



**ŽENA
A
EPILEPSIE**



S obsahem textu byly seznámeny výbory České ligy proti epilepsii a České neurologické společnosti ČLS JEP, které vydání tohoto odborného materiálu podpořily.

I. vydání

Názory vyjádřené v této publikaci nemusí vyjadřovat stanovisko společnosti GlaxoSmithKline s . r. o.

Připravila pracovní skupina EpiStop. Vydalo nakladatelství MAXDORF s. r. o.

Všechna práva jsou vyhrazena. Žádná část této publikace nesmí být reprodukována, uchovávána ve vyhledávacím systému nebo převedena do jiné podoby bez předcházejícího souhlasu majitele autorských práv.

EpiStop 2004

EpiStop, P.O.Box 190, 120 21 Praha 2

Tel./fax: +420 261 220 255

<http://www.epistop.cz>

Copyright © GlaxoSmithKline

katerina.k.koubkova@gsk.com

GlaxoSmithKline s. r. o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4

Tel.: +420 222 001 111

ISBN 80-7345-041-0

Projekt podporovalo MEDIFORUM,
vzdělávací a doškolovací oddělení společnosti GlaxoSmithKline s. r. o.
Číselný kód publikace MDF 25100804

KOLEKTIV AUTORŮ

Koordinátorka projektu:

MUDr. Jana ZÁRUBOVÁ

**Centrum pro epileptologii a epileptochirurgii
Neurologická klinika IPVZ ve FTN, Praha**

MUDr. Klára BROŽOVÁ

Centrum pro epileptologii a epileptochirurgii
Dětská neurologická klinika IPVZ ve FTN, Praha

Doc. MUDr. David CIBULA, CSc.

Porodnicko gynekologická klinika 1. LF UK ve VFN, Praha

MUDr. Jan HADAČ

Centrum pro epileptologii a epileptochirurgii
Dětská neurologická klinika IPVZ ve FTN, Praha

Ing. Martin HILL

Endokrinologický ústav, Praha

Doc. MUDr. Jiří HOVORKA, CSc.

Neurologické oddělení, neuropsychiatrické centrum
Nemocnice Na Františku, Praha

Doc. MUDr. Vladimír KOMÁREK, CSc.

Dětská neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

MUDr. Hana KRIJTOVÁ

Centrum pro léčbu epilepsie
Neurologická klinika 2. LF UK ve FN Motol, Praha

MUDr. Marie KOLÍNOVÁ

Neurologická ambulance
Poliklinika I. neurologické kliniky 1. LF UK ve VFN, Praha

MUDr. Robert KUBA, Ph.D.

Centrum pro epilepsie při
1. neurologické klinice LF MU ve FN u sv. Anny, Brno

MUDr. Tomáš NEŽÁDAL

Neurologické oddělení, neuropsychiatrické centrum
Nemocnice Na Františku, Praha

MUDr. Zdena SALCMANOVÁ

Neurologická klinika, LF UK ve FN Plzeň, Plzeň

MUDr. Martin TOMÁŠEK

Centrum pro léčbu epilepsie
Neurologická klinika 2. LF UK ve FN Motol, Praha

RECENZENTI

Doc. MUDr. Pavel CALDA, CSc.

Gynekologicko porodnická klinika 1. LF UK ve VFN, Praha

Doc. MUDr. David CIBULA, CSc.

Porodnicko gynekologická klinika 1. LF UK ve VFN, Praha

MUDr. Pavel ČEPICKÝ

Ambulantní gynekologické zařízení LEVRET, Praha

Doc. MUDr. Miluše HAVLOVÁ

Dětská neurologická klinika 1. LF UK ve VFN, Praha

MUDr. Erik HERMAN

Neurologické oddělení, neuropsychiatrické centrum
Nemocnice Na Františku, Praha

PhDr. Alena JAVŮRKOVÁ, Ph.D.

Oddělení klinické psychologie FNKV, Praha

MUDr. Marie KOLÍNOVÁ

Neurologická ambulance

Poliklinika I. neurologické kliniky 1. LF UK ve VFN, Praha

MUDr. Petr MARUSIČ

Centrum pro léčbu epilepsie

Neurologická klinika 2. LF UK ve FN Motol, Praha

MUDr. Václav SEBRŮŇ

Neonatologické odd., Porodnicko-gynekologická klinika
1. LF UK ve VFN, Praha

MUDr. David STEJSKAL

Klinika u sv. Klimenta, Centrum lékařské genetiky a prenatální diagnostiky
GENNET, Praha

MUDr. Ondřej TROJAN

Ordinace psychiatrie a sexuologie, Praha

MUDr. Jana VRBÍKOVÁ

Endokrinologický ústav, Praha

MUDr. Zdeněk VRTIŠKA

Porodnicko gynekologická klinika 2. LF UK ve FN Motol, Praha

MUDr. Jana ZÁRUBOVÁ

Centrum pro epileptologii a epileptochirurgii
Neurologická klinika IPVZ ve FTN, Praha

Prof. MUDr. Ivana ŽOFKOVÁ, CSc.

Endokrinologický ústav, Praha

OBSAH

Kolektiv autorů	3
Recenzenti.....	4
Předmluva	6
Úvod	8
1. Adolescence.....	10
1.1 Menarche.....	13
1.2 Optimální kontracepce v adolescenci.....	15
1.3 Poruchy menstruačního cyklu	17
1.4 Volba antiepileptik.....	21
2. Dospělost	28
2.1 Optimální kontracepce.....	29
2.2 Sexuální dysfunkce	35
2.3 Reprodukční a endokrinní poruchy	40
2.4 Těhotenství.....	50
2.4.1 Prekoncepční období.....	50
2.4.2 Prenatální období, první trimestr těhotenství.....	54
2.4.3 Druhý a třetí trimestr těhotenství.....	57
2.4.4 Porod.....	64
2.4.5 Poporodní období, laktace	66
2.5 Péče o novorozence	68
2.6 Katameniální epilepsie.....	71
2.7 Nežádoucí účinky antiepileptik u žen.....	77
3. Perimenopauza a postmenopauza	89
3.1 Riziko dekompenzace epilepsie.....	90
3.2 Hormonální substituční léčba	93
3.3 Riziko osteopatií	95
4. EURAP	102
5. Doslov	105
Zkratky	108

PŘEDMLUVA



Dina Battino

Epilepsie je nejrozšířenější závažné chronické neurologické onemocnění, kterým trpí lidé bez ohledu na rasu, zemi, věk a pohlaví. Přestože riziko vzniku epilepsie je u obou pohlaví podobné, existují specifické problémy a řada situací při léčení epilepsie u mladých dívek i dospělých žen,



Torbjörn Tomson

kterým musí být věnována zvláštní pozornost. Epilepsie, záchvaty a antiepileptika mohou ovlivňovat pohlavní dospívání, menstruační cyklus i plodnost. Na druhou stranu pohlavní hormony a kolísání jejich hladin během menstruačního cyklu mohou ovlivnit výskyt epileptických záchvatů, například při katameniální epilepsii. Farmakokinetické interakce s antiepileptiky mohou snížit účinnost hormonální kontracepce a zvýšit tak riziko neplánovaného otěhotnění. Toto riziko je tím závažnější, že těhotenství samo představuje pro ženy s epilepsií větší zátěž než pro zdravé ženy. Přestože u většiny žen s epilepsií proběhne těhotenství bez závažných problémů a ony porodí normální zdravé dítě, může mít v některých případech komplikovanější průběh. Antiepileptika mají teratogenní potenciál, ale i nekontrolované záchvaty, zejména generalizované, mohou ohrozit život matky i plodu. Těhotenství může v některých případech ovlivnit kompenzovanost epilepsie a také změnit farmakokinetiku antiepileptik.

Dalším životním obdobím s výraznými změnami hladin hormonů je perimenopauza a postmenopauza. I v tomto životním období žen může být ovlivněn průběh epileptického onemocnění a teoreticky i účinnost antiepileptik. Je to životní etapa, ve které se stává velmi důležitým zdravotním i sociálním aspektem zdravý kosterní systém, a to zvláště u žen užívajících antiepileptika.

Specifické problémy žen s epilepsií, v minulosti často zanedbávané, se v posledních letech dostávají do centra pozornosti a stávají se předmětem

intenzivního klinického i experimentálního výzkumu. V důsledku toho výrazně vzrůstá množství informací, na jejichž základě lze zaujmout k terapii epilepsie u žen racionální přístup. Tento nový povzbudivý vývoj v oblasti výzkumu však bude mít velmi malý pozitivní přínos, pokud nebudou nové poznatky zpřístupněny lékařům a ostatním odborníkům v praxi, aby přinesly užitek všem ženám s epilepsií. S tímto cílem byla vytvořena tato publikace, která poskytuje komplexní přehled nových poznatků pro lékaře a ostatní zainteresované v České republice. Všechny důležité problémy uspořádané tematicky a chronologicky byly zpracovány špičkovými českými odborníky, což zaručuje vysokou úroveň a aktuálnost informací. Publikace by měla vzbudit zájem všech zdravotnických pracovníků, kteří se podílejí na péči o ženy s epilepsií v České republice.

Dina Battino *promovala na Univerzitě v Milanu v roce 1976. V roce 1980 složila atestaci v oboru neurologie. Pracuje v Národním neurologickém institutu „Carlo Besta“ v Milanu.*

Ve své klinické praxi a výzkumu se zaměřila především na léčbu dětské epilepsie. Od roku 1978 je členkou odborné pracovní skupiny pro těhotné s epilepsií v Milanu. V současné době koordinuje International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy (EURAP).

Je autorkou nebo spoluautorkou řady odborných publikací v oblasti klinické farmakologie a léčby epilepsie u dětí a těhotných žen.

Torbjörn Tomson *promoval v roce 1974 na Univerzitě Karolinska Institut u Stockholmu ve Švédsku. V letech 1978-1983 zde pracoval ve vědeckém výzkumu a získal PhD. Od roku 1994 vede epileptologickou sekci neurologické kliniky Karolinska Hospital. Od června 2002 je profesorem neurologie.*

Od roku 1985 se aktivně podílí na činnosti švédské Ligy proti epilepsii. Je ambasadorem epilepsie Mezinárodní ligy proti epilepsii a členem různých komisí v této významné mezinárodní odborné společnosti.

Od roku 1999 vede Komisi centrálního projektu mezinárodní spolupráce EURAP.

Je uznávaným odborným poradcem v mnoha vědeckých společnostech. Je nositelem řady mezinárodních ocenění, lékařem s bohatými klinickými zkušenostmi, edukačními aktivitami a rozsáhlou publikační činností.

ÚVOD

Současná diagnostika a léčba epilepsie směřuje od obecných univerzálních postupů k vysoce specializovaným strategiím šitým na míru nejen semiologii a patofyziologii záchvatů, ale i aktuálnímu stavu zralosti organismu a potenciálním rizikům. Není pochyb, že vývoj a periodické proměny ženského organismu přináší specifické problémy, které vyžadují znalosti i z jiných oborů. EpiStop připravil první knihu, která zahrnuje problémy života ženy s epilepsií od menarche přes celé fertillní období až po menopauzu.



Vladimír Komárek

Největší pozornost je věnována období plodnosti a těhotenství, kdy by žena měla být pod drobnohledem vzdělaných, chápavých i „sehraných“ odborníků (praktický lékař, neurolog, gynekolog, porodník) a strategie péče by se měla opírat o moderní poznatky. S ohledem na kategorický imperativ „především neškodit!“ by měl každý lékař u dospívajících dívek a mladých žen pečlivě zvážit, zda je nutné zahajovat dlouhodobou terapii. Vzhledem k tomu, že žádné z antiepileptik není jednoznačně bezpečné, je zbytečné léčení nedostatečně vyšetřených dospívajících dívek pro neepileptické záchvaty nebo nepodložené zahajování léčby po ojedinělém záchvatu trestuhodné. V mnoha případech je možné zvládnout i některé reflexní epilepsie v dospívání úpravou režimu a vyvarováním se spouštěcích mechanismů. Chybou je celoživotně léčit benigní varianty věkově vázaných rolandických nebo jiných idiopatických syndromů.

Kniha přináší cenné informace o vlivu pohlavních hormonů na průběh epilepsie, o působení antiepileptik na hormonální regulace. Upozorňuje na interakce antiepileptik s kontraceptivy a připomíná poměrně málo známé působení epilepsie a antiepileptik na sexuální prožitky a tím i na kvalitu života ženy trpící epilepsií.

Klíčové kapitoly jsou věnovány těhotenství - informaci o důležitosti plánované gravidity a podávání kyseliny listové tři měsíce před početím - by měli znát jak neurologové a další odborníci, tak zejména každá žena

ve fertilmím věku od chvíle, kdy začne užívat jakýkoliv lék proti epilepsii. Význam mají doporučení týkající se období kolem porodu a šestinedělí, kdy je často zcela zbytečně ženám s epilepsií zakazováno kojení.

I když je kniha společným dílem epileptologů, gynekologů, endokrinologů a dalších odborníků z celé České republiky, hlavní zásluhu na jejím vzniku má především as. MUDr. Jana Zárubová, editorka této monografie a koordinátorka celého projektu. Je třeba ocenit její iniciativu, znalosti a čas, ve kterém se s pečlivostí sobě vlastní věnovala „vyladění“ a aktualizaci předkládaných textů.

Publikaci lze doporučit praktickým lékařům pro děti a dorost, praktickým lékařům pro dospělé, neurologům a dětským neurologům, gynekologům a porodníkům, neonatologům a pediatrům, endokrinologům i genetikům a v neposlední řadě pacientkám a jejich příbuzným a partnerům.

Věřím, že tato publikace přispěje ke zlepšení kvality péče o ženy léčené pro epilepsii a tím i ke zvýšení jejich kvality života. Proto děkuji všem autorům, recenzentům i sponzorům a knize přeji co nejvíce čtenářů.

Vladimír Komárek promoval v roce 1973 na Fakultě dětského lékařství UK v Praze. V období do roku 1982 završil postgraduální studium druhou atestací z dětské neurologie. Specializoval se na klinickou elektroencefalografii. Od roku 1991 stojí v čele Kliniky dětské neurologie 2. lékařské fakulty UK ve FN Motol. V roce 1992 obhájil habilitační práci na téma „Etiopatogenetická diagnostika epilepsie“ a v roce 1993 byl jmenován docentem pro obor neurologie. Absolvoval studijní pobyty v epileptologických centrech v Evropě a v USA.

Je řešitelem a spoluřešitelem řady výzkumných projektů. Věnuje se rozsáhlé přednáškové a publikační činnosti.

Je jedním ze zakladatelů moderní epileptologie v České republice. Aktivně se podílí na činnosti výboru České ligy proti epilepsii. Založil pracovní skupinu EpiStop. Je ambasadorem epilepsie Mezinárodní ligy proti epilepsii a známým, celosvětově respektovaným odborníkem.

1. ADOLESCENCE

Jiří Hovorka, Tomáš Nežádal, Jana Zárubová

Adolescence je složité období v životě dívek, které podle Tannerovy škály sexuálního dozrávání (SMR) začíná mezi 9. a 12. rokem. Epilepsie je nejčastějším neurologickým onemocněním dospívajících [9].

Období dospívání u dívek je spojeno s výraznými změnami biologickými, kognitivními, emocionálními a psychosociálními. Prvotní jsou změny hormonální, zvyšuje se podíl tělesného tuku, rozvíjejí se primární a sekundární pohlavní znaky, nastupuje cyklická produkce pohlavních hormonů, menarche. V oblasti kognice je toto období podstatné pro rozvoj abstraktního i konkrétního myšlení, mění se charakteristiky paměti, zvyšuje se kvantita informací uložených v dlouhodobé paměti. Adolescence je rovněž období zvýšené emocionální lability, pocitových zvrátů a posunu nálad k negativním rozladám. Typický je určitý narcismus, rebelství, odmítání světa dospělých, sklon k hrdinství. Problémy s chováním, vztahy a emoční problémy byly identifikovány u 40 % dospívajících s epilepsií ve srovnání s 10 % kontrol s diabetes mellitus. Předpokládá se, že sociální stigma společně s chronickým neurologickým onemocněním zhoršuje situaci dospívajících s epilepsií [8]. Je to životní období, kdy dochází k sebeidentifikaci, budování nezávislosti na rodičích, sexuální identifikaci a začlenění do společnosti, včetně výběru, plánů a studia budoucího povolání. Dospívající experimentují s různými drogami, jsou ochotni mnohem více riskovat. Pro dívky s epilepsií, ať pokračující z dětství nebo s nově vzniklou v dospívání, je tato životní etapa ještě náročnější než pro zdravé dívky. Následující kapitoly se zabývají nejdůležitějšími problémy, se kterými se neurologové, gynekologové, endokrinologové, praktičtí lékaři, pediatři a další odborníci mohou setkat [1].

Péče o dospívající dívky může přinášet problémy i tím, že v České republice neexistují specializovaná pracoviště, která by se věnovala výhradně této věkové skupině. Některé dívky jsou v péči pediatrů a dětských neurologů, zpravidla ty, u nichž pokračuje epileptické onemocnění z dětství, jiné jsou v péči praktiků a dospělých neurologů, zejména ty,

u kterých se epilepsie objevila až v období dospívání, kolem 17., 18. roku věku. Také přechod od dětských lékařů k dospělým s přerušením kontinuity péče může přinášet svá rizika [7].

Epilepsie ovlivňuje adolescenci

U dospívajících dívek s farmakorezistentní epilepsií bývá fyzické a/nebo emoční dozrávání opožděné. Nemoc často znamená sociální stigma. Boj mezi závislostí a nezávislostí na rodičích může vést až k agresivitě a vzdoru. Je velmi obtížné najít společnou cestu, která by umožňovala proces přirozeného vývoje a zrání osobnosti a přitom neohrožovala bezpečnost dospívajících dívek s epilepsií. Přesto bychom se měli vždy snažit pomoci, aby toto životní období probíhalo co nejpřirozeněji.

Adolescenci ovlivňuje epilepsii

Epileptické záchvaty a specifické syndromy v adolescenci.

Vlivem hormonálních změn (rostoucí hladina estrogenů) se v tomto období zvyšuje pohotovost k záchvatům, může se zvýšit frekvence záchvatů dříve nečetných, u některých dívek je pozorována zvýšená fotosenzitivita [2] a vyšší citlivost na spánkovou deprivaci. V této situaci se může klinicky manifestovat epilepsie symptomatická (lezionální) – fokálními/parciálními záchvaty např. při dysplaziích, meziální temporální skleróze, i kryptogenní. U některých dívek jsou záchvaty katameniálně vázané [3], vyskytují se především v určité fázi menstruačního cyklu, viz kapitolu 2.6.

Právě v adolescenci se objevují některé epileptické syndromy, zejména generalizované idiopatické. Klasickými zástupci těchto syndromů jsou:

- **juvenilní absence (JAE)**, obdoba dětské varianty s méně frekventními záchvaty, někdy v kombinaci se sporadickými generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (GTCS) a typickým EEG korelátem 3–4 Hz komplexů hrotů a pomalých vln (SWC);
- **juvenilní myoklonická epilepsie (JME)**, geneticky podmíněný syndrom s oboustrannými arytmiickými, nepravidelnými myoklonickými záškuby převážně extenzorů horních končetin, poměrně častými GTCS a spíše sporadickými absencemi, s typickým výskytem po probuzení a akcentací spánkovou deprivací, alkoholem nebo prudkou změnou osvětlení. V EEG se objevuje charakteristický vzorec výbojů komplexů mnohočetných hrotů a pomalých vln (PSWC) na většinou normálním pozadí. Výboje může doprovázet klinický záškub;

- **GTCS** při probuzení (Epilepsy with grand mal seizures on awakening-GMA), u dívek méně častý než u chlapců, se záchvaty krátce po ranním probuzení (často po spánkové deprivaci), při odpoledním spánku nebo při náhlém procitnutí.

V dospívání některé epileptické syndromy jako například dětské absence (CAE) nebo benigní fokální dětské epilepsie (BECT, BCEOP) mizí [4,5,6].

U dospívajících dívek je třeba při prvním nebo i u opakovaných záchvatových projevu zvážit i jejich neepileptický původ (NES). V mnoha případech tak lze předejít neadekvátní léčbě antiepileptiky. V diferenciální diagnóze myslíme na psychogenní, zejména disociační záchvaty, časté jsou synkopy, problém dělají zejména konvulzivní synkopy. V období adolescence se může poprvé manifestovat i migréna.

Použitá literatura:

1. Macek P. Adolescence. Kapitola 3.4. Vývojové změny v adolescenci ve světle nových poznatků. Nakladatelství Portál 2003.
2. Harding G, Jeavons P. Photosensitive Epilepsy-Clinics in Developmental Epilepsy. London: MacKeith Press 1994; No133: 26-29.
3. Crawford P. Catamenial epilepsy. In Women and Epilepsy. Ed. by Trimble MR, Wiley, UK. 1991: 159-165.
4. Currier RD, Kooi KA, Saidman LJ. Prognosis of „pure“ petit mal. Neurology 1963; 13: 959-967.
5. Wirrel EC. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. Epilepsia 1998; 39(Suppl 4): 32-41.
6. Panayiotopoulos CP. Benign childhood epilepsy with occipital paroxysms: a 15 year prospective study. Ann Neurol 1989; 26: 51-56.
7. Giles A, Smith PEM. Adolescent neurology. Pract Neurol 2004; 4: 2-5.
8. Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. Dev Med Child Neurol 2003; 45: 292-295.
9. Pellock JM. The adolescent female with epilepsy. In Women and epilepsy. Ed. by M.R. Trimble. Wiley, UK. 1991: 87-105.

1.1 Menarche

Vladimír Komárek

Pro epileptická onemocnění je charakteristická nevyzpytatelnost dynamiky jejich průběhu v závislosti na řadě vnitřních i vnějších faktorů. Některé faktory spouštějící rozvoj záchvatu nelze rozpoznat, a tedy ani předvídat, jiné jsou do určité míry detekovatelné a jejich znalost by měla přispět k zavedení profylaktických opatření.

Hormonální změny provázející dospívání jsou obecně známé, méně je v povědomí odborné i laické veřejnosti informace o rozdílném vlivu jednotlivých pohlavních hormonů na excitačně inhibiční procesy v mozku i o časových posloupnostech působení estrogenů a gestagenů v období kolem menarche (pro zjednodušení budeme pro období před a po menarche užívat termín „perimenarche“). V USA a vyspělých průmyslových zemích je uváděn průměrný věk menarche 12,5 roku [5].

Klein [1] studoval průběh epileptického onemocnění ve vztahu k perimenarche a zjistil, že první epileptické záchvaty se objevily v období ± 2 let kolem menarche u 38 % mladých dívek. Tento nálezn je statisticky ($p=0,001$) významný při porovnání s očekávaným výskytem 22 % v jiných věkových skupinách.

Ke zhoršení již existujícího epileptického onemocnění došlo u 29 % dívek v období perimenarche a nálezn je opět signifikantně statisticky významný oproti kontrolním skupinám.

Možné vysvětlení spočívá v rozdílném nástupu účinku jednotlivých hormonů. Zatímco neuroexcitační estrogény se objevují současně s gonadarche, neuroinhibiční gestageny se vyplavují, až když se menstruační cykly stanou ovulačními. Toto kritické období, kdy je mozek vystaven estrogenům bez ochrany gestageny, může být různě dlouhé a lze je považovat za vysoce rizikové z hlediska epileptogeneze.

Experimentální práce prokázaly, že u ovariectomovaných krys vystavených estrogenům (což je doba situace v dospívání) došlo až k 30% nárůstu excitačních dendritických synapsí.

Estrogény působí excitačně genomicky na základě aktivace alfa a beta estrogenových receptorů v mozku a to zejména v limbickém systému. Zajímavé je, že E2 receptory, které jsou lokalizovány v sousedství GABA receptorů, se

podílejí na redukci syntézy GABA v amygdale. Non-genomicky působí estrogény excitačně prostřednictvím NMDA i non-NMDA receptorů.

Progesteron potlačuje neuronální výboje a zvyšuje konvulzivní práh [4].

Obecně se předpokládá vyšší aktivační vliv estrogenů na primární generalizované epilepsie, je však experimentálně prokázáno i spouštění latentního epileptického ložiska [3].

Jde tedy v podstatě o obdobu „two hit“ hypotézy (tato teorie předpokládá iniciální první inzult a druhý spouštěcí).

Zatím se nepodařilo pomocí validních studií dokumentovat, že by epilepsie a antiepileptika ovlivňovala věk menarche, ale někteří autoři [2] uvádějí, že mají klinickou zkušenost, že u dívek, které před začátkem menstruace v pubertě užívaly valproát, může být nástup menarche opožděný nebo se nedostaví. Nelze však odlišit, zda jde o vliv antiepileptika nebo epileptického onemocnění, či o zcela nezávislý fenomén, který se může objevit i v neepileptické populaci.

Z výše uvedeného vyplývají některá praktická doporučení.

Jak pediatři tak neurologové a dětské neurologové by měli myslet na možnost aktivace či agravace epilepsie v období perimenarche. U pacientek léčených pro epilepsii není toto období vhodné pro snižování dávek antiepileptik, pokud nejde o některý z věkově vázaných syndromů, který v tomto období končí (CAE, BECT). Je třeba myslet na to, že se mohou přidat další rizikové faktory (spánková deprivace, experimentování s alkoholem, drogami), které mohou posílit negativní vliv estrogenů.

V případě vzniku nového epileptického onemocnění na začátku menarche je zřejmě vhodnější posílit inhibici mozku (nejlépe gestageny, případně vhodnými antiepileptiky) po přechodnou dobu a teprve po nástupu ovulačních cyklů léčbu případně redukovat [6].

V každém případě by neurolog měl spolupracovat s dalšími odborníky, tedy gynekology a endokrinology.

Použitá literatura:

1. Klein P, van Passel-Clark LMA, Pezzullo JC. Onset of epilepsy at the time of menarche. *Neurology* 2003; 60(3): 495–497.
2. Betts T, Crawford P. Epilepsy and menstrual cycle. In: *Women and epilepsy*. London: Martin Dunitz, 1999: 12–13.
3. Marcus EM, Watson CW, Goldman PL. Effects of steroids on cerebral electrical activity. *Arch Neurol* 1966; 15: 521–532.
4. Nicoletti F, Cepciale C, Sortino MA, et al. Comparative effects of estradiol benzoate, the antiestrogen clomiphene citrate, and the progestin medroxyprogesterone acetate on kainic acid-induced seizures in male and female rats. *Epilepsia* 1985; 26: 252–257.
5. Pellock JM. The adolescent female with epilepsy. In: *Women and epilepsy*. Ed. by M.R. Trimble. Wiley, UK. 1991: 87–105.
6. Cantero J, Klein P. Treatment of exacerbation of partial seizures during perimenarche with natural progesterone. *Epilepsia* 2001; 42(Suppl 7): 290.

1.2

Optimální kontracepce v adolescenci

David Cibula

Využití metod plánování rodičovství má v adolescenci řadu prokázaných specifíků: vyšší počet chyb v užívání, které významně snižují spolehlivost, horší tolerance nežádoucích účinků, větší počet partnerů, omezené finanční možnosti, horší spolupráce s ošetřujícím lékařem.

Při výběru vhodné metody musíme zohlednit všechny odlišnosti této věkové kategorie. Podrobnější přehled je uveden v kapitole 2.1. Velmi vhodné je nitroděložní tělíčko uvolňující gestagen (Mirena). U velké části odborné veřejnosti přetrvává neopodstatněná obava ze zavedení tělíška u dospívající dívky vzhledem k riziku pánevního zánětu. Hormonální tělíčko má však zcela jiné vlastnosti ve srovnání s původními nemedikovanými tělísky. Je prokázáno, že riziko pánevního zánětu nezvyšuje, ale naopak mírně snižuje (změněná kvalita cervikálního hlenu snižuje pravděpodobnost ascenze infekce), a lze je proto bez obav využít i u mladých dívek, které dosud nerodily.

Další vhodnou metodou je perorální kombinovaná hormonální kontracepce (COC = combined oral contraception) [1]. Pro výběr přípravku platí stejné principy jako v dospělosti. Vhodné jsou přípravky jednofázové. U pacientek užívajících inductory jaterních enzymů (PB, PHT, PRM, CBZ, ETS, TPM) ve vyšších dávkách, jejich kombinace nebo v případě, že dochází ke krvácení z průniku při středně dávkované COC (30–37,5 µg ethinylestradiolu), je nutná kontracepce s 50 µg ethinylestradiolu [1,3]. Bez ohledu na volbu přípravku musí být pacientka užívající antiepileptika informována o nižší spolehlivosti metody a o vhodnosti současného užívání bariérové kontracepce. Dalším důvodem pro bariérovou metodu je vyšší riziko sexuálně přenosných onemocnění v tomto věku.

Méně vhodné je využití depotní intramuskulární kontracepce (Depo-Provera) především vzhledem k opoždění nástupu ovulačního cyklu po vysazení metody a k častému výskytu nežádoucích účinků. U některých žen se ovulační cyklus objevuje až mnoho měsíců po aplikaci poslední dávky. Dlouhodobá aplikace Depo-Provery navíc snižuje kostní denzitu,

jejíž fyziologický vzestup je v této věkové kategorii zásadní pro celoživotní riziko osteoporotické fraktury.

Tabulka č. 1 Generické a firemní názvy antiepileptik s prokázanou indukcí systému jaterních enzymů

Antiepileptikum <i>genericky</i>	Antiepileptikum <i>firemní názvy</i>	Možný pokles estradiolu při komedikaci dle literatury [2,3]
fenobarbital	Phenaemal 0,1 tbl, Phenaemaletten tbl, Sanepil tbl, Luminal inj, Gardenal inj	-38,1 %
fenytoin	Sodanton tbl., Phenhydantol inj, Epilan D Gerot tbl, Epanutin inj, Sanepil tbl	-49 %
primidon	Liskantin tbl, sir	
karbamazepin	Biston, Apo-karbamazepin tbl, Neurotop tbl, Neurotop Retard tbl, Timonil tbl, Timonil Retard tbl, Tegretol CR tbl	-42,2 %
etosuximid	Petinimid cps, sir, Suxilep cps	
topiramát	Topamax tbl, cps	-14,7 až -29,4
felbamát	Taloxa tbl, sus	
oxkarbazepin	Trileptal tbl*	-47,0 %

* zatím není v ČR na trhu

Poznámka: Interakce COC s lamotriginem: Hladina lamotriginu může po zahájení užívání COC klesnout až o více než 50% a naopak při vysazení se zvýšit [4].

Použitá literatura:

1. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002; 16: 263–72.
2. Krauss GL, Brandt J, Campbell M, Plate C, Summerfield M. Antiepileptic medication and oral contraceptive interactions: a national survey of neurologists and obstetricians. *Neurology* 1996; 46: 1534–1539.
3. Rosenfeld WE, Dose DR, Walker SA, Nayak RK. Effects of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 317–323.
4. Sabers A, Öhman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003; 61: 570–571.

1.3

Poruchy menstruačního cyklu

Klára Brožová

Poruchy menstruačního cyklu v adolescenci jsou běžné i ve zdravé populaci. U pacientek s epilepsií však může samo toto onemocnění poruchu vyvolat, či již existující nepravidelnost akcentovat.

Normální menstruační cyklus

Medián menarche v normální populaci je 12,5 roku. Průměrný interval mezi telarche (počátek vývoje prsů) a menarche je okolo 2 let. Perioda většiny cyklů je 21–35 dnů, trvání 3–10 dny, ztráta krve 30–40 ml. V prvních 24 měsících menstruace je 50–90 % cyklů anovulačních a v důsledku toho bývá většina cyklů nepravidelných. V dalším období anovulačních cyklů ubývá a u zdravých žen ve fertlím věku je anovulačních cyklů jen 10–20 % [1,10].

Tabulka č. 2 Rozdělení jednotlivých typů poruchy cyklu

Menstruační dysfunkce	Poruchy rytmu menstruačního cyklu	Polymenorea Oligomenorea
	Amenorea	Primární Sekundární
	Poruchy intenzity a délky menstruace	Hypomenorea Hypermenorea
Nepravidelná menstruace (metroragie)		
Dysmenorea		

Poruchy rytmu menstruačního cyklu

1. Polymenorea – interval pravidelného menstruačního krvácení kratší než 22 dnů. Zkrácení délky cyklů je častěji na úkor folikulární fáze.

2. Oligomenorea – interval pravidelného krvácení je delší než 35 dnů. Může jít o příznak luteální nedostatečnosti, častěji však anovulačního cyklu.

Amenorea

Absence menstruačního krvácení v období reprodukčního věku ženy. U pacientek s amenoreou je nutné odlišit etiologii centrální od periferní. Vysoká hladina FSH svědčí pro ovariální selhání nebo dysgenezi gonád.

- a) Primární amenorea – absence menstruace u dívek starších 15 let (jestliže došlo k normálnímu vývoji sekundárních pohlavních znaků) nebo starších 14 let (rozvoj sekundárních pohlavních znaků není přítomen). Mezi nejčastější příčiny patří: genetické poruchy (Turnerův syndrom), hypothalamo-hypofyzární poruchy, hyperandrogenismus, hyperprolaktinémie, hypotyreóza.
- b) Sekundární amenorea je nejčastěji příznakem hypothalamo-hypofyzární poruchy nebo hyperandrogenního syndromu. **Vždy je však nutno vyloučit graviditu!**

Poruchy intenzity a délky cyklu

1. Hypomenorea – slabá pravidelná menstruace.
2. Hypermenorea – silné a prodloužené krvácení s delším trváním (více než 7 dnů). Nutné vyloučit systémové poruchy (poruchy srážlivosti), může být příznakem anovulačních cyklů i hyperandrogenismu.

Nepravidelná menstruace (metroragie)

Nepravidelný cyklus s protrahovaným krvácením.

Dysmenorea

Bolesti v podbříšku s vazbou na menstruační krvácení, nejčastěji první 2 dny. U pacientek s epilepsií není popisována častěji než v běžné populaci.

Menstruační cyklus je výsledkem komplexních hormonálních vazeb hypothalamo-hypofýzo-ovariální osy. U pacientek s epilepsií dochází k ovlivnění tohoto systému jak vlivem záchvatů na úrovni hypothalamu

(alterace sekrece GnRH) i adenohipofýzy (hyperprolaktinemie), tak vlivem antiepileptické terapie.

Zatímco nástup menarche není epilepsií obvykle ovlivněn, anovulační cykly jsou u pacientek s epilepsií častější, mohou být až v 30 % a u žen s primárně generalizovanou epilepsií na terapii VPA až v 55 % všech cyklů. Terapie PHT, CBZ, LTG nebo GBP není sdružena s vyšším výskytem anovulace [2,3,4,9].

Induktory jaterních enzymů snižují hladiny steroidních hormonů zvýšením metabolismu v játrech a snížením volné frakce steroidních hormonů indukci tvorby sex hormone binding globulinu (SHBG). Při terapii VPA dochází ke zvýšení hladiny androgenů. Změny v hladině reprodukčních hormonů zpětnou vazbou ovlivňují činnost hypofýzy a hypothalamu, mohou být příčinou anovulace a poruch reprodukce [6].

Ženy léčené antiepileptiky indukujícími cytochrom P450 mohou mít snížené hladiny estradiolu, testosteronu, dihydroepiandrosteronu (DHEA) a vyšší hladinu SHBG. Při terapii VPA dochází k výraznému zvýšení androgenů. Hyperandrogenismus vede v klinickém obraze k hirsutismu, akné a androgenní alopecii. Efekt VPA na endokrinní funkce je akcentován u pacientek užívajících VPA před 20. rokem života a pokračujících v terapii do dospělosti.

U žen s epilepsií je některými autory popisován častější výskyt hypothalamického hypogonadismu a syndromu polycystických ovarií PCOS [8].

Tabulka č. 3 Antiepileptika potenciálně ovlivňující reprodukční systém

Název	Mechanismus	Možné důsledky
Valproát	Zvýšení testosteronu Obezita - inzulinová rezistence	Hyperandrogenismus, PCOS
Induktory cytochromu P450 (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, primidon)	Zvýšení SHBG Snížení estradiolu, testosteronu a dihydroepiandrosteronu	Poruchy menstruačního cyklu - nedostatečná luteální fáze

Shrnutí

Cílem léčby epilepsie je kompletní potlačení záchvatů s co nejmenším výskytem nežádoucích vedlejších účinků léčby. Volba antiepileptik závisí na typu záchvatů, typu epileptického syndromu a individuální charakteristice jednotlivého pacienta. U mladých žen s epilepsií přihlížíme při volbě terapie k interakci antiepileptik s perorální kontracepcí, k vlivu na případné těhotenství a k možnému ovlivnění reprodukčního systému ženy. Poruchy menstruačního cyklu v této skupině pacientek mohou být

fyziologickou známkou zrání hypothalamo-hypofyzární osy, ale mohou být i prvním příznakem endokrinních poruch.

Doporučení při sledování žen s epilepsií ve fertilním období života:

1. Vedení kalendáře záchvatů zároveň s menstruačním kalendářem (odhalení poruchy cyklu, katameniální vazby záchvatů).
2. Pravidelné kontroly gynekologem.
3. Pečlivé zvážení indikace VPA a induktorů jaterních enzymů.
4. V případě indikace VPA sledování hmotnosti, známek hyperandrogenismu, pravidelnosti menstruačního cyklu.
5. V případě indikace induktorů jaterních enzymů (PB, PHT, PRM, CBZ) správná volba kontracepce, viz kapitolu 1.2, sledování pravidelnosti menstruačního cyklu.

Použitá literatura:

1. Chandran L. Menstruation disorders in adolescent. Emedicine. <http://www.emedicine.com/ped/topic2781.htm> (citováno 2004-05-02).
2. Vainionpää LK, Rättyä J, Knip M, et al. Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 45: 444-450.
3. Mikkonen K, Vainionpää LK, Pakarinen AJ, et al. Long-term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurology* 2004; 62(3): 445-450.
4. Morrell MJ. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl 4): 11-20.
5. Bilo L, Meo R, Valentino R, Di Carlo C, Striano S, Nappi C. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2950-2956.
6. Murialdo G, Galimberti CA, Magri F, et al. Menstrual cycle and ovary alterations in women with epilepsy on antiepileptic therapy. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 519-526.
7. Isojärvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen K, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1383-1388.
8. Herzog AG. A relationship between particular reproductive endocrine disorders and the laterality of epileptiform discharges in women with epilepsy. *Neurology* 1993; 43(10): 1907-1910.
9. Bilo L, Meo R, Nappi C, et al. Reproductive endocrine disorders in women with primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1988; 29: 612-619.
10. Cibula D, Henzl M, Živný J. *Základy gynekologické endokrinologie*, 1. vydání. Praha: Grada, 2002.

1.4

Volba antiepileptik

Jiří Hovorka, Tomáš Nežádal

Zásady terapie

Cílem antiepileptické terapie je zajištění co nejlepší možné kvality života. Volba antiepileptik u dívek a žen se řídí nejen jejich účinností, možným ovlivněním kognitivních funkcí nebo psychiky, ale i vlivem na účinnost hormonální kontracepce, na fertilitu, na budoucí riziko vrozených vývojových vad v předpokládaném těhotenství. Zohledněny by měly být i možné kosmetické nežádoucí účinky jako například hirsutismus nebo alopecie, dále nárůst tělesné hmotnosti nebo naopak nadměrné hubnutí, viz kapitolu 2.7.

Léčbu zahajujeme jen v případě, že diagnóza epilepsie je jistá nebo vysoce pravděpodobná, a po pečlivém vyšetření. Ve vyšetřovacím schématu nesmí chybět podrobné morfologické vyšetření mozku. Metodou volby je magnetická rezonance (MR). CT mozku i s kontrastní látkou je dnes vyhrazeno vzhledem k nižší výtěžnosti a k radiační zátěži zejména pro akutní stavy. Diagnóza epilepsie je vedle popisu klinických projevů postavena hlavně na EEG nálezech. Při negativním EEG nálezu je vhodné vyšetření opakovat, doplnit EEG s aktivačními metodami a po spánkové deprivaci. V případě recidivujících záchvatů nejasného původu nám může pomoci několikadenní video-EEG monitorování. Podstatné pro zahájení a výběr terapie je určení typu záchvatů (fokální/parciální nebo generalizované), posouzení jejich závažnosti (frekvence a tíže) a typu epileptického syndromu (symptomatický, kryptogenní nebo idiopatický) s určením prognózy onemocnění.

Optimální je pak cílená individuální terapie „na míru“ pacientky. Na prvním místě je snaha o léčbu přiléhavou monoterapií, a to v nejnižší možné účinné dávce. V případě nejistoty při klasifikaci záchvatů můžeme zvolit preparát s širším spektrem účinnosti (například LTG, TPM, VPA). Poddávkování antiepileptik v monoterapii a jejich časné a zbytečné kombinování je v praxi poměrně časté. Až při neúspěchu

alternativní monoterapie přecházíme na racionální polyterapii s ohledem na farmakodynamické a farmakokinetické interakce léků (základní farmakokinetické interakce jsou uvedeny v tabulce č. 4), s vědomím rizika kumulace nežádoucích účinků a potenciálních teratogenních vlivů. U induktorů cytochromu P450 (tabulka č. 1) je třeba myslet na možné interakce s hormonální kontracepcí, viz kapitoly 1.2 a 2.1.

Při farmakorezistenci u fokálních záchvatů je nutné včas uvažovat o operačním řešení.

Tabulka č. 4. Základní interakce mezi antiepileptiky (volně podle autorů Patsalos, Guberman, Leppik)*

→	CBZ	VPA	PHT	PB	LTG	TGB	TPM	FBM	ETS
CBZ	↓ (auto-indukce)	↓	↓ nebo ↑	↑ nebo ↓	↓	↓	↓	↓	↓
VPA	↑ E-CBZ**	-	celkový ↓ volný ↑	↑	↑	-	-	↑	↑
PHT	(↑ E-CBZ)	celkový ↓ volný ↑	-	může ↓	↓	↓	↓	↓	↓
PB	(↑ E-CBZ)	↓	↓ nebo ↑	-	↓	↓	↓	-	↓
CLB	-	zřídka ↑	zřídka ↑	-	-	-	-	-	-
LTG	(může ↑ neurotox.úč. CBZ)	-	-	-	-	-	-	-	-
TPM	-	-	↑	-	-	-	-	-	-
FBM	(↑ E-CBZ)	↑	↑	-	-	-	-	-	-
VGB	-	-	↓ o 20 %	-	-	-	-	-	-

* přidání léku uvedeného v levém sloupci vyvolává změnu hladiny u léku uvedeného v řádce

** epoxy-karbamazepin (E-CBZ)

Pozn.: interakce pro PB platí i pro PRM, u GBP a LEV nejsou interakce známy.

Postavení antiepileptik

V léčbě fokálních/parciálních a sekundárně generalizovaných záchvatů jsou lékem první volby CBZ a VPA, ke kterým se u žen ve fertilním věku řadí LTG. Další léky zmíněné v tabulce č. 5 jsou doporučeny jako léky druhé volby nebo pro léčbu v kombinaci.

U primárně generalizovaných záchvatů – tonicko-klonických, myoklonických a absencí, jsou lékem volby LTG a VPA; ETS je užíván převážně u dětských absencí (CAE).

Volba antiepileptika by měla být ovlivněna také typem epileptického syndromu, pokud je možné ho stanovit, a prognózou délky trvání terapie (tabulka č. 6). Například při JME až 85 % pacientů dosáhne na terapii plné kompenzace [1,2], avšak riziko relapsu záchvatů při vysazení terapie je vysoké, až kolem 90 % [3].

Tabulka č. 5. Farmakoterapie epileptických záchvatů (EpiStop 2002)

Typy záchvatů	Léky 1. volby	Léky 2. volby
Fokální/parciální a/nebo sekundárně generalizované	CZB VPA	GBP LTG TPM LEV PHT (spíše 3. volba)
Primárně generalizované tonicko- klonické	LTG VPA	TPM
Absence	VPA ETS- CAE	LTG
Myoklonické	VPA LTG	BZD ETS PRM - JME, GMA

Dále jsou v textu uvedena některá terapeutická pro a proti u jednotlivých preparátů.

Léky první volby

Lamotrigin se řadí k lékům první volby v léčbě epilepsie u žen ve fertilním věku. Jde o antiepileptikum širokospektré, zhoršuje jen některé vzácnější myoklonické syndromy počínající v dětském věku (syndrom Dravetové, těžká myoklonická epilepsie v dětství - SMEI) nebo progresivní myoklonické epilepsie. Jeho předností je výhodná farmakokinetika (podávání 2× denně). Neindukuje cytochrom P450, neovlivňuje hladiny hormonů, nezasahuje do metabolismu kyseliny listové. Má nízký sedativní účinek, pozitivní psychotropní efekt, používá se v psychiatrii jako stabilizátor nálady a pro vlastní antidepresivní účinek. Nevýhodou je nutnost pomalého nasazování pro riziko vzniku závažných idiosynkratických účinků (rash v 5–10 %) [4]. Přidání LTG může akcentovat neurotoxické účinky CBZ [5]. Perorální kontraceptiva indukují glukuronyl-transferázy a snižují tak sérovou hladinu LTG o 41–64 %, vysazení hormonální kontracepce u ženy užívající LTG může vést ke klinicky významnému zvýšení jeho hladin [6]. Ze studií (se zatím ale relativně nízkým počtem pacientek na monoterapii) vyplývá potenciálně nízká teratogenita LTG [7].

Karbamazepin je dobře účinný lék první volby v léčbě fokálních/parciálních záchvatů. V retardované formě je možné dávkování dvakrát denně, CBZ je užíván rovněž jako stabilizátor nálady, v profylaktické terapii migrény, neuralgie trigeminu a bolestivých polyneuropatií. Nevýhodou CBZ je užší spektrum účinnosti (fokální/parciální, generalizované tonicko-klonické záchvaty), potenciální neurotoxická a riziko ovlivnění

kognice. CBZ může zhoršovat generalizované myoklonické záchvaty, někdy záchvaty u frontální epilepsie. Relativně častý je výskyt alergických idiosynkratických nežádoucích účinků. CBZ je spolu s některými dalšími antiepileptiky induktorem cytochromu P450, což vede k řadě farmakokinetických důsledků v podobě interakcí, ale i schopnosti autoindukce.

Valproát je klasickým širokospektrým antiepileptikem, které nezhoršuje žádný typ záchvatů ani syndromů. Často bývá nenahraditelný v léčbě idiopatických generalizovaných epilepsií. Velmi vzácné jsou idiiosynkratické nežádoucí účinky. Neindukuje cytochrom P450, nesnižuje účinnost hormonální kontracepce. Je užíván i jako profylaktická léčba v terapii migrény. Existuje v parenterální formě. Nevýhodou mohou být interakce s jinými antiepileptiky (zvýšení hladin). U některých zřejmě predisponovaných pacientek dochází po nasazení léčby valproátem ke zvyšování hmotnosti, vzniku hyperandrogenismu a syndromu polycystických ovarii [10]. Nevýhodou zůstává obdobně jako u dalších klasických antiepileptik jeho interference s metabolismem kyseliny listové [11,12] a tedy riziko vzniku vrozených vad.

Etosuximid je antiepileptikum s velmi úzkým spektrem, vyhrazené pro léčbu dětských absencí (u typických je účinnější než u atypických). Má aditivní efekt v kombinaci s VPA, minimum interakcí. Údaje o potenciálním riziku ETS v graviditě jsou omezené.

Další antiepileptika

Topiramát je relativně účinné širokospektré antiepileptikum s příznivou farmakokinetikou, malým množstvím interakcí a dobrou snášenlivostí v monoterapii. V loňském roce byl registrován i jako profylaktikum v léčbě migrény. Nevýhodou může být pokles hmotnosti (u některých pacientek naopak výhodou) a neurotoxické nežádoucí účinky, ovlivnění hormonální kontracepce při vyšších dávkách, (>200 mg/den). Zkušenosti s užíváním TPM v graviditě jsou zatím omezené.

Gabapentin je šetrné, dobře tolerované antiepileptikum s lineární kinetikou, bez známých interakcí s ostatními antiepileptiky, neindukuje jaterní enzymy. Nevýhodou je úzké spektrum účinku (fokální/parciální záchvaty) a nutnost podávání minimálně třikrát denně. GBP je účinný i v léčbě bolestivých neuropatií. S rizikem teratogenity v monoterapii GBP není mnoho zkušeností.

Levetiracetam má své místo v přídatné terapii fokálních/parciálních záchvatů. Efekt v monoterapii a při léčbě generalizovaných epilepsií je předmětem studií. Farmakokinetika LEV je příznivá, neindukuje cytochrom P450, nejsou známy interakce s jinými antiepileptiky.

Vigabatrin zůstává lékem volby u infantilních spasmů. Relativně slušná účinnost v léčbě fokálních/parciálních záchvatů byla zastřena pozorováním periferní retinální degenerace u některých pacientů, s nutností kontrol perimetru, možný negativní efekt na psychiku.

Tiagabin je užíván jako přídatná terapie u fokálních/parciálních záchvatů. Může vyvolat nekonvulzivní (absence) status u pacientů s primárně generalizovanou epilepsií.

Benzodiazepiny – klonazepam, klobazam, diazepam – jsou užívány především v akutní léčbě záchvatů, při přechodném zhoršení kompenzace záchvatů nebo perimenstruačně při katameniálně vázané epilepsii. CLZ jako přídatná terapie v léčbě refrakterních myoklonických záchvatů. CLB prodělává určitou renesanci v přídatné terapii refrakterních fokálních/parciálních záchvatů. Interakce s ostatními antiepileptiky nejsou významné. Nežádoucí účinky jsou převážně z oblasti CNS, zejména útlum. Při delším podávání se snižuje účinnost. Může dojít k psychickým změnám, které mohou vést k poruše osobnosti.

Fenytoin je u žen lékem až 3. volby, a to u pacientek s refrakterními fokálními/parciálními záchvaty nebo GTCS. Indukuje jaterní enzymy, snižuje hladiny kyseliny listové, má četné interakce s ostatními antiepileptiky. Je spojován s ovlivněním kostního metabolismu. Výhodou je rychlá titrace, dlouhý poločas a možnost akutního podání v parenterální formě.

Fenobarbital, primidon mohou v adolescenci nalézt uplatnění až jako přídatná terapie v léčbě refrakterních záchvatů. PRM může být lékem druhé volby u JME. Nevýhody jsou obdobné jako u PHT, mají negativní vliv na kognici a náladu.

Felbamát je určen k léčbě těžkých refrakterních záchvatů v rámci Lennoxova-Gastautova syndromu na specializovaných pracovištích.

Tabulka č. 6. Farmakoterapie u věkově vázaných epileptických syndromů (EpiStop 2002)

Syndrom	Léky 1. volby	Léky 2. volby	Poznámka
Westův syndrom (WS)	ACTH * nebo steroidy VGB	BD VPA	Na specializovaných pracovištích
Lennoxův-Gastautův syndrom (LGS)	LTG VPA	BD FBM TPM	Na specializovaných pracovištích
Myoklonicko-astatická epilepsie-Doose (MAE)	LTG VPA	BD ETS	
Dětské absence (CAE)	ETS VPA	LTG	
Juvenilní absence (JAE)	VPA	ETS LTG	
Epilepsie s velkými záchvaty po probuzení (GMA)	VPA	LTG PRM	
Juvenilní myoklonická epilepsie (JME)	LTG VPA	PRM	
Benigní parciální epilepsie dětského věku (např. BERS)	SUL	CBZ GBP VPA	
Landauův-Kleffnerův syndrom (LKS)	ACTH nebo steroidy VGB	SUL VPA	Na specializovaných pracovištích

* ACTH - adrenokortikotropní hormon

Použitá literatura:

1. Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Dreifuss EE, Perret A, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* (2nd edition). London: John Libbey, 1992: 313-327.
2. Genton P, Salas Puig J, Tunon A, Lahoz C, Gonzales Sanchez M. Juvenile myoclonic epilepsy and related syndromes: clinical and neurophysiological aspects. In: Malafosse A, Genton P, Horsch E, Marescaux C, Broglin D, Bernasconi R, eds. *Idiopathic generalized epilepsies: clinical, experimental and genetic aspects*. London: John Libbey, 1994: 253-265.
3. Delgado-Escueta AV, Enrille-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology* 1984; 34(3): 285-294.
4. Schlienger RG, Knowles SR, Shear NH. Lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Neurology* 1998; 51(4): 1172-1175.
5. Petsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43: 365-385.
6. Sabers A, Bucholt JM, Uldall P, Hansen EL. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* 2001; 47: 151-154.
7. Sabers A, Dam M, a-Rogvi-Hansen B, et al. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 9-13.
8. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344: 1132-1138.
9. Tomson T, Lindbom U, Sudqvist A, Berg A. Red cell folate levels in pregnant epileptic women. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 305-308.
10. Isojärvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen K, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med*; 1993 329: 1383-1388.
11. Steegers-Theunissen RPM, Boers GHJ, Trijbels FJM, Eskes TK. Neural defects and derangement of homocystein metabolism. *N Engl J Med* 1991; 324: 199-200.
12. Nau H. Toward the mechanism of valproic acid induced neural tube defects. In: Tomson T et al. eds. *Epilepsy and pregnancy*. Chichester: Wrightson Biomedical, 1997: 35-42

2. DOSPĚLOST

Jana Zárubová

U dospělých žen s epilepsií existuje řada situací, sociálních rolí, biologických odlišností, které vyžadují specifický a multidisciplinární přístup.

Každá žena ve fertlím věku může otěhotnět, výběr antiepileptické léčby a její zahájení musí být zvažovány nejen s ohledem na pacientku, ale i její budoucí potomky. Jednoznačně preferujeme plánované těhotenství, proto musíme být schopni ženám s epilepsií nabídnout spolehlivou kontracepci a poradenství, prekoncepční přípravu. Pravidelné kolísání hormonálních hladin při menstruačním cyklu ovlivňuje epilepsii. Epilepsie a její léčba mohou ovlivňovat hormonální rovnováhu ženy. Epilepsie jako chronické onemocnění přináší některým ženám psychické a emoční problémy, nejistotu, nízké sebevědomí. To může být jeden z faktorů, které se podílejí na vyšším výskytu sexuálních dysfunkcí u této populační skupiny. Dlouhodobá léčba antiepileptiky má řadu akutních a chronických vedlejších účinků, z nichž některé jsou zejména pro ženy neakceptovatelné.

V následujících kapitolách budou probrány nejčastější problémy, se kterými se ženy, jejich ošetřující i odborní lékaři a další zdravotní pracovníci setkávají.

2.1

Optimální kontracepce

David Cibula

Výběr metody kontracepce u ženy s epilepsií

Výběr vhodné metody plánování rodičovství má u ženy s epilepsií některé zvláštnosti:

- 1) Zásadním požadavkem je **vysoká spolehlivost**. Nežádoucí otěhotnění může negativně ovlivnit průběh epilepsie, antiepileptika jsou provázena vyšším rizikem teratogenního působení.
- 2) Užívání některých kontracepčních metod může být provázeno **snížením účinku antiepileptik** [10]. V prvních měsících po nasazení kombinované perorální hormonální kontracepce musí být pečlivě monitorována frekvence záchvatů a v případě jejího vzestupu případně zvýšena dávka antiepileptik (např. LTG) [1]. U žen s obtížně kontrolovanou epilepsií by měla být zvolena metoda s minimální farmakologickou interakcí.
- 3) **Spolehlivost některých kontracepčních metod** je při užívání antiepileptik **snížena**. Hlavním mechanismem je zvýšení aktivity jaterního mikrozomálního enzymatického systému (prokázaný efekt: PB, PHT, PRM, CBZ, ETS, TPM >200 mg/den). Při snížení spolehlivosti se mohou uplatňovat i další mechanismy. Antiepileptika zvyšují produkci SHBG v játrech a tím zvyšují podíl pohlavních steroidů v krvi ve vázané formě [2]. Navíc některá antiepileptika mohou vytěšňovat pohlavní hormony z vazby na SHBG.

I. Kombinovaná hormonální kontracepce (COC - combined oral contraceptives)

Současné přípravky COC se liší ve třech hlavních parametrech: konstrukce, dávka estrogenu (všechny přípravky obsahují ethinylestradiol) a typ gestagenu. Nejčastěji je využívána konstrukce monofázická, se stejnou dávkou estrogenu i gestagenu po celou dobu cyklu, méně často pak bi- či

trifázická, se změnou dávky hormonů jednou či dvakrát během cyklu. Dávky estrogenu se pohybují od 15 do 50 µg na den [3].

Všechny dostupné přípravky mají vysokou a srovnatelnou spolehlivost. Nežádoucí otěhotnění je většinou důsledkem chyb v užívání, které se vyskytují častěji u mladých žen.

Starší literatura uvádí riziko zhoršení epilepsie při užívání COC. Epilepsie je také tradičně citována jako relativní kontraindikace kombinované hormonální kontracepce. Několik menších kontrolovaných studií se zabývalo efektem COC na epilepsii a nepotvrdilo zhoršení záchvatů [4,5]. Na základě těchto prací se v současnosti negativní vliv COC na epilepsii nepovažuje za významný. Z našich zkušeností vyplývá, že reakce na nasazení COC je individuální, u většiny žen frekvenci záchvatů nezvyšuje. Případné zhoršení epilepsie může být důsledkem přímého hormonálního účinku, lze ho však vysvětlit i interakcí s antiepileptiky, zvýšenou retencí tekutin u žen s predispozicí nebo reakcí na nežádoucí účinky COC [6].

Kromě kontracepce se dnes přípravky COC využívají i ve snaze příznivě ovlivnit katameniální epilepsii. Hlavním cílem je zabránění kolísání hladin steroidů v průběhu fyziologického menstruačního cyklu [7]. Při užívání COC je inhibována produkce vlastních ovariálních steroidů a navozena stabilnější hladina estrogenů i gestagenů. Pokud se kumulace záchvatů objevuje pravidelně v luteální fázi cyklu, je alternativou hormonální léčby (COC) využití samotných gestagenů. Pokud však ke zvýšení frekvence záchvatů dochází během menstruace nebo pomenstruačně, není využití samotných gestagenů opodstatněné. V našem souboru 65 pacientek s katameniální epilepsií se po podání COC frekvence záchvatů významně snížila ve 45 % [dosud nepublikovaná data].

Při výběru vhodného přípravku by měla být zvažena především konstrukce a dávka estrogenu.

První volbou jsou monofázické přípravky se stejnou dávkou estrogenů i gestagenů po celou dobu cyklu. Tyto přípravky navíc umožňují využití tzv. kontinuálního schématu, tedy užívání několika balení po sobě bez vynechání týdenní pauzy na krvácení ze spádu. Pauza tak může být časována jednou za dva až čtyři měsíce na vhodné, předem známé období, které je eventuálně zajištěno vyšší dávkou antiepileptik. Kontinuální schéma může být výhodné u pacientek s katameniální epilepsií, u kterých se zvyšuje frekvence záchvatů během menstruačního krvácení.

Závažným kritériem při výběru je i dávka estrogenu. V literatuře jsou pro ženy s epilepsií, které užívají antiepileptika – induktoři jaterních enzymů, většinou doporučovány přípravky s denní dávkou 50 µg

ethinyl-estradiolu [3]. Vyšší dávka estrogenu je zdůvodněna rychlejším odbouráváním steroidů při aktivaci mikrozomálního jaterního enzymatického systému. Selhání COC u uživatelky antiepileptik však bylo dokumentováno i u starších přípravků s dávkou 50–100 µg estrogenu. Současné doporučení vysokodávkovaných přípravků s 50 µg (maximální současná dávka) není podloženo žádnou studií, která by prokázala větší spolehlivost ve srovnání s přípravky s 30–35 µg. Na druhé straně bylo u uživatelky vysokodávkovaných přípravků potvrzeno vyšší riziko tromboembolické nemoci. Dle našich zkušeností většina pacientek užívajících antiepileptika toleruje velmi dobře přípravky s obsahem 30–35 µg estrogenu bez výskytu nepravidelného krvácení. Teprve opakované nepravidelné krvácení je důvodem k přechodu na přípravek s 50 µg estrogenu. Je nutné zdůraznit, že i při absenci nepravidelného krvácení musíme předpokládat u žen léčených antiepileptiky vyšší riziko selhání metody.

Všechny uživatelky antiepileptik proto musí být poučeny o nižší spolehlivosti perorální hormonální kontracepce a o vhodnosti současného užívání bariérové metody. Přípravky s velmi nízkým obsahem estrogenu (15–20 µg) nejsou pro uživatelky antiepileptik vhodné.

II. Nitroděložní tělísko (IUD - intrauterine device)

Nitroděložní tělísko prodělalo v posledních dvou desetiletích podstatný vývoj. V současnosti jsou používána převážně medikovaná tělíska, která jsou potažena mědí nebo uvolňují malé množství gestagenu. IUD medikované gestagenem má významně odlišné vlastnosti od původních nemedikovaných tělísek. Není provázáno vyšším rizikem zánětu ani silnějším krvácením z dělohy, naopak, je dnes nejučinnějším konzervativním řešením silného nebo nepravidelného menstruačního krvácení. V České republice je dostupné tělísko s levonorgestrem (Mirena), které je po zavedení účinné po dobu 5 let.

Hormonální IUD je velmi spolehlivou metodou. Hlavním kontracepčním účinkem je změna histologické struktury endometria a zabránění vycestování spermií do dutiny děložní. Je velmi nepravděpodobné, že by tento lokální účinek mohl být ovlivněn užíváním jiné medikace. Spolehlivosti IUD s gestagenem u epileptiček užívajících antiepileptika se věnovala studie, která sledovala 56 žen po dobu akumulovaných 1454 měsíců [8]. Během sledování bylo zjištěno jedno selhání metody, kalkulovaná spolehlivost tedy dosáhla 1,1 na 100 ženských let.

Množství gestagenu uvolněného do systémové cirkulace je oproti kombinované perorální kontracepci nebo implantátům významně menší. Žena musí být upozorněna na to, že se bezprostředně po zavedení tělíska

ve většině případů objevuje nepravidelné krvácení slabé intenzity, které může přetrvávat po dobu několika týdnů až měsíců. Poté následuje slabé pravidelné krvácení nebo amenorea.

Nitroděložní tělíčko s levonorgestrel (Mirena) je pro ženy s epilepsií velmi vhodnou metodou. Hlavními výhodami je vysoká spolehlivost, minimální výskyt nežádoucích účinků a minimální interakce systémově uvolňovaného gestagenu s antiepileptiky. Vzhledem k absenci zvýšeného rizika zánětu pánevních orgánů je hormonální IUD vhodné i pro ženy, které dosud nerodily.

III. Implantáty

V současnosti jsou v České republice dostupné dva depotní systémy. Starší se skládá ze šesti flexibilních tyčinek (Norplant). V loňském roce byl uveden na trh nový systém tvořený pouze jednou tyčinkou, která se zavádí subkutánně, nejčastěji na vnitřní stranu paže (Implanon). Zavedení i extrakce nového systému jsou velmi jednoduché. Implantáty jsou nejspolehlivější kontracepční metodou, bez nároků na uživatelky. Nový systém uvolňuje dostatečné množství hormonu po dobu 5 let. Hlavní nevýhodou je častý výskyt nepravidelného krvácení, pro které metodu vysadí asi 20–30 % žen.

V publikacích, které se zabývají výběrem kontracepce u epileptiček, se setkáme s jednoznačně negativním postojem k implantátům. Tento postoj vychází z jediné studie, která sledovala hladiny uvolňovaného gestagenu (levonorgestrel) u zdravých žen a u devíti epileptiček užívajících fenytoin [9]. Koncentrace levonorgestrelu dosahovaly významně nižších hodnot u žen s tímto antiepileptikem. Navíc během 12 měsíců sledování otěhotněly 2 ženy s epilepsií z 9 sledovaných. Je třeba zdůraznit, že v této studii byl používán starší systém (Norplant), který ani u zdravých žen neinhibuje ovulaci ve 100 %. Přesto že Implanon spolehlivě inhibuje ovulaci, data o jeho spolehlivosti u uživatelky antiepileptik nejsou dosud k dispozici.

Implantáty by vzhledem k minimální náročnosti na uživatelku byly vhodnou kontracepční metodou pro ženy s epilepsií. Na základě dostupných dat nelze v současnosti tuto metodu doporučit ženám užívajícím antiepileptika.

IV. Depotní gestagenní kontracepce – Depo-Provera

V České republice je v současnosti dostupný jediný injekční kontracepční přípravek (Depo-Provera), s obsahem 150 mg medroxyprogesteron-aceátu. Aplikuje se intramuskulárně po 12±1 týdnu, nejčastěji hluboko do

gluteálního svalu. Hlavními výhodami metody jsou vysoká spolehlivost a nízká cena. Nevýhodou je častý výskyt nežádoucích účinků, především nepravidelného krvácení, které se objevuje u většiny žen po několik měsíců. Časté jsou i další nežádoucí účinky, charakteristické pro gestagení kontracepci: přírůstek hmotnosti, bolesti hlavy, napětí prsů, změny nálady. Po vysazení přípravku je běžný opožděný nástup pravidelného menstruačního resp. ovulačního cyklu, tedy i možnosti otěhotnění.

V literatuře je často uváděn příznivý vliv Depo-Provery na snížení frekvence epileptických záchvatů. Toto hodnocení však vychází spíše z teoretického předpokladu příznivého vlivu gestagenu na pohotovost k záchvatům. Příznivý efekt byl do současnosti doložen pouze na malých nekontrolovaných souborech. Rovněž doporučení aplikace Depo-Provery u žen s epilepsií v kratším intervalu 6–8 týdnů není podloženo žádnou kontrolovanou studií a může způsobit častější nepravidelné krvácení.

Depo-Provera je metodou volby u žen s epilepsií při vědomí nežádoucích účinků, které aplikaci provázejí. Příznivý efekt na frekvenci záchvatů nelze považovat za prokázaný. Metoda není vhodná pro mladé ženy, které plánují těhotenství bezprostředně po vysazení kontracepce.

V. Ženská sterilizace

Provádění sterilizace je v České republice upraveno Směrnicí Ministerstva zdravotnictví z roku 1972. Součástí Směrnice je výčet zdravotních indikací, pro které lze sterilizaci provést „na zdravých pohlavních orgánech ženy”. Obecně lze sterilizaci provést, pokud by těhotenství nebo porod vážně ohrozily život ženy nebo jí způsobily těžkou a trvalou poruchu zdraví, nebo pokud žena trpí chorobou, která by ohrožovala tělesné či duševní zdraví jejích dětí. Jednou z citovaných indikací (článek IX.; č. 2) je „epilepsie s častými záchvaty a výraznými povahovými změnami nebo duševními poruchami”.

Sterilizace je v České republice využívána velmi málo. Jedním z důvodů je nutnost svolání tzv. sterilizační komise, která musí na základě zdravotní indikace výkon schválit. Na druhé straně je sterilizace velmi vhodnou metodou především pro ženy se zdravotním rizikem. Tato metoda má vysokou spolehlivost a nemá žádné nežádoucí účinky. Jediné riziko je spojené se sterilizačním výkonem, který se dnes provádí laparoskopicky a je provázen minimálním výskytem komplikací. Jedná se o metodu nevratnou, která je indikována pouze v případě, že žena ať už z osobních nebo ze zdravotních důvodů neplánuje další těhotenství. Provedení sterilizace je hrazeno ze zdravotního pojištění.

Vzhledem ke své spolehlivosti a bezpečnosti je sterilizace velmi vhodnou metodou pro ženy s epilepsií, které již splnily své reprodukční plány, nebo u kterých závažnost onemocnění nepřipouští možnost těhotenství.

Použitá literatura:

1. Mattson RH, Rebar RW. Contraceptive methods for women with neurologic disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 2027–2032.
2. Perucca E, Hedges A, Makki KA, Ruprah M, Wilson JF, Richens A. A comparative study of the relative enzyme inducing properties of anticonvulsant drugs in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 401–410.
3. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002; 16: 263–272.
4. Guberman A. Hormonal contraception and epilepsy. *Neurology* 1999; 53 (4 Suppl 1): S38-S40.
5. Mattson RH, Cramer JA, Darney PD, Naftolin F. Use of oral contraceptives by women with epilepsy. *JAMA* 1986; 256: 238–240.
6. Logsdon-Pokorny VK. Epilepsy in adolescents: hormonal considerations. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2000; 13: 9–13.
7. Cibula D, Hovorka J. Hormonální léčba katameniální epilepsie. *Čes Slov Neurol Neurochir* 1999; 62(Suppl): VIII-XII.
8. Bounds W, Guillebaud J. Observational series on women using the contraceptive Mirena concurrently with anti-epileptic and other enzyme-inducing drugs. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2002; 28: 78–80.
9. Haukkamaa M. Contraception by Norplant subdermal capsules is not reliable in epileptic patients on anticonvulsant treatment. *Contraception* 1986; 33: 559–565.
10. Sabers A, Öhman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003; 61: 570–571.

2.2

Sexuální dysfunkce

Robert Kuba

Úvod

Pacienti s chronickou epilepsií trpí celou řadou komorbidit, z nichž nejvýznamnější jsou komorbidity psychiatrické a interní. Mimo jiné u pacientů i pacientek s epilepsií je možno v relativně velkém procentu případů zaznamenat některou z poruch sexuálních funkcí. Tato problematika je většinou neprávem podhodnocována. Diagnostika a léčba sexuálních dysfunkcí pacientek s epilepsií mohou mít velký význam pro zlepšení jejich kvality života. Nutnou podmínkou této skutečnosti však je multidisciplinární spolupráce řady specialistů, zejména potom neurologa (epileptologa), gynekologa, sexuologa, klinického psychologa, eventuálně psychiatra.

Dělení sexuálních dysfunkcí

Sexuální funkce (sexuální chování) se zjednodušeně dělí na:

- sexuální touhu
- sexuální vzrušení
- sexuální vyvrcholení

Sexuální touhou se u obou pohlaví myslí zejména libido a sexuální žádostivost, sexuálním vzrušením se u žen myslí zejména lubrikace a u mužů erekce.

Správné sexuální funkce vyžadují intaktnost celé řady struktur centrálního (frontální lalok, temporální lalok, hypothalamus, hypofýza, mozkový kmen a mícha) i periferního (např. vegetativní vlákna periferních nervů) nervového systému. Dále jsou zapotřebí adekvátní hladiny a metabolismus hypothalamických a hypofyzárních hormonů a intaktní pohlavní žlázy. Je zcela nepochybné, že sexuální funkce jsou ovlivněny celou řadou dalších „nesomatických“ faktorů, jako jsou například psy-

chická komorbidita, sociální vztahy, partnerské vztahy a další. Dělení sexuálních dysfunkcí dle MKN-10 je uvedeno v tabulce č. 7.

Tabulka č.7. Klasifikace sexuálních dysfunkcí včetně číselných diagnóz dle MKN-10

Sexuální poruchy, které nejsou způsobeny organickou poruchou či nemocí (číselná diagnóza dle MKN-10)
F52.0 Nedostatek nebo ztráta sexuální žádostivosti
F52.1 Odpor k sexualitě a nedostatek požitku ze sexuality
F52.2 Selhání genitální odpovědi (porucha lubrikace, erektilní dysfunkce)
F52.3 Poruchy orgasmu
F52.4 Poruchy ejakulace
F52.5 Neorganický vaginismus
F52.6 Neorganická dyspareunie
F52.7 Nadměrné sexuální nutkání (hypersexualita)

Sexuální dysfunkce u žen s epilepsií

Řada klinických studií dokazuje poměrně vysokou frekvenci výskytu sexuálních dysfunkcí u mužů s epilepsií nebo u populace pacientů s epilepsií bez rozdílu pohlaví (30–60 %) [4,5]. Podobná data v ženské populaci s epilepsií nejsou aktuálně k dispozici. Existují spíše ojedinělé práce, jejichž výsledky se do jisté míry rozcházejí. Většina těchto prací studovala chronické, farmakorezistentní formy epilepsie. U těchto pacientek se nejčastěji vyskytují poruchy sexuální touhy (libida). Ojedinělou prací je studie Morrellové a kol. u ambulantních pacientek s epilepsií [4]. Dotazníková studie prokázala u pacientek s generalizovanou i parciální (fokální) epilepsií vyšší incidenci poruchy sexuálního vzrušení. U pacientek s parciální (fokální) epilepsií se častěji vyskytovaly dyspareunie, vaginismus a poruchy lubrikace, zatímco u pacientek s generalizovanou epilepsií byla častěji zaznamenána anorgasmie a celková nespokojenost se sexuálním životem. Celkově je se sexuálním životem nespokojena asi jedna třetina žen s epilepsií ve srovnání s 8 % u kontrolní skupiny žen bez epilepsie [4].

Hypersexualita se v populaci pacientů s epilepsií vyskytuje v daleko nižším procentu (cca 1–6,3 %) v závislosti na charakteru populace a typu epilepsie [4,5,6].

Rozhodně existují i socioekonomické a kulturní vlivy.

Mechanismus rozvoje sexuální dysfunkce u žen s epilepsií

Mechanismus vzniku sexuální dysfunkce je multifaktoriální problém jak u mužů tak i u žen s epilepsií. Faktory, které se na jejich genezi podílejí, lze rozdělit do tří skupin.

1. Obecné faktory.

2. Vliv vlastní epilepsie.
3. Vliv dlouhodobé antiepileptické léčby.

Obecné faktory

Je logické, že velmi důležitým faktorem rozvoje sexuální dysfunkce je aktuální stav kompenzace epileptických záchvatů. Sexuální dysfunkce jsou častější u pacientů s vyšší frekvencí záchvatů a u pacientů s farmakorezistentní epilepsií. Z klinických zkušeností známe případy, kdy po úspěšné kompenzaci epileptických záchvatů dochází ke zlepšení sexuálních funkcí. Dalším nesmírně důležitým faktorem je psychiatrická komorbidita (deprese, anxiózně-depresivní syndrom a další). U těchto pacientů je incidence poruch sexuálních funkcí opět vyšší. Mezi další faktory, které mají nepochybný vliv na rozvoj poruchy sexuální funkce se řadí faktory psychosociální (partnerské a rodinné problémy, stigmatizace onemocněním, problémy s profesním uplatněním a další).

Vliv epilepsie na rozvoj sexuální dysfunkce

Epilepsie se na rozvoji sexuální dysfunkce může podílet několika způsoby. Sexuální dysfunkce je častější u pacientů s fokálními (parciálními) epilepsiemi ve srovnání s epilepsiemi generalizovanými. Existuje řada prací, které prokazují vyšší incidenci sexuální dysfunkce u pacientů s epilepsií související lokalizačně s limbickým systémem. V těchto případech se pravděpodobně nejedná jen o možný efekt epileptogenní léze (pokud existuje) se vztahem k těmto strukturám, ale i možnost „funkčního“ postižení specifických cerebrálních struktur, se vztahem k vegetativnímu nervovému systému, interiktálními epileptickými výboji.

Vliv antiepileptické léčby na rozvoj sexuální dysfunkce

Antiepileptika ovlivňují celou řadu neuromodulačních systémů centrálního nervového systému, což je hypotetickým předpokladem možného efektu na struktury mozku, které přímo souvisejí se sexuálními funkcemi. Existují práce na animálních modelech, které poukazují na rozvoj změn sexuálního chování při farmakologickém ovlivnění serotoninergního a gabaergního systému. Antiepileptika mohou ovlivňovat hladiny různých hormonů, včetně hormonů souvisejících se sexuálními funkcemi. Ovlivněním funkce hepatálního „cytochrom-oxidázového“ systému mohou buď indukovat (PB, PHT, PRM, CBZ) nebo inhibovat (VPA) metabolismus těchto hormonů a tím měnit jejich sérové hladiny a koncentrace v cílových tkáních. Navíc uvedená antiepileptika indukují v játrech tvorbu

globulinové frakce zvané SHBG, čímž dochází k výraznějšímu vyvázání pohlavních hormonů a snížení volné frakce v cílové tkáni.

Je pravděpodobné, že většina klasických antiepileptik negativně ovlivňuje sexuální funkce. Některá data ukazují na vyšší výskyt sexuální dysfunkce při podávání PRM a PB ve srovnání s CBZ a PHT. Podobné negativní účinky na sexuální funkce má i dlouhodobé podávání BD [2,3]. U nových antiepileptik jsou v tomto ohledu poznatky velmi omezené. Jsou popsány pouze izolované případy reverzibilní orgasmické dysfunkce po GBP, o jiných nových antiepilepticích poznatky nemáme [1]. Neexistují ale práce týkající se čistě žen s epilepsií. Podobně tak není znám jednoznačný biochemický marker nebo typická hormonální změna, která by byla asociována s některou z poruch sexuální funkce.

Možnosti terapie žen se sexuální dysfunkcí

Po identifikaci typu sexuální dysfunkce je vhodné provedení důkladného psychologického vyšetření. Terapii sexuálních dysfunkcí lze rozdělit do tří skupin:

1. **Farmakoterapie** (nejčastěji anxiolytika, antidepresiva, popřípadě hormonální substituční terapie)
2. **Psychoterapie** (mimo jiné hypnóza, autogenní trénink a další metody)
3. **Ostatní** (fyzioterapie, lokální terapie)

Závěr

Sexuální dysfunkce u žen s epilepsií jsou komplexním a multifaktoriálním problémem. Nejsou sledovány a řešeny tak často jako podobné obtíže u mužů s epilepsií. Na jejich genezi se uplatňuje řada faktorů včetně vlivu lokalizace epileptického ložiska v CNS a negativního efektu dlouhodobě podávané antiepileptické léčby. I když incidence není přesně stanovena, je pravděpodobné, že některou z dysfunkcí trpí asi třetina žen s epilepsií. Zaznamenat můžeme jak poruchy sexuální touhy, tak poruchy sexuálního vzrušení a poruchy sexuálního vyvrcholení. Správná identifikace problému a jeho řešení může ovlivnit kvalitu života žen s epilepsií.

Použitá literatura:

1. Grant AC, Oh H. Gabapentin-induced anorgasmia in women. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1247.
2. Isojärvi J, Repo M, Pakarinen A, Lukkarinen O, Myllylä V. Carbamazepine, phenytoin, sex hormones and sexual function in men with epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36: 366-370.
3. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidon in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313: 145-151.
4. Morrell MJ, Guldner GT. Self-reported sexual function and sexual arousability in women with epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 1204-1210.
5. Morrell MJ. Sexuality in epilepsy. In: *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Eds J Engel Jr and TA Pedley. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.
6. Taylor DC. Sexual behavior and temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1969; 21: 510-516.

2.3

Reprodukční a endokrinní poruchy

Martin Hill

V osmdesátých letech byly publikovány studie ukazující na souvislost temporální epilepsie a idiopatické generalizované epilepsie se zvýšeným výskytem polycystických ovarii. Z této doby není zmínka o vedlejších účincích antiepileptik ve vztahu k ovlivnění hormonální regulace ani k rizikům vzniku endokrinních poruch. Později přibylo několik publikací zabývajících se vztahem epilepsie a hormonálního statusu a byly zveřejněny první hypotézy o vlivu epileptických záchvatů na reprodukční funkce. Koncem osmdesátých let a v průběhu let devadesátých byly publikovány studie dokumentující zvýšený výskyt nepravidelností menstruačního cyklu (MC), syndromu polycystických ovarii (PCOS) a hyperandrogenních stavů u žen s epilepsií v souvislosti s užíváním antiepileptik, především pak VPA a CBZ. Další práce byly zaměřeny především na rizika spojená s užíváním VPA u adolescentních pacientek. V současnosti jsou vedlejší účinky antiepileptik předmětem intenzivního výzkumu, jehož výsledkem je řada prací přinášejících další poznatky [1]. Až na výjimky [2] však stále trvá nedostatek informací o mechanismu patogenních účinků antiepileptik. Výsledky studií zaměřených na vedlejší účinky antiepileptik jsou navíc často protichůdné a nejednoznačné. Kromě studií hodnotících účinky antiepileptik u epileptických žen byly publikovány také výsledky u neepileptických subjektů s psychickými poruchami [1].

Z dostupných informací je zřejmé, že epilepsie u žen je spojena s poruchami v oblasti reprodukční endokrinologie, zejména s hypogonadotropním hypogonadismem, nižší fertilitou a abnormalitami v sekreci luteotropního hormonu (LH) [1], vyšší frekvencí výskytu PCOS, vyšším výskytem anovulačních cyklů a s poruchami tvorby ovariálních steroidů [3,4].

Vliv epilepsie na hormonální rovnováhu

Někteří autoři považovali samotnou epilepsii za příčinu poškození hypothalamických funkcí vedoucí až k reprodukčním poruchám a to i bez ovlivnění terapií antiepileptiky. Záchvaty mohou narušit normální činnost hypothalamického pulsního generátoru gonadoliberinu (GnRH). Výsledkem je zvýšení hladiny prolaktinu (PRL) a gonadotropinů, a to jak u komplexních fokálních/parciálních záchvatů tak u generalizovaných záchvatů. Tyto změny nesouvisí s nespecifickým stresovým efektem ani s intenzivní motorickou aktivitou. Jsou výsledkem rozšíření paroxysmálních výbojů v hypothalamické oblasti, která kontroluje produkci hypofyzárních reprodukčních hormonů. Uvedená hypotéza byla podpořena i výsledky experimentů na zvířatech [1]. Později bylo zjištěno, že unilaterální záchvaty v amygdale vyvolané fokální injekcí kainátu ovlivňují ipsilaterálně počet a distribuci GnRH-imunoreaktivních vláken ve ventromediálním hypothalamu krysích samic. Na tomto základě byl pak navržen mechanismus, kterým by temporálně-limbická epilepsie mohla vyvolávat reprodukční onemocnění [5].

V případě gonadotropinů a PRL byla publikována řada prací dokumentujících změny pulzatility LH u epileptických žen. V některých z těchto studií nebyly pacientky léčeny antiepileptiky, což podporuje hypotézu o epilepsii jako příčině změn v produkci LH. Výrazné zvýšení postiktálních hladin gonadotropinů a PRL bylo skutečně pozorováno u některých pacientů s epilepsií. Ke zvýšení hladin docházelo ihned po nástupu záchvatu a rovněž po 20 minutách u pacientek s generalizovanými záchvaty. Po 60 minutách hladiny PRL poklesly na bazální úroveň, avšak hladiny LH zůstaly zvýšeny. Hladiny FSH byly zvýšeny ve 20. a 60. minutě. Sérové hladiny PRL vždy vzrůstaly po komplexních parciálních záchvatech zahrnujících spánkový lalok. Limbické struktury způsobovaly spuštění sekrece PRL, která je zřejmě závislá na rozšíření záchvatu do subkortikálních struktur [1].

Ve vztahu ke steroidům je známa souvislost mezi zvýšeným poměrem sérového estradiolu vzhledem k progesteronu a frekvencí tonicko-klonických epileptických záchvatů v preovulační a premenstruační fázi MC. V případě anovulačních cyklů tato frekvence závisela jen na hladinách estradiolu bez ohledu na fázi MC [6]. V jedné ze studií byly sledovány steroidní metabolity u 32 žen s katameniální epilepsií a u skupiny 31 žen s epilepsií nezávislou na MC v moči dva dny před menstruací. Ženy s katameniální epilepsií vykazovaly o 50–60 % snížené hladiny estrogenů (estradiol, estriol) a významně nižší hladiny 5 α -i 5 β -pregnandiolů, které jsou metabolity neuroaktivních pregnanolonových izomerů [7].

Vliv antiepileptik na reprodukční funkce

V roce 2001 byla publikována studie o reprodukčních endokrinních funkcích a ovulační dynamice zahrnující 50 pacientek s idiopatickou generalizovanou epilepsií a s parciální (fokální) epilepsií. V této studii nebyl nalezen vztah endokrinních funkcí k užívání některých antiepileptik nebo k typu epilepsie [8]. Na druhé straně mnoho studií uvádí, že přinejmenším VPA indukuje vznik PCOS. Minimální diagnostická kritéria pro PCOS byla stanovena na konferenci NIH 1990. Kritéria zahrnují: (1) nepravidelný menstruační cyklus, (2) klinický nebo biochemický průkaz hyperandrogenismu, (3) vyloučení ostatních diagnóz ženského hyperandrogenismu jako kongenitální adrenální hyperplazie, tumory produkující androgeny a hyperprolaktinemie [9]. Přes zřejmé důkazy o vlivu antiepileptik na reprodukční funkce zůstává otázkou, do jaké míry jsou hormonální změny přímo spojeny s přítomností epilepsie a v jaké míře jsou důsledkem terapie léčivy.

Valproát

Nejčastěji citovaným antiepileptikem bývá valproát [1], který stimuluje aktivitu steroidní C17-hydroxylázy a cholesterol lyázy a snižuje hladiny estradiolu [2,10]. Valproát u žen způsoboval zvýšení sérových hladin testosteronu a SHBG při snížení hladin dehydroepiandrosteron sulfátu (DHEAS) [1,10–13] a redukci sérového progesteronu v luteální fázi MC [11]. Nedávno bylo zjištěno, že valproát způsobuje snížení konverze testosteronu na estradiol v ovariálních folikulech a zároveň podporuje apoptózu u malých a středních folikulů [10]. V případě gonadotropinů byla většina výsledků testujících vliv valproátu na sérové hladiny u lidí negativní. Jedna studie uvádí vyšší poměr LH/FSH v séru v luteální fázi [11], další dokumentují spíše snížení hladin LH po aplikaci VPA. To bylo popsáno u skupiny normálně menstruuujících žen uprostřed luteální fáze MC [14]. Další ze studií [15] dokumentovala snížení LH u postmenopauzálních žen bez estrogenní substituce, zatímco skupina postmenopauzálních žen s estrogenní substitucí toto snížení nevykazovala. U žen ve fertilním věku bylo pozorováno snížení hladiny LH jen při vysoké dávce VPA. U žádné ze skupin však nebyla ovlivněna pulzilita LH. Odlišná reakce postmenopauzálních žen s estrogenní substitucí, které na rozdíl od postmenopauzálních žen bez této substituce nevykazovaly ovlivnění LH VPA, slabší reakce žen ve fertilním věku stejně jako nezměněná pulzilita ve všech skupinách vedou k závěru o účinku VPA prostřednictvím zpětnovazebního efektu zvýšených hla-

din sexuálních steroidů. Několik studií uvádí inhibiční efekt VPA na sekreci PRL u normálních žen a u žen v šestinedělí [14,16]. Vedlejší účinky VPA vykazovaly značnou podobnost s manifestací inzulínové rezistence, což dokumentovali finští autoři již v devadesátých letech i když jejich výsledky byly zpochybnovány. Detailní studie z roku 2002 však výsledky finských autorů potvrzuje [1,17]. Hyperinzulinemie může stimulovat ovariální produkci prostřednictvím inhibičních efektů inzulínu na tvorbu SHBG a vazebného proteinu insulin-like growth faktoru IGFBP-1 [18].

Lamotrigin

Lamotrigin je považován ve vztahu k riziku vyvolání steroidních endokrinopatií za látku relativně bezpečnou, se slabými nepříznivými vedlejšími účinky ve srovnání s ostatními antiepileptiky. Naopak, tento lék vykazuje příznivé účinky na psychiku léčených žen. LTG byl podáván jako profylaxe proti steroidy indukované mánii [19] a je též znám i jako antidepresivní látka povzbuzující paměť [20] a zlepšující náladu epileptiček léčených kortikoidy [21]. Ukazuje se, že LTG může ovlivňovat hladiny $7\alpha/\beta$ - a 16α -hydroxylovaných metabolitů dehydroepiandrosteronu (DHEA) v cirkulaci (dosud nepublikovaná studie). O některých z těchto metabolitů je dnes již známo, že vykazují řadu fyziologicky významných vlastností jako jsou účinky imunomodulační, antikancerogenní, radio-protektivní, antiapoptotické, antioxidační a zejména neuroprotektivní. Tyto vlastnosti byly dokumentovány zejména u $7\alpha/\beta$ -hydroxy a 7-oxo metabolitů DHEA a androstendiolu [22–24]. Nedávno bylo zjištěno, že acetát jednoho z těchto metabolitů (7-oxo-DHEA) zlepšuje paměťové schopnosti laboratorních zvířat [20]. Je také možné, že $7\alpha/\beta$ -hydroxylace může být konkurenčním metabolismem snižujícím koncentraci dostupného substrátu při konverzi DHEA na sexuální steroidy. Mechanismus $7\alpha/\beta$ -hydroxylace DHEA byl navržen Robinzonem [25]. V játrech je DHEA metabolizován na 7α -OH-DHEA, nebo dále na 7β -OH-DHEA. Výše uvedenými poznatky lze vysvětlit relativně příznivé vedlejší účinky LTG u žen ve srovnání s ostatními antiepileptiky.

Benzodiazepiny

BD ovlivňují steroidogenezi několika cestami. Jednak inhibují steroidogenní enzymy. Kompeticí o mikrozomální C17 a C21 hydroxylázovou aktivitu lze vysvětlit inhibici syntézy kortikoidů po stimulaci ACTH, která byla zjištěna při aplikaci diazepamů a midazolamu. Při vyšších

koncentracích benzodiazepinových preparátů byla rovněž nalezena inhibice aktivity steroidní 1 β -hydroxylázy, posledního enzymu v metabolické cestě syntézy kortisolu. Dále, při submikromolárních koncentracích, byl inhibován transport vápenatých iontů zablokováním kalciových kanálů, což se odrazilo i v poklesu angiotensinem a draselnými ionty stimulované syntézy aldosteronu v nadledvinové zóně glomerulosa. Další cesta zahrnovala stimulační účinek BD na syntézu steroidů z cholesterolu a také na konečné kroky aldosteronové syntézy z deoxykortikosteronu v mitochondriích. Posledně jmenovaný efekt ovšem závisel na koncentraci BD. Při nanomolárních hladinách šlo o stimulaci, zatímco při hladinách mikromolárních naopak o inhibici. Poslední mechanismus zahrnoval kompetici mezi steroidy a BD o jaterní enzymy ovlivňující clearance antiepileptik i hormonů [26].

Karbamazepin

Karbamazepinová terapie vedla u žen ke snížení hladin TSH, DHEAS a LH ve folikulární fázi MC a estradiolu v luteální fázi MC. Hladiny kortisolu, SHBG a PRL byly naopak zvýšeny [3,27,28]. Výsledkem snížení poměru estradiol/SHBG mohou být poruchy MC při dlouhodobé terapii CBZ [29]. Nicméně pravděpodobnost vyvolání endokrinních poruch při aplikaci CBZ je zřejmě nižší ve srovnání s VPA a to zejména ve vztahu k riziku inzulinové insenzitivity [17].

Fenytoin

Aplikace PHT vedla ke snížení sérových koncentrací DHEAS, estrogenů i nadledvinových a ovariálních androgenů a ke zvýšení hladin kortisolu, SHBG a aktivity 5- α reduktázy [28–30], enzymu odpovědného u žen především za systém neuroaktivních redukováných progesteronových metabolitů.

Epilepsie a neuroaktivní steroidy

Nadledvinové i gonadální steroidy mohou překonávat hematoencefalickou bariéru a v mozku se pak váží na intracelulární receptory. Steroidní metabolity spolu s lokálně produkovánými mozkovými steroidy se mohou vázat i na aktivní místa membránových receptorů nervových buněk, ovlivňovat tak iontový transport a tím i nervovou aktivitu [4,31].

Neuroexcitační steroidy

První skupina těchto neuroaktivních steroidů zahrnuje především sulfáty pregnanolonu a do jisté míry i dehydroepiandrosteronu. Tyto konjugáty působí prostřednictvím pozitivní modulace neuroaktivačních N-methyl-D-aspartátových receptorů (NMDA-receptorů) odpovědných za transport vápníkových iontů přes membránu nervových buněk [32,33] a zároveň i skrze negativní modulaci neuroinhibičních GABA_A-receptorů [34–35]. Uvedené látky tedy aktivují nervovou činnost, zvyšují kognitivní schopnosti a paměť, ale také excitabilitu a tím patrně i frekvenci epileptických záchvatů. Některé z těchto látek mají také zřetelné prokonvulzivní účinky [32] a mohou být i excitotoxické [36]. V případě GABA_A-receptorů lze k první skupině řadit i sulfáty pregnanolonových izomerů. Ze sulfátů pregnanolonových steroidů jsou však konjugované 5β-izomery pregnanolonu, tj. pregnanolon-sulfát (3α,5β izomer) a epipregnanolon-sulfát (3β,5β izomer), kromě negativní modulace GABA_A-receptorů zároveň také negativními modulatory NMDA-receptorů a působí v tomto případě neuroinhibičně [34,37].

Neuroinhibiční steroidy

Druhá skupina neuroaktivních steroidů, zahrnující převážně redukované metabolity progesteronu a deoxykortikosteronu a vykazující zvýšení hladin během luteální fáze MC, má antikonvulzivní, hypnotické a sedativní účinky, které však nemusejí být monotónní funkcí koncentrace [38]. Tyto neuroinhibiční steroidy modulující GABA_A-receptory mohou při chronickém působení navozovat toleranci a návyk [38]. Jejich sulfatace, či naopak hydrolýza jejich polárních konjugátů, však může způsobit obrat ve směru působení [37] těchto látek.

Neuroprotektivní steroidy

Z jiného pohledu lze identifikovat steroidy vykazující neuroprotektivní účinky prostřednictvím vlivu na GABA_A-receptory, jako je tomu v případě allopregnanolonu a alespoň zčásti i u jeho prekurzoru progesteronu [39], a dále neuroprotektivní steroidy účinkující nezávisle na zprostředkování GABA_A-receptory, jako jsou estradiol, DHEA a některé jeho metabolity [20,23,24,40,41]. Je však třeba říci, že v případě estradiolu je (jak bude ukázáno dále) jeho úloha v patogenezi epilepsie spíše negativní.

Excitotoxické steroidy

Na druhé straně pak stojí steroidy excitační a excitotoxické. Estradiol, přes neuroprotektivní účinky při mozkové ischemii [40], ovlivňuje synaptickou vodivost a zvyšuje nervovou excitabilitu a tedy i frekvenci záchvatů [42].

Redukované metabolity progesteronu a epilepsie

U epileptiček byly dokumentovány snížené hladiny progesteronu v luteální fázi MC [43]. Nedostatek progesteronu pravděpodobně vede i k nedostatku neuroinhibičních $5\alpha/\beta$ -redukovaných 3α -metabolitů progesteronu, což může být příčinou zvýšené frekvence epileptických záchvatů. V séru pacientek byl zjištěn i snížený poměr neuroinhibičních 3α -pregnanolonových izomerů k neuroaktivačním 3β -izomerům [44]. Na krysích modelech byl rovněž pro katameniální epilepsii potvrzen očekávaný abstinenci efekt při snížené koncentraci allopregnanolonu, vedoucí ovšem na druhé straně k vyšší citlivosti po obnovení jeho původní koncentrace. Většina současných prací ukazuje na souvislost mezi katameniální epilepsií a poruchami biosyntézy progesteronu a jeho redukovaných metabolitů [38] zejména v luteální fázi MC [45].

Vliv antiepileptik na rovnováhu mezi volnými steroidy a jejich sulfáty

Zajímavá je i možnost ovlivnění rovnováhy mezi steroidními sulfáty a volnými steroidy, která byla v případě některých antiepileptik popsána jen u dvojic DHEA a estradiolu, s jejich sulfáty [12,46]. Uvedená rovnováha [12,14] zatím nebyla testována u neuroinhibičních volných 3α -pregnanových izomerů a sulfátů pregnanových izomerů vykazujících v některých případech srovnatelnou aktivitu, avšak v opačném směru [37]. Koncentrace cirkulujících sulfátovaných pregnanových izomerů přitom značně překračují koncentrace jejich volných analogů [47]. Je nutno připomenout, že NMDA-receptory i $GABA_A$ -receptory jako dvojice nejčastěji ovlivňovaná neuroaktivními steroidy jsou přítomny i mimo centrální nervový systém [48].

Použitá literatura

1. Bilo L, Meo R, Nappi C, et al. Reproductive endocrine disorders in women with primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1988; 29: 612-619.
2. Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, et al. Valproate potentiates



- androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004; 145: 799-808.
3. Stoffel-Wagner B, Bauer J, Flugel D, Brennemann W, Klingmuller D, Elger CE. Serum sex hormones are altered in patients with chronic temporal lobe epilepsy receiving anticonvulsant medication. *Epilepsia* 1998; 39: 1164-1173.
 4. Morrell MJ. Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology* 1999; 53(4 Suppl 1): S42-S48.
 5. Friedman MN, Geula C, Holmes GL, Herzog AG. GnRH-immunoreactive fiber changes with unilateral amygdala-kindled seizures. *Epilepsy Res* 2002; 52: 73-77.
 6. Backstrom T. Epilepsy in women. Oestrogen and progesterone plasma levels. *Experientia* 1976; 32: 248-249.
 7. Buntner B, Rosciszewska D. [Evaluation of the secretory activity of the adrenal cortex and gonads in women with epilepsy. II. Urinary excretion of estrogen fractions and alpha and beta pregnanediol during the 2 days preceding menstrual bleeding]. *Neurol Neurochir Pol* 1985; 19: 480-485.
 8. Bilo L, Meo R, Valentino R, Di Carlo C, Striano S, Nappi C. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2950-2956.
 9. Zawadski J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston (MA): Blackwell Scientific; 1992. str. 152-160.
 10. Tauboll E, Gregoraszcuk EL, Kolodziej A, Kajta M, Ropstad E. Valproate inhibits the conversion of testosterone to estradiol and acts as an apoptotic agent in growing porcine ovarian follicular cells. *Epilepsia* 2003; 44: 1014-1021.
 11. Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV, et al. Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21: 52-58.
 12. Rättyä J, Pakarinen AJ, Knip M, Repo-Outakoski M, Myllylä VV, Isojärvi JI. Early hormonal changes during valproate or carbamazepine treatment: a 3-month study. *Neurology* 2001; 57(3): 440-444.
 13. Stephen LJ, Kwan P, Shapiro D, Dominiczak M, Brodie MJ. Hormone profiles in young adults with epilepsy treated with sodium valproate or lamotrigine monotherapy. *Epilepsia* 2001; 42: 1002-1006.
 14. Melis GB, Mais V, Paoletti AM, Beneventi F, Petacchi FD, Fioretti P. Involvement of endogenous gabaergic system in the modulation of gonadotropin secretion in normal cycling women. *J Endocrinol Invest* 1986; 9: 71-76.
 15. Popovic V, Spremovic-Radjenovic S, Eric-Marinkovic J, Grossman A. Effect of sodium valproate on luteinizing hormone secretion in pre- and postmenopausal women and its modulation by naloxone infusion. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2520-2524.
 16. Stalldecker GB, Pigni J, Fuentes AM, Vegh I. Prolactin response to dopamine and valproate administration in breast cancer patients. *Biomed Pharmacother* 1989; 43: 301-306.
 17. Luef G, Abraham I, Haslinger M, et al. Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy. A comparative study of carbamazepine and

- valproic acid in 105 women. *J Neurol* 2002; 249: 835-841.
18. Kalme T, Koistinen H, Loukovaara M, Koistinen R, Leinonen P. Comparative studies on the regulation of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) and sex hormone-binding globulin (SHBG) production by insulin and insulin-like growth factors in human hepatoma cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86: 197-200.
 19. Preda A, Fazeli A, McKay BG, Bowers MB Jr, Mazure CM. Lamotrigine as prophylaxis against steroid-induced mania. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 708-709.
 20. Shi J, Schulze S, Lardy HA. The effect of 7-oxo-DHEA acetate on memory in young and old C57BL/6 mice. *Steroids* 2000; 65: 124-129.
 21. Brown ES, Frol A, Bobadilla L, Nejtek VA, Perantie DC, Dhillon H. Effect of lamotrigine on mood and cognition in patients receiving chronic exogenous corticosteroids. *Psychosomatics* 2003; 44: 204-208.
 22. Morfin R, Lafaye P, Cotillon AC, Nato F, Chmielewski V, Pompon D. 7 α -hydroxy-dehydroepiandrosterone and immune response. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 971-982.
 23. Morfin R, Stárka L. Neurosteroid 7-hydroxylation products in the brain. *Int Rev Neurobiol* 2001; 46: 79-95.
 24. Jellinck PH, Lee SJ, McEwen BS. Metabolism of dehydroepiandrosterone by rat hippocampal cells in culture: possible role of aromatization and 7-hydroxylation in neuroprotection. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 78: 313-317.
 25. Robinzon B, Michael KK, Ripp SL, Winters SJ, Prough RA. Glucocorticoids inhibit interconversion of 7-hydroxy and 7-oxo metabolites of dehydroepiandrosterone: a role for 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases? *Arch Biochem Biophys* 2003; 412: 251-258.
 26. Thomson I, Fraser R, Kenyon CJ. Regulation of adrenocortical steroidogenesis by benzodiazepines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53: 75-79.
 27. Isojärvi JIT. Serum steroid hormones and pituitary function in female epileptic patients during carbamazepine therapy. *Epilepsia* 1990; 31: 438-445.
 28. Morrell MJ. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl 4): 11-20.
 29. Isojärvi JIT. Reproductive dysfunction in women with epilepsy. *Neurology* 2003; 61(Suppl 2): S27-S34.
 30. Soory M, Suchak A. The effects of human mast-cell products and of phenytoin on androgen 5 α -reductase expression in human gingival fibroblasts. *Arch Oral Biol* 2001; 46: 847-855.
 31. Beyenburg S, Stoffel-Wagner B, Bauer J, et al. Neuroactive steroids and seizure susceptibility. *Epilepsy Res* 2001; 44: 141-153.
 32. Williamson J, Mtchedlishvili Z, Kapur J. Characterization of the convulsant action of pregnenolone sulfate. *Neuropharmacology* 2004; 46: 856-864.
 33. Debonnel G, Bergeron R, de Montigny C. Potentiation by dehydroepiandrosterone of the neuronal response to N-methyl-D-aspartate in the CA3 region of the rat dorsal hippocampus: an effect mediated via sigma receptors. *J Endocrinol* 1996; 150(Suppl): S33-S42.
 34. Wang M, He Y, Eisenman LN, et al. 3 β -hydroxypregnane steroids are

- pregnenolone sulfate-like GABA(A) receptor antagonists. *J Neurosci* 2002; 22: 3366-3375.
35. Shen W, Mennerick S, Covey DF, Zorumski CF. Pregnenolone sulfate modulates inhibitory synaptic transmission by enhancing GABA(A) receptor desensitization. *J Neurosci* 2000; 20: 3571-3579.
 36. Guarneri P, Cascio C, Russo D, et al. Neurosteroids in the retina: neurodegenerative and neuroprotective agents in retinal degeneration. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1007: 117-128.
 37. Park-Chung M, Malayev A, Purdy RH, Gibbs TT, Farb DH. Sulfated and unsulfated steroids modulate gamma-aminobutyric acidA receptor function through distinct sites. *Brain Res* 1999; 830: 72-87.
 38. Bäckström T, Andersson A, Andréé L, et al. Pathogenesis in menstrual cycle-linked CNS disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1007: 42-53.
 39. Ciriza I, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. Reduced progesterone metabolites protect rat hippocampal neurones from kainic acid excitotoxicity in vivo. *J Neuroendocrinol* 2004; 16: 58-63.
 40. Wise P. Estradiol exerts neuroprotective actions against ischemic brain injury: insights derived from animal models. *Endocrine* 2003; 21: 11-15.
 41. Bastianetto S, Ramassamy C, Poirier J, Quirion R. Dehydroepiandrosterone (DHEA) protects hippocampal cells from oxidative stress-induced damage. *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 66: 35-41.
 42. Edwards HE, Burnham WM, Mendonca A, Bowlby DA, MacLusky NJ. Steroid hormones affect limbic afterdischarge thresholds and kindling rates in adult female rats. *Brain Res* 1999; 838: 136-150.
 43. Herzog AG. Reproductive endocrine considerations and hormonal therapy for women with epilepsy. *Epilepsia* 1991; 32(Suppl 6): S27-S33.
 44. Stoffel-Wagner B. Neurosteroid metabolism in the human brain. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 669-679.
 45. Bonuccelli U, Melis GB, Paoletti AM, Fioretti P, Murri L, Muratorio A. Unbalanced progesterone and estradiol secretion in catamenial epilepsy. *Epilepsy Res* 1989; 3: 100-106.
 46. Geisler J, Engelsen BA, Berntsen H, Geisler S, Lonning PE. Differential effect of carbamazepine and valproate monotherapy on plasma levels of oestrone sulphate and dehydroepiandrosterone sulphate in male epileptic patients. *J Endocrinol* 1997; 153: 307-312.
 47. Hill M, Pařízek A, Bičíková M, et al. Neuroactive steroids, their precursors, and polar conjugates during parturition and postpartum in maternal and umbilical blood: 1. Identification and simultaneous determination of pregnanolone isomers. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000; 75: 237-244.
 48. Leung JC, Travis BR, Verlander JW, et al. Expression and developmental regulation of the NMDA receptor subunits in the kidney and cardiovascular system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283: R964-R971.

2.4 Těhotenství

Jana Zárubová

Přibližně 1/200 těhotných žen má epilepsii; 3–5/1000 narozených dětí budou děti žen s epilepsií [1].

Těhotenství může ovlivnit epileptické onemocnění a to jak zhoršit (17–46 %), tak zlepšit (5–24 %), ale také ji nemusí ovlivnit (51–80 %). To je velmi individuální a dokonce se mohou lišit jednotlivá těhotenství stejné pacientky. Zhoršení epilepsie nejčastěji nastává v I. a III. trimestru a během laktace.

Epileptické onemocnění ovlivňuje průběh těhotenství.

V následujících kapitolách budou popsána jednotlivá období a jejich specifika.

Použitá literatura:

1. Özkara C. Management of epilepsy during pregnancy. EUREPA Teaching Seminar of the 6th European Congress on Epileptology. 2004

2.4.1 Prekoncepční období

Jana Zárubová

Toto období je nejdůležitější z hlediska možností ovlivnění rizik v budoucím těhotenství [3]. Je možné minimalizovat vliv epilepsie a její léčby na plod tím, že optimálně zkompenzujeme epileptické onemocnění matky, aby byla nejlépe bez záchvatů, nebo s co nejmenší frekvencí a intenzitou záchvatů na monoterapii s nejnižší účinnou dávkou antiepileptika. Pokud je to vhodné a pacientka souhlasí, je možné v tomto období antiepileptika změnit. U některých pacientek je vhodné doplnit vyšetření, která mohou vést k upřesnění diagnózy a lepšímu zvládnutí epileptického onemocnění, včetně zvážení možnosti epileptochirurgického řešení nebo zjištění, že pacientka epilepsií vůbec netrpí a vyžaduje jinou léčbu.

Ve chvíli, kdy je pacientka už těhotná, máme velmi omezené možnosti.

Někteří zahraniční epileptologové u pacientek, které v posledních 2 letech neprodělaly záchvat, doporučují vysazení léčby před početím

s tím, že pacientka zůstává bez medikace alespoň I. trimestr a potom se buď k léčbě antiepileptiky vrátí, nebo zůstane celé těhotenství a dále bez léčby. Takové rozhodnutí je závislé především na druhu epilepsie kterou pacientka trpí. Neurolog musí zvážit rizika relapsu epilepsie a srozumitelně podat informaci o přednostech a rizicích takového postupu. Vlastní rozhodnutí musí udělat pacientka. Obecné riziko relapsu epileptického onemocnění je při takovém postupu asi 28 %, nejčastěji před 24. týdnem [4].

Jednoznačně preferujeme **plánované těhotenství**. Jak gynekologové, tak neurologové se opakovaně dostávají do situace, kdy za nimi přichází pacientka s tím, že otěhotněla neplánovaně a rozhoduje se mezi přerušáním těhotenství nebo donošením plodu a chce znát názor a lékařské aspekty obou alternativ.

Pokud jde o plánované těhotenství je třeba ještě před otěhotněním:

1. **Edukace** pacientky o možných rizicích. Je důležité pacientku podrobně, srozumitelně a pravdivě informovat o možných rizicích těhotenství (teratogenita antiepileptik, dekompenzace epilepsie, v některých případech zvýšené riziko krvácení), o plánu prekoncepční přípravy, prenatálního screeningu. Je důležité probrat psychosociální aspekty tak závažně život ovlivňujícího kroku, jako je těhotenství a narození dítěte. Žena s epilepsií se pak může odpovědně rozhodnout, zda chce a kdy, za jakých podmínek, otěhotnět. Považuji za velmi důležité, aby se pacientka ještě před otěhotněním rozhodla, jak bude postupovat v případě, že by v průběhu I. trimestru byla prenatálními vyšetřeními zjištěna u plodu vrozená vývojová vada. Nedostatečná informovanost před otěhotněním byla identifikovaná jako nejvýznamnější rizikový faktor dekompenzace epilepsie v průběhu gravidity [7].
2. Co nejpřesnější **diagnóza** epileptického onemocnění, zejména vyloučení neepileptických záchvatů jak somatických (např. kolapsy, kardiogenní záchvaty), tak psychogenních (např. disociačních), snaha o zjištění etiologie epileptického onemocnění:
 - a) Komplexní neurologické vyšetření.
 - b) Minimálně standardní interiktální **EEG** vyšetření. Při pochybách, zda se jedná o epilepsii, delší záznam. Eventuálně EEG s aktivací metodami (s usínáním nebo fotostimulací), nebo video EEG monitorování.
 - c) Kontrola a vyšetření základních **laboratorních hodnot**: krevního obrazu, jaterních a renálních testů, mineralogramu, včetně magnezemie, feremie, hladin antiepileptik (těch, u kterých se stanovují). S výhodou je, pokud lze vyšetřit nejen celkové, ale i volné frakce.

- d) Je velice důležité, aby byla provedena **zobrazovací vyšetření**, přednost dáváme **MR mozku**. V případech, kdy by byla kontraindikována, musíme se spokojit s CT. Zobrazovací vyšetření by neměla být starší než 2–3 roky.
- e) Fakultativně další vyšetření, která mohou přispět k upřesnění diagnózy epileptického onemocnění, zejména jeho etiologie, SPECT, PET mozku, neuropsychologické vyšetření a další dle zvážení neurologa.
- f) **Genetické vyšetření**, včetně TORCH (virový a zoonóзовý screening). Genetik může v anamnéze objevit kromě epilepsie další zátěž a s potenciálními rodiči rozebrat její závažnost a možnosti prevence. Pacientky a jejich partnery zajímá, zda může jejich potomek epilepsii zdědit. Odpověď na tuto otázku je složitá. Riziko výskytu epileptického onemocnění je geneticky ovlivněno, ale nejde se o žádný typ Mendelovské dědičnosti. U 90 % lidí s epilepsií nejsou v rodině další postižení. Různé studie zjistily, že riziko epilepsie pro bratry, sestry a děti lidí s epilepsií je asi 4–8 %, ve srovnání s rizikem celé populace 1–2 % [1]. Epilepsie matky představuje obecně 3,2 relativní riziko epilepsie u dítěte. Výše rizika se však významně liší podle druhu epileptického onemocnění. U idiopatické epilepsie je vyšší, kolem 10 %, u symptomatické naopak nižší, blíží se riziku běžné populace. Epilepsie otce představuje pro potomky nižší riziko.
3. **Optimální farmakoterapie**. Přesto, že údaje o teratogenitě antiepileptik stále ještě nejsou konzistentní a různé studie (vesměs retrospektivní) uvádějí různá čísla, je v tuto chvíli akceptováno, že monoterapie představuje v těhotenství riziko výskytu velké vrozené vývojové vady u plodu 4–6 %, tj. 2–3× vyšší oproti populaci žen, které antiepileptika neužívají [5]. U VPA je pravděpodobně u některých pacientek možná souvislost rizika velké vrozené vývojové vady s podávanou dávkou VPA. Pacientky užívající více než 1000 mg/den jsou ve vyšším riziku.

Kombinace dvou a více antiepileptik **riziko poškození plodu dále zvyšují**. Zejména rizikové jsou kombinace VPA s LTG a jiné kombinace VPA, BD a CBZ.

Je však třeba si uvědomit, že i dekompenzace epileptického onemocnění, generalizované záchvaty, status epilepticus, mohou těhotnou pacientku a plod ohrozit. Je důležité rozhodnout, zda žena musí v těhotenství antiepileptika užívat, pokud ano, **preferujeme monoterapii** a to antiepileptikem, které nejlépe kompenzuje epileptické onemocnění dané pacientky. Snažíme se, aby byla vytitrována co nejnižší účinná dávka (klinika

+ hladiny + EEG), podáváme preparáty retardované a dávky rozdělujeme do průběhu 24 hodin tak, aby plasmatické koncentrace kolísaly co nejméně.

Z hlediska vrozených vývojových vad rozlišujeme tzv. velké vrozené vady (VVV), významné fyzické defekty, které mohou ohrožovat život jedince a zpravidla vyžadují chirurgickou léčbu. Mezi nejčastější VVV patří rozštěpy rtu a patra, srdeční vady, defekty neurální trubice, urogenitální defekty. V současné době převažuje názor, založený na řadě studií, že riziko VVV je pro antiepileptika I. a II. generace v monoterapii stejné. Je jedno, zda pacientka užívá PB, PRM, PHT, CBZ nebo VPA. Expozice CBZ a VPA zvyšuje zejména riziko defektu neurální trubice. Přibližně 1–2 děti ze 100 exponovaných intrauterinně VPA a 1 ze 100 exponovaných CBZ se narodí s defektem neurální trubice [2]. Není shoda v tom, zda i u žen s epilepsií, které neužívají antiepileptika, je vyšší riziko vzniku VVV ve srovnání s běžnou populací.

Mechanismy, kterými dochází k poškození plodu antiepileptiky, jsou:

- 1) Poškození volnými radikály.
- 2) Geneticky podmíněná neschopnost odstraňovat škodlivé vlivy nebo reagovat na expozici teratogenu.
- 3) Deficit folátu a ovlivnění látek, které jsou intracelulárně spojeny s folátovým metabolismem – homocysteinu, methioninu, vitamínu B₁₂ a B₆.
- 4) Fetální arytmie a další.

Malé vady jsou definovány jako odchylky od normálního vzhledu, které nemají vliv na kvalitu života. Vyskytují se u matek užívajících antiepileptika 2× častěji než u matek, které antiepileptika v průběhu těhotenství neužívaly. Opět je výše rizika pro monoterapii I. a II. generací antiepileptik stejná. Malé vady se mohou značně lišit co do intenzity. Týkají se zpravidla střední partie obličeje a prstů a zahrnují například mikrocefalii, obočí tvaru V, epikantus, hypertelorismus, široký kořen nosu, dlouhý horní ret, nízko posazené ušní boltce, nepravidelné zuby, krátké prsty a intrauterinní retardaci růstu, nízkou porodní váhu.

V tuto chvíli nelze říci jaký teratogenní potenciál mají tzv. antiepileptika III. generace, neboli nová antiepileptika (LTG, VGB, GBP, TPM, TGB, LEV), tj. ta, která se objevila na trhu po roce 1990. Ani u jednoho z nich totiž ještě není shromážděn dostatečný počet gravidit na monoterapii (za minimum se považuje kolem 800 gravidit), aby bylo možné dělat definitivní závěry. Nejvíce je těhotenství na monoterapii LTG, a výsledky jsou shromažďovány 11 let. Poslední zveřejněná data

uvádějí 360 gravidit na monoterapii LTG, z toho mělo 10 dětí VVV, tj. 2,8 %.

4. **Přídavná vitaminoterapie a stopové prvky.** Je prokázán pozitivní vliv prekoncepčního podávání kyseliny listové na snížení rizika výskytu VVV. U žen s epilepsií doporučujeme v České republice minimálně **3 měsíce před početím** podávání **4–5 mg acidum folicum denně** (Acidum folicum drg. 10 mg – 1 drg ob den) [5]. Ke kyselině listové se doporučuje podávat i malé dávky vitaminů B₁₂, B₆ a B₂, aby nedošlo k nežádoucímu snížení kobalaminu a přetížení transsulfuračních pochodů. Tyto vitaminy můžeme podávat například ve formě multivitaminu, jako je Mamavit, Pregnavit apod., 1 tbl denně. Někteří odborníci na tuto problematiku doporučují ještě selen 200 µg denně jako zametač volných kyslíkových radikálů [6]. U pacientek s anemií nebo podezřením na možný deficit vitaminu B₁₂ je důležité určit jejich příčinu a léčit ještě před suplementací folátem.
5. Je vhodné odstranit nebo kompenzovat i **jiné**, ne vždy s epilepsií a anti-epileptickou léčbou související, **rizikové faktory** jako jsou obezita, podvýživa, deficit vitaminu B₁₂ u vegetariánek, kouření, alkohol, RTG záření, jiné léky než anti-epileptika, jiná onemocnění např. diabetes, hypertenze apod.

Použitá literatura:

1. Winawer MR, Ottman R. Genetic of epilepsy. In Women with epilepsy. Ed. by Morrell MJ, Flynn K. Cambridge University Press 2003: 47–56.
2. Yerby M, El-Sayed YY. Pregnancy risk for the woman with epilepsy. In Women with epilepsy. Ed. by Morrell MJ, Flynn K. Cambridge University Press. 2003: 203–214.
3. Tettenborn B, Genton P, Polson D. Epilepsy and women's issues: an update. *Epileptic Disord* 2002; 4(Suppl 2): S23–S31.
4. Betts T, Crawford P. Women and Epilepsy. Martin Dunitz Ltd. 1999.
5. Yerby MS. Management issues for women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. *Neurology* 2003; 61(Suppl 2): S23–S26.
6. Yerby MS. Clinical Care of Pregnant Women with Epilepsy: Neural Tube Defects and Folic Acid Supplementation. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl. 3): 33–40.
7. Lopes-Cendes I, Guerreiro CAM, Costa ALC. Risks of pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33(suppl.1): 23–27.

2.4.2 Prenatální období, první trimestr těhotenství

Jana Zárubová, Pavel Calda

První trimestr těhotenství je nejdůležitější z hlediska vývoje plodu. Objektivní informace o vývoji plodu lze získat pouze ultrazvukovým vyšetřením.

Plodové vejce lze prokázat v dutině děložní přibližně 35. den od prvního dne posledních menses (PM). V 11.–14. týdnu od PM se provádí screening vrozených vad plodu (Downova syndromu a hrubých malformací plodu) změřením šíjového projasnění a stanovením hormonů PAPP-A a betaHCG v séru matky. Toto vyšetření musí provádět pouze speciálně zaškolení sonografisté a akreditované laboratoře, které jsou napojeny na systém kontroly kvality. Jinak jsou výsledky neinterpretovatelné. Další možností je screening ve II. trimestru mezi 16.–18. týdnem těhotenství (AFP, HCG, estriol v mateřském séru), jehož nevýhodou je, že má vyšší falešnou pozitivitu a výsledky jsou známy poměrně pozdě. Výsledkem screeningového vyšetření je stanovení rizika: to je stejné jako v populaci, vyšší nebo nižší. Ženám s vyšším rizikem je nabídnuta některá z metod invazivní diagnostiky: biopsie choria (v I. trimestru), amniocentéza (po 15. týdnu) či kordocentéza (po 20. týdnu). Riziko všech invazivních metod se pohybuje kolem 1 %, ale toto platí pouze pro lékaře, kteří provádějí dostatečný počet těchto výkonů a mají patřičnou erudici. Sporadické provádění těchto výkonů nedostatečně vyškolenými pracovníky je nebezpečné, ale setkáváme se s ním stále poměrně často [1].

V případě průkazu chromozomální aberace či malformace plodu je těhotná nabídnuta konzultace, ke které je s výhodou přizvat partnera. Rozhodnutí o dalším osudu těhotenství je dle našich zákonů výhradně závislé na přání těhotné. Partner může pouze tomuto rozhodnutí asistovat. Je třeba poskytnout dostatek informací o dalších alternativách. Doporučuje se umožnit kontakt s lékaři, kteří mají zkušenost s péčí o děti takto postižené, eventuálně s rodiči postižených dětí. Některé malformace lze úspěšně korigovat po porodu: rozštěp rtu, nekomplikovaná omfalokéla či gastroschíza. Jiné jsou korigovatelné obtížně (hydrocefalus) a celá řada stavů je buď letální (anencefalie) či neléčitelná (Downův syndrom).

Současné české právo umožňuje ukončit těhotenství starší 12 týdnů, pokud jde o těžké postižení plodu.

Není prokázáno, že by u žen s epilepsií byly častější spontánní potraty.

Z hlediska epileptologického může I. trimestr přinášet některé komplikace.

Může dojít k dekompenzaci epilepsie (17–46 %). Nejčastější příčiny dekompenzace:

1. **Noncompliance** – pacientka i přes doporučení lékařů sama sníží nebo vysadí antiepileptika s úmyslem chránit plod.
2. **Pokles hladiny** antiepileptik v důsledku:
 - a) Zhoršení absorpce z gastrointestinálního traktu, hyperemesis gravidarum. Pokud pacientka zvrací do 1 hodiny od požití antiepileptik, je vhodné, aby si vzala dávku ještě jednou. Pokud

pacientka trpí ranní nevolností, doporučujeme posunout podávání antiepileptik na dopoledne a večerní dávku také posunout. V závažných případech je vhodná hospitalizace. Některá antiepileptika je možné podat parenterálně, jindy je nutné překlenout období, kdy není možný perorální příjem, podáním BD (diazepam nebo klonazepam) parenterálně. Kontrolujeme mineralogram a eventuálně podáme infuze s minerály (250 ml FR + 10 ml MgSO₄ 20 % + 10 ml Calcium Biotika + 10 ml 7,5 % KCl).

- b) Postupující gravidita – nárůst hmotnosti, zvětšení distribučního objemu, zvýšení clearance.
- c) Změny ve spektru plasmatických bílkovin, snížení koncentrace albuminu.
- d) Zvýšení aktivity hepatálního cytochromu P450.
- e) Hladina PB klesá už v I. trimestru, zatímco hladiny PHT, CBZ a VPA spíše v III. trimestru. PHT, CBZ i VPA jsou však méně vázány na plasmatické bílkoviny, takže pokles volné frakce může být menší než pokles celkové hladiny. Účinnost může být v takovém případě zachována. Pouze u PB byl zaznamenán statisticky signifikantní pokles jak volné, tak celkové hladiny v průběhu těhotenství. Hladiny LTG klesají plynule v průběhu celého těhotenství a je důležité je sledovat. V I. trimestru zvyšujeme dávky antiepileptik, pouze pokud dojde ke klinické dekompenzaci epileptického onemocnění.

3. Spánková deprivace.

4. Psychosociální vlivy.

5. **Druh epileptického onemocnění nebo záchvatů.** Jsou pacientky s některým typem epilepsie nebo záchvatů ve vyšším riziku zhoršení během těhotenství? Některé studie nenašly žádné rozdíly, v jiných bylo zhoršení epileptického onemocnění nejčastější u žen se sekundárně generalizovanými záchvaty a komplexními fokálními/parciálními záchvaty (83 a 67 % z těchto skupin žen se zhoršilo po stránce frekvence záchvatů). Vyšší frekvenci záchvatů mělo i 29 % žen s primárně generalizovanými záchvaty.

V České republice neexistuje standard nebo doporučení jak často a v jakém rozsahu provádět neurologické kontroly u těhotných epileptiček. Každý neurolog se rozhoduje individuálně. Jedno z možných schémat je: První kontrola do 16. týdne těhotenství. Při této kontrole pacientka absolvuje odběr krve (krevní obraz, jaterní testy, hladiny antiepileptik celkové i volné), EEG vyšetření a klinickou kontrolu. Pokud je vše v pořádku, další kontroly ve stejném rozsahu se provádějí ve 24., 28. a 34. týdnu těhotenství. U pacientek, kde dojde k dekompenzaci

epileptického onemocnění, je vhodné plánovat kontroly individuálně, eventuálně pacientky hospitalizovat. V literatuře se doporučení stran sledování liší. Někteří autoři doporučují kontroly hladin každý měsíc, jiní jedenkrát za trimestr.

Je důležité, aby byla epilepsie co nejlépe kompenzována, protože zejména generalizované tonicko-klonické záchvaty v průběhu I. trimestru mohou zvyšovat riziko vrozených vad [3] a představují riziko pro matku i plod. Matka i plod jsou během protrahovaného generalizovaného záchvatu v riziku hypoxie, acidózy a poranění. Status epilepticus (prolongovaný záchvat nebo série záchvatů trvající déle než 30 minut) je vysoce rizikový. Mortalita je vysoká pro matku i plod. Riziko, že žena s epilepsií bude mít status epilepticus, je v těhotenství stejné jako mimo něj, 0,05 % [4].

U některých žen se mohou epileptické záchvaty, které nejsou součástí eklampsie (ta je problémem posledních 20 týdnů), objevit poprvé během těhotenství a po porodu ustanou nebo pokračují, 11–13 % [5]. V literatuře se taková epilepsie označuje jako gestační epilepsie.

I v I. trimestru pokračuje suplementace kyselinou listovou 5 mg/den, multivitaminy a stopovými prvky.

Použitá literatura:

1. Calda a kolektiv. Prenatální diagnostika a léčba plodu. Rubeškova Nadace, 1998: 1–129.
2. Višková H, Calda P. Prenatální screening a diagnostika nejčastějších patologií plodu, *Moderní gynekologie a porodnictví* 2003; 12/2: 239–248.
3. Yerby M, El-Sayed YY. Pregnancy risk for the woman with epilepsy. In *Women with epilepsy*. Ed. by Morrell MJ, Flynn K. Cambridge University Press. 2003: 203–214.
4. Teramo K, Hiilesmaa V. Pregnancy and fetal complications in epileptic pregnancies. In: Janz D, ed. *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. New York: Raven Press 1982: 53–59.
5. Knight AH, Rhind EG. Epilepsy and pregnancy: a study of 153 pregnancies in 59 patients. *Epilepsia* 1975; 16: 99–110.

2.4.3 Druhý a třetí trimestr těhotenství

Zdena Salcmanová, Martin Tomášek

Organogeneze embrya je ukončena 9 týdnů po oplození, tedy 11 týdnů od poslední menstruace. Během II. a III. trimestru již tedy není v popředí teratogenita, ale objevuje se jiná problematika. Při sledování žen v pokročilejších měsících těhotenství se stávají významnými vzájemně

interakce matky, plodu a užívaných léků, a také vliv případných záchvatů na matku a plod.

Záchvaty vznikající „de novo“ během těhotenství [1,2]

Jak bylo zmíněno v kapitole 2.4.2, během těhotenství se mohou záchvaty objevit poprvé v životě i u žen, které netrpí epilepsií. Záchvaty se může manifestovat zejména:

- 1) Idiopatická „gestační“ epilepsie. Její výskyt je raritní a vyznačuje se výskytem záchvatů pouze v těhotenství.
- 2) Symptomatické záchvaty podmíněné:
 - a) Cerebrovaskulárními nemocemi, např. rupturou aneurysmatu, krvácením z arteriovenózní malformace, trombózou sinu, embolizací.
 - b) Eklamsií (viz níže).
 - c) Nádory, např. meningeomem majícím estrogenové receptory.
 - d) Hyponatremií při retenci vody.
- 3) Neepileptický/é záchvat/y:
 - a) Somaticky podmíněné, např. konvulzivní synkopa při sníženém venózním návratu z útlaku dolní duté žíly.
 - b) Psychogenně podmíněné, zvláště v peripartálním období.

Eklampsie [1,3]

Eklampsie je definována jako jeden nebo více záchvatů u pacientky s preeklamsií. Preeklampsie, EPH-gestóza (EPH = edémy, proteinurie, hypertenze), se vyskytuje během III. trimestru a je charakterizována triádou: hypertenze, proteinurie a otoky. HELLP syndrom (Haemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets) je variantou preeklampsie [12]. Jeho hlavními příznaky jsou: hemolýza, zvýšení jaterních enzymů a trombocytopenie. Může se vyskytovat jako samostatné onemocnění, ale může se objevit také při těžkém průběhu eklampsie. Je třeba pamatovat na to, že i žena trpící epilepsií může mít eklamsii.

Při eklamsii dochází k encefalopatii, která je vyvolána vazokonstrikcí, mozkovým edémem, mikrohemoragiemi v rámci diseminované intravaskulární koagulace. Klinicky se tyto děje projevují cefaleou, poruchami visu a obvykle tonicko-klonickými záchvaty.

Vzhledem k tomu, že jde o akutní symptomatické epileptické záchvaty, je nutno léčit nejprve jejich příčinu. Je nutná kompenzace hypertenze, antiedematózní terapie a léčba záchvatů. Jako účinnější než BD nebo PHT se při léčbě pacientek s těhotenskou hypertenzí prokázalo magnesium sulfuricum [11]. Magnezium lze podat v nasycovací dávce

4g během 5 minut i. v. a pokračovat infuzním podáváním v dávce 1g/h během následujících 24 hodin. Další 2–4g mohou být podány i. v., pokud se záchvaty opakují. Při neúspěchu této terapie nebo při rozvoji epileptického statu lze podat v nasycovací dávce PHT 10 mg/kg. Protože je při těhotenství snížena vazba PHT na plasmatické bílkoviny, stačí užít celkově nižší dávku. Je také možno podat diazepam do dávky 20 mg bez výraznějšího nebezpečí sedativního účinku na plod.

Záchvaty ve II. a III. trimestru [1,2,3]

Frekvence záchvatů u žen s epilepsií se často během těhotenství změní, viz kapitolu 2.4. Pokud dochází ke zvýšení frekvence, stává se tak nejčastěji v posledním trimestru.

Záchvaty během II. a III. trimestru mohou být vyvolány stejně jako v I. trimestru:

- 1) Poklesem hladin antiepileptik v důsledku:
 - a) noncompliance;
 - b) zvětšení distribučního objemu (retence vody, zvyšování hmotnosti);
 - c) snížení absorpce (změny žaludečního pH, zpomalení motility GIT, zvracení);
 - d) zvýšení clearance (následkem zvýšeného průtoku krve játry a zvýšené enzymatické aktivity);
 - e) poklesu vazby na bílkoviny a tím rychlejšího vylučování.
- 2) Zvýšenou hladinou estrogenu.
- 3) Zvýšeným stresem a úzkostí.
- 4) Spánkovou deprivací.

Vliv těchto příčin je se většinou případů stává výraznější s postupující délkou těhotenství.

Antiepileptika, která během těhotenství snižují svoji hladinu následkem zvýšeného odbourávání v játrech, jsou PB, PHT, PRM, CLZ, CBZ, SUL, LTG, FBM, TGB.

Antiepileptika, jejichž hladina klesá díky jejich vazbě na plasmatické bílkoviny, jsou PB, PHT, VPA, CBZ, TGB. Jejich hladina klesá současně s poklesem albuminu v séru. Díky poklesu vazby na bílkoviny se na druhou stranu zvětšuje množství jejich volné frakce. Celkově je tedy volná frakce, která je podstatná pro léčebný efekt, snížena o něco méně než celková hladina, která je rutinně laboratorně stanovována [6,9], viz tabulku č. 8.

Pro klinickou praxi nejvýznamnější poklesy hladin nastávají u LTG díky jeho citlivosti na změny jaterního metabolismu a zvýšenému odbourávání glukuronidací UDP-glukuronosyl-transferázou (UGT). Na

tento pokles je možné zareagovat přechodným zvýšením dávky LTG. Pro UGT však existuje genetický polymorfismus a u části žen k poklesu nedochází [7].

V současné době je pro léčbu antiepileptiky během gravidity doporučováno individuální sledování výkyvů hladin léků ve srovnání s hladinou z prekoncepčního období.

Monitorování hladin by mělo být prováděno nejméně jednou během každého trimestru a měsíc před termínem porodu. U LTG doporučují někteří autoři monitorovat hladiny každý měsíc. Monitorování hladiny by mělo být dále prováděno při změně klinického stavu, zvláště při objevení se záchvatu nebo při projevech možné intoxikace.

Vliv záchvatů matky na plod [3]

Výrazné změny v acidobazické rovnováze, které nastávají bezprostředně po generalizovaném tonicko-klonickém záchvatu, se přenášejí i na plod. Společně se změnami srdeční frekvence plodu způsobují jeho acidózu a hypoxii. Může dojít ke kardiální deceleraci plodu delší než 20 minut, intrakraniální hemoragii plodu. Konvulzivní záchvaty provázejí zvýšené děložní kontrakce, změny placentárního průtoku, hrozí abrupce placenty, potrat nebo předčasný porod. Někteří autoři uvádějí, že dalším následkem tonicko-klonických záchvatů matky je zvýšení rizika psychomotorické retardace a poruch vývoje intelektu dítěte. Do jaké míry se na tom podílejí užívaná antiepileptika a do jaké míry krátké záchvaty, je zatím předmětem spekulací. Je však nepochybné, že těžká prolongovaná hypoxie plodu má katastrofický efekt na vývoj mozku. Úmrtí plodu následkem ojedinělého generalizovaného tonicko-klonického záchvatu matky jsou však popisována jen raritně. Například ve studii zahrnující 154 těhotenství, při kterých se vyskytlo 152 GTCS, nebylo zaznamenáno žádné úmrtí ani závažné porodnické komplikace [4].

Naopak vysokou mortalitou jak matky tak plodu je zatížen status epilepticus. Studie hodnotící 29 statů popsanych v literatuře uvádí, že zemřelo 9 matek a 14 plodů buď in utero nebo krátce po narození [5].

Někteří autoři uvádějí, že i nekonvulzivní záchvaty matky nejsou zcela bez rizika a mohou být příčinou kognitivních dysfunkcí u dětí.

Vliv antiepileptik na plod [2]

Pro většinu antiepileptik i jejich metabolitů platí, že jejich koncentrace jsou stejné v krvi matky i plodu. Výrazný transplacentární přenos byl prokázán u PB, PHT, PRM, CBZ a VPA. Z nových antiepileptik existují

relevantní data prokazující přenos pro LTG, TPM, ZNS a OXC. Pro VPA a BD platí, že jejich koncentrace v séru plodu je vyšší než v séru matky.

Plod je metabolicky velmi aktivní a má vysoký potenciál odbourávat cizorodé látky včetně antiepileptik. Díky této jedinečné schopnosti významně metabolizovat cizorodé látky indukci jaterních enzymů plodu je možné, že plod může ovlivňovat i hladiny léků v krvi matky.

Porodnické komplikace u žen s epilepsií

Pacientky s epilepsií by měly být sledovány v těhotenských poradnách se zkušenostmi a vybavením k péči o tyto ženy. Těhotenství by mělo být vedeno jako rizikové. Z hlediska komplexní péče by měl být proveden v 16. týdnu, viz také kapitola 2.4.2, screening stanovením AFP, HCG a estriolu z krve matky, mezi 18.–20. týdnem detailní morfologické zobrazení všech orgánů plodu. V případě nejistoty nebo vyššího rizika lze pacientce nabídnout invazivní diagnostiku, amniocentézu nebo kordocentézu. Při zjištění velké vrozené vývojové vady je možné přerušení těhotenství do 24. týdne.

Výsledky provedených studií ohledně míry porodnických komplikací jsou velmi nejednoznačné a jsou zatíženy značnými chybami, možná i díky úzkosti porodníků při péči o tyto pacientky.

V malé míře je zvýšeno riziko těhotenské hypertenze, předčasného porodu, příčné polohy plodu a nižší porodní hmotnosti plodu.

Pokud dojde k záchvatu, může dojít k poranění matky, které může vést například k ruptuře vaku blan nebo odlučování placenty. U některých pacientek je také zvýšeno riziko vaginálního krvácení, nejspíše v důsledku deficiencie vitamínu K (u pacientek užívajících induktoři jaterních enzymů) nebo trombocytopenie, trombocytopenie (u pacientek užívajících VPA).

Vitaminy

Foláty a vitamin B₁₂. Z hlediska teratogenity končí význam podávání folátů prvním trimestrem [8,10,13]. Většina studií však potvrzuje, že hladina sérového folátu matky klesá dále v průběhu těhotenství. Vhodnými dietními doplňky s vysokým obsahem folátů jsou brokolice, špenát, hrách, kukuřice, fazole, čočka a pomeranče. Je třeba pamatovat na to, že dlouhodobě vysoké dávky folátů mohou snižovat hladinu B₁₂ v krvi. Odpověď na otázku, zda je nutné jeho doplnění, může v indikovaných

případech poskytnout vyšetření hladin folátů i hladiny vitamínu B₁₂ v krvi.

Vitamin K. Podávání některých antiepileptik, zvláště těch s indukčním efektem na jaterní izoenzymy, může vyústit v depleci K vitamínu u matky i plodu. Druhotně se snižuje účinnost koagulačních faktorů závislých na K vitamínu – tedy faktorů II, VII, IX a X. Hypokoagulační stav může u novorozence vyústit v morbus haemorrhagicus se závažným krvácením do mozku, kůže a viscerálních orgánů. Gravidní ženě, zejména té, která užívá některá ze zmíněných antiepileptik (PB, PHT, PRM, CBZ, TPM,), bychom proto v posledním měsíci gestace měli podávat denně 10 mg K vitamínu (=Kanavit 10 kapek). Někteří autoři doporučují pro jistotu preventivní aplikaci K vitamínu s jakoukoliv antiepileptickou medikací. Pokud žena během těhotenství K vitamín neužívala, musí dostat před porodem K1 vitamín (Kanavit) nitrosvalově nebo nitrožilně v dávce 10–20 mg.

Tabulka č. 8. Vliv těhotenství na farmakokinetiku antiepileptik. Modifikováno podle [7] a [9].

Antiepileptikum	Eliminace	Izoenzymy významné v metabolismu	Vazba na plasmatické bílkoviny	Pokles celkové plasmatické hladiny	Pokles plasmatické volné frakce
etosuximid	játra, ledviny	?	0	↓ o 50 %	↓ o 50 %
felbamát	játra, ledviny	CYP3A4, CYP2E1, UGT	25 %	?	?
fenobarbital	játra, ledviny	UGT, CYP2C9, CYP2C19	45 %	↓ o 55 %	↓ o 50 %
fenytoin	játra	CYP2C9, CYP2C19	90 %	↓ o 56 %	↓ o 31 %
gabapentin	ledviny		0	?	?
karbamazepin	játra	CYP3A4, CYP2C8/9, CYP1A2	75 %, (CBZ-E: 60 %)		
	↓ o 42 %, ↑ CBZ-E				
	↓ o 28 % CBZ, ↑ CBZ-E				
klobazam			85 %		
lamotrigin	játra	UGT1A4	55 %	↓	?
levetiracetam	ledviny	?	<10 %	?	?
oxkarbazepin	játra, ledviny	?	60 %	?	?
primidon	ledviny, játra		0	↓ o 55 %	
tiagabin	játra	CYP3A4	96 %	↓?	?
topiramát	játra, ledviny	?	15 %	?	?
valproát	játra	UGT, β-oxidace, CYP2C9	90 %	↓ o 50-66 %	↓ o 29 %
vigabatrin	ledviny		0	?	?
zonisamid	ledviny, játra	NAT	40 %	?	?

CBZ - karbamazepin, CBZ-E - 10,11-epoxykarbamazepin, CYP - cytochrom P450, NAT - N-acetyl-transferáza, UGT - UDP-glukuronozyl-transferáza, ↓ - snížení, ↑ - zvýšení u epoxykarbamazepinu

Použitá literatura:

1. Guberman A, Bruni J. Special management consideration. In: Essentials of clinical epilepsy. Woburn: Butterworth-Heinemann, 1999: 156–161.
2. Betts T, Crawford P. Epilepsy and Pregnancy. In: Women and Epilepsy. London: Martin Dunitz, 1998: 35–54.
3. Tomson T, Gram L, Sillanpää M, Johannessen S. Epilepsy and Pregnancy. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing, 1997.
4. Bardy A. Incidence of seizures during pregnancy, labor and puerperium in epileptic women: a prospective study. Acta Neurol Scand 1987; 75: 356-360.
5. Teramo K, Hiilesmaa V. Pregnancy and fetal complications in epileptic pregnancies. In: Janz D, ed. Epilepsy, Pregnancy and the Child. New York: Raven Press, 1982: 53–59.
6. Pennell P. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation, Neurology 2003; 61(Suppl 2): S35–S42.
7. Pennell P. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. Neurology 2004; 62(2): 292–295.
8. Tatum WO, Liporace J, Benbadis SR, Kaplan PW. Updates on the treatment of epilepsy in women. Arch Intern Med 2004; 164: 137–145.
9. McAuley JW, Anderson GD. Treatment of epilepsy in women of reproductive age: pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet 2002; 41: 559–579.
10. Epistop. Žena a epilepsie. Těhotenství. Minimální diagnostický a terapeutický standard I–VII. 2002.
11. Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. N Engl J Med. 1995; 333: 201–206.
12. Knopp U, Kehler U, Rickmann H, Arnold H, Gliemroth J. Cerebral haemodynamic pathologies in HELLP syndrome. Clin Neurol Neurosurg 2003; 105: 256–261.
13. Wilson RD, Davies G, Desilets V, Reid GJ, Summers A, Wyatt P, Young D; Genetics Committee and Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. J Obstet Gynaecol Can 2003; 25: 959–973.

2.4.4 Porod

Jana Zárubová

Epilepsie postihuje 0,6–1 % populace. Při zhruba 90 000 porodech ročně můžeme předpokládat, že každý rok v České republice porodí 500–900 žen s epilepsií. Naprostá většina z nich během gravidity užívá antiepileptika.

Před porodem by měl ošetřující neurolog dát ženě s epilepsií zprávu pro porodníka, ve které bude uvedeno, jakým druhem epileptického onemocnění trpí, jakým typem záchvatů se manifestuje, jaké léky užívá, zda

jsou nutná nějaká opatření během porodu a po porodu, zda může kojít. S výhodou je přidat kontakt telefonický, e-mail, který může porodník využít v případě komplikací.

Vlastní porod nemusí být komplikovanější než u žen bez epilepsie. Pouze 1–2 % pacientek má při porodu tonicko-klonický záchvat [3]. Je nutné ihned reagovat i. v. podáním BD (10 mg diazepamů pomalu i. v. 5 minut; pokud křeče neustanou, lze stejnou dávku ještě jednou opakovat).

Přesto je u řady žen s epilepsií doporučován porod císařským řezem. Je otázkou, jak často je to z důvodu nejistoty zdravotníků než skutečné medicínské indikace [1].

Z epileptologického hlediska je porod císařským řezem indikován pouze u pacientek s vysokým rizikem generalizovaných záchvatů nebo vzniku epileptického statu; s protražovanými nebo kumulativně se vyskytujícími fokálními/parciálními záchvaty [2].

Na druhou stranu se řada žen s epilepsií porodu bojí. Mají strach, že záchvat při porodu může ublížit dítěti. Strach a úzkost mohou u některých pacientek záchvat vyprovokovat. Je nezbytné posuzovat situaci u každé pacientky individuálně. Diskuzi o optimálním vedení porodu by měli vést pacientka, porodník a neurolog.

Je s výhodou, pokud může být u porodu někdo z rodiny, kdo pacientku jednak podpoří psychicky, jednak zná její záchvaty a může upozornit ošetřující personál na nekonvulzivní záchvaty.

U některých druhů epilepsie je třeba dát pozor na hyperventilaci. Pokud je patrné při EEG vyšetření, že hyperventilace provokuje epileptiformní aktivitu nebo dokonce klinické záchvaty, je nutné pacientku poučit o riziku provokace záchvatu usilovnou hyperventilací a zmínit tuto skutečnost ve zprávě pro porodníka. Epidurální analgezie není u pacientek s epilepsií kontraindikována, zejména může být řešením u žen, u kterých chceme, aby nemusely prodýchávat porodní bolesti.

Uvádí se, že pacientky s epilepsií mohou mít slabší děložní kontrakce a častěji je nutná indukce porodu a další pomoc při porodu.

Je možné stanovit hladiny antiepileptik v pupečnickové krvi, čímž získáme představu o jejich výši jak u matky, tak u novorozence.

Z epileptologického hlediska je důležité, aby pacientka i v době porodu, zejména protražovaného, užívala antiepileptika v přibližně stejných intervalech jako obvykle. Při problémech s perorálním podáním nebo absorpcí je třeba překlenout období porodu parenterálním podáním.

Někteří autoři uvádějí u žen s epilepsií vyšší perinatální mortalitu [1]. Perinatální období je od 29. týdne těhotenství do 7. dne po porodu. Důvody vyšší mortality plodů a novorozenců žen s epilepsií nejsou jasné,

je však možné vyloučit, že je způsobena zvýšenou frekvencí těžkých vrozených vývojových vad.

Použitá literatura:

1. Ried S, Beck-Mannagetta G. Epilepsy, Pregnancy and the Child. Blackwell Science. 1996: 9-11.
2. EpiStop. Žena a epilepsie. Minimální diagnostický a terapeutický standard I-VII. 2002: 22.
3. Betts T, Crawford P. Epilepsy and labour. In Women and Epilepsy. Martin Dunitz 1998: 55-57.

2.4.5 Poporodní období, laktace

Jan Hadač

Narození dítěte je jednou z největších událostí v životě ženy, ale je to pro ni také období nervozity a strachu, jak svou rodičovskou roli zvládne.

Po porodu je důležité, aby měla žena s epilepsií možnost si odpočinout, vyspat se minimálně 4-5 hodin kontinuálně. Musí dále užívat antiepileptika a pokud byla jejich dávka během těhotenství zvýšena, je nutné, nejlépe za kontroly plasmatických hladin, dávky opět upravit (zejména u PB, PRM a LTG).

Pro ženy s epilepsií není optimální tzv. rooming, zejména pokud je na jednom pokoji více matek a dětí. Spánková deprivace je jednou z nejčastějších příčin vyprovokování epileptického záchvatu v poporodním období. Záchvat může být vyprovokován i celkovou poporodní exhaucí a stresem.

Plod je během nitroděložního vývoje trvale vystaven vlivu antiepileptik. Dávky antiepileptik, které novorozenec po porodu přijímá s mateřským mlékem jsou ale většinou významně nižší [3]. Průnik antiepileptik do mléka je v obráceném poměru k jejich vazbě na plasmatické bílkoviny.

Kojení rozhodně nebráníme, protože výhody výživy mateřským mlékem jednoznačně převyšují riziko případných nežádoucích účinků antiepileptik, jež do mléka, přestupují. Navíc kojení snižuje pravděpodobnost vzniku abstinčního syndromu u novorozence. U kojených dětí zpravidla žádné nežádoucí účinky antiepileptik nepozorujeme, vyjma občasného útlumu při léčbě PB, PRM a BD [1]. V takové situaci může být vhodná výživa „půl na půl“, tedy poloviční dávka mateřského mléka a zbytek dokrmem. Tento režim dítěti zajistí dostatečný přísun imunoglobulinů a dalších prospěšných látek obsažených v mateřině.

Farmakokinetika antiepileptik je u novorozenců odlišná. Je menší vazba na plasmatické bílkoviny, nižší clearance, prodloužený eliminační poločas, nejsou vyvinuté dostatečné metabolické jaterní funkce.

Poporodní změny režimu včetně nočního kojení u matky často vedou ke spánkové deprivaci. Nedostatek nočního spánku lze nahradit spánkem přes den, v době, kdy dítě spontánně usíná. V noci pak může v porodnici sestra, doma partner nebo někdo jiný z rodiny podávat dokrm nebo odstříkané mléko.

Při kojení nebo krmení lahvičkou by maminka měla sedět na zemi, opřená zády o zeď s polštáři z obou stran, nebo ležet uprostřed nejlépe širokého lůžka, aby bylo dítě chráněno před eventuálním pádem při záchvatu matky [2].

Maminky, zvláště trpí-li nočními záchvaty, by dítě neměly nechávat spát vedle sebe v posteli. Je dobré zvyknout si při přebalování dítě ukládat na bezpečné místo, třeba široké lůžko nebo do postýlky. Při koupání by měla pomáhat druhá osoba. Dítě by mělo být při přenášení v sedačce vždy zajištěné pásy.

Tabulka č. 9. Poměr koncentrace antiepileptik v mateřském mléce/v séru

Generický název antiepileptika	% antiepileptika v mateřském mléce	Rozmezí poměru koncentrace antiepileptika v mateřském mléce a séru
etosuximid	90	0,8-1
topiramát	80	0,7-1,1
primidon	80	0,3-0,8
lamotrigin	60	0,4-0,8
karbamazepin	50	0,2-0,6
fenobarbital	45	0,3-0,6
fenytoin	40	0,1-0,5
diazepam	15	0,1-0,6
valproát	3	0,01-0,2

Pozn.: Koncentrace antiepileptika v mateřském mléce závisí na mnoha dalších faktorech: zda vyšetřujeme hladinu v první porci, jak je mateřské mléko tučné, jaký má obsah bílkovin.

Použitá literatura:

1. Ried S, Beck-Mannagetta G. Epilepsy, Pregnancy and the Child. Blackwell Science. 1996: 17-19.
2. Callanan M. Parenting for women with epilepsy. In Women with epilepsy. Ed. by Morrell MJ, Flynn K. Cambridge University Press. 2003: 228-234.
3. Martin PJ, Millac PA. Pregnancy, epilepsy, management and outcome: a 10-year perspective.. Seizure 1993; 2: 277-280.

2.5 Péče o novorozence

J. Hadač

Novorozenci matek trpících epilepsií

Novorozenci matek s epilepsií jsou ohroženi především novorozeneckým krvácením. Toto krvácení se liší od hemoragických onemocnění novorozenců matek bez epilepsie a to tím, že ke krvácení dochází zpravidla v prvních 24 hodinách po porodu a jedná se o vnitřní krvácení. V riziku jsou zejména novorozenci matek, které užívaly antiepileptika indukující jaterní enzymy (PB, PHT, PRM, CBZ, ETS v menší míře TPM). Prevalence této komplikace je v literatuře uváděna v průměru kolem 10 %. Mortalita je vysoká (přes 30 %), protože zpravidla jde o vnitřní krvácení, které se diagnostikuje až ve fázi hemoragického šoku. Krvácení je důsledkem deficitu koagulačních faktorů II, VII, IX a X. Koagulační parametry matky mohou být normální. Plod a novorozenec však mají koagulaci narušenou. V krvi matek užívajících antiepileptika, induktory jaterních enzymů, byl objeven protrombinový prekursor, protein, jehož tvorba je indukovaná nepřítomností vitamínu K (PIVKA). Stanovení tohoto proteinu v krvi matky před porodem může pomoci identifikovat novorozence ohrožené krvácením po porodu [1].

Proto je důležité podávat ženám léčeným antiepileptiky, induktory jaterních enzymů, poslední měsíc těhotenství vitamin K p. o., viz kapitulu 2.4.3. Zmíněná antiepileptika mohou působit jako warfarin a blokovat přestup vitamínu K placentární bariérou. To lze překonat vysokými koncentracemi vitamínu K v krvi matky. Po narození musí být dítěti podáván vitamin K exogenně, novorozenci po porodu 1 mg/kg/den K1 vitamínu, zásadně parenterálně (obvykle i.m. nebo s.c.). Při akutním krvácení je indikovaná čerstvá mražená plasma.

U dětí epileptiček je kromě novorozeneckého krvácení popisována častěji nízká porodní hmotnost, méně než 2500 g (7–10 %), předčasné narození (4–11 %), perinatální úmrtí, nízké Apgar skóre, menší obvod hlavy [1,2,3,4].

U novorozenců matek léčených antiepileptiky s tlumivým účinkem, jako PB, PHT, PRM, BD, kteří nejsou kojeni, se můžeme v poporodním období setkat s abstinenčním syndromem. Projevuje se letargií, dráždivostí, vegetativní rozladou (apnoe, pocení, slinění, kolísání teploty, břišní koliky) a poruchami příjmu potravy. V takových případech je nutná observace vitálních funkcí. Při výrazné dráždivosti se novorozenci přechodně podávají BD nebo PB v nízkých dávkách.

Naopak kojení novorozenci matek užívajících tato antiepileptika mohou být letargičtí, mají problémy s krmením. Během kojení přestanou pít dříve než jsou nasyceni, protože usínají, pak se budí a pláčí hlady, jsou podráždění. Situaci lze řešit výživou „půl na půl“, viz kapitolu 2.4.5.

V poslední době se na mezinárodních epileptologických kongresech objevila informace o farmakokinetice LTG u novorozenců. Novorozenci metabolizují LTG pomaleji, protože ještě nemají dobře vyvinutý systém glukuronidace v játrech. Po 3 týdnech od porodu je koncentrace LTG v krvi kojence stále na stejné úrovni jako v den porodu. Bylo referováno o dyspeptických potížích u novorozenců a kojenců, jejichž matka užívá LTG.

Příchod domů z porodnice je vždy velkou událostí pro celou rodinu. U maminek s epilepsií je důležité, aby nebyly zatěžovány více, než je nezbytně nutné. Ideální je, když první dny až týdny je někdo s maminkou a dítětem doma, pomáhá s péčí, umožní mamince odpočinek, spánek a dodá jí jistotu, že všechno zvládne. Jak bylo uvedeno v kapitole 2.4.5, maminky, zvláště trpí-li nočními záchvaty, by dítě neměly nechávat spát vedle sebe v posteli. Je dobré zvyknout si při přebalování dítě ukládat na bezpečné místo, třeba široké lůžko nebo do postýlky. Při koupání by měla pomáhat druhá osoba. Pokud není, kdo by pomohl, je vhodné mít vaničku položenou na zemi nebo ve velké vaně, dávat vody jen po dně, podložku pod záda a hlavu, a spíše dítě omývat žínkou než je koupat ve větším množství vody. Při přenášení v sedačce by dítě by mělo být vždy zajištěné pásy. Při vycházkách je možné doporučit u žen, které mají častější záchvaty nebo jsou úzkostné a chtějí udělat všechna preventivní opatření, která mohou zabránit možným komplikacím, pokud by dostaly záchvat, zajištění kočárku šňůrou nebo gumou, kterou si maminka přiváže na zápěstí a druhý konec přiváže na tyč košíku pod kočárkem. Tím zabrání, aby kočárek ujel, pokud by se vyskytl záchvat.

Většina žen s epilepsií zvládá péči o novorozence a kojence zcela bez problémů.

Použitá literatura:

1. Yerby M, El-Sayed YY. Pregnancy risks for the woman with epilepsy. In Women with epilepsy. Ed. by Morrell MJ, Flynn K. Cambridge University Press. 2003: 203-214.
2. Betts T, Crawford P. Epilepsy and the puerperium. In Women and epilepsy. London: Martin Dunitz, 1999: 58-61.
3. Bardy A. Incidence of seizures during pregnancy, labor and puerperium in epileptic women: a prospective study. Acta Neurol Scand 1987; 75: 356-360.
4. Martin PJ, Millac PA. Pregnancy, epilepsy, management and outcome: a 10-year perspective.. Seizure 1993; 2: 277-280.

2.6 Katameniální epilepsie

MUDr. Robert Kuba

Definice, vymezení pojmu

Pojem „katameniální“ je odvozen z řeckého slova „katamenios“, což znamená „měsíčně“. Již ve starověku a středověku si lékaři (například Galén) všimli pravidelného, cyklického opakování epileptických záchvatů. Tato skutečnost byla dávána do souvislosti s měsíčním cyklem. Až v roce 1881 popsal jednoznačně menstruačně vázané záchvaty Sir Gowers.

Katameniální exacerbace záchvatů je jistě přesnějším pojmem pro popis tohoto fenoménu než katameniální epilepsie, nicméně anglosaská literatura používá běžně pojem „catamenial epilepsy“. Katameniální epilepsie ale neznámá nutně zvýšení frekvence záchvatů pouze v období kolem menstruace, jak řada prací dříve uváděla. Herzog se spolupracovníky popsal 3 typy katameniální vazby – perimenstruační, perioovulační (u žen s ovulačními cykly) a luteální (u žen s anovulačními cykly nebo insuficiencí žlutého tělíska a nízkými hladinami progesteronu v luteální fázi). Perimenstruační katameniální vazba je ze všech uvedených nejčastější [5].

Incidence katameniální epilepsie je popisována velmi variabilně od 10 do 80 % [4]. Příčinou této variability je definice období menstruačního cyklu, kdy dochází ke zhoršení záchvatů. Čím je období menstruačního cyklu, kdy se počítá zvýšená frekvence záchvatů, delší, tím vyšší je incidence [4]. V případě perimenstruační katameniální vazby neexistuje obecně uznávaný konsensus ohledně počtu dní před menses, ve kterých se častěji vyskytují záchvaty, a počtu takto postižených menstruačních cyklů. Jedna z definic říká, že katameniální vazba znamená nárůst záchvatů těsně před a v průběhu menses v průběhu většiny menstruačních cyklů u dané pacientky.

Katameniální epilepsie se častěji vyskytuje u pacientek s fokální (parciální) epilepsií ve srovnání s epilepsií generalizovanou.

Menstruační cyklus

K pochopení katameniální exacerbace epileptických záchvatů je důležité znát fyziologii normálního menstruačního cyklu. Přibližně jednou za 28 dní prochází ženský organismus komplexními hormonálními změnami, na jejichž konci je menstruace.

Menstruační cyklus je výsledkem správné funkce hypothalamo-hypofýzo-ovariální osy. Mezi substance s největším regulačním významem patří: hypothalamický „gonadotropin-releasing hormone“ (GnRH), hypofyzální gonadotropiny (FSH, LH) a ovariální steroidy (estrogen, progesteron). Pulzatilní sekrece GnRH v hypothalamu, jejíž frekvence se nastaví v pubertě, vede k regulaci produkce hypofyzálních gonadotropinů. LH a FSH jsou potom nenahraditelné pro sekreci ovariálních steroidů a tím i pro správný menstruační cyklus.

Fáze menstruačního cyklu

Folikulární fáze začíná po ukončení menstruace. Pod vlivem FSH dochází k biosyntéze jednoho z aktivních estrogenů – estradiolu a dochází k postupné maturaci ovariálních folikulů. Ke konci folikulární fáze dochází pod vlivem vysokých hladin estradiolu ke zpětnovazebné stimulaci sekrece LH v hypofýze. LH má potom efekt na konečnou maturaci oocytů, zahájení a průběh ovulace a správnou transformaci folikulu ve žluté tělísko (corpus luteum). Folikulární fáze končí 24-36 hodin před ovulací.

Ovulace. Uvolnění oocytu do vejcovodu

Luteální fáze. Po transformaci foliklu ve žluté tělísko dochází k výraznému zvýšení sekrece progesteronu (PRG). Pokud nedojde k oplození, dochází k regulovanému zániku žlutého tělíska, poklesu hladiny PRG a estradiolu a zvýšení sekrece FSH. Tyto hormonální změny vedou k rozvoji menstruační fáze.

Menstruace

Tabulka č. 10. Menstruační cyklus a jeho fáze.

Menstruační cyklus (28 dní) - fáze			
1. den menstruace = +1			
Menstruační	Folikulární	Ovulační	Luteální
-4 - +4	+5 - +9	+10 - +16	+17 - +25

Ovariální steroidy – vliv na epileptické záchvaty

Estrogenové a progesteronové receptory byly nalezeny u experimentálních modelů v celé řadě cerebrálních struktur. Jak bylo zmíněno v kapitole 2.3 desítky experimentálních prací prokázaly „prokonvulzivní“ efekt estrogenů a „antikonvulzivní“ efekt progesteronu. Ojedinelé práce prokázaly, že parenterální podávání estrogenů vede u žen s epilepsií k provokaci epileptických záchvatů a zhoršení interiktálního EEG nálezu. Na druhé straně parenterální podání progesteronu má na EEG efekt zcela opačný. Některé klinické studie poukazují na skutečnost, že poměr EST/PRG je zásadní. V těchto pracích vyšší poměr sérových koncentrací EST/PRG pozitivně koreloval s vyšší frekvencí záchvatů.

Patofyziologie katameniální epilepsie

Je nepochybné, že patofyziologie katameniální epilepsie závisí na hladinách a vzájemných poměrech řady hormonů, převážně ovariálních steroidů, s „prokonvulzivním“ a „antikonvulzivním“ efektem. V případě perimenstruační katameniální vazby má nepochybně vliv výrazný pokles progesteronu bezprostředně před rozvojem menstruace (zvýšená excitabilita po období relativního útlumu). U periovulační katameniální vazby má z hormonálních změn největší význam pravděpodobně extrémně vysoká hladina estrogenů při ještě nízké hladině progesteronu na konci folikulární fáze, tedy bezprostředně před ovulací. Luteální katameniální vazba je přítomna u žen s anovulačními cykly, které jsou typicky charakterizovány velmi nízkou hladinou progesteronu v době luteální fáze z důvodu neexistence nebo dysfunkce žlutého tělíska, které hormon produkuje.

Dalším možným patofyziologickým mechanismem vzniku katameniální epilepsie je porucha metabolismu vody a elektrolytů [4]. Hyperhydratace nebo pokles sérové hladiny sodíku zhoršují kompenzaci epilepsie. Tento mechanismus je v případě katameniální epilepsie teoreticky možný, nicméně klinická sledování metabolismu vody, elektrolytů a hmotnosti v době perimenstruačního zhoršení frekvence záchvatů tuto hypotézu plně nepodporují.

Posledním možným patofyziologickým mechanismem je změna metabolismu antiepileptik. V době významných hormonálních změn dochází ke změnám jaterního metabolismu, který může vést k akceleraci biodegradace antiepileptik, které jsou metabolizovány jaterní buňkou. Výsledkem je tak pokles sérové koncentrace antiepileptika. Tato skutečnost byla potvrzena mnoha klinickými sledováními a studiemi.

Klinický přístup k pacientkám s katameniální epilepsií

Ke stanovení katameniální vazby u pacientek s epilepsií je nutná především správná anamnéza. Při podezření na perimenstruační katameniální vazbu doporučujeme pacientkám do záchvatového kalendáře zapisovat přesně termín menstruačního krvácení. Z těchto dat lze potom získat informace o procentu záchvatů, jež jsou bezprostředně vázány na menstruační období. Je nutné, abychom závěry nevyvozovali pouze na základě hodnocení jednoho menstruačního cyklu, ale minimálně 3 cyklů [5]. Situaci se snažíme řešit v případech, že zjistíme katameniální zhoršení záchvatů v nadpoloviční většině hodnocených menstruačních cyklů. Z klinické praxe víme, že většina žen s perimenstruačním katameniálním zhoršením záchvatů tuto skutečnost aktivně referuje. Při podezření na periovulační katameniální zhoršení záchvatů doporučujeme pacientkám většinou měření bazální tělesné teploty, které přináší cenné informace o pravděpodobné ovulaci.

Při podezření na luteální katameniální vazbu pomýšlíme především na anovulační cyklus. Anovulační cykly jsou u pacientek s epilepsií relativně velmi časté. Častěji se vyskytují u pacientek s epilepsií fokální (parciální), zejména temporální [7], nicméně jedna práce referuje o vyšším výskytu anovulačních cyklů i u pacientek s epilepsií generalizovanou. Zatím není jednoznačně vyřešen možný efekt antiepileptické léčby na vznik anovulačních cyklů (například VPA). V každém případě procento anovulačních cyklů u pacientek s epilepsií se pohybuje cca od 20 do 35 %.

Ve všech případech kumulace epileptických záchvatů v některé fázi menstruačního cyklu provádíme, většinou opakovaně, stanovení hladin antiepileptik, zejména pokud pacientka užívá induktory jaterních enzymů. Je s výhodou stanovení hladin uprostřed luteální fáze (22. den u 28denního cyklu) a první den menstruace a porovnání těchto hladin. Smyslem je stanovení možného poklesu sérové hladiny antiepileptika a jeho terapeutického ovlivnění (zvýšení dávky 3 dny před očekávanou menstruací a v době menstruace).

Z dalších vyšetření, která mohou upřesnit, zda u pacientky nejde o některou z endokrinních reprodukčních poruch, která je provázána anovulačními cykly nebo dysfunkcí žlutého tělíska je třeba stanovit:

- 1) ve folikulární fázi (4. den): LH; FSH; estradiol; androgeny: celkový testosteron (TS), volný TS, 4 dihydroepiandrosteron (4-DHEA) a 4 dihydroepiandrosteron sulfát (4-DHEAS); prolaktin (PRL); hladinu tyroidálních hormonů TSH a FT4;
- 2) v luteální fázi (22. den): progesteron a estradiol.

Taková vyšetření by mělo provádět pracoviště, kde spolupracuje neurolog-epileptolog a gynekolog-endokrinolog.

Léčba katameniální epilepsie

V současné době existuje řada klinických přístupů v léčbě katameniální epilepsie, což je nutné, protože na toto téma byla zatím publikována jen klinická sledování, nikoliv placebem kontrolované studie.

A. Antiepileptická léčba

V posledních desetiletích se tradičně v době katameniální exacerbace podává acetazolamid (DILURAN). Acetazolamid je inhibitor enzymu karboanhydrázy. Výsledným efektem podávání acetazolamidu je lehké snížení pH v tkáních, včetně CNS, které může vést k eliminaci záchvatů (lehká acidóza má protizáchvatový efekt). Délka podávání je zcela individuální, většinou doporučujeme začít léčbu 3 dny před pravděpodobným datem exacerbace (na základě studia záchvatového diáře). Dávka acetazolamidu se pohybuje v rozmezí 250–1000 mg denně.

Další možností je intermitentní podávání benzodiazepinů. Lze použít diazepam (DIAZEPAM) v dávce 5–15 mg denně s podobným schématem podávání, jako je uvedeno u acetazolamidu. Častěji než diazepam doporučujeme přechodné podávání klonazepamu (RIVOTRIL) v dávce 1–5 mg denně nebo klobazamu (FRISIUM), nejčastěji 20 mg denně. Klobazam má z vyjmenovaných benzodiazepinů nejvýraznější anti-convulzivní a nejmenší sedativní efekt, zároveň relativně nízké riziko rozvoje závislosti.

Poslední možností, která ale nebyla nikdy jednoznačně klinicky ověřena, je možnost přechodného zvýšení dávkování dlouhodobě podávané antiepileptické medikace, a to zejména tehdy, pokud opakovaně zjistíme při katameniální exacerbaci pokles hladiny některého z antiepileptik.

B. Hormonální léčba

Hormonální léčba katameniální epilepsie vyžaduje vždy spolupráci neurologa – epileptologa s gynekologem a endokrinologem.

1. Přirozený progesteron nebo syntetické progestiny jsou plně indikovány u pacientek s anovulačními cykly. V klinických studiích a sledováních je opakovaně prokazován efekt progesteronu na katameniální epilepsii. Je možno jej podávat perorálně, rektálně a vaginálně (UTROGESTAN). Ze syntetických progestinů je nejznámější Provera (další

jsou DUPHASTON, ORGAMETRIL, LIVIAL). Pacientky jej užívají od 15. do 25. dne MC.

2. Perorální kontraceptiva. Navodí stabilní hormonální hladiny, viz kapitolu 2.1. Prokázala účinnost u pacientek s katameniální exacerbací záchvatů. Většinou se používá jednofázová kombinovaná kontracepce obsahující estrogen i gestagen. Je s výhodou volit preparát s vyšším obsahem gestagenů. Drospirenon má jako jediný progestin mírné antimineralkortikoidní účinky (YADINE). Při současném použití antiepileptik, která indukují hepatální metabolismus, je při intermenstruačním krvácení či jiných klinických známkách insuficientní hormonální regulace MC nutno použít kontraceptivum s obsahem estrogenu 50 µg (GRAVISTAT).
3. Medroxyprogesteron-acetát. Jedná se o derivát progesteronu, který je možno podávat i parenterálně v depotní formě. Jeho podání neovlivňuje hladinu estrogenů, ale zvyšuje hladinu progesteronu. Byl použit opět u malého vzorku žen, kdy prokázal lepší účinnost u pacientek s fokální epilepsií a katameniální exacerbací záchvatů. Z hlediska možných vedlejších účinků, viz kapitolu 2.1, však jeho podávání nelze jednoznačně doporučit.
4. Mezi další možnosti hormonální terapie za účelem ovlivnění katameniálně vázaných záchvatů patří používání antiestrogenů (klomifen, danazol) a agonistů gonadotropinů (goserelin).

Závěr

Katameniální epilepsie nebo katameniální exacerpace záchvatů je u žen s epilepsií problém. Data týkající se incidence tohoto typu záchvatů jsou velmi variabilní. Jde o záležitost, která vyžaduje interdisciplinární spolupráci neurologa, gynekologa a endokrinologa. Ačkoliv nejsou k dispozici data z placebem kontrolovaných studií, lze pacientkám s katameniální epilepsií nabídnout některou z terapeutických možností ovlivnění katameniálně vázaných záchvatů.

Použitá literatura:

1. Crawford P. Catamenial seizures. In: Woman and epilepsy. Eds: Trimble MR. John Wiley & Sons 1991: 159-65.
2. Foldvary-Schaefer N, Falcone T. Catamenial epilepsy. Pathophysiology, diagnosis, and management. Neurology 2003; 61(Suppl 2): 2-15.
3. Herzog AG, Siebel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in women with with partial seizures of temporal lobe origin. Arch Neurol 1986; 43: 341-346.
4. Zahn C. Catamenial epilepsy: clinical aspects. Neurology 1999; 53(Suppl 1): 34-37.
5. Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. Epilepsia 1997; 38: 1082-1088.
6. Zárubová J. Léčebné možnosti a péče o ženy s epilepsiemi. Lékařské listy, příloha Zdravotnických novin č. 32, roč. XLIX, 2000 ; 4-5: 617-619.
7. Shafer PO, Herzog AG. Epilepsy and the menstrual cycle. In Women with epilepsy. Ed. by Morrell MJ, Flynn K. Cambridge University Press. 2003: 119-130.

2.7

Nežádoucí účinky antiepileptik u žen

Hana Krijtová

Většina nežádoucích účinků působených antiepileptiky postihuje v podobné míře muže i ženy. Nicméně významné fyziologické a sociální rozdíly mezi muži a ženami vedou k tomu, že některými nežádoucími účinky antiepileptik trpí ženy více než muži. Svým vlivem na hormonální rovnováhu žen a na vyvíjející se plod během těhotenství pak antiepileptika navozují u žen zcela odlišné problémy.

I. Vliv antiepileptik na endokrinní funkce u žen

Ženy s epilepsií mohou mít různé poruchy reprodukčních funkcí a sexuality v důsledku epilepsie. Ty, které užívají antiepileptika, mají častější projevy hormonálních poruch (abnormalit) než ženy s epilepsií, neužívající antiepileptika. Někdy je obtížné v konkrétní situaci rozpoznat, zda se více uplatňuje vliv epilepsie či vliv antiepileptik. Velmi podrobně se touto problematikou zabývají kapitoly 2.2 „Sexuální dysfunkce“ a 2.3 „Reprodukční poruchy“, proto zde spíše v přehledu zopakujeme výčet možných poruch, které mohou být vedlejšími účinky antiepileptické léčby.

Obecně mají sklon k produkování vedlejší účinků ta antiepileptika, která jsou metabolizována játry a ovlivňují systém izoenzymů cytochromu P450 a jiných jaterních enzymů, dále ta antiepileptika, která se ve více než 80 % váží na plasmatické bílkoviny.

Uplatňují se zejména:

1. Induktory cytochromu P450 (resp. jeho izoenzymu CYP3A4, který je zodpovědný za metabolismus estrogenů a progesteronu) – PB, PHT, PRM, CBZ. Zvyšují syntézu SHBG (sex hormone-binding globulin), a tím urychlují metabolismus endogenních i exogenních hormonů, čímž snižují hladiny volných hormonů a zvyšují hladiny FSH a LH.
2. Inhibitory cytochromu P450 – VPA – inhibicí metabolismu pohlavních hormonů mohou naopak vést ke zvýšení hladiny volných hormonů.

Syndrom polycystických ovarii (PCOS)

Zvláštní kapitolu tvoří otázka, zda a do jaké míry se antiepileptika podílejí na tzv. syndromu polycystických ovarii (PCOS).

Začátkem 90. let na základě klinických studií Isojärvi [1] vyjádřil názor, že polycystická ovaria a hyperandrogenismus se častěji vyskytují u žen s epilepsií, které byly léčeny VPA. Studie, na jejichž základě svůj názor Isojärvi vyslovil, však byly retrospektivní, kladly větší důraz na morfologický obraz polycystických ovarii zjištěný ultrazvukovým vyšetřením, než na přítomnost endokrinně-metabolické dysfunkce, prokazatelné laboratorně a patrné klinicky. Soubory, na kterých uvedené změny pozoroval, byly špatně selektovány.

Z novějších studií vyplývá, že je důležité odlišovat syndrom polycystických ovarii (PCOS) a sonografický obraz polycystických ovarii (PCO) bez hormonálních a metabolických poruch. Syndrom polycystických ovarii je charakterizován klinickými projevy hyperandrogenemie, s hypofertilitou, hirsutismem, akné, menstruační poruchou a dále metabolickými změnami ve smyslu zvýšení inzulínové rezistence, dyslipidemie a obezity. Všechny tyto změny mohou zvyšovat riziko diabetu mellitus, kardiovaskulárních onemocnění, karcinomu endometria a prsu, a také vést k infertilitě.

Isojärviho první studie nebyly podpořeny dalšími studii ani klinickými zkušenostmi jiných epileptologů používajících valproát řadu let. V posledních letech nebyly shromážděny žádné přesvědčivé důkazy ani o tom, že by AE způsobovala specifické morfologické změny ovarii. Nepotvrdil se ani předpoklad, že se PCO vyskytuje častěji u žen s epilepsií. Naopak se prokázalo, že se vyskytují přibližně stejně často (kolem 17%) jako u zdravých žen [2].

Přestože sonografický nálezn PCO je poměrně častý u žen s reprodukčními poruchami, výskyt PCOS s klinickými projevy hyperandrogenemie se vyskytuje poměrně vzácně. Nedávné studie ale nezjistily ani rozdíly v četnosti výskytu PCOS mezi skupinou žen s fokální epilepsií neléčených AE, léčených VPA či léčených CBZ [3].

Patogeneze PCOS je zřejmě multifaktoriální a zahrnuje genetickou dispozici a vnější faktory (jako je např. nárůst hmotnosti). U pacientek s případnými projevy PCOS by mohl v jeho patogenezi hrát roli nárůst hmotnosti (působený např. užíváním některých antiepileptik – viz níže), který může vést k expresi či exacerbaci PCOS symptomů u některých geneticky predisponovaných žen.

Na podrobné zhodnocení vlivu jednotlivých antiepileptik na reprodukční funkce a jejich případné role při vzniku syndromu PCO u žen bude tedy nutno ještě počkat.

II. Změny hmotnosti

Nárůst hmotnosti se vyskytuje u žen léčených VPA – nezávisle na dávce – častěji než u ostatních žen. Mechanismus nárůstu hmotnosti stále není jednoznačně objasněn.

VPA je derivátem mastných kyselin, soutěží s volnými mastnými kyselinami o vazbu na albuminy a působí jako GABAergní agonista, čímž zasahuje do regulace funkce pankreatických beta buněk a sekrece inzulinu. Řada studií zaznamenala současně se signifikantním nárůstem hmotnosti u pacientů léčených VPA rovněž vzestup sérové hladiny leptinu, dále postprandiální hladiny inzulinu, proinzulinu a C-peptidu. Při dlouhodobé léčbě VPA s tím souvisí vzestup inzulinové rezistence, zvýšení glukózou stimulované pankreatické sekrece, a tím nárůst hmotnosti. Samozřejmě se zvyšují metabolická rizika související s nadváhou.

Četnost výskytu nárůstu hmotnosti při léčbě VPA byla sledována [4] a porovnávána s nárůstem hmotnosti po CBZ. Tato studie prokázala, že u 70 % pacientů užívajících VPA došlo k nárůstu o více než 4 kg. Jednalo se většinou o trvalou a společensky významnou změnu. Výrazněji byli postiženi pacienti, kteří na začátku léčby měli hmotnost přiměřenou, než pacienti s nadváhou. Nárůst je popisován častěji u žen. Nicméně i po CBZ v této studii došlo k nárůstu hmotnosti o více než 4 kg u 43 % pacientů.

Někteří autoři popisovali mírný nárůst hmotnosti po vigabatrinu a gabapentinu.

O možném nárůstu hmotnosti by pacientky měly být informovány hned na začátku terapie, aby mohly učinit preventivní dietetická a event. pohybová opatření.

Některá jiná antiepileptika (jako např. felbamát či topiramát) naopak častěji působí signifikantní úbytek hmotnosti. Tento úbytek může být hodnocen jako příznivý u obézních, ale někdy může dosáhnout závažnějších rozměrů a být i důvodem pro změnu terapie.

III. Potenciální kosmetické nežádoucí účinky

Padání vlasů

Patří rovněž mezi nežádoucí účinky spojované s VPA, podobně jako změny kvality a barvy vlasů. Fenytoin působí excesivní růst vlasů a ochlupení (zejména na obličejích a pažích).

Akné a gingivální hypertrofie při léčbě PHT nebo výše zmíněné změny vlasů a ochlupení je nutné brát při výběru antiepileptik v úvahu (i když

prvním kritériem je samozřejmě dosažení kompenzace epilepsie), neboť mohou významně ovlivnit důvěru pacientky a její compliance.

IV. Teratogenní působení antiepileptik a vliv na psychomotorický vývoj

Riziko vrozených vad u dětí zdravých žen je udáváno různě 0,5–2 % až 2–4 % [5]. Toto riziko stoupá u žen s epilepsií užívajících 1 antiepileptikum na 4–6 %. Nicméně lze to formulovat i optimističtěji – ženy užívající antiepileptika mají více než 90% šanci na zdravé dítě.

Největší riziko pro vznik kongenitálních malformací představuje expozice plodu teratogenům v I. trimestru (resp. mezi 3.–8. týdnem) po početí.

Podle závažnosti se rozlišují velké (major) a malé (minor) vrozené vady, viz kapitolu 2.4.1 „Prekoncepční období“.

Americká FDA (Food and Drug Administration) - kategorizuje léky z hlediska teratogenních rizik do 5 skupin:

- A - kontrolované studie neprokázaly riziko pro plod v I. trimestru a pravděpodobnost poškození plodu je nepatrná.
- B - reprodukční pokusy na zvířatech neprokázaly poškození plodu, nebo bylo poškození zaznamenáno, ale nepotvrdilo se v kontrolovaných studiích u lidí.
- C - reprodukční studie na zvířatech nezjistily poškození plodu a neexistují kontrolované studie u člověka.
- D - riziko bylo jednoznačně prokázáno, ale může být u těhotných žen převáženo pozitivním působením léku.
- X - studie na zvířatech nebo na lidech prokázaly fetální abnormality.
Riziko jasně převyšuje možný zisk z použití. Tyto léky jsou u žen, které mohou otěhotnět, kontraindikovány.

Většina běžně užívaných antiepileptik je zařazena do kategorie C, kromě PB, PHT, PRM, TMD a VPA, jež se nacházejí v kategorii D. Takže všechna antiepileptika mohou být v těhotenství podávána, jestliže potenciální zisk převyší riziko. Riziko generalizovaných konvulzivních záchvatů je většinou neurologů považováno za srovnatelné s podáváním antiepileptik.

Přesnější statistické údaje o riziku různých vad budou k dispozici po dokončení sběru dat o těhotných ženách užívajících antiepileptika. Mezinárodně jsou data shromažďována v rámci registru EURAP, viz kapitolu 4, podobného registru v Severní Americe NAREP a dalších registrů.

V dostupné literatuře bylo dosud nejvíc pozornosti věnováno působení PHT, později i VPA, méně CBZ. O ostatních antiepileptících jsou jen ojedinělé zprávy. Nicméně se předpokládá obdobný teratogenní mechanismus působení PHT a ostatních klasických antiepileptik (kromě VPA).

Antiepileptika 1. a 2. generace:

V současné době je zkoumáno několik možných patogenetických mechanismů, podílejících se na vzniku kongenitálních malformací. Za nejvýznamnější se považují:

- 1) **Úloha aktivních forem kyslíku** (tzv. reaktivních sloučenin kyslíku –ROS). V organismu dochází k bioaktivaci antiepileptik (např. PHT) podobně jako jiných xenobiotik embryonální prostaglandickou PGH syntetázou a lipoxygenázou. Vznikají volné radikály a reaktivní formy kyslíku (superoxid, peroxid, singletový kyslík, hydroxylové radikály). Následně může dojít k oxidaci DNA plodu, k narušení embryonálních procesů regulujících rovnováhu ROS, oxidativní poškození a jeho nápravu.
- 2) **Embryonální arytmie.** Antiepileptika (např. PHT, CBZ) ovlivňují v určité fázi vývoje plodu funkci K^+ ionoforů myokardiálních buněk tak, že inhibují průnik K^+ ve fázi repolarizace. To může navodit bradykardii, přechodnou arytmiu nebo zástavu srdce. Dochází k hypoxii, zejména periferních oblastí, jako je střed obličeje, prsty. Po obnovení srdeční akce dojde k reperfuzi těchto oblastí, ale pokud byla hypoxie dostatečně dlouhá, jsou už tkáně poškozené a reperfuze jen dokončí dílo zkázy. Objeví se edém, disrupce cév, hemoragie až tkáňová nekróza. Následkem jsou vrozené vady jako orofaciální rozštěpy a hypoplazie distálních falang.
- 3) **Inhibice metabolismu folátu**

Bylo opakovaně prokázáno, že metabolismus folátu ovlivňuje riziko výskytu vrozených vývojových vad. Intracelulární folát ovlivňuje společně s vitamínem B_6 a B_{12} konverzi homocysteinu na methionin pomocí enzymu MTHFR (5,10-methyl-tetrahydrofolátreduktázy). Ví se, že methionin je u hlodavců důležitou látkou pro vývoj a uzávěr neuronální trubice. Homocystein je naopak teratogenní. Pokud je vyvíjející se plod v podmínkách nedostatku folátu a vitamínu B_6 , B_{12} , hrozí riziko, že se homocystein nebude dostatečně přeměňovat na methionin. Chybná nebo nedostatečná přeměna homocysteinu na methionin může být způsobena také geneticky podmíněným defektem zmíněného enzymu MTHFR. Mutace genů kódujících tento enzym jsou dnes genetici schopni vyšetřit.

Nedostatek folátu pro vyvíjející se plod může být způsoben nízkými hladinami folátu v krvi matky a jednou z příčin může být užívání anti-epileptik, která jsou inhibitory folátového metabolismu (barbituráty, hydantoináty, karbamazepin).

Některá antiepileptika mohou ovlivňovat MTHFR (VPR) a tak ovlivňovat celý výše popsany složitý methionin/homocystein/folátový komplex.

Důsledky teratogenního vlivu antiepileptik 1. a 2. generace:

a) **Fetální hydantoinátový syndrom** (fetální antiepileptiky indukovaný syndrom, protože expozice antiepileptikům má zpravidla stejné důsledky). Jde o komplex poruch zahrnující prenatální a postnatální poruchu růstu, mikrocefalii, vývojové opoždění spojené s dysmorfickými rysy (kraniofaciální abnormality, např. typický hypertelorismus, hypoplazie nehtů a distálních falang). Z velkých vad se kombinují vady srdeční a rozštěpové vady obličejové. Méně často byly popisovány urogenitální malformace, podkožní cévní malformace, oční malformace a různé typy embryonálních tumorů. Výsledky studií zabývajících se vlivem dávky či plasmatické hladiny na vrozené vady nebyly konzistentní.

Kromě hydantoinátů byl syndrom popsán i po PB, CBZ, VPA.

b) **Defekty neurální trubice (DNT)**. V tuto chvíli je jasné, že se jedná o jednu z vrozených vývojových vad, která se vyskytuje častěji po expozici VPA a CBZ, viz kapitola 2.4.1. V posledních letech byly učiněny významné pokroky v chápání a prevenci DNT. Nejčastěji uváděné mechanismy jejich vzniku zahrnují deficit kyseliny listové, (viz výše), genetickou predispozici, faktory zevního prostředí, které zahrnují i expozici vyvíjejícího se plodu v děloze různým lékům.

DNT patří mezi nejčastější lidské kongenitální malformace a postihují 0,6 na 1000 živých novorozenců. Poruchy uzávěru nervové trubice zahrnují abnormality ve 2 specifických oblastech – kraniální a kaudální – a jejich následkem je často nechráněná nervová tkáň. Tyto defekty mají různou závažnost; nejzávažnější a také nejčastější z nich je anencefalie (s přítomnou degenerací nervové tkáně), která je vždy neslučitelná se životem. Exencefalie postrádá degeneraci mozkové tkáně. Spina bifida zahrnuje různý stupeň kaudálních defektů. Při craniorhachischisis nedochází k uzávěru podél celého embrya a při iniencefalii chybí správné utváření okcipitálních kostí, s krátkým krkem a defektem horní části nervové trubice.

Výskyt DNT v populaci kolísá vlivem různých faktorů, které nejsou dosud bezpečně odhaleny. Různé studie potvrdily, že nedostatek kyseliny

listové u matek riziko DNT zvyšuje. Rovněž bylo prokázáno, že suplementace folátu ve stravě a jeho podávání prekonceptčně a v I. trimestru výskyt DNT v běžné populaci snižuje [6].

Užívání antiepileptik těhotnými patří mezi rizikové faktory pro vznik DNT. Jak již bylo opakovaně zmíněno, VPA patří mezi známé teratogeny postihující nervovou trubici a způsobuje 1-2 % všech případů DNT. To představuje 10-20násobně vyšší prevalenci oproti běžné populaci. Předpokládá se geneticky determinovaná predispozice pro VPA navozené DNT. Mezi neurology je poměrně málo známo, že též CBZ zvyšuje riziko vzniku DNT oproti běžné populaci (asi 7×) [7].

Podobnou citlivost k teratogennímu působení VPA vykazují i myši, což umožňuje laboratorní experimenty a výzkum podstaty působení. Existuje několik možných teorií vysvětlujících geneticky regulovaný mechanismus náchylnosti ke vzniku DNT po VPA. Jednou z nich je i dokumentovaná interference s metabolismem folátu inhibicí glutamát formyltransferázy, čímž brání vzniku 5-methyltetrahydrofolátu (MTHF), který poskytuje methylovou skupinu při remethylaci homocysteinu na methionin. Předmětem zkoumání je nyní řada genů podílejících se na oběhu folátu. Je možné, že tyto geny se projevují spíše v roli riziko DNT modifikujících, než že přímo vyvolávají jejich vznik.

V experimentech byla prokázána geneticky determinovaná citlivost ke vzniku DNT po VPA u myši a byl identifikován i gen této citlivosti. Předpokládá se, že podobná geneticky daná citlivost k VPA se vyskytuje i u lidí (byly dokumentovány případy, kdy se ženě užívající VPA narodilo více dětí s DNT přesto, že užívala různé denní dávky VPA v každém těhotenství a měla suplementaci kyselinou listovou). Ohrožených matek a jejich plodů je relativně málo, ale zatím je nelze předem identifikovat a chránit.

c) **Narušený psychomotorický vývoj.** Vliv antiepileptik na morfologický vývoj dětí je studován dlouho a řada údajů je známa. Opomíjený a také obtížně studovatelný je však vliv expozice antiepileptikům intrauterinně na dlouhodobý psychomotorický vývoj těchto dětí. V posledních letech byla zveřejněna data, která zatím vycházejí z retrospektivních studií. Dr. Baker se spolupracovníky z Velké Británie sledovali 249 dětí 6-16 let starých, které byly in utero vystaveny vlivu antiepileptik. Výsledkem je, že děti exponované VPA měly signifikantně nižší verbální intelekt ve srovnání s dětmi vystavenými jiným antiepileptikům. „Valproátové“ děti měly také vyšší pravděpodobnost, že jejich IQ bude nižší než 69 a budou mít horší paměť ve srovnání s ostatními „nevalproátovými“ dětmi. IQ matek „valproátových“ dětí a počet generalizovaných tonicko-klonických záchvatů byly signifikantním

prediktorem verbálního IQ u této populace dětí. 30 % „valproátových“ dětí (expozice VPA v monoterapii nebo polyterapii) vyžadovalo během školní docházky zvláštní nadstandardní péči ve srovnání s 3,2 % a 6,5 % exponovaných CBZ a jiné monoterapii [11,12].

Antiepileptika 3. generace:

U těchto antiepileptik chybí dostatečné množství klinických informací o možném teratogenním efektu.

Přestože reprodukční studie na zvířatech jsou méně senzitivním a selektivním prediktorem teratogenity u lidí, zdá se, že by tato antiepileptika mohla být méně teratogenní.

V experimentálních studiích bylo zaznamenáno zpomalení růstu zvířat po TGB a zpomalení růstu spolu s malformacemi končetin po TPM. Ostatní malformace popisované po antiepilepticích 1. a 2. generace zatím nebyly ve studiích na zvířatech zaznamenány.

Největší počet expozic v I. trimestru je zatím dokumentován u LTG, kde se pohybuje procento výskytu vrozených vývojových vad kolem 3 %.

Kombinace antiepileptik

Léčba dvěma a více antiepileptiky je jednoznačně vyšším rizikem pro výskyt vrozené vývojové vady u potomka než léčba jedním antiepileptikem.

Některé kombinace antiepileptik zřejmě zvyšují riziko vrozených vad ještě více. Dle posledních dat se jedná zejména o kombinaci LTG s VPA, dále jiné kombinace VPA, BD a CBZ, ale i barbiturátů s hydantoináty [11,12].

Primární prevence vrozených vad

S ohledem na prokázané snížení výskytu DNT v běžné populaci u žen užívajících malou dávku kyseliny listové se v některých zemích tato suplementace doporučuje. V USA jsou dokonce kyselinou listovou obohacovány potraviny, stejně jako je u nás sůl jodidována. Současná doporučení představují nejméně 0,4 mg/den pro všechny ženy v reprodukčním věku, více viz tabulky č. 11, 12, 13. Standardy péče o ženy. Optimální dávka kyseliny listové pro ženy užívající antiepileptika nebyla stanovena a odhaduje se mezi 0,4 až 5,0 mg/den. Nicméně ochranný vliv folátu na plod u žen užívajících antiepileptika (VPA a CBZ) zatím jednoznačně prokázán nebyl.

Tabulka č. 11. Standard péče o ženy s epilepsií ve fertilním věku dle ILAE

- Žádná doporučení stran výběru antiepileptik
- Používat nejnižší účinnou dávku, pokud to je možné, monoterapii
- Vyhnout se podávání VPA jednou denně
- Pravidelně sledovat plasmatické hladiny antiepileptik v průběhu těhotenství
- Nabídnout prenatální diagnostiku ultrazvukem a stanovením AFP krvi matky
- Zvážit amniocentézu při expozici VPA nebo CBZ
- Zabezpečit správnou suplementaci folátem prekoncepčně

ILAE: Guidelines for the care of women of childbearing age with epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 588-589.

Tabulka č. 12. Doporučená péče o ženy s epilepsií ve Spojených státech amerických.

- Žádné standardní doporučení
- Doporučené postupy
 - Výběr antiepileptika, které nejlépe zvládá daný typ záchvatů
 - Monoterapie
 - Optimalizace léčby před koncepcí
 - Diskutovat sníženou účinnost kontracepce při užívání antiepileptik
 - Suplementace folátem minimálně >0,4 mg/den prekoncepčně
 - Nabídnout prenatální diagnostiku
- Z klinické zkušenosti
 - Stanovení volných hladin antiepileptik v každém trimestru
 - Vitamin K 10 mg/den v posledním měsíci těhotenství, pokud žena užívá antiepileptika indukující jaterní enzymy

Quality Standard Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1998; 51: 944-8.

Tabulka č. 13. Doporučená péče o ženy s epilepsií ve Velké Británii

- Žádná doporučení kategorie A
- Doporučení kategorie B
 - Pokud musí být podávána antiepileptika, podávejte monoterapii
 - Změny antiepileptické medikace by měly být ukončeny před otěhotněním
 - Ženy s epilepsií, které plánují těhotenství, by měly užívat 5 mg folátu denně
 - Ženám, které užívaly antiepileptika, induktory jaterních enzymů, by měl být předepsán poslední měsíc gravidity vitamin K
- Doporučení kategorie C
 - Riziko spojené s VPA by mělo být dobře zváženo a diskutováno

Crawford P et al. *Seizure* 1999; 8: 201-17.

Tabulka č. 14. Péče o ženy s epilepsií ve fertilním věku – Návrh doporučení pro Českou republiku

- Diskutovat možnosti kontracepce a plánovaného rodičovství.
- Rozhodnutí: Diagnóza epilepsie jistá, těhotenství musí probíhat s léčbou antiepileptiky.
- Volba antiepileptika dle druhu záchvatů, syndromu, se snahou o co nejlepší kompenzaci nejnižší účinnou dávkou. Přednost by měla mít antiepileptika s příznivějším spektrem vedlejších účinků.
- Monoterapie.
- Optimalizace léčby před otěhotněním.
- Rozložení dávek antiepileptik tak, aby nedocházelo ke kolísání hladin. Vyšetření hladin celkových i volných na vytitrované udržovací dávce před otěhotněním a během těhotenství.
- Informovat o možných rizicích a komplikacích.
- Nejlépe 3 měsíce a déle před otěhotněním 5 mg kyseliny listové denně, fakultativně multivitaminy.
- Informovat o možnostech prenatální diagnostiky.
- Vzájemná informovanost neurologa a gynekologa.

Použitá literatura:

1. Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen K, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1383-1388.
2. Murialdo G, Galimberti CA, Magri F, et al. Menstrual cycle and ovary alterations in women with epilepsy on antiepileptic therapy. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 519-526.
3. Bauer J, Jarre A, Klingmuller D, Elger CE. Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. *Epilepsy Res* 2000; 41, 163-167.
4. Corman CL, Leung NM, Guberman AH. Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: a retrospective study. *Can J Neurol Sci* 1997;24: 240-244.
5. McAuley JW, Anderson GD. Treatment of epilepsy in women of reproductive age: pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 559-579.
6. Persad VL, Van den Hof MC, Dube JM, Zimmer P. Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *CMAJ* 2002; 167: 241-245.
7. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 961-968.
8. Yerby MS. Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy. *Neurology* 2000; 55 (5 Suppl 1): S21-S31.
9. Tatum WO, Liporace J, Benbadis SR, Kaplan PW. Updates on the treatment of epilepsy in women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 137-145
10. Tettenborn B, Genton P, Polson D. Epilepsy and women's issues: an update. *Epileptic Disord* 2002; 4(Suppl 2): S23-S31. 1
1. Vinten J, Adab N, Usha K, Gorry J, Gregg J, Baker G. The long-term neuropsychological effects of children exposed to anticonvulsant medication in utero: a retrospective study. 2004 (v tisku).
12. Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 15-21.

3. PERIMENOPAUZA A POSTMENOPAUZA

Pavel Čepický, Jana Zárubová

V současné době představuje období postmenopauzy třetinu až polovinu života ženy. Ženy chtějí žít i v období perimenopauzy a po menopauze aktivně, bez větších fyzických i psychických omezení. Vzhledem k tomu, že epileptické onemocnění často provází pacientky celý život, pokračují jejich epileptologická dispenzarizace i léčba. Ženy s epilepsií zajímá, zda se epilepsie v tomto životním období zhorší nebo zlepší, co mohou ony udělat pro to, aby byl průběh tohoto chronického onemocnění co nejpříznivější. Přicházejí s dotazy, zda mohou užívat hormonální substituční léčbu. Je také a ne málo pacientek, u nichž epileptické onemocnění právě v této životní etapě začne, dostanou svůj první epileptický záchvat. Zpravidla jsou ženy v tomto věku víc zranitelné a to jak psychicky a somaticky, tak také sociálně.

Je zarážející, jak málo bylo zatím publikováno informací o vlivu perimenopauzy a postmenopauzy na kompenzaci epilepsie. Zejména chyběla validní data o vzájemném vlivu hormonální substituční terapie (Hormonal Replacement Therapy-HRT) a epilepsie [1].

Velmi závažným socioekonomickým a zdravotním problémem je riziko osteopatií a osteoporózy s možností patologických fraktur, zejména krčku femuru.

V posledních letech je naštěstí této problematice věnována větší pozornost.

Použitá literatura:

1. Abbasi F, Krumholz A. Menopause and epilepsy. In Women with epilepsy. Ed. by Morrell MJ, Flynn K. Cambridge University Press. 2003: 131-141

3.1

Riziko dekompenzace epilepsie

Jana Zárubová

Menopauza je termín pro poslední menstruaci v životě ženy. Poslední menstruace je ta, po které se další krvácení neobjevilo po dobu jednoho roku – menopauzu lze tedy stanovit až zpětně. Menopauza nastává obvykle ve věku 48–55 let.

Postmenopauza začíná jeden rok po menopauze. Funkce ovarií ustala, žena nemenstruuje. Hormonálně je charakterizována jako hypergonadotropní hypoestrinní stav [3]. Postmenopauza může být fyziologická nebo arteficiálně navozená, po odstranění vaječnicků, obvykle chirurgickým.

Perimenopauza je termín pro období rok před menopauzou a rok po menopauze.

Klimakterium začíná prvními hormonálními změnami, které ukazují na pokles funkce vaječnicků a končí rok po menopauze.

První hormonální změna, kterou lze detekovat, je pokles hladiny inhibinu následovaný vzestupem hladiny FSH. Stoupne-li hladina FSH v časně folikulární fázi nad 10 IU/l, mluví se o tzv. skrytém ovariálním selhání, prognóza quod ad fertilitatem je už špatná, i když cykly mohou být ještě ovulační. Jak schopnost ovariální odpovědi na stimulaci FSH dál klesá, objevují se anovulační cykly. Protože tvorba estrogenů je zatím zachována, nastává jakýsi relativní hyperestrismus – chybí totiž „vyvážení“ účinku estrogenů progesteronem (někdy se připouští, že – vlivem vysoké hladiny FSH - může dokonce přechodně nastat i mírné skutečné zvýšení tvorby estrogenů). Postupně se objevují nepravidelnosti menstruačního cyklu, který se v typickém případě nejdřív zkracuje, pak prodlužuje. Hladina estrogenů klesá, až posléze klesne natolik, že menstruační krvácení zmizí.

Už v období perimenopauzy se mohou projevit příznaky vegetativního syndromu, návalů horka a nočních potů, který souvisí s poklesem hladiny estrogenů.

Tabulka č. 15. Problémy v postmenopauze

1. Vegetativní syndrom - návaly horka a noční poty
2. Změny urogenitálního systému - atrofická vaginitida - urgentní inkontinence moči - recidivující uroinfekce - descensus rodidel - algopareunie
3. Osteoporóza - fraktury krčku - kompresivní fraktury obratlů - padání zubů (osteoporóza čelisti)
4. Kardiovaskulární nemoci (? - souvislost s poklesem estrogenů byla nověji zpochybněna) - ateroskleróza - ischemická choroba srdeční - cévní příhody mozkové
5. Psychické a nervové příznaky - deprese - kognitivní dysfunkce - Alzheimerova nemoc - Parkinsonova nemoc - nespavost - sexuální poruchy (pokles libida, anorgasmie)
6. Některé další nemoci dávané do souvislosti s postmenopauzálním hypoestrismem - karcinom tračnicku - karcinom plic (?) - poruchy zraku (degenerace sítnice, chronická konjunktivitida) - atrofie kůže

Epilepsie v období perimenopauzy a postmenopauzy

V období klimakteria a perimenopauzy může dojít ke zhoršení, exacerbaci, ale i vzniku de novo epileptického onemocnění. Předpokládá se, že situace nastane díky prokonvulzivnímu vlivu relativně hyperestrogenního stavu. Zvláště vnímavé jsou pacientky, které měly během fertilního období záchvaty katameniálně vázané. Hardenová a spol. referuje o 64 % perimenopauzálních žen s epilepsií, u kterých došlo ke zvýšení frekvence záchvatů, zatímco u 23 % nedošlo k žádné změně frekvence záchvatů a u 13 % došlo k poklesu frekvence záchvatů [1]. Hormonální nerovnováhu lze upravit jednofázovou kombinovanou hormonální kontracepcí s velmi nízkou (15–20 mg) dávkou estrogenů. Kontinuální kombinovaná HRT je v tomto období málo vhodná, nízká dávka steroidů nestačí k útlumu zbývajících ovariálních aktivit a výsledkem je nepříjemné nepravidelné krvácení.

V období postmenopauzy, kdy dochází k poklesu i estrogenů, je naopak možné zlepšení epileptického onemocnění, zejména pokud bylo ve fertilmím věku s katameniální vazbou. I v tomto věkovém období ale může epileptické onemocnění začít. Dle Abbasi se spolupracovníky je tomu tak u 1/5 pacientek s epilepsií v postmenopauze [2,3]. Data, která jsou zatím k dispozici, nedovolují jednoznačné závěry. Hardenová se spolupracovníky publikovali data získaná dotazníkem. 28 % žen s epilepsií v postmenopauze nezaznamenalo žádné změny ve frekvenci záchvatů, u 41 % se frekvence záchvatů snížila a u 31 % zvýšila. U 68 % pacientek, které měly výskyt záchvatů katameniálně vázaný, došlo k poklesu frekvence záchvatů, na rozdíl od 24 % pacientek bez katameniální vazby [1]. V této studii bylo u žen s epilepsií v postmenopauze pozorováno zhoršení epilepsie při léčbě HRT u 63 % žen na rozdíl od 12 % bez HRT. V jiné studii popsali Abbasi se spolupracovníky zhoršení při léčbě HRT pouze u 13 % pacientek, zatímco u 71 % nepozorovali žádné změny a u 16 % popsali zlepšení [2]. Kombinovaná HRT je méně riziková stran provokace epileptických záchvatů než čistě estrogenní.

Vzájemný vliv antiepileptik a postmenopauzy

Antiepileptika mohou postmenopauzu komplikovat. Starší pacienti jsou obecně vnímavější na vedlejší účinky antiepileptik, zejména sedativní a kognitivní. V tomto životním období je také mnohem vyšší pravděpodobnost dalších komorbidit a komedikace. Zvyšuje se riziko vzájemných interakcí. Suplementace kalcium, která je často předepisována jako prevence osteoporózy, může snižovat absorpci některých antiepileptik. Při dekompenzaci epilepsie bychom měli kontrolovat plasmatické hladiny, pokud to je možné, celkové i volné. U pacientek v postmenopauze se mohou objevit metabolické změny, které ovlivní metabolismus antiepileptik: zhoršení jaterních, ledvinových funkcí, zhoršení gastrointestinálního vstřebávání, změna poměru hmoty svalstva a tuku. Všechny tyto změny mohou ovlivnit hladiny antiepileptik a způsobit projevy lékové toxicity nebo zhoršení kontroly záchvatů [3].

Použitá literatura:

1. Harden CL, Pulver MC, Jacobs AR. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38(suppl. 8): 133–134.
2. Abbasi F, Krumholz A, Kittner SJ, Langenberg P. Effects of menopause on seizures in women with epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 205–210.
3. Abbasi F, Krumholz A. Menopause and epilepsy. In *Women with epilepsy*. Ed. by Morrell MJ, Flynn K. Cambridge University Press. 2003: 131–141.



3.2

Hormonální substituční léčba

Pavel Čepický, Jana Zárubová

Období přechodu mezi fertillním věkem a postmenopauzou může být často doprovázeno nepříjemnými příznaky. Perimenopauza a postmenopauza byly definovány v kapitole 3.1. Terapeutické možnosti problémů v perimenopauze a postmenopauze zahrnují léčbu hormonální (HRT) a nehormonální, změny výživy a životosprávy.

Je třeba si uvědomit, že podstatou HRT je estrogenní substituce. Podávají-li se však estrogény ženě s dělohou, způsobují proliferaci endometria, s nepravidelným, případně i silným krvácením; spolu s tím výrazně stoupá riziko karcinomu endometria. Proto se současně s estrogény podávají progestiny, které tento vliv estrogenů blokují. Pokud žena nemá dělohu, je současné užívání progestinů zbytečné (a dokonce se zdá, že zvyšuje některá rizika hormonální substituce).

Máme tedy tyto možnosti:

1. **Estrogenní substituce (ERT)** – k dispozici jsou přípravky v podobě perorální, transdermální, intranazální a subkutánní implantáty. Estrogenní substituce se podává jednak ženám bez dělohy, jednak ženám s dělohou se zavedeným nitroděložním tělískem obsahujícím levonorgestrel (Mirena). Zvláštní formou estrogenní substituce je vaginální lokální aplikace estrogenů, která má účinek pouze na močopohlavní ústrojí.
2. **Kombinovaná estrogenestagenní substituce (HRT)** – k dispozici jsou přípravky perorální a transdermální. Používá se buď cyklický způsob užívání, kdy nastává pravidelné pseudomenstruační krvácení ze spádu, nebo kontinuální způsob užívání, kdy krvácení ze spádu nenastává, ale obvykle se objevuje nepravidelné krvácení z průniku.
3. **Zvláštní možností** hormonální terapie postmenopauzy je tibolon, syntetický steroid s účinkem estrogenním, gestagenním a androgením. Jeho přesné indikace je ještě nutno stanovit. Vcelku vzácně se používají i kombinace estoandrogenní.

Indikace HRT, event. ERT jsou v současné době velmi rozkolísané. Původně se hormonální substituce začala užívat koncem 60. let, „aby se ženy cítily lépe“. Dnes je znatelný trend k tomuto pojetí se vrátit.

Jaké jsou klady HRT, event. ERT (podle Kulatého stolu o HRT, Praha, 7.5.2004, [3]):

- Z hlediska osteoporózy je HRT vhodná pro všechny ženy s rizikovými faktory, což je většina žen.
- HRT má vliv na prevenci psychiatrických chorob a může mít pozitivní vliv na depresi, nespavost a sexualitu.
- U stresové inkontinence nemá HRT význam, u recidiv infektu a při urgentní inkontinenci u žen, které jsou často postmenopauzální, je indikována systémová + lokální HRT. U žen, které jsou déle po menopauze, pouze lokální aplikace estradiolu.
- HRT snižuje riziko karcinomu tračníku, jehož výskyt v české populaci stoupá.
- HRT je jediná kauzální léčba vegetativního syndromu. U žen, které dosud menstrují, dáme spíše přednost kombinovaným kontraceptivům.
- HRT není primární ani sekundární prevencí kardiovaskulárních chorob pro žádnou věkovou kategorii (na rozdíl od dřívějších názorů).

Užívání HRT, resp. ERT, je provázeno určitými riziky a má některé kontraindikace. Závěry Kulatého stolu jsou z tohoto hlediska následující [3]:

- ERT nezvyšuje riziko karcinomu prsu. Estrogestagenní HRT má v prvních letech užívání minimální vliv na riziko tohoto nádoru, po pátém roce riziko stoupá, po 10. roce užívání stoupá riziko výrazněji a další užívání HRT je zapotřebí pečlivě zvážit. Vliv jiných rizikových faktorů (věk, obezita, časná menarche, pozdní první gravidita, alkohol) je významnější než vliv HRT. Doporučuje se je provádět u uživatelék HRT mamografii každý rok.
- HRT nezvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod. Prodělaný infarkt myokardu je kontraindikací po dobu jednoho roku po události. Prodělaná cévní příhoda mozková je trvalou kontraindikací.
- Akutní hluboká žilní trombóza je kontraindikací HRT. Při hluboké žilní trombóze v anamnéze volíme nízkodávkovanou HRT a parenterální způsob aplikace. Vznikla-li v minulosti trombóza v těhotenství nebo během užívání hormonální kontracepce, je vhodné vyšetřit trombofilní stavy.
- Kontraindikací HRT jsou akutní nemoci jater a chronické nemoci jater s poruchou funkce jater. U žen s epilepsií může být rozhodnutí zda v období perimenopauzy podávat HRT ještě složitější. V současné

době neexistuje důkaz, že by podávání HRT bylo pro ženy s epilepsií kontraindikováno [1]. Perimenopauzální potíže nejenže znepříjemňují život, ale mohou být i důvodem k dekompenzaci epileptického onemocnění, zejména u pacientek, které měly záchvaty katameniálně vázané ve fertlním věku. Pokud se u ženy s epilepsií rozhodneme pro HRT, preferujeme HRT kombinovanou, a to i u žen po hysterektomii, protože izolovaný estrogenní vliv může být prokonvulzivní. Důležitá je spolupráce gynekologa a neurologa-epileptologa a individuální přístup se zvážením všech pro a proti. I když je řada žen s epilepsií, které tolerují HRT bez ovlivnění nebo naopak se zlepšením epileptického onemocnění po přidání HRT, existují jednotlivé pacientky, u kterých může HRT epileptické onemocnění zhoršit.

V období postmenopauzy se dle některých studií epileptické onemocnění u žen, zvláště u těch, které měly záchvaty vázané katameniálně, spontánně zlepšuje. To se vysvětluje útlumem estrogenní produkce. HRT může být u žen s epilepsií v tomto období rizikovým faktorem pro dekompenzaci nebo relaps epileptického onemocnění.

Přesto, že interakce mezi antiepileptiky a hormonální kontracepcí byly pečlivě studovány, interakce s HRT nebyly zatím hodnoceny žádnými studiemi. Dá se předpokládat, že bude existovat podobné ovlivnění jako u hormonální kontracepce. Pacientky, které užívají induktory jaterních enzymů, budou HRT metabolizovat rychleji. Důsledky takové interakce však nejsou klinicky významné. Dávka HRT se volí jako minimální, která je účinná proti příznakům vegetativního syndromu. Zde jsou interindividuální rozdíly dosti značné a přípravky HRT jsou na trhu v různém dávkování – pokud by tedy dávka nebyla dostatečná, lze ji snadno mírně zvýšit.

Použitá literatura:

1. Abbasi F, Krumholz A. Hormone replacement therapy in menopause. In: Women with Epilepsy edited by Morrell MJ, Flynn K. Cambridge University Press; 2003: 139–141.
2. Thacker HL. Current issues in menopausal hormone replacement therapy. Cleve Clin J Med 1996; 63: 344–353.
3. Kulatý stůl o HRT. Moderní gynekologie a porodnictví 2004; 13 (Suppl A): v tisku.

3.3

Riziko osteopatií

Marie Kolínová

Ženy v období postmenopauzy jsou ve větším riziku snížení množství kostní hmoty (osteopenie, osteoporózy, osteomalacie) s možnou vyšší náchylností k frakturám než muži stejného věku, a to zhruba trojnásobným. Příčin, proč jsou poruchy kostního metabolismu častější u žen v postmenopauze a proč u některých vzniknou zatímco u jiných ne, je víc:

1. Habitus - ženy mají subtilnější kostru s nižšími hodnotami „body mass“.
2. Dosažená kostní hmota v mládí (vrchol mezi 20. až 30. rokem věku).
3. Zrychlený úbytek kostní hmoty vlivem poklesu hormonů, zejména estrogenů.
4. Genetické faktory (pozitivní rodinná anamnéza).
5. Pohybová aktivita během celého života.
6. Výše růstových faktorů, IGF-1, TGF- β .
7. Přidružené choroby a užívání léků s možným navozením sekundární osteopenie nebo osteoporózy.
8. Délka života.
9. Životní styl (kouření, alkohol, dietní návyky).

V prvních pěti letech po menopauze dochází u žen ke ztrátě 1 až 5 % kostní hmoty ročně. Pro diagnózu osteoporózy je rozhodující denzita kostního minerálu (BMD) stanovená dvoufotonovou rentgenovou absorpciometrií (DXA). O lomivosti kosti vedle obsahu kostního minerálu rozhoduje také neminerální komponenta kostní matrix s kostní mikroarchitekturou [12].

Naměřená BMD u dané ženy se porovnává s dvěma normami:

- a) BMD u osob téhož pohlaví a věku (Z skóre) a
- b) BMD u mladých zdravých dospělých téhož pohlaví (T skóre).

Rozdíl mezi skóre pacientky a normou se vyjadřuje jako standardní odchylka (SD). Světová zdravotnická organizace vypracovala diagnostické směrnice pro interpretaci hodnot T skóre, vycházející z BMD žen bílého etnika:

- Normální kostní minerální denzita = -1SD - +1SD
- Osteopenie = -2,5 - -1 SD
- Osteoporóza = < -2,5 SD

Existuje výrazná korelace mezi sníženým množstvím kostní hmoty a frakturami.

Rizika pro „obecnou populaci“ (ženy po menopauze a muži starší 50 let) jsou přehledně uvedena v Doporučení České společnosti pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS). Faktory uvedené v tabulce č. 16 je doporučeno posuzovat u všech žen po menopauze a u mužů starších 50 let. Při zjištění alespoň jednoho závažného faktoru, případně dvou méně závažných faktorů, je vhodné zajistit vyšetření, cílená na ověření osteoporózy.

Tabulka č. 16. Rizikové faktory osteoporózy, které jsou indikací pro vyšetření osteoporózy

- **Prokázaná zlomenina obratle**, snížení tělesné výšky od 25 let o více než 3 cm.
- **Zlomenina po 40. roce věku.**
- **Podezření na osteoporózu vyslovené na základě RTG vyšetření.**
- **Časté pády**
- **Rodinná anamnéza** osteoporotické zlomeniny (zejména **zlomeniny kyčle u osob v přímém příbuzenském vztahu v 1. i 2. generaci**).
- Po více než 5 letech od menopauzy, pokud není užívána HRT.
- Po menopauze, pokud ženy končí HRT, mají další rizikové faktory a dosud nebyly osteodenzitometricky vyšetřeny.
- Fyzická inaktivita
- Body mass index < 19 kg/m², resp. hmotnost pod 57 kg u žen.
- Hmotnost těla proti stavu ve 25 letech nižší o více než 10 %.
- Věk nad 65 let.

Endokrinní a metabolická onemocnění

- **Léčba kortikosteroidy v denní dávce ekvivalentní více než 2,5 mg prednisonu po dobu delší než 3 měsíce. BMD se má vyšetřit vždy už před zahájením léčby kortikosteroidy.**
- **Primární hyperparatyreóza.**
- **Hypogonadismus**, sekundární amenorea trvající déle než rok.
- Anorexia nervosa.
- Prodělaná hyperfunkce štítné žlázy.

Poruchy výživy

- **Malabsorpční syndromy**, malnutrice, chronická onemocnění jater, stavy po operaci žaludku, nízký příjem vápníku potravou, špatné zásobení vitamínem D
- Alkoholismus.

Jiné příčiny sekundární osteoporózy

- Osteogenesis imperfecta.
- Mnohočetný myelom.
- Mastocytóza.
- Stav po transplantaci orgánů.
- Dlouhotrvající imobilizace.
- Revmatoidní artritida
- **Chronická antikonvulzivní léčba.**
- Dlouhodobá léčba heparinem, cytostatiky, antacidy, hormony štítné žlázy, analogy GnRH.

U žen s epilepsií se riziko poruch kostního metabolismu ještě zvyšuje. Dlouhodobá antiepileptická léčba (antiepileptiky I. a II. generace) působí na kostní metabolismus negativně a může vést k úbytku kostní hmoty. Sklon k pádům, ale i generalizované tonicko-klonické křeče při epileptických záchvatech představují na kostní hmotě zcela nezávislý rizikový faktor pro zlomeniny. Rozvoj osteoporózy s rizikem zlomenin je pak ještě častější u pacientek hospitalizovaných či jinak handicapovaných (nedostatek oslnění, tělesné aktivity, malnutrice) [13,14]. Antiepileptika zasahují do kostního metabolismu komplexně, na několika úrovních.

Ta, která jsou induktory jaterních izoenzymů P 450 (viz kapitolu 1.3, tabulku č. 1), ovlivňují kost zejména nepřímo, prostřednictvím změn metabolismu D vitamínu, s následným ovlivněním kalciové homeostázy. Tato antiepileptika (PB, PHT, PRM, CBZ) indukují cestou cytochromu P450 zrychlené metabolismování 25(OH)D₃ (hydroxycholecalciferolu). Způsobují zvýšenou clearance tohoto metabolitu D vitamínu a následně jeho nedostatek. Dochází ke snížení sérové hladiny 25(OH)D₃. Je snížená nabídka pro jeho konverzi hydroxylací v ledvinách na prekurzor 1,25(OH)₂D₃, který je jedním ze zdrojů aktivního vitamínu D, cholecalciferolu. Druhým zdrojem aktivního vitamínu D je konverze provitamínu D₃ (7-dehydrocholesterolu) v kůži ultrafialovým světlem při expozici slunečnímu záření. Hypokalcemie a zrychlený kostní metabolismus vedou k sekundární hyperparatyreóze, a zvýšení renální hydroxylace 25-(OH)D₃ na 1,25 (OH)₂D₃. Hladiny 1,25(OH)₂D₃ tak mohou být paradoxně při laboratorním stanovení ve fyziologickém rozmezí.

Metabolismus D vitamínu však není jedinou odchylkou v kostním metabolismu, kterou antiepileptika způsobují. Některé studie neprokázaly přímou korelaci mezi sérovou hladinou 25(OH)D₃ a úbytkem kostní hmoty. Existují další mechanismy, které ovlivňují kostní metabolismus:

- 1) Některé in vitro studie prokázaly přímý vztah mezi antiepileptiky a osteoblasty. PHT například pravděpodobně ovlivňuje tvorbu a sekreci kolagenu typu I a osteokalcinu z osteoblastu.
- 2) PHT zároveň ovlivňuje přímo transportní mechanismy při absorpci kalcia v tenkém střevě.
- 3) Jiné studie prokázaly vztah mezi sníženou kostní hmotou a užíváním i jiných antiepileptik než induktorů jaterních enzymů. Bylo například zjištěno, že dlouhodobá expozice VPA (>5 let], který je inhibítoem cytochromu P450, může být spojena se snížením kostní minerální denzity. Tento vedlejší účinek VPA byl pozorován i u mladých pacientů (mladších 40 let). Znamená to, že tyto pacientky nemohou

dosáhnout správné minerální kostní denzity a jsou ve vyšším věku v riziku osteoporózy.

U antiepileptik III. generace zatím nemáme dostatek dat. Byla publikována jedna studie, která sledovala vliv LTG, TPM, VGB a GBP na kostní metabolismus a BMD a nepotvrdila žádné abnormality [15]. Myslet na možnost poruchy kostního metabolismu u žen s epilepsií v postmenopauze je důležité. Včasné vyšetření, potvrzení diagnózy a léčba mohou zabránit frakturám krčku femuru, obratlových těl, předloktí, které jsou významným zdravotně sociálním problémem a u některých pacientek mohou být i fatální.

Jaká máme k dispozici laboratorní a pomocná vyšetření? Spektrum postižení kostního metabolismu u pacientů léčených dlouhodobě antiepileptiky je široké – od asymptomatického zvýšení kostního obratu, zachytitelného pouze laboratorně, přes snížení kostní hmoty (od osteopenie k osteoporóze na DXA) se zvýšeným rizikem fraktur, až ke klinicky manifestní osteomalacii. Tíže postižení závisí na řadě faktorů, jako je délka podávání antiepileptik nebo kombinovaná léčba, neboť negativní efekt antiepileptik na kost se sčítá. Roli hraje i pohlaví. U žen na antiepileptické léčbě dochází k většímu úbytku kostní hmoty než u mužů. V laboratorním nálezu se nejčastěji setkáváme s hypokalcemií (může být ale i normokalcemie kompenzovaná sekundární hyperparatyreózou), hypofosfatemii a zvýšenou alkalickou fosfatázou (ALP). Kalciurie za 24 h u nedostatku D vitamínu by měla být snižena, při akcelerovaném kostním obratu může být naopak zvýšená. Stupeň kostního metabolického obratu ukáží markery kostní resorpce (příčné spojky kolagenu typu I – močový deoxypyridinolin a pyridinolin, C- a N-telopeptidy) a kostní novotvorby (kostní izoenzym ALP, osteokalcin, N a C terminální propeptidy kolagenu typu I- PINP a PICP). Lze stanovit i 25(OH)D₃ v séru.

Množství kostního minerálu (BMD, g/cm²) a diagnózu osteopenie a osteoporózy stanoví DXA (dvoufotonová rentgenová absorpciometrie) měřená v oblasti proximálního femuru a v bederní páteři (L1–L4). V otázce, zda dochází k úbytku trabekulární nebo kortikální kosti, není jednoznačný konsenzus. Sekundární hyperparatyroidismus vede k úbytku kortikální kosti, proto by bylo vhodné doplnit DXA osového skeletu i o denzitometrii distálního radia. U osteomalacie je porušená mineralizace kostní matrix. Denzitometricky nacházíme generalizovaný úbytek kostní hmoty, stejně jako u osteoporózy. Její odlišení od osteoporózy je tedy často obtížné. Je proto třeba na osteomalacii u pacientů při dlouhodobé léčbě antiepileptiky aktivně pomýšlet a nečekat na bolesti v zádech, difúzní skeletální bolesti a svalovou slabost, patřící do klinického obrazu rozvinuté osteomalacie. K diagnóze může dopomoci rentgenové vyšetře-

ní skeletu, kde vedle zvýšené kostní transparence nacházíme Looserovy zóny přestavby, zejména na žebrech, pánvi a lopatkách, a deformity dlouhých kostí. RTG změny se mohou kombinovat s projevy sekundární hyperparatyreózy (subperiostální usurace). Ojediněle diagnózu stanoví až kostní biopsie s histomorfometrií a nálezem nemineralizovaného osteoidu.

Profylaktická a terapeutická doporučení u pacientů na dlouhodobé antiepileptické terapii ve vztahu k riziku antiepileptikyindukované osteopatie: K preventivním režimovým opatřením u všech pacientů užívajících antiepileptika (tak jako je tomu obecně u prevence úbytku kostní hmoty) patří přiměřená tělesná aktivita se zatěžováním skeletu a vyvážená strava s dostatečným příjmem vápníku. Denní příjem vápníku by měl činit alespoň 1000 až 1500 mg. Předpokládáme-li, že antiepileptická léčba induktory jaterních enzymů bude trvat déle než 6 měsíců, potom přidáváme 400 IU vitamínu D denně u osob mladších 50 let a 800 IU u osob starších 50 let. Současně je nutné cíleně vyhledávat osoby se zvýšeným rizikem antiepileptiky-indukované osteopatie. Jednoznačná kritéria neexistují, ale z dosavadních publikovaných dat lze odvodit, že ohrožení jsou zejména jedinci dlouhodobě léčení, na kombinované antiepileptické terapii, hospitalizovaní, s další přidruženou chorobou nebo rizikovou medikací, jako jsou např. kortikosteroidy. Z hlediska kostního metabolismu je významným a nezávislým rizikovým faktorem věk. U osob ve zvýšeném riziku antiepileptiky-indukované osteopatie je na místě vyšetření kalcium-fosfátového metabolismu (sérové kalcium, ALP, PTH, 25OHD_3) a provedení DXA ke stanovení vstupní hodnoty BMD. Při zachycených odchylkách je nutno doplnit vyšetření ukazatelů kostního obratu. Vhodná léčba by měla být konzultována s endokrinologem-osteologem.

Léčit bychom měli postmenopauzální ženy s porózou dle DEXY nebo s osteopenií s prokázanou osteopenickou frakturou. Základním léčebným opatřením u osteoporózy je adekvátní suplementace vápníku a D vitamínu. Dávky D vitamínu se u prokázané antiepileptiky-indukované osteoporózy doporučují o něco vyšší než při prevenci, 2000 až 4000 IU denně za kontrol sérového kalcia a 24hodinové kalcieurie. Podávání estrogenů u osteoporózy v menopauze zvažuje především gynekolog, může být řešením i klimakterických potíží, viz kapitolu 3.2. Vedle dnes velmi diskutované hormonální substituce patří mezi základní léky u rozvinuté osteoporózy především bisfosfonáty, selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM), u vybraných pacientek $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a nejnověji i parathormon, který u nás zatím není registrován. Výběr vhodné léčby u konkrétní pacientky závisí na řadě faktorů (lokalizace osteoporózy,

věk a pravděpodobná délka léčby, stupeň kostní remodelace, přítomnost osteoporotických fraktur, algický syndrom, přidružené choroby, riziková medikace apod.). Vzhledem k základnímu patogenetickému mechanismu, jímž antiepileptika působí na kost (akcelerovaná kostní remodelace), se jako nejvhodnější jeví léčba antiresorpčně působícími bisfosfonáty. Jejich širší využití ale limituje řada nejasností. Především nejsou data o bezpečné délce jejich podávání. To omezuje jejich využití především na vyšší věkové skupiny (dle některých autorů nad 40 let). U osteomalacie z nedostatku D vitamínu se terapeuticky doporučují vyšší dávky D vitamínu – 4000 až 15000 IU vitamínu D denně po dobu 3 týdnů s následným přechodem na měsíční intervaly. Alternativou je jeho parenterální podávání. Denní příjem vápníku by se měl pohybovat mezi 500 mg až 1500 mg. Během léčby je nutno kontrolovat ukazatele kalcium-fosfátové homeostázy včetně kalciurie za 24 hodin.

Použitá literatura:

1. Broulík P. Poruchy kalciofosfátového metabolismu. Praha: Grada, 2003.
2. Kocian J. Osteoporóza a osteomalacie. Praha: Triton, 1995.
3. Nutritional and drug-induced rickets and osteomalacia. American Society for Bone and Mineral Research, 2003
4. Cooper C, Emkey RD, McDonald RH, et al. Efficacy and safety of oral weekly ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4609–4615.
5. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El-Hajj Fuleihan G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology*. 2002; 58:1348–1353.
6. Grados F, Brazier M, Kamel S, et al. Prediction of bone mass density variation by bone remodeling markers in postmenopausal women with vitamin D insufficiency treated with calcium and vitamin D supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5175–5179.
7. Harden CL. Menopause and bone density issues for women with epilepsy. *Neurology* 2003; 61(Suppl 2): S16–S22.
8. Keck E. [Therapy of postmenopausal osteoporosis]. *Orthopade* 2003; 32:1104–1109.
9. Ray JG, Papaioannou A, Ioannidis G, Adachi JD. Anticonvulsant drug use and low bone mass in adults with neurodevelopmental disorders. *QJM* 2002; 95: 219–223.
10. Valimaki MJ, Laitinen KA, Tahtela RK, Hirvonen EJ, Risteli JP. The effects of transdermal estrogen therapy on bone mass and turnover in early postmenopausal smokers: a prospective, controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1213–1220.
11. Yanase T, Suzuki S, Goto K, et al. Aromatase in bone: roles of vitamin D₃ and androgens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86: 393–397.
12. Lambing CL. Prevence, detekce a léčba osteoporózy. *Medicína po promoci*

- 2000; 1: 59-70.
13. Desai KB, Ribbans WJ, Taylor GJ. Incidence of five common fractures in an institutionalized epileptic population. *Injury* 1996; 27: 97-100.
 14. Vestergaard P, Tigarán S, Rejnmark L, Tigarán C, Dam M, Mosekilde L. Fracture risk is increased in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1999; 99: 269-275.
 15. Stephen LJ, McLellan AR, Harrison JH, et al. Bone density and antiepileptic drugs: a case controlled study. *Seizure* 1999; 8: 339-342.
 17. Bayer M, Blahoš J, Broulík P, et al. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy. *Osteol Bull* 2003; 8: 8-13. (dostupné na www.smos.cz)
 18. Ali II, Schuh L, Barkley GL, Gates JR, et al. Antiepileptic drugs and reduced bone mineral density. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 296-300.
 19. Drezner MK. Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease. *Epilepsy Behav* 2004; 5(Suppl 2): S41-S47.
 20. Pack AM. The association between antiepileptic drugs and bone disease. *Epilepsy Curr* 2003; 3: 91-95.

4. EURAP

Evropský registr těhotenství s antiepileptiky

Jana Zárubová

Vzhledem k tomu, že tato publikace je věnována specifickým problémům žen s epilepsií, musím zmínit jednu velmi důležitou a záslužnou iniciativu, mezinárodní databázi těhotenství s antiepileptiky – EURAP. Zároveň doufám, že se tato kapitola stane podnětem pro další neurology, gynekology a lékaře jiných oborů nebo pacientky ke spolupráci.

Co je EURAP?

EURAP (A European Register of Antiepileptic Drugs and Pregnancy), původně evropská, nyní mezinárodní databáze shromažďující údaje o těhotenstvích, při kterých žena užívala od začátku těhotenství anti-epileptika. Má jednotný protokol pro prospektivní sledování, ale zpracovává odděleně i data retrospektivní. EURAP je zároveň konsorcium nezávislých vědeckých skupin, lékařů, které je založeno na neziskové bázi. Centrální registr je v Miláně, v týmu pracují neurologové, dětské neurologové, farmakologové, genetici a další. Organizačně je řízen Centrální komisí projektu, ve které jsou zastoupeny různé země. Je podporován Evropskou epileptologickou akademií (EUREPA) a Mezinárodní ligou proti epilepsii (ILAE), její Komisí pro léčebné strategie.

V poslední souhrnné zprávě z května 2004 bylo uvedeno, že na EURAP participuje 300 lékařů z 37 zemí. Česká republika se připojila v roce 2000. V Čechách je zařazeno 181 těhotenství.

Bylo statisticky stanoveno, že je třeba získat data o průběhu 5000 gravidit, aby bylo možné určit rozdíly v bezpečnosti a teratogenitě jednotlivých monoterapií antiepileptiky dostupnými v současné době.

Proč těhotenský registr?

Jak bylo podrobněji uvedeno v kapitole 2.4.1, je užívání antiepileptik v těhotenství spojeno s vyšším rizikem vzniku vrozených vývojových vad plodu. Přestože existuje možnost výběru z mnoha antiepileptik, je v současnosti nejasné, které z těchto léků jsou v těhotenství bezpečnější. Srovnání teratogenity různých antiepileptik vyžaduje informaci od velkého počtu gravidních žen, kterou je možné získat pouze mezinárodní spoluprací. Sledování, ze kterých budou dělány závěry, musejí být z důvodu minimalizace výběrové chyby prospektivní, shromažďující data před tím, než je možné znát průběh a výsledek těhotenství. Tak jsou získávána data i o počtu spontánních nebo umělých přerušeni těhotenství, která retrospektivní studie nezahrnují.

Řadu důležitých dat je však možné získat i retrospektivně, a proto jsou odděleně zpracovávány i údaje o proběhlých těhotenstvích.

Jak sběr dat do EURAP probíhá?

Po vysvětlení, co to je EURAP, a podpisu informovaného souhlasu s poskytnutím dat v anonymní podobě o průběhu těhotenství a zdravotním stavu dítěte v době 1 roku věku pacientkou, vyplňuje lékař 5 hlášení. První co nejdříve po potvrzení těhotenství, nejpozději však do 16. týdne těhotenství, druhé po I. trimestru, třetí po II. trimestru, čtvrté po porodu a páté rok po porodu. Z údajů je sledováno:

1. Jaká antiepileptika, v jaké dávce a v jakém dávkovacím schématu byla podávána.
2. Jiné rizikové faktory - kouření, konzumace alkoholu, RTG záření, jiné léky, jiná onemocnění, sociální situace, vzdělání, zdravotní stav otce dítěte, výskyt epilepsie nebo vrozených vývojových vad u přímých příbuzných.
3. O kolikáté těhotenství se jedná, zda byly při předchozích těhotenstvích komplikace a řada dalších údajů.

Zařazení do databáze žádným způsobem neovlivňuje péči o ženu s epilepsií v tom smyslu, že by se musela měnit léčba či jiné medicínské zásahy, je čistě sledovací. Vzhledem k tomu, že je zapojeno velké množství participujících lékařů z různých zemí, byla vytvořena organizace sběru dat a síť národních koordinátorů, lokálních center. Spolupracující lékaři registrují případy a samostatně nebo přes lokální centra je předávají národním koordinátorům. Data mohou být předávána v písemné podobě nebo elektronicky pomocí speciálního softwaru. Vše je ošetřeno proti případnému zneužití. Národní koordinátoři posílají údaje po

kontrole do centrálního registru EURAP v Miláně. Po vyhodnocení správnosti jsou vrácena zpět do národních databází.

Hlavní cíl

Porovnání bezpečnosti jednotlivých antiepileptik ve vztahu k lidskému plodu s ohledem na výskyt velkých vrozených vývojových vad a opoždění prenatálního růstu.

EURAP kontakty v České republice

Koordinátorka pro Čechy: as. MUDr. Jana Zárubová

Centrum pro epileptologii a epileptochirurgii

Neurologická klinika IPVZ Fakultní Thomayerova nemocnice

Videňská 800, 140 59 Praha 4 - Krč

tel.: 261 082 375, fax: 261 083 338

e-mail: zarubova@ftn.cz

Koordinátor pro Moravu: prim. MUDr. Robert Kuba, Ph.D.

Centrum pro epilepsii

I. Neurologická klinika Fakultní nemocnice U svaté Anny

Pekařská 53, 656 91 Brno

tel.: 543 182 658, 543 182 674

e-mail: robert.kuba@fnusa.cz

5. DOSLOV



Jana Zárubová

V české odborné literatuře zatím neexistuje publikace, která by se tak multidisciplinárně zabývala problémy žen s epilepsií. Protože EpiStop je od svého založení a během svého téměř desetiletého působení nejširší platformou pro aktivity, které mají zlepšit život lidí s epilepsií, zapadla idea multidisciplinární publikace *Žena a epilepsie* do jeho dlouhodobého směřování. Jsem velice ráda, že vznikla a cením si práce všech, kteří se na jejím vzniku podíleli. Jejím hlavním posláním je zprostředkovat nejnovější informace všem, kteří se na péči o pacientky s epilepsií podílejí, ale i pacientkám samotným. Víím, jak důležité může být pro dívku nebo ženu v určitém období jejího života, když je komplikován chronickým epileptickým onemocněním, aby jí lékař kromě optimální léčby uměl poradit i s kontracepcí, plánováním těhotenství a řadou dalších situací, které život žen provázejí. Je také velmi důležité, alespoň dle mé zkušenosti, aby informace byly pokud možno stejné od všech lékařů. Když pacientka dostává jiné informace od neurologa, jiné od gynekologa a jiné od praktického lékaře, může to způsobit nejistotu a pocit, že vlastně lékaři nevědí, jak její problém nebo danou životní situaci řešit. Existuje samozřejmě ještě řada otázek, na které současná medicína nezná jednoznačnou odpověď. Přesto řadě komplikací a nepříznivých vedlejších účinků jak antiepileptické léčby, tak průběhu epileptického onemocnění můžeme při znalosti aktuálních poznatků předejít, zabránit, nebo je alespoň zmírnit.

Já jsem se začala této problematice věnovat po přednášce Dr. Pavla Kleina, který v roce 1997 navštívil Prahu a 1. EFNS kongres. Byl ochoten přednášet na toto téma pro tři nadšence. Od něj jsem poprvé slyšela racionální a logické vysvětlení pro řadu jevů, které jsem v klinické praxi opakovaně pozorovala.

Spolupráce s kolegy neurology, gynekology, endokrinology, psychiatrem, psychologem, sexuologem a genetikem pro mě byla zdrojem poznání, jak je důležité, abychom spolu komunikovali, a kolik se toho

můžeme navzájem naučit. Zvláště bych chtěla poděkovat Dr. Tomsonovi a Dr. Battino za úvod k publikaci. Velice si vážím jejich přátelství a důvěry, kterou mi projeví tím, že byť neumějí česky, připojili svá jména a doporučení. Oba patří mezi odborníky, kteří se věnují epileptologii, ženám s epilepsií a EURAPu na mezinárodní úrovni. Začala jsem s nimi spolupracovat v roce 2000. Oba mě opakovaně fascinují tím, s jakým nadšením, kolegiální a přátelskou atmosférou celý projekt uskutečňují.

EpiStop je během celé své existence podporován Mediforem, vzdělávacím střediskem firmy GSK. Od myšlenky, že by podobná publikace mohla vzniknout, až po její dokončení se autorům i recenzentům dostávalo organizačně technické podpory. Náklady na vydání publikace a její pozdější distribuci vzala firma GSK také na svá bedra. Chtěla bych všem, kteří publikaci podpořili, poděkovat za profesionální a objektivní přístup. Poděkování a obdiv patří také Kateřině Koubkové, bez ní, její podpory, cenných rad, trpělivosti a řady hodin práce navíc by publikace nespátřila světlo světa.

Jana Zárubová *promovala na 1. LF UK v Praze v roce 1985. Postgraduální studium završila II. atestací z neurologie v roce 1991. Od roku 2000 pracuje jako odborná asistentka IPVZ na Neurologické klinice Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze 4-Krči. Od roku 1988 se věnuje elektroencefalografii a od roku 1991 epileptologii. Je aktivní ve výboru České ligy proti epilepsii. Od roku 1997 pracuje v EpiStopu. Přednáší, vede postgraduální odborné kurzy a stáže. Je garantem péče o dospělé pacienty s epilepsií v Centru pro epileptologii a epileptochirurgii ve FTN. Od roku 1999 je národní koordinátorkou EURAP a od roku 2003 školitelem Evropské epileptologické akademie (EUREPA).*

ZKRATKY

BCEOP = benign childhood epilepsy with occipital paroxysms
BECT = benign epilepsy with centrotemporal spikes (Rolandic seizures)
BMD = bone mineral density
CAE = childhood absence epilepsy
COC = combined oral contraception
DHEA = dihydroepiandrosterone
DHEAS = dihydroepiandrosterone-sulfate
DNA = deoxyribonucleic acid, deoxyribonucleic acid
DXA = dual energy X-ray absorptiometry
EPH-gestóza = edémy, proteinurie, hypertenze-gestóza
EST = estrogen
FSH = folikuly stimulující hormon
FT4 = free thyroxine, free thyroxine
GABA = gamma-aminobutyric acid, gamma-aminobutyric acid
GMA = grand mal on awakening
GnRH = gonadotropin releasing hormone
GTCS = generalized tonic clonic seizure
HELLP syndrom = Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets syndrome
HRT = hormonal replacement therapy
ILAE = International League Against Epilepsy
JAE = juvenile absence epilepsy
JME = juvenile myoclonic epilepsy
LH = luteotropní hormon
MC = menstruační cyklus
MR = magnetická rezonance
NES = non-epileptic seizure, nonepileptic seizures
PCOS = polycystic ovary syndrome
PRL = prolaktin
PRG = progesteron
PSWC = polyspike and wave complex, hroty-vlny komplex

ROS = reactive oxygen substentions, reaktivní oxidativní sloučeniny
SHBG = sex hormon binding globulin
SMR = sex maturity rating, škála sexuálního dozrání
SWC = spike and wave complex, hrot-vlna komplex
TSH = thyroid stimulating hormone, tyreostimulující hormon
UGT = UDP-glukuronosyl-transferáza

