

Baross utcai Szülészeti Esték (47)

*A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának
szakmai továbbképző sorozata*

„Epilepsia és terhesség”

Előadók: DR. ÁDÁM ZSOLT egyetemi tanársegéd,
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

DR. BALOGH ATTILA osztályvezető főorvos,
Szent István Kórház Neurológiai Osztály, Budapest

DR. BARCS GÁBOR egyetemi adjunktus,
Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet
Epilepszia Centrum, Budapest

DR. CSEH IMRE egyetemi tanár,
Országos Gyógyintézeti Központ Szülészeti és
Nőgyógyászati Tanszék, Budapest

DR. HALÁSZ PÉTER egyetemi tanár,
Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet
Epilepszia Centrum, Budapest

DR. PRINCZKEL ERZSÉBET főorvos,
Országos Gyógyintézeti Központ Szülészeti és
Nőgyógyászati Tanszék, Budapest

DR. PUSZTAI ZOLTÁN szakorvos,
Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza
Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Kecskemét

DR. RAJNA PÉTER egyetemi tanár,
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika

DR. SZUPERA ZOLTÁN egyetemi tanársegéd,
Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Neurológiai Klinika

DR. TÖRÖK OLGA egyetemi docens,
Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Szponzor: Pharmacia Kft.

Budapest, 2003. február 13.

Az epilepsia a terhes nők leggyakoribb neurológiai megbetegedése. Jelenleg hazánkban több mint 30000 nő epilepsiás. A világszerte igazolt megfigyelést – miszerint 1000 fogamzóképes epilepsiás nő közül megközelítőleg 50 vállal terhességet – hazánkra alkalmazva Magyarországon évente valószínűsíthetően 400–600 epilepsiás nő szül. Az epilepsiás nők speciális nőgyógyászati problémái azonban még jóval a gyermekvállalás előtt megjelennek. Epilepsiás nők esetében az ovarialis dysfunctio aránya magasabb, a polycystás ovarium syndroma gyakoribb, menstruációs zavarok, a gonadalis hormontermelés zavarai, illetve sexualis dysfunctio gyakoribb előfordulása jellemző. A hormonális fogamzásgátlás ezen betegek csoportjában – egyes antiepilepticumok májenzimeket indukáló hatása miatt – kisebb hatékonyságú lehet. Az epilepsiás nők ellátása, gyermekvállalás esetén gondozásuk minden esetben multidisciplinaris megközelítést, komoly team-munkát igénylő feladat. A praeconceptionalis gondozás esetükben elengedhetetlen: az anticonvulsiv terápia optimalizálása a lehető legalacsonyabb teratogén kockázat és egyúttal a stabil rohammentesség elérését jelenti, lehetőség szerint jól megválasztott monoterápia formájában. A fogamzás előtt megkezdett folsav substitutio egyes fejlődési rendellenességek primaer praeventióját jelentheti ezen esetekben. A genetikai tanácsadás során a genetikus és az epilepsiában járatos neurológus párbeszéde alapján lehet kialakítani a betegség örökletességére, valamint az alkalmazott antiepilepticumok esetleges teratogén hatására vonatkozó véleményt. A szülész akkor juthat a legpontosabb információhoz, ha az epilepsiát illetően epilepsia szakrendelő, vagy centrum véleményével rendelkezik (Magyarországon több mint 80 működik.)

Terhesgondozás, szülésvezetés

A terhesség hatása az alapbetegségekre előre nem számítható ki, még ugyanazon beteg ismételt terhességében sem. Általánosságban igaz,

hogy a rohamok gyakorisága az esetek 30–50%-ában nem változik, míg 25-30%-ban a rohamok száma nő vagy éppen megkevesbedik. Epilepsiás rohamok leginkább a terhesség első és harmadik harmadában jelentkezhetnek. Lényeges hangsúlyozni, hogy az antiepilepticumok szérumszintje terhesség alatt – a terhesség 8–14. hetétől kezdve – folyamatosan csökken, majd 4–5 héttel a szülést követően normalizálódik. A vérszintcsökkenésért a plazmatérfogat 50%-os és az extravasalis folyadéktér 15–20%-os növekedése, a gyomor motilitás csökkenése, a gyakori hányás, a perctérfogat növekedése, a májműködés, illetve a plazmafehérjékhez kötött frakció változása tehető felelőssé.

Az epilepsia kezelési elvei terhesség alatt megegyeznek a nem terhes állapotban folytatott kezelés irányelveivel. A gyógyszerek megválasztásánál a monoterápiára kell törekedni. Az epilepsiás nők antiepilepticum-vérszintjét a terhesség alatt az illetékes epilepsia gondozóban monitorizálni kell, és az aktuális vérszintnek megfelelően ott a terápia módosítása lehet szükséges. Azoknál a terheseknél, akiknél epilepsiás roham lép fel, indokolt, hogy a gyógyszer szint minden trimeszterben ellenőrzésre kerüljön és az epileptológus által levont következtetésekről a szülész naprakész információval rendelkezzen.

Az epilepsiás anyától született újszülött ellátása megfelelően felkészült team feladata. Az azonnali vizsgálatokon és a kezelésen kívül a fejlődés hosszútávú nyomonkövetése alapvető. A terhesek és az újszülöttek ellátása a neurológus, szülész, neonatológus, és a genetikus közvetlen együttműködését igényli.

Az antiepilepticumok lehetséges teratogenitását illetően az első irodalmi adatok már a hatvanas évek közepén megjelentek, a reális kockázat megítélése azonban először csak a hetvenes években, kellően nagy elemszámú kontrollált tanulmányok alapján vált lehetségessé. A gyógyszeres kezelés beállítása és vezetése a mitológiából jól ismert Szkülla és Kharübdisz veszélyeihez hasonlatosan egyfajta kényes egyensúlyozást jelent a terhes nő rohammentességének biztosítása és az antiepilepticus terápia esetleges teratogén hatása között. A gyakorló orvos terhesség alatti gyógy-

szerrendelését a jelenleg forgalomban lévő készítmények tájékoztatói nem segítik: defenzív hozzáállásuk nem nyújt valós tájékoztatást a vállalt kockázat mértékét, a veszélyeket illetően. A száraz tényeknél maradvá megállapítható, hogy súlyosabban beteg (ezért antiepilepticus polyterápiát igénylő) terhesek esetén a major rendellenességek kockázata mintegy kétszeres, a minor anomáliák kockázata közel háromszoros, a vitium cordis esélye megközelítőleg négyszeres, míg az ajakhasadék kockázata ötszörös az egészséges terhesekéhez képest. Mindezen szervi anomáliákon kívül a későbbiekben kialakuló szellemi visszamaradás kockázata is mintegy másfélszeres epilepsiás anyák gyermekeiben.

Az epilepsiás anyák újszülöttjeiben észlelhető connatalis anomáliák kórereditét illetően az alapbetegség esetleges genetikai vonatkozásain, a hypoxia feltételezhető magzatkárosító hatásán túl a legjelentősebb szerepe vélhetően az antiepilepticumok teratogén hatásának van. A teratogén hatás feltételezett mechanizmusait illetően számos elmélet látott napvilágot, ezek közül a legjelentősebb az antiepilepticumok toxicus epoxid metabolit képzésén, szabad gyökök létrehozásán, folsav antagonistá, illetve membránstabilizáló hatásán alapul.

Egyes antiepilepticumok teratogén hatásai jellegzetes, specifikus syndromák képében mutatkoznak, míg más gyógyszerek esetében a feltételezhető hatás kevésbé markáns. A **fetalis hydantoin syndroma** craniofacialis dysmorphia, microcephalia, vitium cordis, köröm-, illetve distalis phalanx hypoplasia komponens anomáliák együttesét jelenti: a teljes syndroma kockázata a gyógyszert szedők között kb. 10%-os, míg az egyes anomáliák különálló megjelenéseinek esélye összességében mintegy 30%-os! **Fetalis valproát syndroma** velőcsőzáródási rendellenesség (spina bifida kockázat: 2–6%), craniofacialis dysmorphia, vitium cordis, urogenitalis anomáliák (hypospadiasis), végtagfejlődési zavarok (bilateralis radius aplasia) képében jelentkezhet.

Az egyes antiepilepticumok okozta teratogén syndromák közötti jelentős syndromatológiai átfedés miatt egy átfogóbb elnevezés került bevezetésre: „AntiEpileptic Drug Syndrome” (AED syndrome), amelynek

komponens anomaliái major (cheilo-gnatho-palatoschisis, vitium cordis, velőcsőzáródási rendellenesség), illetve minor (facialis dysmorphia) rendellenességek, microcephalia, intrauterin retardatio, magasabb perinatális mortalitás, a későbbi életben jelentkező kognitív zavarok. Tény, hogy az eddigiekben felsorolt adatok csak a régebbi, nagyobb mértékben teratogén gyógyszerek (phaenobarbital, hydantoin, primidon) használatával kapcsolatban igazoltak, főleg ha azok folsav praeventio nélkül, igen gyakran polyterapiás kombinációban kerültek alkalmazásra. Az újabb antiepilepticumok terhesség alatti alkalmazhatóságát illetően biztató eredmények vannak: teratogén hatást az eddigi humán vizsgálatok nem bizonyítottak (bár csak kevés, kellően nagy esetszámú, megbízható tanulmány történt napjainkig). Ezeknél a plazma fehérjékhez kötődés mértéke kisebb, máj-metabolizmust befolyásoló hatásuk csekélyebb, ezáltal stabilabb plazmaszint érhető el velük terhességben. Az antiepilepticumok okozta bizonyos teratogén hatások (elsősorban velőcsőzáródási rendellenességek) megelőzésének céljából periconceptionalisan folsav substitutio mindenképpen indokolt, a secundaer praeventio megvalósításaként pedig a praenatalis diagnosztika lehetőségeinek (seAFP szűrés, ultrahang diagnosztika, magzati echocardiographia) magas szintű alkalmazása jelent megoldást.

Az epilepsiás rohamok differenciáldiagnosztikája és terápiaja terhességben

A terhesség alatti epileptiform rohamok változó mértékben veszélyeztethetik az anyát és a magzatot. Az epileptiform rohamok két csoportot alkotnak. Az „epilepsiás rohamok” egy krónikus betegség (epilepsia) következtében, látszólag spontán és kiszámíthatatlanul fellépő rohamszerű tünetek, míg az „alkalmi roham” élettani körülmények között valamilyen

provokáló tényező hatására fellépő convulsiv („grand mal” típusú) roham.

Epilepsiás betegeknel terhesség alatt nem változik számottevően a rohamfrekvencia, bizonyos tényezők azonban rohamot válthatnak ki:

- Gyógyszerkihagyás: hibás gyakorlat, mert a convulsiók magzati veszélyeztető hatása – különösen a terhesség második felében – nagyobb, mint az antiepilepticumok esetleges teratogenitása.

- (Hyper)emesis: amennyiben a gyógyszerbevitel után nem sokkal jelentkezik hányás, akkor a dózis felének megfelelő gyógyszer mennyiséget ismét be kell venni. Az antiepilepticumok a bélből 2–3 óra alatt felszívódnak, hatásuk általában tartós, ezért a napi dózis egy vagy két részletben is bevihető.

- Gyógyszerszint-változás: a megnövekedett plazmavolumen és a gyorsult metabolizmus miatt bizonyos antiepilepticumok szérum-koncentrációja csökken, míg a szabad frakció nő. Ennek általában nincs klinikailag jelentős hatása. A gyógyszer szint rutin vizsgálata a terhesség előtt, az I. trimeszter végén és szülés után 6 héttel javasolt.

- Hormonváltozások: ismert, hogy az ösztrogén és a progeszteron ciklus-függő morfológiai és excitabilitásbeli változást okoz a hipocampusban, ami egyes betegeknel rohamprovokáló. Ezzel szemben maguknak a terhességi hormonváltozásoknak nincs rohamprovokáló hatásuk.

- Vértémi és haemodinamikai változások: az epilepsia szempontjából a vízretenció fontos, mert egyes antiepilepticumok (carbamazepine,

oxcarbazepine) additív hatása ezt fokozhatja. Ekkor a túlzott folyadékbevitel vízmérgezést és hyponatraemiát okozhat.

- Életmód: a fáradtság és az alvásmegvonás egyes epilepsia típusoknál rohamprovokáló hatású.

Alkalmi rohamok terhesség alatt

- Eclampsia: ritka (2–3000 terhességben 1 eset), a terhesség végén, szülés alatt vagy után jelentkezik, általában a prae-eclampsia jellegzetes tünetei már korábban megjelennek. Megelőzésre Mg-szulfát a leghatásosabb, a roham terápiában Mg-szulfát, nimodipine, phenytoin és benzodiazepine alkalmazható.

- Agyi sinus thrombosiszt jelző szimptomás rohamok ritkák, a terhesség és a gyermekágy azonban fokozott rizikót jelent. A tünetek lokalizáció-függők, a betegség összesített letalitása azonban 20% feletti, igen komoly anyai (és következményes magzati) életveszélyt jelentő körkép.

- Egyéb alkalmi rohamok: kimerülés, hosszantartó stressz állapotok, alvásmegvonás, esetleg súlyos hypoglycaemia esetén fordulhatnak elő.

Ismereteink szerint a non-convulsiv epilepsiás rohamoknak nincs magzatkárosító hatásuk. A convulsiv (elsősorban „grand mal”) rohamok a terhesség utolsó harmadában azonban komoly magzati következményekkel járhatnak (abruptio placentae, intrauterin asphyxia, intra-cranialis

vérzés). A status epilepticus terhesség alatt közel 20%-os anyai letalitású és 50%-os magzati mortalitással jár.

Az epilepsiás beteg ellátása gyermekágyban. A szoptatás problémái

Szülés után a terhesség alatt megnövekedett vízterek kiürülnek, az élet-tani haemodilutio megszűnik. Emiatt szülés után az antiepilepticumok szérumszintjei – változatlan adagolás mellett – ismét emelkedést mutatnak. Így ha a terhesség I. trimeszterében emelni kellett a napi dózist, azt a szérumszintek ellenőrzése mellett a gyermekágyas időszakban az esetek döntő részében csökkenteni lehet.

A szülést követő napokban jelentkező rohamok leggyakrabban az újszülött körüli gondoskodás és a szoptatás okozta alvásmegvonás következményei. A kórházi ellátásban részt vevő szakdolgozók illetve otthon a család szerepe a fáradtság, alvásmegvonás okozta rohamok megelőzésben meghatározó.

A postnatalis időszakban a K-vitamin dependens alvadási faktorok szintje alacsony lehet, így az újszülöttnél véralvadási és vérzéses problémákkal lehet számolni. Emellett szülés után enyhébb neurológiai tünetek is jelentkezhetnek sedatív hatás és – a gyorsan kiürülő antiepilepticumok esetén – gyógyszermegvonási tünet formájában. Gyermekgyógyászati szempontból a csecsemők 8 és 24 hónapos utóvizsgálata javasolt, a területileg illetékes epilepsia-gondozót pedig értesíteni kell az esetleges rendellenességekről, teratogén ártalmakról.

Epilepsiás gyermekágyasok esetén is figyelemmel kell lenni a kalcium anyagcserére, a szénhidrát- és pajzsmirigyhormon-háztartásra, ugyanis az antiepilepticumok tartós szedése ezeket károsan befolyásolhatja.

Az antiepilepticumot szedő gyermekágyasnál is törekedni kell a szoptatásra. Általánosságban elmondhatjuk, hogy a szoptatás nem ellenjavallt, sőt kívánatos, mivel az in utero magzati antiepilepticum vérszint

hirtelen esése – gyorsan kiürülő antiepilepticumok esetén – megvonási tüneteket okozhat az újszülöttnél. Figyelemmel kell azonban arra lenni, hogy az antiepilepticumok koncentrációja a colostrumban még viszonylag magas, később az anyatejben pedig már alacsony. Az antiepilepticumok az anyatejbe azok fehérjekötődésének arányában jutnak be. A magas fehérjekötődést mutató valproát alacsony százalékban, míg az alacsony fehérjekötődést mutató primidon magas hányadban jut be az anyatejbe. A jelenleg forgalomban lévő antiepilepticumok közül egyik sem képezi a szoptatás ellenjavallatát.

Bizonyos készítményeknél (valproátok, carbamazepinek) a neonatalis szérumszint ellenőrzése tanácsos, míg más antiepilepticumok (phaenobarbital, primidon, benzodiazepinek) neonatalis sedatív hatásával is számolnunk kell. Polyterápia (3, vagy több antiepilepticum együttes folyamatos alkalmazása) esetén szóbjöhethet az ablactálás, különösen, ha az újszülött aluszékonyvá válik. A legújabb gyógyszerek (felbamate, gabapentin, lamotrigine) az állatkísérletekben biztonságosnak bizonyultak, terhesség és szoptatás alatti alkalmazhatóságukat illetően azonban még nem áll rendelkezésre kellő mennyiségű humán adat.

Szoptató epilepsiás nők fogamzásgátlása – a klasszikus, enzimindukáló hatású antiepilepticumok szedése esetén – per os, csak pro-gesztéron tartalmú készítményekkel a szokásos napi adag duplázásával biztonságosan megoldható. Depo-progesztéron készítmény használatakor a beadások közötti időintervallumot 12 hétről 10 hétre tanácsos csökkenteni.

Megállapítások, ajánlások

1. Az epilepsia, mint a terhes nők leggyakoribb neurológiai megbetegedése, komoly feladatot jelent a terhesgondozásban részt vevő egészségügyi szakszemélyzet számára. Epilepsiás terhesek felügyelete minden esetben multidiszciplináris megközelítést, jól összehangolt

team-munkát igényel, melyben epilepsia szakrendelés/centrum részvétele indokolt.

2. A praeconceptionalis gondozás epilepsiás nők esetében kiemelkedő fontosságú. Az anticonvulsiv terápia optimalizálásával stabil rohammentesség biztosítható a lehető legalacsonyabb teratogén kockázat mellett. Az időben megkezdett praeconceptionalis és a terhesség teljes időtartamán alkalmazott folsav substitutio (napi 3–6 mg) az egyes antiepilepticumok velőcsőzáródási rendellenességet okozó teratogén hatásának megelőzésében játszik szerepet.
3. A legtöbb első vonalbeli antiepilepticum teratogén hatása bizonyított. A teratogenitás kockázata azonban több tényező függvénye, ennek megítélésében a genetikai tanácsadó és az epilepsia szakember közös álláspontja a mérvadó. A lehetséges teratogén ártalmak közül a velőcsőzáródási rendellenesség kockázata praeconceptionalis folsav substitúcióval csökkenthető, a major anomáliák (vitium cordis, velőcsőzáródási rendellenességek, illetve végtagfejlődési zavarok) praenatalis ultrahangvizsgálattal felismerhetők. Az újabb antiepilepticumok terhességben történő alkalmazásával kapcsolatban a kezdeti eredmények biztatóak a teratogenitás tekintetében is. A terhesség utolsó hónapjában és az első gyermekágyi héten heti 10–20 mg K-vitamin adása javasolt a vérzéses szövődmények (cephalhaematoma) megelőzésére.
4. Az epilepsia kezelési elvei terhesség alatt megegyeznek a nem terhes állapotban folytatott kezelés irányelveivel. A gyógyszerek megválasztásánál monoterápiára törekszünk. Az epilepsiás nők antiepilepticum-vérszintjét a terhesség alatt monitorizálni kell, és az aktuális vérszintnek megfelelően a terápia módosítása szükséges. Azoknál a betegeknél, akikenél epilepsiás roham lép fel, indokolt, hogy a gyógyszer szint minden trimeszterben ellenőrzésre kerüljön.
5. Epilepsiás betegeknél nem változik számottevően a rohamfrekvencia terhesség alatt, bizonyos tényezők azonban rohamkiváltók lehetnek: emesis, gyógyszerkihagyás, a vérszint változása (nem korrigált terápia).

piás dózis esetén). Az életmód változása (alvásmegvonás, fáradtság) szintén provokálhat rohamokat.

6. A non-convulsiv epilepsiás rohamoknak nincs magzatkárosító hatásuk. A convulsiv (elsősorban „grand mal”) rohamok azonban a terhesség utolsó harmadában súlyos magzati következményekkel járhatnak (abruptio placentae, intrauterin asphyxia, intracranialis vérzés). A status epilepticus terhesség alatt közel 20%-os anyai letalitással és 50%-os magzati mortalitással jár.
7. Az antiepilepticumot szedő gyermekágyasnál is törekedni kell a szoptatásra. Általánosságban elmondható, hogy a szoptatás nem ellenjavallt, sőt kívánatos, mivel az antiepilepticum in utero magzati vérszintjének hirtelen esése – gyorsan kiürülő antiepilepticumok esetén – megvonási tüneteket okozhat az újszülöttnél. A jelenleg forgalomban lévő antiepilepticumok közül egyik sem képezi a szoptatás ellenjavallatát. Az újszülöttnél mellékhatást okozó polyterápia esetén az ablactálás mérlegelendő.



DR. PAPP ZOLTÁN
egyetemi tanár,
az I. Sz. Szülészeti
és Nőgyógyászati Klinika
igazgatója