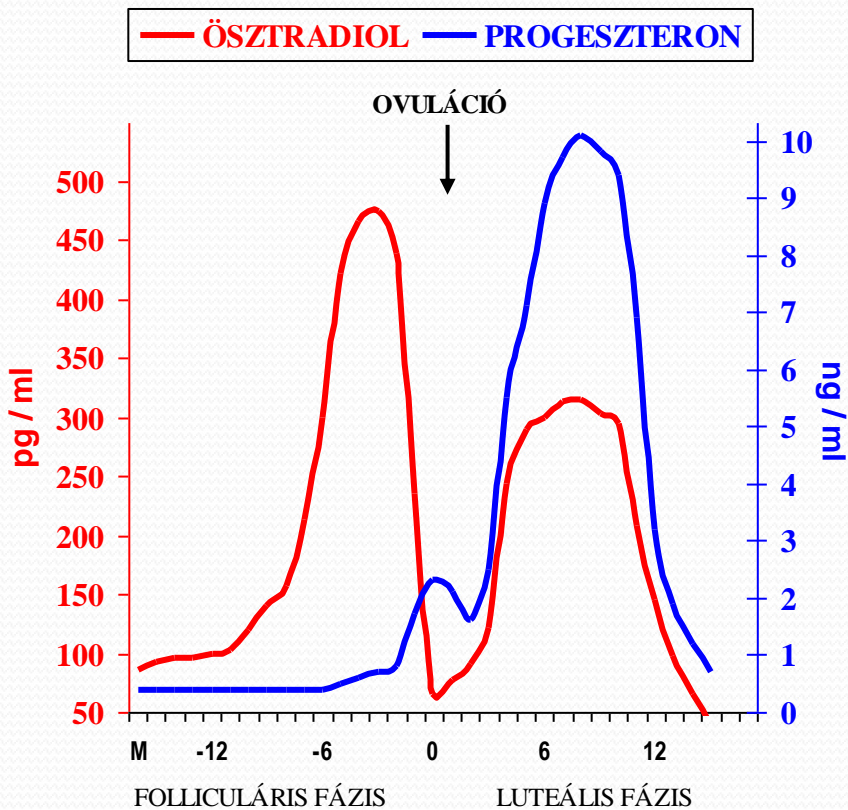
## Általános kérdések

- **Katameniális epilepszia**
- Antiepileptikum választás
- Fogamzó képesség
- Szexuális funkciók
- Nőgyógyászati rendellenességek
- „Kozmetikai” problémák
- Pszichoszociális problémák

## Adott életkorban felmerülő kérdések

- Pubertás
- Fogamzásgátlás
- Terhesség
- Szoptatás
- Klimax

# Katameniális epilepszia



# Katameniális epilepszia

## Típusai

- C<sub>1</sub>: a menzesz előtt néhány nappal és alatta
- C<sub>2</sub>: az ovuláció időszakában
- C<sub>3</sub>: a teljes luteális fázisban (általában ovuláció hiány, dysmenorrhoea)

## Okai

- C<sub>1</sub>/C<sub>2</sub>: ösztrogén túlsúly
- C<sub>3</sub>: progeszteron hiány van

## Kezelése

- C<sub>1</sub>/C<sub>2</sub>: acetazolamid +/- clobazam (intermittáló progeszteron)
- C<sub>3</sub>: OAC + /- progeszteron pótlás (Depo Provera)

# A gondozás során felmerülő kérdések

## Általános kérdések

- Katameniális epilepszia
- Antiepileptikum választás
- Fogamzó képesség
- Szexuális funkciók
- Nőgyógyászati rendellenességek
- „Kozmetikai” problémák
- Pszichoszociális problémák

## Adott életkorban felmerülő kérdések

- Pubertás
- **Fogamzásgátlás**
- Terhesség
- Szoptatás
- Klimax



# Fogamzásgátlás

Az antiepileptikum választás szempontjai

Az enzim induktor antiepileptikumok hatásai

- növeli a máj CYP450 (3A4) enzim aktivitását, ezáltal növeli a szexuál szteroid hormonok metabolizmusát
- növeli a szexuál szteroid hormonok kötődését a globulinokhoz

**csökken az exogén ösztradiol és progeszteron szint  
(50-100 µg!)**

# Fogamzásgátlás II.

Az antiepileptikum választás szempontjai II.

**Csökkenti a  
fogamzásgátló  
hatását**

Barbiturátok  
Carbamazepine  
Oxcarbazepine  
Phenytoin  
Topiramate  
Zonisamid

**Nem befolyásolja a  
fogamzásgátló  
hatását**

**Lamotrigine**  
Felbamate  
Gabapentin  
Vigabatrin  
Valproate  
Levetiracetam

# Szexuális diszfunkció és pszichoszociális problémák

## **Szexuális diszfunkció**

- Összefügg-e az alapbetegséggel?
- Összefügg-e az AE választással?

## **Pszichoszociális problémák**

- Részletes pszichoszociális állapotfelmérés
- Életminőség

# A gondozás során felmerülő kérdések

## Általános kérdések

- Katameniális epilepszia
- Antiepileptikum választás
- Fogamzó képesség
- Szexuális funkciók
- Nőgyógyászati rendellenességek
- „Kozmetikai” problémák
- Pszichoszociális problémák

## Adott életkorban felmerülő kérdések

- Pubertás
- Fogamzásgátlás
- **Terhesség**
- **Szoptatás**
- Klimax

# Terhesség

- **A kezelt epilepsziás nők terhessége közel 90%-ban problémamentes lehet**
- Az egészséges populációban a nem tervezett terhességek aránya 60% felett van
- Az epilepsziás populációban a nem tervezett terhességek aránya 50% felett van **(gondozás!!!)**

# A gondozás során felmerülő kérdések

- Fertilitási kérdések
- Az antiepileptikumok és az IU halálozás
- Az antiepileptikumok teratogén potenciálja
- Folsav pótlás (megelőző ill. terhesség alatti)
- Az AE kezelés optimalizálása a terhesség alatt
- Az AE szint monitorozása a terhesség alatt
- Terhesség alatt várható-e rohamfrekvencia változás
- A terhesség alatti rohamok rizikója
- Compliance problémák
- A szülés körülményei
- K-vitamin pótlás
- Szoptatás
- Szülést követően az AE mennyiségének módosítása

# Antiepileptikumok és az IU halálozás

- 7055 terhességből 632 IU halál
  - 592 spontán abortusz
  - 40 halva születés
- AE: LTG(1910), CBZ(1713), VPA(1171), LEV(324), OXB(262), PHB(260), Polyt.(1415)
- IU halálozási ráta
  - **Nem epilepsziás: 8-11 %**
  - **Monoterápia: 7,9%**
  - Polyterápia: 12,1%
- Rizikó faktor:
  - Polyterápia
  - Korábbi MCM

# Az új szemlélet

- **MCM**
- Psychomotoros fejlődés
- **Kognitív fejlődés (IQ)**
- **ASD**
  - AE-ok hatása a fejlődő agyra
  - Születés utáni AE expozíció (szoptatás) hatása



# AE-ok teratogén potenciálja

- European and International Registry of AD in Pregnancy (EURAP) 2015
- Átlag populációban: **1,6-3,2 %**
- Epilepsziás populációban átlagosan: 4-10 %
  - Monoterápia: **3,2%**
  - Polyterápia: 6,0-15 %
- Adatok monoterápiában megbízhatóak
- **A szórás a dózis függés miatt van, ezért a lehető legalacsonyabb, hatékony dózis ajánlott**

# AE-ok teratogén potenciálja

- Major fejlődési rendellenességek: 3-7. hét
  - AE specifikus adatok ismerete
  - Magzati UH technika fejlődése
- Minor fejlődési rendellenességek: 8-38. hét
  - Magzati UH technika fejlődése
- **Egyénre szabott terápia beállítása**
  - Anyagcsere folyamatok ismerete
  - Farmakokinetikai változások ismerete
  - Vérszint vizsgálatok elérhetősége

# A gondozás során felmerülő kérdések

- Fertilitási kérdések
- Az antiepileptikumok és az IU halálozás
- Az antiepileptikumok teratogén potenciálja
- Folsav pótlás (megelőző ill. terhesség alatti)
- Az AE kezelés optimalizálása a terhesség alatt
- Az AE szint monitorozása a terhesség alatt
- Terhesség alatt várható-e rohamfrekvencia változás
- A terhesség alatti rohamok rizikója
- Compliance problémák
- A szülés körülményei
- K-vitamin pótlás
- Szoptatás
- Szülést követően az AE mennyiségének módosítása

# Folsav pótlás

- Folsav pótlás 3,5-4 mg/nap:
  - Csökken a teratogén potenciál 1-2%-al
  - **Csökken a spontán abortusz aránya**
  - **Csökken a kognitív deficit (ASD)**
  
- **Folsav:** 3 mg
- Ferro-Folgamma: 5 mg
- Maltofer-Fol: 0.35 mg
- Ferrograd Folic: 0.35 mg
- Tardyferon-Fol: 0.35 mg
- **Elevit:** 0.8 mg
- Materna: 1 mg
- Femibion 800, 400: 0,4, 0,2 mg + metafol.
- Eurovit: 0,4 mg
- Gravida: 0,8 mg
- Huma-Folacid: 5 mg

# Az antiepileptikus kezelés optimalizálása a terhességet megelőzően

- Monoterápiára való törekvés
- Legalacsonyabb hatékony dózis
- Az első 20 hétben lehetőleg ne változtassunk
- Meghatározott hetekben AE szint ellenőrzés
- A terhesség kísérő tüneteinek (hányinger) kezelése
- A szülést követő 2. hét végéig AE dózis korrekció (3.,7.,10. napon)

# AE-ok szérumszint változásának okai a terhesség alatt

- **Felszívódás**
  - Malabszorpció: gyomor pH változás, bélmotilitás csökken, terhességi hányás
- **Eloszlás**
  - Víz és Na-retenció
  - Plazmavolumen 50%-al nő
  - Csökken az albumin szint
- **Metabolizmus**
  - Ösztrogén szint emelkedés miatt a **glucuronidizáció gyorsul** az első 2 trimeszterben (25-30 hét)
  - Fokozódik a máj enzimatisz mőködése (CYP, UGT aktivitás nő)
- **Elimináció:**
  - Fokozódik a vese kiválasztó mőködése: **glomeruláris filtráció nő 50-80 %-al az első 2 trimeszterben, utána csökken**

# Az antiepileptikum szint változása a terhesség alatt

	Fehérjekötődés	Szabad frakció	Összmenyiség csökkenés
PHT	Magas (90%)	31%-al csökken	56-61%
CBZ	Magas (70-80%)	0-28%-al csökken	0-32%
VPA	Magas (85-95%)	<b>25 %-al nő</b>	0-28%
LTG	Közepes (55%)	<b>30 %-al csökken</b>	<b>40-60%</b>
OXC	Közepes (50%)	<b>30-40 %-al csökken</b>	<b>30-40%</b>
LEV	Nincs	Változatlan	<b>45-60%</b>
TPM	Alacsony (15%)	Változatlan	13-40%

# Lamotrigine szérumszint változás

- Fehérje kötődés csökken (a magas ösztrogén miatt)
- Vese clearance megduplázódik
- Glucuronid conjugáció nő (metabolizmus fő útja:UGT<sub>1A4</sub>)
- **Szérumszint csökkenés elérheti a 60%-ot**
- **Dózis korrekció minden esetben szükséges (átlag 50%)**
- **Szülés után 1-2 héten belül korigálni kell!**



# CBZ, OXB szérumszint változás

## CBZ

- Máj enzimatiszus működés nő
- Szabad frakció arány kis mértékben csökken
- **Általában nem szükséges dózis korrekció**

## OXB

- Máj enzimatiszus működés nő
- Magas fehérjéhez kötődés arány (MHD)
- Vese clearance nő
- **30-40%-os szabad frakció szint csökkenés miatt dózis korrekció szükséges (40%)**

# LEV, TPM szérumszint változás

## LEV

- Vese clearance nő (hidrolyzis)
- Vérszint folyamatosan csökken, eléri 60%-ot
- **Dózis korrekció minden esetben szükséges (általában 50%)**

## TPM

- Vese clearance nő
- Vérszint folyamatosan csökken, eléri a 40%-ot
- **Dózis korrekció minden esetben szükséges (általában 40%)**

# Vérszint vizsgálatok



- Terhesség igazolásakor, vagy azt megelőzően stabil rohammentes állapotban (bázis)
- 20. héten **kötelező**
- 26. héten **kötelező**
- 32. héten **kötelező**
- 36. héten (ha a 32. hetes nagyon alacsony)
- Szülést követően 48-72 órán belül : **kötelező**
- Post partum 6. héten

# AE beállítás szempontjai **terhesség** **alatt induló** epilepszia esetén

- Neurodegenerációt okozó AE-ot **NE**
- AHS-t okozó AE-ot **NE**
  
- Vérszint lehetőleg elérhető legyen
- Szoptatás lehetséges legyen

# A szülés körülményei és a perinatális komplikációk

## A szülés körülményei

**A természetes szülés vezetésnek epileptológiai ellenjavallata nincs, a szülés körülményeit szülészeti szempontok határozzák meg (Epileptológiailag jól gondozott betegek esetében!)**

**Perinatalis komplikációk**  
az irodalmi adatok nem egyértelműek

Preeclampsia

Gyermekágyi vérzés

Koraszülés

Alacsony születési súly és Apgar érték

# Epilepsziás betegek szülés körüli halálózása

- 20.449.532/ 69.385 szülést vizsgáltak 2007-2011 között
- Halálózási incidencia:
  - Kontroll: 100.000/6
  - Epilepsziás: 100.000/80
- **Halálózási kockázat 13 X magasabb az epilepsziások körében**
- Egyéb szülés körüli kockázat
  - Praeclampsia
  - Koraszülés
  - Magzati halvaszületés (**Tomson vizsgálata!**)
  - császármetszés

# Kritikai megjegyzés

## Mit tudunk?

- Életkor
- Biztosítási forma
- Rasz
- Havi jövedelem
- Városi /vidéki lakos
- Hányadik terhesség
- Volt-e korábban császármetszés
- DM
- Vesebetegség
- Hypertonia
- Depresszió
- Alkohol v. drog abúzus
- Pszichiátriai betegség

## Mit nem tudunk?

- Epilepszia típusa
- **AE kezelés típusa**
- **Epileptológiai gondozás**
- **Gyógyszerszint**

**Semmilyen epileptológiai  
adatot nem ismerünk**

S.C.MacDonald: Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the US, JAMA Neurol., 2015

# Szoptatás

AE	Anyatej / szérum	Felnőtt T <sub>1/2</sub>	Újszülött T <sub>1/2</sub>	Újszülött mg/ kg / nap
<b>CBZ</b>	<b>40-60%</b>	<b>8-25</b>	<b>8-28</b>	<b>0,2-0,8</b>
<b>PHT</b>	18-40%	12-50	<b>15-105</b>	0,03-11
<b>PHB</b>	36-60%	75-126	<b>100-500</b>	0,6-5
ETS	<b>80-90%</b>	32-60	32-40	3-11
<b>PRM</b>	<b>70-90%</b>	4-12	<b>7-60</b>	0,3-1,9
VPA	1-10%	6-18	30-60	0,06-1,1
<b>CLB</b>	30-40%	10-60	<b>60-100</b>	0,02
<b>LTG</b>	<b>50-60%</b>	<b>15-60</b>	<b>20-65</b>	<b>0,2-1</b>
TPM	<b>70-80%</b>	18-23	25-50	
<b>OXC</b>	<b>50-60%</b>	<b>8-20</b>	<b>10-22</b>	<b>0,02-0,03</b>
<b>LEV</b>	<b>70-80%</b>	<b>6-8</b>	<b>6-12</b>	
<b>ZNS</b>	<b>40-93%</b>	<b>50-70</b>	<b>61-109</b>	



# Kognitív fejlődés és az AE-ok

- Állat kísérletes adatok áttekintése
- Humán vizsgálatok áttekintése
  - Korai vizsgálatok
  - 1990-től a követéses vizsgálatok (**26 év!**)
  - Monoterápia kontra polyterápia
  - Hozzáadott értékek
  - Befolyásoló tényezők
  - ASD

# Kognitív vizsgálatok alapjai

## Mit kell figyelembe venni

- Anyai IQ
- AE típusa, **dózisa**
- Folsav pótlás megléte és mennyisége
- Terhesség alatti rohamok előfordulása és típusa
- Szoptatás megléte és tartama
- Alkohol/dohányzás/marihuána
- Szociális status

## Mit lehet, kell vizsgálni

- Motoros fejlődés
- Viselkedés
- Átlag IQ
- Verbális IQ
- Non-verbális IQ
- Memória
- Kezesség
- CARS: Childhood Autism Rating Scale (1,8%)

# Eredmények: Valproat

- Motoros fejlődés: elmarad
- Viselkedés: nincs szignifikáns változás
- **Átlag IQ: 6-10 ponttal alacsonyabb**
- Verbális IQ: beszédértés és kifejező készség is rosszabb
- Non-verbális IQ: alacsonyabb
- Memória: rosszabb
- Kezesség: gyakoribb a jobb kezes
- **CARS: Childhood Autism Rating Scale: 8,9-12%**
- Talán hatással van a féltekei lateralizáció kialakulására

# Valproat és ASD

## Predikciós faktorai az emelkedett CARS értéknek

- Valproat dózisa
- Első trimeszter alatti folsav pótlás
- Marihuána fogyasztás
- Polyterápia

**Alacsony (30-40  $\mu\text{m}/\text{ml}$ ) Valproat dózis nem befolyásolta a CARS értékét**

# Eredmények: Lamotrigine

- Motoros fejlődés: nincs hatással
- Viselkedés: nincs hatással
- **Átlag IQ: 3-5 ponttal magasabb**
- Verbális IQ: magasabb
- Non-verbális IQ: magasabb
- Memória: jobb
- Kezesség: kevesebb jobb kezes
- **CARS: Childhood Autism Rating Scale: 1,7%**

# Eredmények: CBZ, LEV, TPX

- Carbamazepine nincs hatással a kognitív fejlődésre
- Levetiracetam nincs hatással a kognitív fejlődésre
- Topiramate: vizuális, motoros, viselkedésbeli és kognitív paraméterek enyhe csökkenése, mely nem szignifikáns

# A gondozás során felmerülő kérdések

## Általános kérdések

- Katameniális epilepszia
- Antiepileptikum választás
- Fogamzó képesség
- Szexuális funkciók
- Nőgyógyászati rendellenességek
- „Kozmetikai” problémák
- Pszichoszociális problémák

## Adott életkorban felmerülő kérdések

- Pubertás
- Fogamzásgátlás
- Terhesség
- Szoptatás
- **Klimax**

# Menopauza általános kérdései

- kardiovaszkuláris problémák: AMI, Stroke
- csont betegségek: osteoporózis
- alvászavarok
- urológiai és nőgyógyászati rendellenességek
- emocionális problémák



# Epilepsziás nő és a menopauza

- menopauza és a rohamfrekvencia
- osteoporózis
- hormonpótlás és a rohamfrekvencia

# Az enziminduktor AE-ok hatása az oszteoporózisra

- négyszeresére emelkedik a femur fej törések száma
- az AE fajtája és a szedés ideje szignifikánsan korrelál a csontdenzitás csökkenésével
- 25-44 év között a csontdenzitás csökkenés szignifikánsan csökken az AE-ot szedő férfiaknál is

# Biokémiai változások a csont metabolizmusban az AE-ok hatására

	enzim induktorok	enzim inhibítorok	nincs enzim effektus
Kálcium	↓	↓	😊
Foszfát	↓	😊	😊
Alk. foszfatáz	↑	😊	😊
25(OH)D	↓	😊	😊
Oszteobl. aktivitás	↑	😊	😊
Oszteoklast aktivitás	↑	😊	😊

# Az AE kezelés módosítása menopauza alatt (preventív szemlélet)

- ne legyen nappal szedatív
- nem legyen negatív kognitív hatása
- nem lépjen interakcióba egyéb gyógyszerekkel
- nem lépjen interakcióba a hormonpótló kezeléssel
- nem csökkentse a Ca felszívódást

# Köszönöm a figyelmet

