

Epilepsia a reprodukčné poruchy

I. Dravecká, I. Lazúrová

I. interná klinika Lekárskej fakulty UPJŠ a FN L. Pasteura, Košice, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Ivica Lazúrová, CSc.

Súhrn: Epilepsia je u žien pomerne často spojená s poruchami reprodukčných funkcií, ktoré zahŕňajú syndróm polycystických ovárií, hypotalamickú amenoreu a funkčnú hyperprolaktinémiu. Tieto poruchy významne participujú na vysokom výskyte infertility, predčasnej menopauzy, navyše syndróm polycystických ovárií, ktorý sa okrem iného prejavuje metabolickým syndrómom, ohrozuje pacientky aj neskorými následkami, ako sú diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulárne ochorenia vrátane artériovej hypertenzie, gynekologické neoplázie (prsník a endometrium) a v prípade otehotnenia častejším výskytom graviditou indukovanej hypertenzie. Okrem samotnej epilepsie aj antiepileptická liečba môže mať u ženy negatívny vplyv na reprodukciu. V mnohých prípadoch nežiaduce účinky liečby komplikujú život chorého viac než samotné záchvaty. Prírastok telesnej hmotnosti indukovaný liekmi by mohol byť zodpovedný za rôzne endokrinné ochorenia (menštruačné poruchy, syndróm polycystických ovárií, hyperandrogenizmus). Práca rozoberá vplyv vedľajších účinkov jednotlivých antiepileptík na rozvoj metabolických a endokrinných abnormalít. Úloha užívania antiepileptík pri rozvoji reprodukčných a endokrinných porúch bola prvýkrát popísaná Isojärvim v roku 1993. Bol zistený vysoký výskyt polycystických ovárií a/alebo hyperandrogenizmu (43 %) u žien užívajúcich valproát, ktorý bol jednoznačne vyšší než u žien užívajúcich iné antiepileptiká. Výsledky v literatúre sú dosť kontroverzné. Práca podáva prehľad súčasných poznatkov o vplyve epilepsie a antiepileptík na výskyt syndrómu polycystických ovárií, ktorý je u žien s epilepsiou podstatne vyšší (10–25 %) oproti bežnej populácii (4–7 %) a s ním súvisiaceho metabolického syndrómu. V závere sú uvedené odporúčania pre klinickú prax pri liečbe epilepsie žien vo fertilnom veku.

Kľúčové slová: epilepsia – syndróm polycystických ovárií – metabolický syndróm – antiepileptiká

Epilepsy and disorders of reproduction

Summary: Epilepsy in women is relatively often linked with reproductive disorders which include polycystic ovarian syndrome, hypothalamic amenorrhea and functional hyperprolactinaemia. These disorders have a significant share in a high incidence of infertility and premature menopause while the polycystic ovarian syndrome, also manifested by the metabolic syndrome, places the affected patients at risk of later consequences such as type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases including arterial hypertension, gynaecological neoplasias (the breast and the endometrium), and in the case of pregnancy, a higher incidence of pregnancy induced hypertension. Apart from epilepsy as such, also antiepileptic treatment may have negative impact on the female's reproductive functions. In many cases, adverse effects of treatment complicate the patient's life more than the attacks alone. Medication induced weight gain might be responsible for different endocrine diseases (menstruation disorders, polycystic ovarian syndrome, hyperandrogenism). The article analyses the influence of side effects of the different antiepileptic drugs on the development of metabolic and endocrine anomalies. The role of antiepileptic drugs in the development of reproductive and endocrine disorders was first described by Isojärvim in 1993. A high incidence of polycystic ovarian syndrome and/or hyperandrogenism (43 %) was observed in women taking valproat, which was clearly higher than in women taking other antiepileptics. Results reported in literature are rather controversial. The article gives an overview of current knowledge with respect to the influence of epilepsy and antiepileptics on the incidence of polycystic ovarian syndrome, which is considerably higher in women with epilepsy (10–25 %) than in the unaffected population (4–7 %), and of the related metabolic syndrome. The article concludes with recommendations for clinical practice in the treatment of epilepsy in women in reproductive age.

Key words: epilepsy – polycystic ovarian syndrome – metabolic syndrome – antiepileptics

Úvod

Epilepsia sa u žien často spája s poruchami reprodukčných funkcií s následným zvýšeným výskytom infertility. Syndróm polycystických ovárií zahŕňa nepravidelný menštruačný cyklus, klinický alebo biochemický dôkaz hy-

perandrogenizmu a metabolický syndróm, ktorý prináša zvýšené riziko diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulárnych ochorení a gynekologických neoplázií (prsník a endometrium) vrátane graviditou indukovanej hypertenzie. Rovnako aj antiepileptická

liečba môže negatívne ovplyvňovať reprodukčné funkcie ženy liečenej na epilepsiu. Bol dokázaný vplyv niektorých antiepileptík, prevažne valproátu, na vznik syndrómu polycystických ovárií a metabolického syndrómu. Na druhej strane je nutné povedať,

že výsledky v literatúre sú dosť kontroverzné.

Syndróm polycystických ovárií

Syndróm polycystických ovárií (PCOS) je heterogénny syndróm, ktorý sa manifestuje pestrou škálou klinických, endokrinných a metabolických abnormalít. Súčasťou syndrómu je chronický hyperandrogenizmus a poruchy menštruačného cyklu. Okrem hyperandrogenizmu, ktorý sa klinicky manifestuje hirsutizmom, dochádza k zastaveniu rastu folikulov a štrukturálnym zmenám ovárií. V súčasnosti sú uznávané diagnostické kritériá podľa National Institutes of Health (NIH) Conference z roku 1990 zahŕňajúce:

1. poruchy menštruácie

a

2. klinický alebo biochemický dôkaz **hyperandrogenizmu (HA)** pri
3. vylúčení iných endokrinných ochorení

Ultrasonografický obraz polycystických ovárií nie je nevyhnutný pre stanovenie diagnózy [4,5]. PCOS je spojený s ťažkými reprodukčnými, metabolickými a celkovými poruchami zdravia vrátane zvýšeného rizika potratov, inzulínovej rezistencie (IR), hyperlipidémie, kardiovaskulárnych ochorení a endometriálneho karcinómu, migrén a emočných porúch. Obezita je bežným sprievodným nálezom, ktorý prispieva k rozvoju diabetes mellitus 2. typu, hyperlipidémie a zvýšenému kardiovaskulárnemu riziku [5].

Prevalencia

Prevalencia v bežnej populácii žien v reprodukčnom veku je okolo 4–7 %. Výskyt PCOS u žien s epilepsiou v temporálnom laloku je 10–25 %, pričom syndróm bol pozorovaný aj u žien s idiopatickou generalizovanou epilepsiou a u žien neliečených antiepileptikami (antiepileptic drugs – AEDs) [3,5,10].

Klinické charakteristiky

HA a anovulácia sú kľúčovými črtami PCOS. HA sa klinicky môže manifestovať ako hirsutizmus, akné alebo alopecia. Chronická anovulácia sa prezentuje ako oligomenorea alebo amenorea. Ženy s PCOS sú často infertilné, so zvýšeným rizikom potratov, gestačného diabetes mellitus a tehotenstvom indukovanvej hypertenzie [6].

Reprodukčné poruchy

U žien s PCOS sú typické hormonálne abnormality, ktoré prispievajú k rozvoju reprodukčných porúch. Zahŕňajú zvýšený sérový luteotropný hormón (LH), zvýšený pomer LH/FSH (folikuly stimulujúci hormón) a zvýšené hladiny androgénov [6].

Nereprodukčné poruchy

Inzulínová rezistencia (IR) je u žien s PCOS bežnou metabolickou abnormalitou a je prítomná asi u 40 % žien. Štíhle aj obézne ženy s PCOS majú **zníženú inzulínovú senzitivitu**, hoci tá je viac vyjadrená u obéznych pacientiek. IR u štíhlych žien je charakterizovaná zníženou inzulínovou senzitivitou v periférnych tkanivách ale bez zmien v hepatálnej rezistencii. 20 % obéznych pacientiek s PCOS môže mať poruchu glukózovej tolerancie s rizikom rozvoja **diabetes mellitus 2. typu** okolo 40. rokov. Vyskytuje sa tu typická **dyslipidémia**, ženy s PCOS majú taktiež poškodenú fibrinolytickú aktivitu a zvýšené hladiny inhibítora aktívátora plazminogénu I (**PAI-1**). Medzi ďalšie neskoré riziká patria **artériová hypertenzia**, graviditou indukovaná hypertenzia, zvýšené riziko akútneho **infarktu myokardu** a gynekologického **karcinómu** (endometrium, prsník) [6].

Etiológia PCOS

Poškodená ovariálna funkcia

Za potenciálnu príčinu PCOS sa pokladá poškodená ovariálna funkcia, zapríčinená genetickým defektom

vedúcim k chronickej hyperandrogénnej anovulácii [6, 25].

Periférna IR

Zvýšená hladina androgénov môže znížiť periférnu inzulínovú senzitivitu s následnou hyperinzulinémiou (HI). Inzulín inhibuje produkciu proteínu viažuceho rastový faktor IGF-I (IGFBP-1) a globulínu viažuceho pohlavné hormóny (SHBG) v pečeni s následným vzostupom voľného testosterónu. HI teda zvyšuje dostupnosť voľných androgénov [6].

Genetické faktory

Je pravdepodobný genetický podklad PCOS s defektom ovariálnej konverzie testosterónu na estrogén s následnými metabolickými abnormalitami [6].

Epilepsia a syndróm polycystických ovárií

Epilepsia je ochorenie centrálného nervového systému (CNS) charakterizované opakovanými záchvatmi [7]. Ženy s epilepsiou majú často poruchu hormonálnej rovnováhy predisponujúcu k rozvoju PCOS, avšak nie je jasné, či je to následok epilepsie alebo jej liečby [8].

Už v roku 1984 Herzog et al pozorovali PCOS u 25 % žien s epilepsiou temporálneho laloka (TLE – temporal lobe epilepsy), čo je signifikantne vyššie než v bežnej populácii s prevalenciou 3–7 % [9]. Rovnako aj Bilo et al v roku 1988 popisujú výskyt PCOS u 15 % žien s idiopatickou generalizovanou epilepsiou (IGE), a to nezávisle od liečby (väčšina žien bola neliečená). Hoci frekvencia PCOS u žien s IGE (15 %) bola nižšia ako u pacientiek s TLE (25 %), je ešte stále vyššia ako v bežnej populácii [10]. Obe skupiny autorov sa nezávisle od seba sa zamerali na možné patogenetické mechanizmy vzťahu epilepsie a PCOS a vyjadrili hypotézu, že samotná epilepsia by mohla byť zodpovedná za **poruchu hypotalamickej funkcie** vedúcu k reprodukčnej dysfunkcii [9,10].

Hypotalamická amenorea (hypogonádotropný hypogonadizmus) je častejšia u pacientiek s epileptickým fokusom v pravej meziotemporálnej oblasti, kým PCOS je častejší u žien u žien s epileptickým fokusom v ľavej meziotemporálnej oblasti [25]. Ženy s epilepsiou majú vyššiu prevalenciu hyperprolaktinémie a častejší skorý nástup menopauzy hlavne u pacientiek s vyššou frekvenciou záchvatov a liečených induktrmi pečeno- vých enzýmov. Môže to byť následkom propagácie epileptickej aktivity do hypotalamu. Funkčná hyperprolaktinémia môže taktiež spôsobiť menštruačné poruchy [3,4]. Ženy s pravou hyperprolaktinémiou a menštruačnou dysfunkciou majú mierny stupeň HA, kým hyperandrogénne ženy s PCOS môžu mať mierne zvýšený sérový prolaktín [4].

Ako môže epilepsia viesť k PCOS? Za jeden z možných patogenetických mechanizmov sa pokladajú **abnormality v hypotalamickej funkcii**. Epileptické záchvaty môžu viesť k poškodeniu funkcie hypotalamu. Štruktúry mediálneho temporálneho laloka majú rozsiahle recipročné priame spojenia s oblasťami hypotalamu, ktoré modulujú reprodukčnú endokrinnú funkciu, preto **parciálne epileptické výboje** v týchto oblastiach môžu poškodiť funkciu hypotalamo-pituitárnej oblasti [4]. **Fokálne meziotemporálne a generalizované epileptické výboje** vedú k poruche pulzného uvoľňovania gonadoliberínu (GnRH) so významným vzostupom plazmatického **prolaktínu** a následne gonádotropínov. Tieto hormonálne vzostupy nie sú následkom nešpecifických stresových vplyvov ani intenzívnej motorickej aktivity, ktorá by sa mohla objaviť počas záchvatov, ale predpokladá sa, že sú následkom rozširovania paroxysmálnych výbojov do oblastí riadiacich uvoľňovanie reprodukčných hormónov v hypotalame. Túto teóriu podporujú aj nálezy **poškodenej pulznej aktivity LH** u žien s epilepsiou, popisované Bi-

lom et al v roku 1991 [11] a Herzogom et al v roku 1994 [12]. Keďže v štúdii Bila et al žiadna pacientka neužívala AEDs, autori pripisujú abnormalitu pulznej aktivity LH samotnej epilepsii. Paradoxne väčšina pacientov v Herzogovej skupine bola liečená AEDs a teda nemohol byť vylúčený efekt týchto liekov na poškodenie uvoľňovania LH [12]. Podľa hypotézy Herzoga a Kleina pokiaľ dôjde k zvýšenej frekvencii pulznej sekrécie GnRH, je výsledkom PCOS so zvýšenou hladinou LH. Na druhej strane znížená frekvencia pulznej sekrécie GnRH vedie k hypotalamickej amenoree s nízkou hladinou LH i FSH [25].

Antiepileptiká (AED) a reprodukčné endokrinné poruchy

Cieľom liečby epilepsie je zbaviť pacientov záchvatov pri minimálnych vedľajších účinkoch liekov. U žien v reprodukčnom veku je potrebné zvážiť výber AED vrátane ich potenciálnej interakcie s endokrinnou funkciou. Ďalším dôležitým aspektom je možná interakcia antiepileptik s hormonálnou kontracepciou a vplyv na tehotenstvo. Súčasné epidemiologické štúdie v rozvinutých krajinách popisujú prevalenciu epilepsie 5,0–9,3/1 000 [7].

Podobne ako samotná epilepsia aj AED môžu poškodzovať **endokrinné funkcie**. V 60. rokoch minulého storočia bol fenytoin (PHT) spájaný so zníženými koncentráciami tyreoidálnych hormónov. Neskôr sa aj karbamazepin (CBZ) dával do súvisu s podobnými zmenami tyreoidálnych hormónov [3]. Obe tieto antiepileptiká patria medzi tzv. induktr pečeno- vých enzýmov. Najpravdepodobnejšou príčinou ovplyvnenia metabolizmu pohlavných steroidov niektorými antiepileptikami 1. a 2. generácie je indukcia ich metabolizmu a zmeny vo väzbe na proteíny. CBZ, PTH a fenobarbital (PB) indukujú **cytochróm P450**, ktorý sa podieľa

i na metabolizovaní pohlavných steroidov, súčasne zvyšujú koncentráciu **SHBG**, čím sa znižuje biologická dostupnosť pohlavných steroidov. Ženy užívajúce lamotrigín (LTG) a gabapentín (GBP) – tzv. antiepileptiká 3. generácie, nevykazovali zmeny v koncentráciách pohlavných steroidov. Abnormality pohlavných steroidov môžu byť teda primárne komplikáciou liečby AED ovplyvňujúcich hladinu cytochrómu P450 [1]. Bežným následkom dlhodobej liečby valproátom (VPA), gabapentinom (GBP) a vigabatrínom je významný **prírastok na hmotnosti**. Excesívny hmotnostný nárast môže byť predisponujúcim faktorom rozvoja IR s následným HA a PCOS, hypertenzie a iných kardiovaskulárnych ochorení alebo špecifických nádorových ochorení [1,2]. Alterácia neuroendokrinnej regulácie môže byť spôsobená ako vplyvom AED, tak gonadálnou toxicitou niektorých AED, ovplyvnením hladín periférnych steroidov a ovplyvnením syntézy a metabolizmu proteínov, ktoré pohlavné steroidy viažu. Možno je narušený neurotrofický vplyv limbického systému, hypotalamu a autonómnych jadri na rast a vývoj ovárií prostredníctvom priamej inervácie gonád.

Prehľad jednotlivých AEDs

Fenobarbital (PB) a fenytoin (PHT) Už v 70. rokoch minulého storočia bol u žien s epilepsiou dokázaný vplyv PHT na zvýšenú hladinu **SHBG**, čo viedlo k zníženej biologickej aktivite estradiolu, testosterónu, kortizolu a aktivity α -reduktázy, enzýmu zodpovedného u žien predovšetkým za systém neuroaktívnych redukovaných progesterónových metabolitov. U pacientiek sa taktiež pozorovala aj znížená hladina dehydroepiandrosterón-sulfátu (DHEAS) a estrogénov, i nadobličkových a ovariálnych androgénov. PB vedie k zníženým hladinám sérového estradiolu pri nezmenených koncentráciách testosterónu a SHBG. U žien užívajúcich PHT a PB neboli

popísané žiadne zmeny v hladinách gonádotropínov alebo prolaktínu. Uvedené hormonálne poruchy sú pravdepodobne sprostredkované indukciou hepatálneho cytochrómového P450 enzymatického systému s následne zvýšenou syntézou SHBG a zvýšeným odbúraváním (metabolizmom) periférnych endogénnych pohlavných hormónov. Stimulovaný cytochróm P450 redukuje účinnosť i exogénnych pohlavných hormónov podávaných vo forme orálnych kontraceptív zvýšením metabolizmu týchto syntetických hormónov. Tak môže dôjsť k zlyhaniu kontracepcie a neplánovanému otehotneniu [3].

Karbamazepin (CBZ)

Pri liečbe CBZ je bežným nálezom zvýšená hladina **SHBG, kortizolu a prolaktínu** [3,26]. To následne vedie k poklesu biologickej účinnosti estradiolu a testosterónu s následnými menštruačnými poruchami. Teoreticky by tento účinok CBZ mohol byť výhodný u žien s HA. CBZ taktiež znižuje hladiny TSH a LH vo folikulárnej fáze a DHEAS, hoci klinické dôsledky jeho poklesu nie sú známe. V žiadnej väčšej štúdii nebol dokázaný častejší výskyt menštruačných porúch vrátane PCOS u žien užívajúcich CBZ. CBZ taktiež vedie k zníženej účinnosti orálnych kontraceptív [3].

Valproat (VPA)

Vplyv AED na rozvoj reprodukčných endokrinných porúch bol prvýkrát dokázaný Isojärvi et al v roku 1993. Vo veľkom súbore potvrdil vysoký výskyt polycystických ovárií a/alebo hyperandrogenizmu u žien užívajúcich VPA ako v monoterapii tak v kombinácii [16]. Známym vedľajším účinkom tejto liečby je u niektorých žien hmotnostný prírastok. Hoci patogenéza hmotnostného prírastku pri liečbe VPA nie je známa, predpokladá sa možný vplyv VPA indukovaného poškodenia β -oxidácie mastných kyselín [3]. VPA je najčastejšie citovaným antiepileptikom,

ktoré má vplyv na metabolické a endokrinné funkcie. Na rozdiel od induktorov pečňových enzýmov je ich inhibítorom. VPA stimuluje aktivitu steroidnej C17-hydroxylázy a cholesterol-lyázy a znižuje hladinu estradiolu. Podľa niektorých štúdií spôsoboval u žien zvýšenie sérových hladín testosterónu a SHBG pri znížení hladín DHEAS a redukoval sérový progesterón v luteálnej fáze menštruačného cyklu. Bolo zistené, že VPA spôsobuje zníženie konverzie testosterónu na estradiol v ovariálnych folikuloch a zároveň podporuje apoptózu malých a stredných folikulov. Tento vplyv by mohol potencovať riziko epilepsie navodenej vyššou pravdepodobnosťou rozvoja PCOS.

Oxakarbazepin (OXC)

Štúdie poukazujú na normalizáciu hepatálnej enzymatickej indukcie a následných endokrinných a metabolických zmien spôsobených CBZ po jeho zámene za OXC. Avšak existujú dôkazy, že OXC podávaný vo vysokých dávkach môže taktiež indukovať hepatálne enzýmy [3].

Lamotrigin (LTG)

Nie sú známe štúdie, ktoré by popisovali vplyv LTG na reprodukčné poruchy. LTG neovplyvňuje hepatálny cytochróm P450 a neredukuje účinnosť orálnych kontraceptív. Na druhej strane podávanie perorálnej hormonálnej kontracepcie môže významným spôsobom ovplyvniť plazmatické hladiny LTG (pokles až o 50 %), a tak ovplyvniť jeho účinnosť. Náhrada VPA za LTG u žien s reprodukčnými poruchami v dôsledku užívania VPA viedla u žien s epilepsiou zaradených do štúdií Isojärviho v roku 1998 v priebehu 1 roka k normalizácii endokrinných funkcií. Navyše po LTG sa nepriberá a má priaznivé účinky na psychiku [3].

Iné nové EADs

Vplyv nových preparátov (vigabatrin, felbamát, gabapentin, topiramát, tia-

gabin, levetiracetam a pregabalin) na reprodukčné funkcie zatiaľ nebol študovaný. Je známe, že topiramát a možno aj felbamát môžu redukovat účinnosť orálnych kontraceptív, kým ostatné nové preparáty tento účinok nemajú [3].

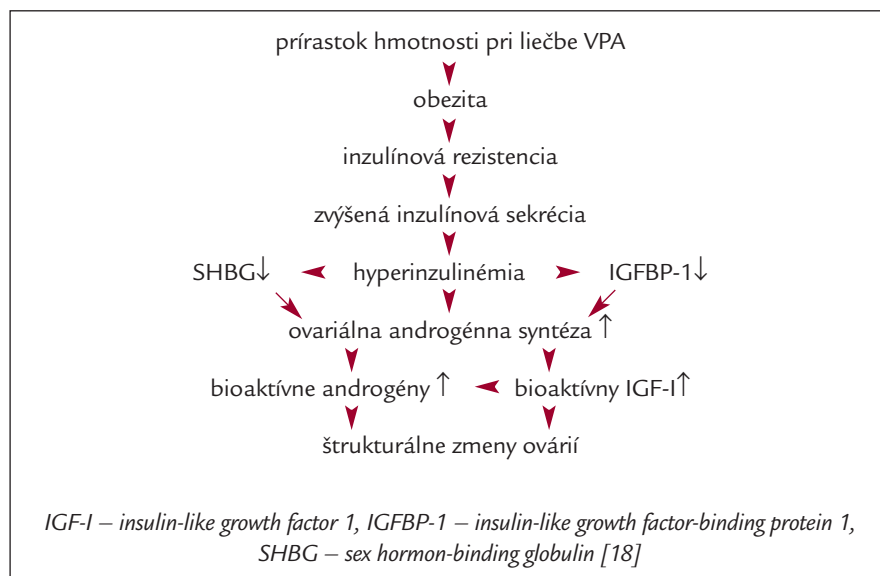
Štúdie zamerané na vplyv VPA na reprodukčné poruchy

Štúdia **Isojärviho et al** z roku 1993 zahŕňala 238 žien s epilepsiou, z toho 29 liečených VPA, 12 žien liečených VPA plus CBZ, 120 žien dostávalo CBZ a 62 žien užívalo iné AED. Autori popisujú výskyt menštruačných porúch (ev. polycystických ovárií PCO) u 45 % (ev. 43 %) žien užívajúcich VPA, 25 % (ev. 50 %) pri kombinovanej liečbe, 19 % (ev. 22 %) u žien liečených CBZ a 13 % žien na inej AEDs liečbe [6,16]. V ďalších prácach boli endokrinné poruchy (odvodené od liečby VPA) spájané s obezitou, HI a zníženým IGFBP-1, čo môže zohrávať úlohu v rozvoji PCOS. Avšak PCOS a HA sa vyskytovali aj u štíhlych žien užívajúcich VPA [3]. Podobné nálezy pozoroval **Isojärvi et al** aj vo svojej práci z roku 2001. Menštruačné poruchy ev. polycystické ováriá (bez rozvinutého PCOS) sa zistili u 59 % (ev. 70 %) žien užívajúcich VPA v porovnaní s 12 % žien na CBZ a 15 % v kontrolnom súbore. Tieto zmeny boli rovnako pozorované aj u štíhlych žien [17]. Obézne ženy užívajúce VPA majú vysoký sérový testosterón, inzulín a nízku hladinu IGFBP-1, kým u štíhlych žien na VPA sa zistil len vysoký sérový testosterón pri normálnej koncentrácii inzulínu a IGFBP-1. To znamená, že obezita a HI nie sú jediné faktory spúšťajúce proces vedúci k rozvoju HA a PCOS [3]. Liečba VPA je tiež asociovaná s ďalšími príznakmi IR ako centrálny typ obezity, nízky HDL-cholesterol a zvýšené triacylglyceroly. Tí istí autori sa v ďalšej práci z roku 1996 zamerali na spojenie obezity a HI s PCOS a HA u žien liečených VPA alebo

CBZ. Zistili, že hmotnostný prírastok spojený s užívaním VPA môže viesť k rozvoju metabolického syndrómu, vrátane HI stimulujúcej rozvoj PCOS a HA [5]. Výmena VPA za LTG viedla k zníženiu telesnej hmotnosti a normalizácii hladín testosterónu, lipidov a inzulínu. Signifikantný úbytok hmotnosti bol popísaný aj pri výmene za felbamát a topiramát [1,2].

Štúdie fínskych autorov boli podrobené ostrej kritike, pretože mnohé práce publikované neskôr nezistili jednoznačnú súvislosť medzi VPA a nálezom polycystických ovárií (PCO). Isojärvimu sa vyčítalo hlavne to, že hodnotenie PCOS nebolo podľa jasných kritérií a v prvých prácach mal pomerne malý súbor pacientiek.

Údaje týkajúce sa vplyvu hmotnostného prírastku (pri AED liečbe) na reprodukčné funkcie sú zmiešané. Ženy s epilepsiou majú predispozíciu k vzniku reprodukčných porúch dôsledku faktorov nezávislých na liečbe VPA, pričom samotná liečba môže tieto poruchy potencovať. Tieto štúdie nepopisujú, či obézne kontroly alebo obézne ženy s epilepsiou užívajúce iné AED majú vyššiu alebo nižšiu prevalenciu PCOS a HA. Bez týchto údajov je ťažké jednoznačne potvrdiť vplyv VPA-indukovanej obezity na rozvoj PCOS a HA [5]. **Murialdo et al** sledovali výskyt menštruačných porúch u 101 epileptičiek. Autori pozorovali výskyt PCO u 12 % žien užívajúcich PB, 21 % žien na CBZ, 0 % žien liečených VPA, 40 % žien na polyterapii vrátane VPA a 13 % žien na polyterapii bez kombinácie s VPA. U žiadnej pacientky s PCO nebol potvrdený PCOS [21]. **Bauer et al** v prospektívnej analýze 93 žien s epilepsiou liečených VPA, CBZ alebo kombináciou a neliečených, potvrdili výskyt PCO v 11 % u žien na VPA a u 10 % žien liečených CBZ, čo je podobná frekvencia ako u neliečených pacientiek (10,5 %) [22]. Podľa nich



Graf. Možný patogenetický mechanizmus hyperandrogenizmu odvodeného od VPA a PCOS.

výskyt reprodukčných abnormalít u žien s epilepsiou nie je závislý na výbere AED, čo potvrdzujú vo svojej práci aj **Bilo et al** a **Luef et al** [22–24]. **Luef et al** potvrdili výskyt PCOS u 25 % žien na VPA oproti 28 % u žien liečených CBZ [24].

Na druhej strane podľa **Morrel et al** prediktívnymi faktormi ovariálnej dysfunkcie sú IGE, užívanie VPA počas posledných 3 rokov, vysoká hladina voľného testosterónu, nie však polycysticky zmenené ovária. Ženy s epilepsiou majú vyššie riziko anovulačných cyklov, čo môže aditívne ovplyvňovať aj epileptický syndróm a AED liečba. V štúdii ženy s IGE užívajúce VPA mali najvyššie riziko anovulačných cyklov, PCO, zvýšeného BMI a HA [1].

Patogenéza tohto nežiaduceho účinku VPA nie je úplne objasnená. Obezita, HI a nízky IGFBP-1 sa podieľajú na rozvoji PCOS. Inzulín znižuje syntézu IGFBP-1 a SHBG v pečeni, a tým vedie k zvýšeniu biologickej aktivity testosterónu [3,4,18]. IGFBP-1 je dôležitý regulátor IGF-I, ktorý je známy ako stimulátor ovariálnej androgénnej syntézy. Avšak **Isojärvi et al** pozorovali PCOS a HA aj u štíhlych žien užívajúcich VPA bez HI alebo nízkeho IGFBP-1, pričom

HA u prepupertálnych, pubertálnych a postpubertálnych dievčat nebol spojený s HI. Napriek tomu, väčšina obéznych žien užívajúcich VPA má PCOS, HA a menštruačné poruchy, čo by znamenalo, že obezita a sprievodná HI môžu spúšťať tieto reprodukčné poruchy. Tieto pacientky nemali zvýšené hladiny LH. VPA má zrejme priamy účinok na ovariálnu androgénnu produkciu alebo ako enzýmový inhibítor môže inhibovať metabolizmus pohlavných steroidov, a tak zvyšovať hladiny androgénov, čo následne vedie k rozvoju PCOS (graf) [18].

Biton et al sa v roku 2001 ako prví venovali porovnaniu vplyvu VPA a LTG na telesnú hmotnosť u 112 pacientov s epilepsiou. Kým u pacientov na liečbe LTG ostala hmotnosť stabilná, u pacientov s VPA sa už po 10 týždňoch pozorovala zmena hmotnosti, ktorá bola v 32. týždni signifikantne vyššia (nezávisle od pohlavia) oproti skupine na LTG [2]. Účinnosť oboch EAD na frekvenciu epileptických záchvatov bola porovnateľná. Na mechanizme vplyvu VPA na vzostupe telesnej hmotnosti sa môžu podieľať zvýšená chuť do jedla, porucha β -oxidácie mastných kyselín a hyperinzulinémia [2]. **Stephen**

Tab. 1. Prevalencia endokrinnnej dysfunkcie u pacientiek s epilepsiou [4].

Štúdia	pacienti (n)	MP (%)	HA (%)	PCO (%)	PCOS (%)
Herzog et al 1986 (TLE)	50	56,0	28,0	6,0	20,0
Bilo et al 1988 (IGE)	20	30,0	15,0	15,0	15,0
Bilo et al 2001	50	36,0	26,0	32,0	26,0
Isojarvi et al 2001	72	36,0	22,2	38,9	12,5
Murialdo et al 1997	101	21,8	–	16,9	14,9
Stephen et al 2001	44	27,3	4,5	–	2,3
Luef et al 2002	105	27,6	3,8	26,7	–

MP – menštruačné poruchy, HA – hyperandrogenizmus, PCO – ultrasonografický dôkaz polycystických ovárií, PCOS – syndróm polycystických ovárií podľa 1990 NIH Conference

Tab. 2. Prevalencia endokrinnnej dysfunkcie u pacientiek s epilepsiou podľa AED [4].

Štúdia	pacienti (n)	MP (%)	HA (%)	PCO (%)	PCOS (%)
Bilo et al 1988 (IGE)					
VPA	11	27,3	9,1	9,1	9,1
PB	9	33,3	22,2	22,2	22,2
Bilo et al 2001					
VPA	13	38,5	23,1	38,5	23,1
Iné AEDs	21	42,8	28,6	28,6	23,8
Bez liečby	16	25,0	25,0	31,2	31,2
Isojarvi et al 2001					
VPA	37	59,5	27,0	62,2	21,6
CBZ	35	11,4	17,1	14,3	2,9
Murialdo et al 1997					
VPA	27	29,6	–	24,0	44
CBZ	20	–	–	21,4	–
PB	16	–	–	12,5	–
Iné AEDs	38	18,9	–	10,7	–
Stephen et al 2001					
VPA	23	21,7	8,7	–	4,3
CBZ al. LTG al. PRI	21	33,3	0	–	–
Luef et al 2002					
VPA	52	23,1	5,8	25,0	–
CBZ	53	32,1	1,9	28,3	–

MP – menštruačné poruchy, HA – hyperandrogenizmus, PCO – ultrasonografický dôkaz polycystických ovárií, PCOS – syndróm polycystických ovárií podľa 1990 NIH Conference, AED – antiepileptikum, CBZ – karbazepin, LTG – lamotrigín, PB – fenobarbital, PRI – primidon, VPA – valproat

et al vyšetřili 76 pacientov s epilepsiou. Z nich 40 jedincov (17 mužov, 23 žien) užívalo VPA a 36 pacientov (15 mužov, 21 žien) LTG. Menštruačné poruchy boli potvrdené u 22 % žien na VPA a u 7 % žien

na LTG. Medzi skupinami neboli žiadne rozdiely v hladinách lipidov, SHBG a LH/FSH. Pacienti liečení VPA boli častejšie obézni, pričom obéznejšie boli ženy než muži. Medzi pacientmi s BMI nad 25 kg/m² boli

koncentrácie inzulínu signifikantne vyššie u pacientov na VPA [20].

Morrel et al udávajú vymiznutie PCOS o 1 rok po vysadení VPA a prechode na LTG. Taktiež potvrdili nepriaznivé metabolické vplyvy VPA ako zvýšená telesná hmotnosť, vyššie hladiny androgénov, dyslipidémia a HI. Tieto údaje však nedokážu vysvetliť, prečo by ženy s IGE mali mať vyššie riziko anovulačných cyklov ako ženy s fokálnou epilepsiou (LRE – localization-related epilepsy). Mnoho žien s LRE má epileptogénny fokus v limbickom kortexe, pričom limbická kôra je prepojená s hypotalamom. Záchvaty môžu prerušovať limbicko-hypotalamické spojenie, a meniť tak uvoľňovanie hypotalamických hormónov vrátane LH a FSH s následnou zmenou ovariálnej stroidogenézy a morfológie. Je možné, že hypotalamické hormóny sú ovplyvňované aj u žien s IGE následkom častých generalizovaných epileptiformných výbojov. Vplyvy **kategórie epileptického syndrómu a antiepileptickej liečby** môžu teda vzájomne spolupôsobiť [1].

Bipolárna porucha – valproat a PCOS

Reprodukčné poruchy sa taktiež častejšie vyskytujú aj u žien s **bipolárnymi poruchami** správania. VPA sa používa aj v psychiatrii na liečbu bipolárnej poruchy. Rasgon et al sledovali 22 pacientiek s bipolárnou poruchou (10 liečených lítium, 10 liečených VPA). Výsledky poukazujú na vysokú prevalenciu menštruačných porúch (30% výskyt oligo-/amenorey v lítiovej skupine a 50 % výskyt oligo-/amenorey vo VPA skupine). Ani jedna pacientka však nespĺňala NIH-kritéria pre PCOS. Spomínané pacientky boli obézne s normálnymi hladinami vyšetrovaných hormónov (voľný testosterón, estradiol, DHEAS, LH, FSH). Hoci je to štúdia s malým počtom pacientiek, potvrdzuje, že dlhodobé užívanie VPA u neepileptických pacientiek nie je spojené

s hyperandrogénnou anovuláciou [14]. O'Donovan et al sledovali výskyt menštruačných porúch u žien s bipolárnou poruchou správania užívajúcich buď VPA alebo inú terapiu. Menštruačné poruchy boli popísané u 45 % pacientiek na VPA oproti 50 % v skupine, ktorá VPA nikdy neužívala [15]. To dokazuje, že samotné antiepileptiká nevyvolávajú PCOS, ale potencujú vplyv epilepsie na výskyt PCOS, napríklad valproát. Čiže, musí byť prítomná epilepsia a potencujúci účinok valproátu. Tab. 1 a 2 uvádzajú prevalenciu endokrinnnej dysfunkcie u pacientiek s epilepsiou a u pacientiek s epilepsiou podľa AED.

Rozdiely v prevalencii PCOS (tab. 1, 2) môžu byť spôsobené rozdielnymi diagnostickými kritériami, je však ťažšie vysvetliť širokú variabilitu menštruačných porúch. Je rozdiel, či pacientky udávali pravidelnosť menštruácie na základe menštruačného diára alebo len odhadom. Taktiež kritéria pre potvrdenie HA neboli v štúdiách jednotné. Napriek týmto rozporom výsledky potvrdzujú už 50 rokov známu vysokú prevalenciu menštruačných porúch u žien s epilepsiou, ktorá je signifikantne vyššia oproti bežnej populácii (7 %) a rovnako je zvýšená aj u pacientiek liečených rôznymi AED, ev. bez liečby (tab. 1, 2) [4].

Záver

Samotná epilepsia sa u žien môže spájať so zvýšenou frekvenciou reprodukčných endokrinných porúch. Výskyt PCOS u žien s epilepsiou je vyšší než v bežnej populácii. Na druhej strane, AED môžu indukovať rôzne zmeny endokrinných funkcií. Užívanie AED ovplyvňujúcich hepatálne enzýmy (PB, PHT a CBZ), indukuje metabolizmus endogénnych pohlavných hormónov a zvyšuje koncentrácie sérového SHBG s následným poklesom biologickej aktivity estradiolu a rozvojom menštruačných porúch. Tieto lieky zároveň zni-

Odporúčania pre klinickú prax

- Ženy s epilepsiou majú vyššie riziko porúch reprodukčného zdravia nezávisle od použitého AED [4,21]. Preto vyšetrenie reprodukčných funkcií vrátane klinických prejavov HA (hirsutizmus, akné) by malo byť rutinným pred a počas podávania AED liečby [4].
- Pri potvrdení endokrinnnej reprodukčnej dysfunkcie by mali byť pacientky sledované gynekológom a endokrinológom [4].
- Nie sú jednoznačné dôkazy, ktoré by kontraindikovali podávanie VPA u žien s epilepsiou. Avšak pri podozrení na zvýšené riziko reprodukčných porúch pri VPA treba zvážiť alternatívnu liečbu [4].
- Ženy liečené VPA by mali mať častejšie meranú hmotnosť a mali by byť informované o možnosti hmotnostného prírastku. Aspoň raz ročne je potrebné vyšetriť glukózový a lipidový metabolizmus [4,21].
- Ženy liečené VPA by mali byť aspoň raz ročne vyšetrené na prítomnosť polycystických ovárií a laboratórneho dôkazu HA. Pri potvrdení menštruačných porúch a/alebo HA počas liečby VPA je vhodné zvážiť zmenu AED [4,21].

žujú účinnosť orálnych kontraceptív. Podávanie VPA sa spája s častejším výskytom endokrinných porúch a PCOS pravdepodobne v dôsledku hmotnostného prírastku.

Najväčším rizikom pre rozvoj PCOS u žien s epilepsiou je typ epilepsie v zmysle IGE a v kombinácii s liečbou VPA.

Literatúra

1. Morrel MJ, Giudice L, Flynn L et al. Predictive factors of ovarian dysfunction in women with epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 52: 704–711.
2. Biton V, Mirza W, Montouris G et al. The change of body weight in valproate and lamotrigine therapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001; 56: 172–177.
3. Isorjavi JIT. Reproductive dysfunction in women with epilepsy. *Neurology* 2003; 61: 27–34.
4. Meo R, Bilo L. Polycystic ovary syndrome and epilepsy. *Drugs* 2003; 63: 1185–1227.
5. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853–861.
6. Ragon N. The relationship between polycystic ovary syndrome and antiepileptic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 322–334.
7. Bilo L, Meo R, Valentino R et al. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *JCE & M* 2001; 86: 2950–2956.
8. Polson D. Polycystic ovary syndrome and epilepsy – a gynaecological perspective. *Seizure* 2003; 12: 397–402.
9. Herzog AG, Seibel MM, Schomer D et al. Temporal lobe epilepsy: an extrahypothalamic pathogenesis for polycystic ovary syndrome? *Neurology* 1984; 34: 1389–1393.
10. Bilo L, Meo R, Nappi C et al. Reproductive endocrine disorders in women with primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1988; 29: 612–619.
11. Bilo L, Meo R, Valentino R et al. Abnormal pattern of luteinizing hormone pulsatility in women with epilepsy. *Fertil Steril* 1991; 55: 705–711.
12. Drislane FW, Coleman AE, Schomer DL. Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in women with epilepsy. *Neurology* 1994; 44: 306–310.
13. Ciampani M, Verrotti A, Chiarelli F. Sex hormones in patients with epilepsy – hormonal changes in epileptic men and women taking antiepileptics. *Horm Metab Res* 2005; 37: 184–188.
14. Rasgon N, Altschuler L, Guideman D et al. Medication status and polycystic ovary syndrome in women with bipolar disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 173–178.
15. O'Donovan C, Kusumakar V, Graves G et al. Menstrual abnormalities and polycystic ovary syndrome in women taking valproate for bipolar mood disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 322–330.
16. Isojärvi JIT, Laatikainen TL, Pakarinen AJ et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1383–1388.
17. Isojärvi JIT, Tauboll E, Pakarinen AJ et al. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated

women. Am J Med 2001; 111: 290–296.

18. Isojärvi JT, Laatikainen TL, Knip M et al. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. Annals of Neurology 1996; 39: 579–584.

19. Vainionpää L, Rattya J, Knip M et al. Hyperandrogenism in girls aged 8–18 years taking valproate. Epilepsia 1998; 39: 162.

20. Stephen LJ, Kwan P, Shapiro D et al. Hormone profiles in young adults with epilepsy treated with sodium valproate or lamotrigine monotherapy. Epilepsia 2001; 42: 1002–1006.

21. Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV et al. Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex ste-

roid setup in women with epilepsy. Clin Neuropharmacol 1998; 21: 52–58.

22. Bauer J, Jarre A, Klingmüller D et al. Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. Epilepsy Res 2000; 4: 163–167.

23. Bilo L, Meo R, Valentino R et al. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2950–2956.

24. Luef G, Abraham I, Trinka E et al. Hyperandrogenism, postprandial hyperinsulinism and the risk of PCOS in a cross sectional study of women with epilepsy treated with valproate. Epilepsy Res 2002; 48: 91–102.

25. Herzog AG. Menstrual disorders in women epilepsy. Neurology 2006; 66 (Suppl 3): 23–28.

26. Hill M. Reprodukční a endokrinní poruchy. EpiStop – Žena a epilepsie. Praha: Maxdorf 2004: 40–49.

MUDr. Ingrid Dravecká, Ph.D.

www.medic.upjs.sk

www.fnlp.sk

e-mail: dravecka.ingrid@mail.t-com.sk

Doručeno do redakce: 25. 5. 2006

Přijato po recenzi: 14. 9. 2006

www.geriatrckarevue.cz