



Női epilepszia. 1. rész

KELEMEN ANNA, JUHOS VERA

EPILEPSY IN WOMEN – PART 1

Az epilepszia nem provokált, visszatérő rohamokkal jellemzett, napjainkban jól kezelhető krónikus neurológiai betegség. A betegség a felnőtt lakosság körülbelül 0,6%-át érinti, Magyarországon 25 000-30 000 nőt. Az epilepsiában szenvedő nők életében a rohamok és a hormonális változások egymásra való hatása problémát okozhat. A catamenialis epilepszia a rohamok gyakoriságának kétszeres növekedése a menstruációhoz köthetően, a perimenstruálisan szedett adjuváns szerek nem helyettesítik a jól beállított kezelést. Az ösztrogének pro-, a gesztagének antikonvulzív hatásúak. Az antiepileptikumok jelentősen befolyásolják a fogamzásgátlást, a terhesség/szoptatást és a csontok egészségét is. Az enzimindukáló antiepileptikumokat ne alkalmazzuk kombinált orális fogamzásgátló tablettákkal, hüvelygyűrűvel vagy a transzdermalis tapasszal. A szintetikus ösztrogéneket tartalmazó hormonális fogamzásgátló csökkentheti a lamotriginszintet akár 50%-kal is. Az intrauterin eszköz a reverzibilis fogamzásgátlás leghatékonyabb és gyógyszerkölcsönhatás-mentes formája. A meddőség gyakori oka a polycystás petefészek szindróma, valproathoz köthető zavar. Enziminduktor antiepileptikumokat szedő nőknél a csontsűrűséget ellenőrizni kell, és D-vitamin-pótlást szükséges indikálni.

catamenialis epilepszia, fogamzásgátlás, polycystás petefészek szindróma, enzimindukció, nők egészsége

Epilepsy is a chronic neurological disease characterized by unprovoked recurrent seizures that can be easily treated nowadays. The disease affects about 0.6% of the adult population – 25000-30000 women in Hungary. The interaction of seizures and hormonal changes can cause problems in the lives of women with epilepsy. Catamenial epilepsy is defined as doubling of the seizure frequency with menstruation, and adjuvant medication taken in the perimenstrual phase do not replace a well-adjusted treatment. Estrogens have pro-, gestagens have anticonvulsant effect. Anti-epileptic drugs also have a significant impact on contraception, pregnancy/breast-feeding and bone health. Enzyme-inducing antiepileptic drugs should not be used in combination with oral contraceptive pills, vaginal rings or transdermal patches. Hormonal contraceptives containing synthetic estrogens can reduce lamotrigine levels by up to 50%. The intrauterine device is the most effective form of reversible contraception, and it is free of drug interactions. A common cause of infertility is polycystic ovary syndrome, a valproate-related disorder. In women taking enzyme-inducer antiepileptics, bone density should be monitored, and vitamin D supplementation should be indicated.

catamenial epilepsy, contraception, polycystic ovary syndrome, enzyme-induction, women's health

dr. KELEMEN Anna (levelező szerző/correspondent): Semmelweis Egyetem, Idegsebészeti és Neurointervenció Klinika/Semmelweis University, Neurosurgery and Neurointervention Clinic; H-1145 Budapest, Amerikai út 57. E-mail: akelemen61@gmail.com
dr. JUHOS Vera: Epihope Non-Profit Kft.

Érkezett: 2024. február 27.

Elfogadva: 2024. június 8.

<https://doi.org/10.33616/lam.34.0281>

Az epilepszia nem provokált, visszatérő rohamokkal jellemzett krónikus neurológiai betegség. A betegség a felnőtt lakosság körülbelül 0,6%-át érinti, Magyarországon 25-30 000 nőt (1). A betegek majd harmegyede rohammentessé tehető. Az epi-

lepsiában szenvedő nők életében a rohamok és a hormonális változások egymásra való hatása problémát okozhat. Az antiepileptikumok jelentősen befolyásolják a fogamzásgátlást, a terhességet/szoptatást és a csontok egészségét is.

Catamenialis epilepszia

Sok nő észlel összefüggést rohamaik és a menstruációs ciklus között. A női nemi hormonok, az ösztrogén és a progeszteron megváltoztathatják a rohamérzékenységet. A catamenialis epilepszia úgy definiálható, mint a rohamok gyakoriságának kétszeres növekedése a menstruáció alatt

vagy közvetlenül azt megelőzően (2, 3). A catamenialis epilepszia előfordulási gyakorisága 10–78% (4). Herzog és munkatársai a menstruációs epilepszia három formáját írták le – a perimenstruációs, a peri-ovulációs és a luteális epilepsziát (5). Az emelkedett ösztrogén- vagy a csökkent progeszteronszint súlyosbíthatja a rohamok gyakoriságát. A progeszteronról vagy metabolitjairól kimu-

tatták, hogy a GABA A-receptorok modulálása révén gátolják az idegsejtek ingerlékenységét (6). Az ösztrogének prokonvulzívok, fokozzák az N-metil-D-aszparaginát- (NMDA-) receptorműködést a hippocampusban (7). A legnagyobb rohamkockázatú időszak közvetlenül az ovuláció előtt és a menstruáció előtt van, amikor az ösztrogén/progeszteron arány magas. Az anovulációs nőknél a menstruációs ciklus második felében jelentkeznek a rohamok a megemelkedett ösztrogénszint miatt. A catamenialis rohamokat az előírt antiepileptikum adagjának növelésével lehet kezelni. Alternatív gyógyszeres kezelésként acetazolamidot használhatunk intermittálva. Bár a pontos antiepileptikus hatás nem ismert, a menstruációs rohamok gyakoriságának 50%-os vagy nagyobb csökkenéséről számoltak be a betegek 40%-ánál (8). Az acetazolamid közvetlenül a menstruáció előtt és alatt adható. Az alternatív terápiák közé tartozik a perimenstruális klobazám (20 mg/nap), kombinált orális fogamzásgátló tabletta, vagy a progeszteron (9). A ciklikus progeszteronpótlás per os vagy kúp formájában (100–200 mg naponta háromszor) szignifikánsan csökkenti a catamenialis rohamokat.

Fogamzásgátlás

Annak ellenére, hogy az epilepsziás nőknél különösen fontos a gondosan előre tervezett terhesség, az epilepsziás nők felénél ennek pont az ellenkezője történik (10). Az enziminduktor

antiepileptikumok (fenobarbitál, fenitoin, karbamazepin és topiramát) a hormonális fogamzásgátlás hatékonyságának csökkenéséhez vezethetnek. A megnövekedett májmetabolizmus akár ötszörösére is növelheti a fogamzásgátlás sikertelenségének arányát (11). A csökkent fogamzásgátló hatékonyságért felelős mechanizmus az ösztrogén- és/vagy progeszteron-anyagszere fokozódása, ami akár 50%-kal is csökkentheti a keringő hormonszinteket (12). A csak progeszteront tartalmazó fogamzásgátló tabletták vagy implantátumok sem jelentenek biztos fogamzásgátlási módszert a CYP-450 enzimet indukáló antiepileptikumokat szedő nők számára. Az ilyen típusú antiepileptikumokat szedő betegek fogamzásgátlási alternatívái közé tartoznak a nagy dózisu (50–100 µg) ösztrogénszerek, a barrier fogamzásgátló módszerek vagy az intrauterin eszközök.

A topiramát enyhe enziminduktor, nem javasolt azonban hormonális fogamzásgátlás mellett, kivéve a depot medroxi-progeszteron-acetátot és esetleg az etonogesztrelimplantátumot, melyeket hazánkban ritkán használnak és az alacsony dózisu (35 µg-nál kevesebb etinil-ösztadiol) tablettákat kerülni kell (13). A lamotriginnek összetett és kétirányú kölcsönhatásai vannak a hormonális fogamzásgátlással. Az etinil-ösztadiol glükuronidációs útvonalakat indukál, ami a lamotrigin jelentős, több mint 50%-os csökkenését eredményezheti rohamok megjelenésével, az ösztrogén abbahagyásával azonban (ciklikus ösztrogéneket tartalmazó tabletta esetében) a lamotrigin 1-2 nap alatt visszaemelkedik a hormonmentes időszakban jellemző szintekre (14). A csak progeszteront tartalmazó tabletták növelhetik a lamotrigin szintjét (15). A nem vagy alig enzimindukáló antiepileptikumok, mint például a nátrium-valproát, a lamotrigin, a benzodiazepinek, az ethosuximid, a zonisamid, a levetiracetám, brivaracetam, a vigabatrin, a gabapentin, a pregabalin és a tiagabin, nem befolyásolják a fogamzásgátló tabletták hatékonyságát. Nem védekezett közösülést követően az esemény utáni tabletta az enziminduktor-típusú antiepileptikumokat szedő nőknél nagy dózisu progesztinek alkalmazásával kétszeres adagban adható, vagy 2 tabletta helyett 3 tablettát adunk, vagy pedig 1,5 mg levonorgesztrelt közvetlenül a közösülés után és 0,75 mg-ot 12 órával később (16). A réz intrauterin spirál a közösüléstől számított 5 vagy több napon belül behelyezve szintén rendkívül hatékony sürgősségi fogamzásgátlás lehet, az Egyesült Királyságban ez az ajánlott sürgősségi fogamzásgátlási mód enziminduktor antiepileptikumot szedő epilepsziás nőknél (17).

Reproduktív diszfunkció

Az epilepsziában szenvedő nőknél gyakrabban tapasztalunk reproduktív rendellenességeket, különösen anovulációs ciklusokat, menstruációs rendellenességeket és endokrin diszfunkciókat. Okuk többtényezős, a rohamok jelenléte vagy az antiepileptikum-expozíció is befolyásolhatja ezek kialakulását (18). A termékenység 20–40%-kal csökkenhet a nem epilepsziás nőkhöz képest. A meddőség gyakori oka a polycystás petefészek szindróma. Az állapot jelei és tünetei közé tartozik az elhízás, a hypercholesterinaemia, a hirsutismus, az akne, a rendszertelen menstruáció, a meddőség, a keringő kötetlen androgének emelkedése és a magas vérnyomás. Bár ezeknél a betegeknel gyakran polycystás petefészkeket észlelnek, jelenlétük nem kötelező a szindróma diagnózisához. A polycystás petefészek szindróma kifejezést akkor használják, ha bizonyíték van anovulációs ciklusokra és emelkedett szérumandrogénszintre. A szindróma a becslések szerint a nők 4–7%-ánál okoz meddőséget, de 2–3-szor gyakoribb az epilepsziás nőknél, különösen a primer generalizált epilepsziában és valproáttal kezelt nőknél.

Azoknál a valproáttal kezelt epilepsziás nők 60%-ánál, akiknél nincs polycystás petefészek szindróma diagnózisa is több cystát találtak a petefészekben. A politerápiás kezelés valproáttal még jobban megnöveli a petefészekcysták kockázatát (19). Orális fogamzásgátló tabletták egyidejű alkalmazása valproát mellett védőhatású lehet, a váltás más típusú antiepileptikumra segíti a polycystás petefészek szindróma regresszióját. A valproát lamotriginnel történő helyettesítése az endokrin funkció normalizálódását eredményezte (20). Kimutatták, hogy a valproát előző három éven belüli alkalmazása közel négyszer nagyobb kockázatot jelent az anovulációs ciklusok és a meddőség kialakulására (21).

Osteoporosis

Az általános populációhoz képest az epilepsziás nőknél nagyobb az esések, törések, csonttritkulás és osteopenia kockázata. A törések számának 2–6-szoros növekedéséről számoltak be antiepileptikummal kezelt betegeknel. Számos tanulmány mutatta ki a szérum kalcium- és/vagy D-vitamin-koncentrációjának csökkenését enzimindukáló antiepileptikumokkal kezelt betegeknel (22). Egy újabb, több mint 6000 beteget vizsgált tanulmány szerint az osteoporosis magas kockázata epilepsziás nőknél független volt az antiepileptikum enzimindukáló hatásától (23). Az epilepsziában szenvedő nők hajlamosak a menopauzát korábban elérni, ez szintén hozzájárulhat a csontvesztéshez (24). Mikati és munkatársai bebizonyították, hogy a hosszú távú epilepszia elleni gyógyszert szedő betegek nagy dózisú D-vitamin-pótlása (4000 nemzetközi egység felnőtteknek és 2000 nemzetközi egység gyermekeknek) növelte a csontok ásványianyag-sűrűségét. Az antiepileptikumokat kapó nők lehetséges csontvesztésének kockázata miatt a csontsűrűséget rutinszerűen ellenőrizni kell, különösen azoknál, akiknél további kockázati tényezők állnak fenn a csontok egészségét illetően (25). Negatív kölcsönhatások lehetősége áll fenn az antiepileptikumok és más, csonttritkulást elősegítő gyógyszerek: glükokortikoidok, protonpumpagátlók és aromatázgátlók között is. A depresszió gyakori társbetegség az epilepsziás betegeknel, az együtt szedett antidepresszáns gyógyszerek is növelhetik a törések kockázatát (26).

Az epilepsziával élő nők talán legfontosabb problémája a családtervezés és gyermekvállalás. Ezt a kérdéskört fontossága és terjedelme, valamint a folyóirat formai megkötései miatt külön cikkben tárgyaljuk.

Irodalom

1. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017;88(3):296-303. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>
2. Herzog AG. Catamenial epilepsy: update on prevalence, pathophysiology and treatment from the findings of the NIH Progesterone Treatment Trial. *Seizure* 2015;28:18-25. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.02.024>
3. Morrell MJ. Hormones and epilepsy through the life-time. *Epilepsia* 1992;33(suppl 4):S49-61. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1992.tb06227.x>
4. Foldvary-Schaefer N, Harden C, Herzog A, Falcone T. Hormones and seizures. *Cleve Clin J Med* 2004;71(suppl2):S11-18. https://doi.org/10.3949/ccjm.71.suppl_2.s11
5. Herzog AG, Klein P, Ransil B. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:1082-8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01197.x>
6. Gee KW, McCauley LD, Lan NC. A putative receptor for neurosteroids on the GABA receptor complex: the pharmacological properties and therapeutic potential of epalons. *Crit Rev Neurobiol* 1995;9:207-27.

7. Reddy DS. Role of neurosteroids in catamenial epilepsy. *Epilepsy Res* 2004;62:99-118. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.02.017>
8. Lim LL, Foldvary N, Mascha E, Lee J. Acetazolamide in women with catamenial epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:746-9. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.33600.x>
9. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(suppl9):117-24. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00323.x>
10. Davis AR, Pack AM, Kritzer J, et al. Reproductive history, sexual behavior and use of contraception in women with epilepsy. *Contraception* 2008;77(6):405-9. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2008.02.002>
11. Mattson RH, Cramer JA, Darney PD, Naftolin F. Use of oral contraceptives by women with epilepsy. *JAMA* 1986;256:238-40. <https://doi.org/10.1001/jama.1986.03380020100031>
12. Dose DR, Wang SS, Padmanabhan M. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and non-obese female subjects. *Epilepsia* 2003;44:540-9. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.55602.x>
13. Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception* 2011;83(1):16-29. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.06.013>
14. Christensen J, Petrenaite V, Atterman J, et al. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007;48(3):484-9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00997.x>
15. Harden CL, Leppik I. Optimizing therapy of seizures in women who use oral contraceptives. *Neurology* 2006;67:556-8. https://doi.org/10.1212/wnl.67.12_suppl_4.s56
16. Schwenkhausen AM, Stodieck SRG. Which contraception for women with epilepsy? *Seizure* 2008;17(2):145-50. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.11.013>
17. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit. Clinical Guidance: Drug Interactions with Hormonal Contraception. <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/fsrh-guidelines-and-statements/drug-interactions/>
18. Morrell MJ, Montouris G. Reproductive disturbances in patients with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004;71(suppl2):S19-S24. https://doi.org/10.3949/ccjm.71.suppl_2.s19
19. Betts T, Yarrow H, Dutton N, Greenhill L, Rolfe T. A study of anticonvulsant medication on ovarian function in a group of women with epilepsy who have only ever taken one anticonvulsant compared with a group of women without epilepsy. *Seizure* 2003;12:323-9. [https://doi.org/10.1016/s1059-1311\(03\)00065-7](https://doi.org/10.1016/s1059-1311(03)00065-7)
20. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;344:1132-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM200104123441504>
21. Herzog AG. Menstrual disorders in women with epilepsy. *Neurology* 2006;66:523-8. https://doi.org/10.1212/wnl.66.66_suppl_3.s23
22. Pack A. Bone health in people with epilepsy: Is it impaired and what are the risk factors? *Seizure* 2008;17:181-6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.11.020>
23. Josephson CB, Gonzalez-Izquierdo A, Denaxas S, et al. Independent associations of incident epilepsy and enzyme-inducing and non-enzyme-inducing antiseizure medications with the development of osteoporosis. *JAMA Neurol* 2023;80(8):843-50. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.1580>
24. Cramer JA, Gordon J, Schachter S, Devinsky O. Women with epilepsy: hormonal issues from menarche through menopause. *Epilepsy Behav* 2007;11:160-78. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.03.007>
25. Mikati MA, Dib L, Yamout B. Two randomized vitamin D trials in ambulatory patients on anticonvulsants: impact on bone. *Neurology* 2006;67:2005-14. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247107.54562.0e>
26. Miziak B, Chrościńska-Krawczyk M, Czuczwar SJ. An update on the problem of osteoporosis in people with epilepsy taking antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18(8):679-89. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1625887>



A **NŐK EGÉSZSÉGE** rovat cikkei megtalálhatóak: **eLitMed.hu**