

ezek a hatások is szerepet játszhatnak. A pajzsmirigy működészavara szintén emelheti a rohamfrekvenciát. Antiepileptikum együttadása antikoncepcióval az enzimindukció miatt mindkét szer hatását gyengítheti. Generalizált tónusos-klónusos és komplex parciális roszullétek után a szérumban emelkedett prolaktin és ACTH/kortizol szinteket mértek. Ezek az elváltozások arra utalnak, hogy az epilepsziás működészavar, illetve az antiepileptikumok a hypothalamus funkcióját befolyásolják, endokrin tüneteket produkálva.

Az idegi és hormonális rendszerek közti interakciók ismerete segíthet a rohamkiváltó tényezők feltárásában és az epilepsziával kapcsolatba hozható endokrin működészavarok felismerésében. A gyógyszeres antiepileptikus kezelés szélesedésével mód nyílhat az adekvát terápiás stratégia megválasztására.

### Irodalom

1. Szupera Z, Györök Gy, Klivényi P, Vécsei L. Endokrin zavarok epilepsziás kórképekben. *Ideggy Szle/Clin Neurosci* 1995;48:236-251.
2. Herzog AG. Reproductive endocrin considerations and hormonal therapy for women with epilepsy. *Epilepsia* 1991;32:27-33.

### Az antiepileptikumok teratogén hatásai

#### Gárdián Gabriella

SZOTE, Neurológia

Az epilepszia a népesség 0,3-0,6%-át érinti. A betegség 2/3-ad része 18 éves kor előtt kezdődik. A veleszületett fejlődési rendellenességek incidenciája a normál populációban 1000 élve szülésre 30, míg epilepsziás anyák esetén 70-140.

Epilepsziás nőbetegeknél a teratogenitás kockázata többfaktorú. A legjelentősebb kockázati tényező a terhesség alatti antiepileptikum (AE) expozíció. Különösen magas szérumkoncentrációt eredményező nagy dózisok és több AE együttes alkalmazása esetén kell fokozott rizikóval számolni, ugyanis a monoterápia során előforduló 5-7%-os malformációs ráta az utóbbiak esetén 10-20%-ra növekedhet. Korábban leírtak AE specifikus malformációs szindrómákat, de az utóbbi évek vizsgálatai azt igazolták, hogy nincsenek az egyes AE-okra kizárólagosan jellemző defectusok. Egyedül valproat és carbamazepin esetén figyelhető meg a velőcsőzáródási rendellenességek kiugróan magas előfordulása (valproat esetén 1-2%, carbamazepin alkalmazásakor pedig 0,9-1% az átlag populációban megfigyelhető 0,1-0,2%-os gyakorisággal szemben). Az AE-ok teratogén hatásáért vélhetően a metabolizmus során keletkező epoxid típusú vegyületek a felelősek. Ezek a molekulák interakcióba lépnek a makromolekulákkal (DNS, RNS, proteinek) és így befolyásolják a szöveti differenciálódást. E vegyületek keletkezésében kulcsfontosságú az epoxid detoxifikáló mechanizmusok (főleg az epoxid-hidroláz) működése. Ezen enzimek veleszületett „gyengesége” (genetikus fogékonyság) vagy a farmakokinetikai interakciók miatti gátlása fontos tényezői a malformációk kialakulásának. A velőcsőzáródási rendellenességek kialakulásában a folsav hiányának is szerepet tulajdonítanak (mind a terhesség, mind az AE expozíció egyaránt csökkentik a folsav szintet). Másik fontos kockázati tényező a terhesség alatti rohamok jelentkezése. A generalizált tónusos-klónusos jelenségekkel járó roszullétek alatt kimutatható a

magzati szív működés tartós bradikardizálódása. Ez a roham okozta magzati hypoxiára utal. Status epilepticus esetén az anyai mortalitás 30%, a magzaté pedig 50% körül van.

Másik fontos kérdés, hogy a terhesség befolyásolja-e a rohamgyakoriságot? Nagy beteganyagot átfogó statisztikai adatok azt mutatják, hogy összességében a terhesség alatt a rohamszám nem fokozódik (a terhesség nem „rontja” az epilepszia betegségét). Bizonyos esetekben azonban előfordulhat a rohamfrekvencia növekedése. Ezt nem ritkán a gyógyszerelhagyás helytelen gyakorlata okozza. Terhesség alatt megváltozik az AE-ok farmakokinetikája. A hemodilúció és a hormonális változások miatt az AE-ok szérumszintje 20-40%-al is csökkenhet. A szabad (fehérjéhez nem kötött, biológiailag aktív) frakció aránya azonban nem változik, ezért ennek nincs rohamprovokáló hatása.

Látható, hogy a terhesség alatti AE expozíció és rohamok fokozott malformációs kockázatot jelentenek. A Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga azonban megfogalmazta azokat az irányelveket, melyek szem előtt tartásával azok minél alacsonyabb szintre csökkenthetők. A főbb szempontok a következők. Terhesség alatt is az epilepsziás szindrómának és rohamformának megfelelő gyógyszert kell alkalmazni. Cél a teljes rohammentesség (főleg a generalizált rohamok esetén). Törekedni kell a monoterápiára és a legalacsonyabb hatásos dózis alkalmazására. A kiugró plazmacsúcsok elkerülésére elhúzódó felszívódású szereket használjunk. Kívánatos a gyógyszer szérumszintjének a terhesség ismertté válásakor és az első trimeszter végén történő ellenőrzése (ha van rá lehetőség, akkor a szabad szérumszinteket is határozzuk meg). A terhesség első trimeszterében adjunk folsavat 1-4 mg/nap dózisban. A rutin nőgyógyászati vizsgálatok (magzati UH, szérumszint alfa-fötóproteín) mellett velőcsőzáródási rendellenesség fokozott rizikója esetén mérlegelendő az amnion folyadék alfa-fötóproteín meghatározása. Enziminduktor AE esetén K-vitamin adása a 37. héttől. Az epilepsziás nőbeteg lehetőleg intézetben szüljön. Szülés után szoptathat (egyedül barbiturát tartalmú AE képezhet ellenjavallatot a magzati szedáció miatt).

Ezek a szempontok a megelőzést szolgálják, egy részüket a terhesség előtt kell alkalmazni. Ennek pedig fontos feltétele az epileptológiai gondozó hálózatok minél szélesebb körű tevékenysége és a társszakmákkal való együttműködés.

## Irodalom

1. *Delgado-Escueta AV, Janz D.* Consensus guidelines: preconception counseling, management and care of the pregnant women with epilepsy. *Neurology* 1992;42:149-160.
2. *Kaneko S, Otani K, Kondo T.* Malformation on infants of mothers with epilepsy receiving antiepileptic drugs. *Neurology* 1992;42:68-74.
3. *Lindhout D.* Pharmacogenetics and drug interactions: role in antiepileptic-drug-induced teratogenesis. *Neurology* 1992;42:43-47.
4. *Van Allen MI, Fraser FC, Dallaire L et al.* Recommendations on the use of folic acid supplementation to prevent the recurrence of neural tube defects. *Can Med Assoc J* 1993;149:1239-1243.