

Co je nového na téma „žena a epilepsie“?

MUDr. Jana Zárubová

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Komplexní klinický přístup k ženám s epilepsií musí zohlednit určitá patofyziologická, diagnostická, terapeutická a sociální specifika. Je třeba jim porozumět a tuto znalost aplikovat tak, aby žily stejně jako jejich vrstevnice nebo s nejmenším možným omezením. Článek navazuje na publikaci „Žena a epilepsie“, 2. vydání, ve které byla problematika podrobně a multidisciplinárně zpracována (EpiStop, 2010). V jednotlivých podkapitolách jsou uvedena souhrnná a aktuálně publikovaná data s klinickým komentářem.

Klíčová slova: žena a epilepsie, reprodukční a sexuální dysfunkce, kontracepce, těhotenství, menopauza, osteopatie.

What's new on the issue of „women and epilepsy“?

Comprehensive clinical approach to women with epilepsy requires consideration of special pathophysiological, diagnostic, therapeutic and social aspects. The aim is to understand and apply this knowledge to allow women with epilepsy live the same life as their peers or with the least possible handicap. Presented update is a sequel of „Woman and epilepsy“ 2nd edition, (EpiStop, 2010), where the topic was dealt with in great detail and in multidisciplinary way. Each subtopic of the article includes summary and current data and is accompanied with clinical commentary.

Key words: woman and epilepsy, reproductive and sexual dysfunction, contraception, pregnancy, menopause, osteopathy.

Neurol. praxi 2014; 15(6): 300–304

Úvod

Epilepsie a epileptické syndromy se vyskytují u všech věkových kategorií dívek a žen. Klinická manifestace některých je věkově vázána. Stejně jako u mužů jsou podmíněny geneticky, strukturálně/metabolicky nebo jejich etiologií neznáme. Péče o dívky a ženy s epilepsií se sice ve většině ohledů neliší od péče o muže, ale někdy se u nich setkáváme se specifickými problémy, jež nastávají v důsledku vzájemného recipročního působení funkcí ženského mozku, reprodukčních regulací, endo i exogenních ženských pohlavních hormonů a antiepileptik (AE).

Při zahajování antiepileptické léčby a komplexní péči o dívky a ženy s epilepsií toto vzájemné působení zohledníme, a to již od prepubertálního období. Velmi často se jedná o léčbu dlouholetou nebo celoživotní. Volba prvního AE by proto měla být nejvhodnější pro typ záchvatů a epileptický syndrom dané dívky/ženy, ale také s nízkým teratogenním rizikem, bez interakcí s endo a exogenními pohlavními hormony, bez nežádoucích vedlejších účinků zdravotních i kosmetických (Johnston et Crawford, 2014). Pozdější změny medikace u plně kompenzovaných pacientek přinášejí riziko relapsu záchvatů s psychosociálními důsledky.

Reprodukční endokrinní a sexuální dysfunkce

Reciproční ovlivňování epilepsií s intermitentní nebo trvalou dysfunkcí neuronálních sítí zahrnujících limbický systém, včetně hypotalamu, neuroaktivních hormonů a AE je známo.

Tyto komplexní vztahy zvyšují u žen s epilepsií riziko reprodukčních endokrinních poruch (syndrom polycystických ovarií – PCOS, i jeho neúplně vyjádřené varianty, hypotalamický hypogonadismus, předčasné ovariální selhání) a sexuálních dysfunkcí jako nedostatek nebo ztráta sexuální žádostivosti, odpor k sexualitě a nedostatek požitku ze sexuality, selhání genitální odpovědi – lubrikace, poruchy orgazmu, vaginizmus, dyspareunie (Kuba, 2006). Klinicky se pak tyto poruchy manifestují nepravidelnostmi menstruačního cyklu, poruchami fertility, ale i sekundárními změnami lipidového a jiných metabolismů a problémy v sexuálním životě.

Antiepileptika ovlivňují metabolismus pohlavních hormonů, funkci a expresi receptorů a iontových kanálů neuronů. Induktory jaterních izoenzymů P450 fenobarbital (PB), fenytoin (PHT), primidon (PRM), karbamazepin (CBZ) a topiramát (TPM) v dávce > 200 mg/den mohou zvýšit plazmatické koncentrace globulinu, který váže pohlavní hormony, a snížit dostupnost volných estrogenů a testosteronu. Karbamazepin a PRM snižují plazmatické koncentrace sulfátových metabolitů pohlavních hormonů (Hill et al., 2010). Valproáty (VPA), které jsou inhibitory jaterních enzymů, zvyšují plazmatické koncentrace androgenů a mohou přispět k rozvoji především PCOS a jeho neúplně vyjádřených variant. Vyšší riziko je u dívek před 20. rokem věku, včetně prepubertálních, a u žen a dívek, které po zahájení léčby VPA rychle přibírají na hmotnosti. U gabapentinu (GBP) byly publikovány izolované případy

orgazmické dysfunkce (Kuba, 2006). Žádné změny v koncentracích pohlavních hormonů nebyly zjištěny ve studiích s lamotriginem (LTG) a levitiracetamem (Rauchenzauner et al., 2010) (Hill et al. 2011). U ostatních AE nejsou zatím informace.

Z dosud publikovaných dat, ale i klinické zkušenosti je zřejmé, že ke vzniku endokrinních reprodukčních a sexuálních dysfunkcí existuje individuální, zčásti geneticky podmíněná, vnímavost. Jistě je ve hře i řada jiných faktorů. V současné době nemáme možnost riziko jejich vzniku u jednotlivých pacientek předpovědět, ale můžeme ho snížit volbou farmakoterapie. **Pokud už k rozvoji reprodukčních a/nebo sexuálních dysfunkcí dojde, může neurolog svou znalostí a včasným zásahem významně pomoci.**

- Valproát není AE první volby pro dívky a ženy s epilepsií.
- Induktory jaterních enzymů (PB, PRM, PHT, CBZ, TPM > 200 mg) zvyšují riziko hypostrogenizmu.
- Pokud žena s epilepsií zmíní poruchy menstruačního cyklu a/nebo má klinické projevy hyperandrogenizmu, nemůže otěhotnět nebo má problémy v sexuálním životě, pak je vhodná konzultace neurologa-epileptologa, gynekologa, endokrinologa a psychologa, event. sexuologa.

Katameniálně vázané epileptické záchvaty

Změny koncentrací ženských pohlavních hormonů (estrogenů, progesteronu) a neurosteroidů

Tabulka 1. Možnosti léčby katameniálně vázaných záchvatů (převzato z Harden et Penell, 2013)

Katameniálně vázané epileptické záchvaty*	
Perimenstruačně, C1	25.–3. den
Periovulačně, C2	10.–15. den
Luteálně, C3	10.–3. den

*V uvedeném období je frekvence záchvatů minimálně 2× vyšší než ve zbývajících dnech menstruačního cyklu (MC), a to 3 měsíce po sobě.

(např. allopregnanolonu a allotetrahydrodeoxycorticosteronu) mohou ovlivňovat výskyt epileptických záchvatů v určité fázi menstruačního cyklu.

V literatuře se tak setkáváme s termínem katameniální epilepsie a katameniálně vázané epileptické záchvaty. Neexistuje vědecky podložený důkaz, že by zdravý mozek ženy mohl reagovat na cyklické změny pohlavních hormonů a neurosteroidů epileptickými záchvaty. Naproti tomu se u žen s různými druhy epilepsií, odlišných etiologií, můžeme setkat s více či méně těsným časovým vztahem výskytu epileptických záchvatů k určité fázi menstruačního cyklu. Je tedy výstižnější mluvit o katameniální vazbě výskytu epileptických záchvatů než o katameniální epilepsii. U některých žen s epilepsií můžeme pozorovat zvýšený výskyt záchvatů během ovulačních cyklů v době ovulace/periovulační vazba, C2/nebo perimenstruačně/perimenstruační vazba, C1/, nebo během anovulačních cyklů v celé luteální fázi/luteální vazba, C3/ (Harden et Pennell, 2013). Existuje řada hypotéz, proč tomu tak je a řada doporučení, jak je možné takovou situaci terapeuticky ovlivnit, (tabulka 1). Bohužel vzájemné vztahy jsou natolik komplexní a inter- i intraindividuálně proměnlivé a ovlivnitelné řadou faktorů, že je velmi obtížné získat dostatečně reprezentativní vědecky podložená data. Patofyziologie této problema-

tiky přesahuje rozsah článku. Podrobně je téma aktuálně zpracováno v přehledném článku dr. Reddy (Reddy, 2013). V roce 2011 publikovali Herzog et al., výsledky studie 281 žen s fokálními epilepsiemi. V této studii byla u 92 žen během luteální fáze anovulačních cyklů zaznamenána vyšší průměrná frekvence sekundárně generalizovaných záchvatů, zatímco frekvence fokálních simplexních a komplexních záchvatů nebyla statisticky významně ovlivněna. Autoři z toho dedukují, že vyšší poměr estrogenu/progesteronu zvyšuje schopnost mozku šířit epileptickou aktivitu, ale neovlivňuje aktivitu epileptogenní zóny (Herzog et al., 2011).

■ Z klinické zkušenosti lze doporučit u žen, jejichž záchvaty jsou doložitelné a opakované (3 měsíce současně zaznamenávání záchvatů a menstruace v kalendáři) vázané na některou fázi menstruačního cyklu: revidovat terapii a diagnózu, včetně etiologie epilepsie; vyloučit endokrinologické a gynekologické příčiny anovulačních cyklů; individuálně zvážit terapii, viz tabulka 1.

■ U žen se záchvaty vázanými luteálně /C3/ a tedy anovulačními cykly nebo dysfunkcí žlutého tělíska (koncentrace progesteronu v luteální fázi cyklu < 5 ng/ml), je vhodné zvážit, zda se nejedná o nežádoucí vedlejší účinek antiepileptické léčby (VPA), kterou

je možné změnit, nebo o fokální epilepsii, zejména temporálního laloku, řešitelnou jinou farmakologickou léčbou nebo epileptochirurgicky.

■ V ostatních situacích nebo u pacientek odmítajících epileptochirurgické řešení se můžeme domluvit s gynekologem na tříměsíčním podávání progestinů (Provera) nebo progesteronu (Utrogestan) v luteální fázi.

Kontracepce

Včas diskutovaná a správně zvolená kontracepce je u dívek/žen s epilepsií zásadní. Neplánovaná gravidita neumožní optimální prekoncepční diagnostiku a péči. Existují dvě základní možnosti, jak bránit neplánovanému početí, hormonální a nehormonální. Hormonální kontracepce existuje ve formě perorální a parenterální (náplastě, implantáty, vaginální kroužky, medikovaná nitroděložní tělíska, i.m. injekce). Antiepileptika a hormonální kontracepce se mohou vzájemně ovlivňovat. Některá AE (silné induktory jaterních enzymů, PB, PRM, PHT, CBZ, TPM > 200 mg/den, eslikarbazepin = ESL; slabé induktory jaterních enzymů, LTG, rufinamid = RFM a TPM < 200 mg/den) snižují spolehlivost hormonální kontracepce.

■ Pro ženy užívající silné induktory jaterních enzymů je hormonální kontracepční metodou první volby medikované nitroděložní tělísko, a to i u nullipar (Mirena, Jaydess). Druhou volbou je i. m. medroxyprogesteron acetát (DEPO-PROVERA) s nežádoucími vedlejšími účinky, nárůst hmotnosti, snížení kostní denzity, opožděný návrat fertility po ukončení (Pennell, 2013).

■ Pro ženy užívající slabé induktory a neinduktory (benzodiazepiny, etosuximid = ETS, GBP, levetiracetam = LEV, lacosamid = LCM, pregabalin = PGB, retigabin = RTG, VPA, tiagabin = TGB, vigabatrin = VGB, zonisamid = ZNS) je hormonální kontracepce možná v podobě kombinované jednofázové středně dávkované perorální kontracepce (30–35 µg etinylestradiolu) nebo medikovaného nitroděložního tělíska. Nízkodávkovaná kombinovaná hormonální kontracepce není pro ženy s epilepsií vhodná.

■ Hormonální kontracepce snižuje hladiny LTG a může vést k dekompenzaci epilepsie. U dívek a žen s epilepsií, které užívají LTG, je neurolog musí na toto riziko upozornit. Lze doporučit medikované tělísko nebo kontrolu plazmatické hladiny LTG na účinné udržovací denní dávce před a po přidání perorální hormonální kontracepce s úpravou dávky LTG.

V případě komorbidit, která je kontraindikací hormonální kontracepce, nebo pokud si žena hormonální kontracepci nepřije nebo ji netoleruje, může využívat nehormonální metody:

- přirozené,
- mechanické bariérové,
- chemické.

Pro ženy s epilepsií, které již splnily svoje reprodukční plány, nebo u kterých závažnost onemocnění nepřipouští těhotenství, je vzhledem ke své spolehlivosti a bezpečnosti velmi vhodnou metodou kontracepce sterilizace.

- Hormonální kontracepce není u dívek a žen s epilepsií kontraindikována. Správná volba viz výše.
- Přidání kombinované perorální hormonální kontracepce (COC = combined oral contraception) může významně snížit plazmatické koncentrace LTG a vést k dekompenzaci epilepsie. Pacientky musí být o tomto riziku informovány. Vysazení COC může naopak vést k významnému zvýšení plazmatické koncentrace LTG.

Těhotenství

Všem ženám s epilepsií doporučujeme graviditu plánovat. V prekoncepčním období revidujeme diagnózu, přiměřeně informujeme o možných rizicích, optimalizujeme antiepileptickou léčbu s vyvážením rizika záchvatů a nežádoucích vedlejších účinků, doporučíme perikoncepční substituci folátem (Zárubová, 2010).

Musíme mít jistotu v tom, že žena má skutečně epilepsii a že i v průběhu těhotenství musí užívat AE. Měli bychom se pokusit upřesnit, o jaký typ epilepsie se jedná a jakými záchvaty se manifestuje. Snaha je kompenzovat především generalizované tonicko-klonické záchvaty, které zvyšují mateřskou i fetální morbiditu a mortalitu. Volíme AE vhodné pro daný typ epilepsie, záchvatů, s co nejmenším teratogenním rizikem, přednostně v monoterapii, nejnižší účinné dávce.

Z hlediska teratogenního rizika je prokázáno nejvyšší u VPA, a to jak v monoterapii (riziko se zvyšuje s podávanou denní dávkou < 700 mg/den (5,6%), ≥ 700–1 500 (10,4%), ≥ 1 500 mg/den (24,2%)), tak v polyterapii. I u jiných rozšířených monoterapií bylo zjištěno narůstající riziko se stoupajícími denními dávkami: CBZ < 400 mg/den (3,4%), ≥ 400–1 000 mg/den (5,3%), ≥ 1 000 mg/den (8,7%); LTG < 300 mg/den (2%), ≥ 300 mg/den (4,5%) (Tomson et al., 2011). Zatím příznivá data, ale ještě statisticky nedostatečně průkazná, jsou publikována u LEV. Naopak nepříznivá data se objevují u TPM (Källén et al., 2013). Ve všech

registrech a studiích sledujících teratogenitu antiepileptik představuje vyšší riziko polyterapie, u které je však zkoumání jednotlivých kombinací a dávek ještě obtížnější než u monoterapií.

V poslední době je diskutována správnost vyšší dávky (5 mg/den) perikoncepční substituce kyselinou listovou u žen užívajících AE oproti nízkým dávkám (0,1–0,4 mg/den) doporučeným běžné populaci. Folátový metabolismus je velmi komplexní a je ovlivněn řadou genetických i negenetických faktorů. Lindhout upozornil na experimentální data o možnosti nežádoucího vedlejšího účinku folátu na uzavření neurální trubice a embryonální přežití u myši a nutnost dalšího zkoumání této oblasti (Lindhout, 2013). Nebyl prokázán antiteratogenní vliv folátu u žen užívajících VPA. Zdá se, že významnou roli u teratogenního vlivu AE hraje genetická predispozice. U žen, kterým se narodilo dítě s vrozenou vývojovou vadou, je 4× vyšší riziko i pro další gravidity, nehledě na substituci folátem (Tomson et al., 2011). Na druhou stranu dle Meador et al. perikoncepční podávání folátu ovlivnilo neurokognitivní vývoj dětí exponovaných AE pozitivně, bohužel u VPA nevýznamně (Meador et al., 2013). Výše doporučené dávky bude jistě předmětem dalšího zkoumání.

Kromě teratogenního rizika může prenatálně expozice AE způsobit menší vzrůst, zejména u dětí exponovaných TPM (Veiby et al., 2013) a neurokognitivní deficit, zejména u dětí exponovaných VPA (Meador et al., 2013).

Fakultativně zvažujeme genetické prekoncepční vyšetření, včetně predispozice k trombofilním stavům. Především pak u geneticky podmíněných epilepsií a jiných onemocnění partnerů a jejich rodin, která jsou podmíněna známými a vyšetřitelnými mutacemi. Vždy odesíláme ženu s epilepsií ke klinickému genetickému vyšetření, pokud v předchozí graviditě byl problém s vývojem plodu, narodilo se dítě s vrozenou vývojovou vadou nebo jinou geneticky podmíněnou poruchou, došlo k opakovaným spontánním potratům nebo je žena infertilní.

Z hlediska neurologické péče vyšetřujeme plazmatické koncentrace antiepileptika/k na udržovací denní dávce, na které se bude žena pokoušet o koncepci. Podle druhu epilepsie zvážíme EEG vyšetření (přínos u geneticky podmíněných generalizovaných epilepsií, spíše nepomůže u mezeitemporálních epilepsií, záleží na prekoncepčním EEG). Všechny ženy s epilepsií plánující graviditu mají mít kvalitní a dobře zhodnocené MR vyšetření mozku.

U 90 % žen s kompenzovanou epilepsií nedochází při správné péči ke zhoršení epilepsie během těhotenství. U žen částečně kompenzo-

vaných a nekompenzovaných (méně než 1 rok bez záchvatů) a s fokálními záchvaty je riziko záchvatů v těhotenství vyšší (Reisinger et al., 2013). Časté generalizované tonicko-klonické záchvaty (> 5) v těhotenství představují riziko nepříznivého neurokognitivního vývoje dítěte po porodu (Tomson et al., 2013).

Prenatálně gynekologové sledují vývoj plodu pomocí integrovaného screeningu.

Do 16. týdne gravidity je možné graviditu ženy, která užívala AE při koncepci a/nebo má epilepsii, hlásit do mezinárodního registru EURAP eurap@fnmotol.cz.

U žen užívajících LTG kontrolujeme plazmatické hladiny optimálně 1x měsíčně, minimálně 1x za dva měsíce, a při poklesu pod referenční prekoncepční hodnotu zvýšíme dávku o 20–25 % (Sabers, 2012). Při nedodržení tohoto postupu hrozí dekompenzace, včetně rizika epileptického statu a ohrožení plodu i matky. U ostatních AE sledujeme plazmatické hladiny individuálně, u LEV minimálně 1x za trimestr, v případě poklesu dávku navýšíme (Tomson et al., 2013).

Těhotenství a šestinedělí jsou obdobím bouřlivých hormonálních změn, měnících se distribučních objemů tělesných tekutin a permeability cév, membrán. Všechny tyto změny mohou vést k rozvoji pre-eklampsie nebo eklampsie u žen s epilepsií, stejně jako u žen, které ji nemají. Vzhledem k tomu, že generalizované tonicko-klonické záchvaty patří ke klinickému obrazu eklampsie, je důležité je diferenciatně diagnosticky odlišit. Kromě pre-eklampsie a eklampsie se v těhotenství mohou vyskytnout i jiná akutní cerebrální neurologická onemocnění, včetně akutních ischemických CMP, intracerebrálního nebo subarachnoidálního krvácení, cerebrální žilní trombózy, syndromu reverzibilní cerebrální vazokonstrikce a syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie. Pokud se u ženy s epilepsií objeví epileptické záchvaty, které se liší od typických pro danou pacientku, jsou přítomny nové neurologické příznaky, musíme myslet i na tyto gestační komplikace (Edlow et al., 2013).

Riziko ohrožujícího epileptického záchvatu při porodu je relativně nízké (1,4–2,6 % pro čtyři zatím nejčastější monoterapie – CBZ, LTG, PB, VPA, v souboru 3 800 těhotenství), ale je třeba ho posuzovat individuálně (Tomson et al., 2013).

Před porodem vypracuje neurolog ženě s epilepsií zprávu pro porodníka, ve které je uvedeno: jakým typem epilepsie trpí, jakými záchvaty se manifestuje, jaké léky a v jakých dávkách užívá, zda jsou nutná nějaká opatření během porodu a po porodu, zda může kojit. Není výhrad k epidurální analgezi. U pacientek s prokázaným provo-

kačným vlivem hyperventilace (anamnesticky, dle EEG) je vhodné na tento fakt upozornit. Velmi důležitá je prevence spánkové deprivace. Při záchvatu během porodu nebo po porodu doporučujeme aplikovat diazepam 10 mg i.v. nebo rektálně, nebo midazolam 5–10 mg i.m. nebo buktálně. Plánovaný porod císařským řezem je z neurologického hlediska indikován pouze u pacientek s vysokým rizikem generalizovaných záchvatů nebo vzniku epileptického statu, u pacientek s protrahovanými nebo kumulativně se vyskytujícími fokálními/parciálními záchvaty (EpiStop, 2013).

Kojení není kontraindikováno. Data pro bezpečné kojení jsou u CBZ, LEV, PHT a VPA. Dostatečná data jsou i pro LTG, u kterého možné nežádoucí účinky závisí na dávce. Pro kojení jsou rizikové PB a ETS. Omezené informace jsou k dispozici pro GBP a TPM, nedostatečné pro ESL, LCM, PGB, ZNS (Meador et al., 2013).

- U žen s epilepsií je důležité prekoncepční poradenství, optimalizace farmakoterapie, minimalizace teratogenního rizika. Pokud to je možné, vyhýbáme se VPA nad 500 mg/den. Vyšetřujeme prekoncepční referenční plazmatické hladiny. Lamotrigin má vyšší riziko dekompenzace záchvatů v graviditě. O vysazení AE uvažujeme v případě nízkého rizika relapsu především generalizovaných konvulzivních záchvatů, pokud pacientka souhlasí a měli jsme možnost dostatečně dlouhého období sledování před koncepcí (minimálně 6 měsíců). Přejít z fungující polyterapie na monoterapii můžeme uskutečnit v případě nízkého rizika dekompenzace epilepsie.
- Antiepileptika podáváme především k zabránění generalizovaných tonicko-klonických záchvatů. Ženě s epilepsií poskytneme instrukce, jak v případě výskytu takových záchvatů postupovat (rektální diazepam, buktální midazolam).
- Provádíme kontroly hladin AE, především LTG a LEV. Při poklesu upravíme denní dávku.
- Kojení není kontraindikováno.

Perimenopauza a menopauza

Ženy s epilepsií mají vyšší riziko předčasného ovariálního selhání. To je pravděpodobně způsobeno dysfunkcí hypotalamo-hypofýzo-gonadální osy, která vede k poruše regulace dozrávání folikulů ve vaječnících a k jejich zániku. Vyšší riziko je u žen nekompenzovaných (Harden et Pennell, 2013).

Ženy, u kterých byl výskyt záchvatů katameniálně vázán, mají vyšší riziko zhoršení epilepsie v průběhu perimenopauzy vlivem přechodného hyperestrogenizmu.

Z hlediska hormonální substituční terapie (HRT) byl v randomizované, placebem kontrolované, dvojitě slepé studii s kombinovanou HRT (0,625 mg konjugovaného equinního estrogeneru a 2,5 mg medroxyprogesteron acetátu) 1x denně nebo 2x denně po dobu 3 měsíců, zaznamenán nárůst frekvence záchvatů s vyšší dávkou HRT. Proto je třeba podávání takového druhu HRT zvážit. V případě nutnosti řešení peri a postmenopauzálního syndromu může být lepším řešením podávání estrogenů v kombinaci s přirozeným progesteronem.

- U žen s nekompenzovanou epilepsií je vyšší riziko předčasné menopauzy.
- Při dekompenzaci epilepsie během perimenopauzy zvážit spolu s gynekologem řízený postupný pokles pohlavních hormonů pomocí kombinované hormonální kontracepce a HRT ve formě estrogenů kombinovaných s přirozeným progesteronem.

Osteopatie (osteopenie, osteoporóza, osteomalázie)

Dlouhodobá léčba AE může nepříznivě zasáhnout do kostního metabolismu. Zvýšené riziko přináší především induktory jaterních izoenzymů P450 (PB, PHT, PRM, CBZ, TPM > 200 mg/den) interferencí s metabolismem vitamínu D. Fenytoin navíc inhibuje proliferaci osteoblastu a transportní mechanismy při absorpci kalcia z tenkého střeva. Ale i dlouhodobá expozice VPA, který je inhibitorem jaterních izoenzymů, vede ke snížení kostní minerální denzity. U nových AE (s výjimkou vyšších dávek TPM) jsou zatím publikovaná data z hlediska kostního zdraví příznivější.

U žen s epilepsií po menopauze se riziko osteopatie ještě potencuje.

Doporučujeme režimová a dietní preventivní opatření (zvýšení pohybové aktivity, vyloučení kouření, dostatečná expozice slunečnímu záření, dostatečný dietní příjem vápníku, vitamínu D). Denní příjem vápníku by měl činit alespoň 1 000–1 500 mg. Pokud podáváme riziková AE déle než 6 měsíců, přidáváme preventivně 1 000 IU cholecalciferolu/den.

Pro diagnózu osteopatie je rozhodující denzita kostního minerálu (bone mineral density, BMD) stanovená dvoufotonovou rentgenovou absorpcimetrií (DXA). Při potvrzení osteopatie je vhodné pacientku odeslat k osteologovi, který provede potřebná laboratorní vyšetření a rozhodne o optimální péči, včetně farmakoterapie.

Osteopatie zvyšují riziko zlomenin, které je u některých lidí s epilepsií vyšší i pro sklon k pádům a výskyt záchvatů.

- HRT není u žen s epilepsií kontraindikována, ale vhodnější je estrogenní v kombinaci s přirozeným progesteronem.
- Při volbě AE dáváme přednost těm, která jsou z hlediska kostního zdraví bezpečná.

Závěr

Pro dívky a ženy s epilepsií je optimální komplexní, individuálně optimalizovaná péče. Je třeba si uvědomit, že kromě neurobiologických, hrají důležitou roli i faktory psychologické a sociální. Některá AE jsou pro tuto cílovou skupinu z hlediska nežádoucích vedlejších účinků bezpečnější, ale svou komplikovanější farmakokinetikou vyžadují znalost interakcí s hormonální kontracepcí a kontroly plazmatických hladin v průběhu gravidity s následnou úpravou denních dávek (LTG, LEV). Karbamazepin má výhody (účinnost, v nižších dávkách relativní teratogenní bezpečnost) i nevýhody (ušší spektrum, riziko selhání kontracepce, ovlivnění kostního zdraví a jiné nežádoucí účinky). U řady nových AE nemáme v současné době dostatek informací (ESL, LCM, PGB, ZNS). Pokud je to možné, vyhýbáme se u dívek a žen s epilepsií VPA. Základem je správná diagnostika, znalost možných hormonálně podmíněných komplikací, včasná konzultace neurologa-epileptologa, který se dané problematice věnuje.

Poděkování doc. MUDr. P. Maruščovi, Ph.D., za přečtení textu a podnětné připomínky a MUDr. S. Klimošové za jazykovou korekturu.

Literatura

1. Edlow JA, Caplan LR, O'Brien K, Tibbles CD. Diagnosis of acute neurological emergencies in pregnant and post-partum women. *Lancet Neurol* 2013; 12: 175–185.
2. EpiStop. Žena a epilepsie. FreshConcept s.r.o. 2010.
3. EpiStop. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. FreshConcept, Praha; 2013: 37–39.
4. Hill M, Vrbíková J, Zárubová J, Kancheva R, Velíková M, Kancheva L, Kubátová J, Dušková M, Marušič P, Pařízek A, Stárka L. The steroid metabolome in lamotrigine-treated women with epilepsy. *Steroids*. 2011; 76(12): 1351–1357.
5. Hill M, Vrbíková J, Zárubová J, Vceláková H, Dusková M, Kancheva R, Kubátová J, Stárka L. Sulphates of 3beta-hydroxy-5-ene steroids in women with epilepsy. *Prague Med Rep*. 2010; 111(2): 111–126.
6. Harden CL, Pennell PB. Neuroendocrine considerations in the treatment of men and women with epilepsy. *Lancet Neurol*. 2013; 12(1): 72–83. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2013 Feb; 12(2): 128. Dosage error in article text.
7. Herzog AG1, Fowler KM, Sperling MR, Liporace JD, Kalayjian LA, Heck CN, Krauss GL, Dworetzky BA, Pennell PB. Progesterone Trial Study Group. Variation of seizure frequency with ovulatory status of menstrual cycles. *Epilepsia*. 2011; 52(10): 1843–1848.
8. Johnston CA, Crawford PM. Anti-epileptic drugs and hormonal treatments. *Curr Treat Options Neurol*. 2014; 16(5): 288.
9. Källén B, Borg N, Reis M. The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013; 6(10): 1221–1286.

10. Kuba R. Sexuální dysfunkce u pacientů s epilepsií. *Neurol. praxi*, 2006; 4: 196–198.
11. Lindhout D. Antiepileptic drugs during pregnancy and cognitive outcomes. *The Lancet Neurology*, 2013; 12(3): 219–220.
12. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW. NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013; 12(3): 244–252.
13. Pennel PB. Pregnancy, Epilepsy and Women's Issues. *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19(3): 697–714.
14. Rauchenzauner M, Bitsche G, Svalheim S, Tauboll E, Haberlandt E, Wildt L, Rostasy K, Luef G. Effects of levetiracetam and valproic acid monotherapy on sex-steroid hormones in prepubertal children--results from a pilot study. *Epilepsy Res.* 2010; 88(2–3): 264–268.
15. Reddy DS. Neuroendocrine aspects of catamenial epilepsy. *Horm Behav.* Feb 2013; 63(2): 254–266.
16. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013; 29(1): 13–18.
17. Sabers A. Algorithm for lamotrigine dose adjustment before, during, and after pregnancy. *Acta Neurol Scand.* 2012; 126(1): e1–4.
18. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F. EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 2011; 10(7): 609–617.
19. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia.* 2013; 54(3): 405–414.
20. Veiby G, Daltveit AK, Schjølberg S, Stoltenberg C, Øyen AS, Vollset SE, Engelsen BA, Gilhus NE. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia.* 2013; 54(8): 1462–1472.
21. Zárubová J. Těhotenství. Prekoncepční období. V Žena a Epilepsie. *EpiStop* 2010: 50–55.

Článek doručen redakci: 28. 8. 2014
Článek přijat k publikaci: 20. 10. 2014

MUDr. Jana Zárubová

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
jana.zarubova@fnmotol.cz

