
Moteris ir epilepsija: nuo Hipokrato iki šiandienos

R. Mameniškienė

Vilniaus universiteto ligoninės
Santariškių klinikos,
Neurologijos centras

Santrauka. Nuo gilios senovės moterų epilepsija buvo siejama su isterija ir neuroziniais sutrikimais. Šiais laikais moterims, sergančioms epilepsija, kyla nemažai moters lyčiai specifinių problemų, susijusių su reprodukcinė funkcija ir bendra sveikatos būkle. Prieepuolių dažnumui ir sunkumui gali turėti įtakos menarchė, menstruacinis ciklas, nėštumas ir menopauzė. Estrogenai gali skatinti epileptiforminius iškrivius ir provokuoti kliniškai pasireiškiančius traukulius, tuo tarpu progestinai pasižymi traukulius slopinančiu poveikiu. Epilepsija, kai prieuoliai susiję su menstruaciniu ciklu, vadinama katamenine. Daugelis vaistų nuo epilepsijos indukuoja kepenų fermentus ir mažina hormoninių kontraceptikų bei menopauzės metu skiriamos pakeičiamosios hormonų terapijos efektyvumą. Epilepsija sergančios moterys susilaukia mažiau palikuonių. Tarp jų dažniau pasitaiko menstruacijų sutrikimų, anovuliacinių menstruacijų ciklų ir galbūt policistinių kiaušidžių sindromo. Vaisiaus apsigimimų, motinai vartojant vaistus nuo epilepsijos, pasitaiko du tris kartus dažniau, lyginant su apsigimimais bendrojoje populiacijoje. Manoma, jog šią riziką didina tiesioginis teratogeninis vaistų nuo epilepsijos poveikis, laisvųjų radikalų atsipalaidavimas, toksinių metabolitų kaupimasis, folio rūgšties trūkumas. Teratogeninei rizikai sumažinti siūloma gydyti vienu veiksmingiausiu vaistu nuo epilepsijos, vengti pavojingų kombinacijų (valproinės rūgšties ir karbamazepino), skirti folio rūgštį prieš pastojant ir per pirmąjį nėštumo trimestrą. Motina, vartojanti vaistus nuo epilepsijos, naujagimių turėtų maitinti krūtimi. Epilepsija ir jai gydyti naudojami vaistai yra sutrikusio kaulų metabolizmo ir osteoporozės rizikos veiksniai, ypač menopauzės metu.

Raktažodžiai: epilepsija, istorija, moteris, nėštumas, gimdymas, menopauzė, vaistai nuo epilepsijos, hormoniniai kontraceptikai, kaulų tankis.

Neurologijos seminarai 2005; 9(23): 12–17

MOTERŲ EPILEPSIJOS ISTORINĖS IŠTAKOS

Daugelyje senovės semitų, graikų, romėnų, viduramžių, renesanso laikų medicininių tekstų apie epilepsijos diagnostiką, priežastis, gydymą stebima ryški ligonių vyrų tendencija. Ligoniai moterys minimos išimtinai raštuose apie isteriją ir raganavimus.

Šiuo metu isterija žinoma kaip disociacinis (konversinis) sutrikimas, kurio simptomai imituoja paciento įsivaizduojamą somatinę ligą, tačiau kyla dėl psichologinio streso, emocinio konflikto, neišsprendžiamos ar nepakeliamos problemos. Epilepsijos istorija glaudžiai siejasi su isterija. Dar Egipto papirusuose aprašomi sutrikimai, kuriuos sukelia gimdos judėjimas [1]. Hipokratas šiuos sutrikimus pavadino „hysteria“ (*hystera* – gimda). Ankstyvuosiuose graikų raštuose teigiama, jog „...gimda dėl lytinių santykių stygiaus tampa sausa, atrofiška ir kyla aukštyn, ieškodama drėgmės...“ Hipokratas rašė: „...gimdos sustojimas pilve sąlygoja epilepsiją...“. Medicinos tėvo laikais manyta, kad traukulius moterims sukelia dvi ligos – isterija arba epilepsija. Diferencijuoti šias dvi priežastis padeda pilvo raume-

nų spaudimas: „...jei palpuojant juntamas raumenų įsitempimas, traukulių priežastis yra isterija, jei raumenų įtempimo nėra – epilepsija...“ (Hipokratas 400 pr. m. e.). Gimdos reikšmė traukulių atsiradimui liko ilgą laiką. Paracelsas šešioliktojo amžiaus pradžioje teigė, kad gimdai palietus širdį atsirandantys traukuliai yra tokie patys, kaip sergant epilepsija su visais jos simptomais [2].

H. Landouzy 1846 m. teigė, jog egzistuoja dvi neurozės, pasižyminčios skirtingais prieuoliais, kurias pavadino „istero-epilepsija su skirtingomis krizėmis“ [3]. Vėliau apie šių dviejų ligų egzistavimą diskutavo A. Trousseau (1868), F. Dostojevskis (1881), D'Olier (1882), W. Gowers (1888) ir kt., stengdamiesi diferencijuoti du traukulių tipus. Tačiau neabejotinai didžiausią įnašą padarė J. M. Charcot, aprašęs keturis tarpusavyje susijusios isterijos ir epilepsijos tipus: 1) isterija, išstinkanti sergantįjį epilepsija; 2) epilepsija, atsirandanti sergant isterija; 3) konvulsinė isterija su epilepsiniu galvos svaigimu (*vertigo*); 4) epilepsija kaip isterijos rezultatas, nekonvulsinė (t. y., kontraktūros, anestezija) [4]. Diferencinei diagnostikai ir IX amžiuje naudotas pilvo kompresijos metodas. W. Gowers savo knygoje „*A Manual of Diseases of the Nervous system*“ (1888) aprašo J. M. Charcot kiaušidžių kompresijos manevro efektyvumą: „Spaudimas jautrioje kiaušidžių srityje ar kitose jautriose isterogeninėse vietose, kaip jau minėta, kartais indukuoja prieuolius, o ilgesnis spaudimas dažnai traukulius sustabdo. Kartais kiaušidžių kom-

Adresas:

R. Mameniškienė
VU ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos centras,
Santariškių g. 2, 08661 Vilnius
Tel. (8-5) 2365109; el. paštas: ruta.mameniskiene@santa.lt

presija tiesiog sustabdo koordinuotus judesius ir sukelia toninius spazmus“ [5].

Nenuostabu, jog to meto epilepsijos gydymo esmė buvo pagrįsta vienu tikslu – išlaikyti organą „keliauninką“ – gimdą jo tikroje vietoje [1]. Tam buvo skatinami lytiniai santykiai. „Nustumti“ gimdą žemyn buvo mėginama įvairiausiais metodais: spaudžiant įkaitintą metalo gabalą prie galvos, duodant kvėpuoti nemalonaus kvapo ar kenksmingas medžiagas, skatinant viduriavimą, vėmimą, prakaitavimą. Buvo skiriamas sidabro nitratas bei cinko oksidas, amalas ir grifo kepenys. Gimdą nuvilioti žemyn buvo bandoma dedant saldžias, kvapias medžiagas į makštį. Šis metodas buvo naudojamas net iki XVII a. [1]. Iš kitų geriamųjų gydymo priemonių buvo skiriami žmogaus kaukolės milteliai, duodama gerti po puodelį šviežio, ką tik mirusio žmogaus kraujo [6].

MENSTRUACIJŲ VAIDMUO EPILEPSIJOJE

Daug dėmesio, nagrinėjant epilepsijos priežastis ir gydymą, nuo seno buvo skiriama menstruacijoms. Hipokrato raštuose (400 pr. m. e.) minima, kad menstruacinio kraujavimo nustojimas sąlygoja epilepsinius traukulius. Galenas teigė, jog reguliarios mėnesinės padeda išvengti epilepsijos. Praėjus beveik 2000 metų Gordono Bernardas 1542 m. tvirtino, kad traukuliai, susiję su menstruacijomis, yra neišgydomi [2, 7, 8]. 1870 m. M. Gonzalez Echeverria rašė: „...visų epilepsijos formų atvejais menstruacijos prasideda daugiau ar mažiau vėliau, paroksizmai paprastai sunkesni menarchės metu ar apie ją; o kai kuriais atvejais mėnesinių išvis nebūna...“. Antrajame epilepsijos monografijos leidime 1901 m. W. Gowers teigė: „...vienai dvyliktajai menstruaciniu periodu priepuoliai nepasireiškia; vienam trečdaliui šiuo periodu priepuolių dažnumas nepasikeičia; daugiau nei pusei moterų menstruaciniu periodu priepuoliai padažnėja. Dažniausiai priepuoliai padažnėja prieš menstruacijas; rečiau – menstruaciniu periodu, dar rečiau – joms pasibaigus“ [2].

Pastaraisiais metais įrodyta lytinių hormonų įtaka epilepsijai: estrogenai veikia prokonvulsiskai, didindami hipokampo piramidinių ląstelių jaudrumą ir skatindami priepuolius; progesterinai veikia kaip antikonvulsantai, slopindami priepuolius [9, 10]. Manoma, jog priepuolių padažnėjimą vienu ar kitu menstruacinio ciklo periodu sąlygoja keletas mechanizmų: reliatyvus progesterono trūkumas liuteininėje ciklo fazėje; vaistų nuo epilepsijos (VNE) koncentracijos sumažėjimas; estrogenų koncentracijos padidėjimas ovuliacijos metu; liuteininės fazės nepakankamas anovuliacinio ciklo metu (padidėjęs estrogenų/progesterono koncentracijos santykis). Epilepsija, kai priepuoliai susiję su menstruaciniu ciklu, vadinama katamenine (*gr. Katamenios* – mėnesinis) [11]. A. G. Hercog 1997 m. išskyrė tris katameninės epilepsijos tipus: premenstruacinį (26–3 ciklo diena), periovuliacinį (10–23 dienos) ir liuteininį (10–3 ciklo dienos) [12]. Katameninės epilepsijos paplitimas labai įvairuoja, ji pasitaiko 10–78% epilepsija sergančių moterų [13].

KATAMENINĖS EPILEPSIJOS GYDYMAS

Hipokratas epilepsijos priepuolius, susijusius su menstruacijomis, siūlė gydyti dažnesniais lytiniais santykiais. Galenas rekomendavo reguliarių kraujo nuleidimą. 19 a. pabaigoje prasidėjo epilepsijos medikamentinio gydymo era. 1850 m. G. Huette paskelbė, kad bromidai, sukeldami impotenciją, efektyviai gydo masturbaciją, kuri tuo metu neabejotinai buvo laikoma epilepsijos ar išprotėjimo priežastimi. Remiantis paskelbtais rezultatais, ginekologas Charles Locock 1857 m. kalio bromido skyrė isterija sergančioms moterims, vėliau, pastebėjęs teigiamą poveikį, – sergančioms „istero-epilepsija“, kurių priepuoliai buvo susiję su menstruacijomis. Skyres kalio bromido keturiolikai pacienčių, autorius pastebėjo, jog iš jų trylikai išnyko priepuoliai. Ch. Locock siūlė skirti kalio bromido 7–14 dienų prieš menstruacijas [14]. 19 a. viduryje pasikeitė ir operacinis epilepsijos gydymas. Vietoj anksčiau taikyto kaukolės trepanavimo bei prideginimo paplito ovarektomija – vadinamoji Battey’s operacija [1]. 19 a. pabaigoje buvo atliekamos klitoridektomijos [15]. Tuo pačiu laikotarpiu epilepsiją mėginta gydyti atstatant gimdą į teisingą padėtį, atliekant slankstelinų arterijų perrišimo operacijas.

Šiandien katameninės epilepsijos gydymui rekomenduojama [13,16,17]:

- 5–7 dienas skirti acetazolamidą 4–30 mg/kg/d (ne daugiau kaip 1 g/d);
- premenstruaciniu periodu vartoti benzodiazepinus;
- didinti VNE dozę prieš menstruacijas;
- skirti hormoninį gydymą (hormoniniai kontraceptikai, medroksiprogesteronas, natūralus progesteronas, antiestrogenai, androgenai, neurosteroidai, gonadotropino analogai).

EPILEPSIJA IR ŠEIMA

Nors vedybų dažnumas panašus kaip tarp nesergančių epilepsija moterų (šeimą sukuria iki 80% ligonių) [18], epilepsija sergančios moterys susilaukia 1/3 mažiau palikuonių [19]. Mažesnio gimdymų skaičiaus priežastys:

- menstruacijų sutrikimai ir anovuliaciniai ciklai;
- sumažėjęs libido;
- sunkesnis partnerio radimas;
- aplinkos socialinis spaudimas;
- paveldėjimo baimė;
- nėštumo ir gimdymo komplikacijos;
- policistinių kiaušidžių sindromas.

Amenorėja, oligomenorėja, prailgintas ar nereguliarus ciklas stebimas 20% sergančių epilepsija moterų. Sergančiosioms epilepsija kur kas dažniau pasitaiko anovuliaciniai ciklai. Sergant temporalinės skilties epilepsija, iki 35% ciklų yra anovuliaciniai, tuo tarpu sveikoms moterims jie sudaro iki 10%. Šis fenomenas aiškinamas tuo, kad epilepsijos priepuoliai ar epilepsiforminiai iškrūviai (ypač sergant temporalinės skilties epilepsija) sutrikdo ovuliaciją, tiesiogiai veikdami pagumburį ir hipofizę. Sutrinka

pagumburio hormonų sekrecijos temporolimbine neuroendokrininė reguliacija, keičiasi liuteinizuojančio hormono (LH) ir folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) sekrecija hipofizėje. Daugumai epilepsija sergančių moterų randama mažesnė liuteinizuojančio hormono koncentracija, lyginant su sveikomis [20].

Nuo 1990 m. pasirodė duomenų, jog moterims, sergantioms epilepsija ir ilgai vartojančioms VNE, ypač valproatus, dažniau diagnozuojamas policistinių kiaušidžių sindromas (PKS). Tačiau iki šiol nėra aiškiai įrodyta, kokia šio reiškinio priežastis ir kiek šis sindromas susijęs su epilepsijos gydymu vienokiais ar kitokiais VNE. PKS bendrojoje populiacijoje nustatomas 5–26% moterų [21]. PKS klinikiniai požymiai: nereguliarios menstruacijos (80%), anovuliaciniai ciklai (57%), hirsutizmas (69%), nevaisingumas (25%), viršsvoris (49%) [22]. Laboratoriškai nustatomas hiperandrogenizmas (testosterono koncentracijos padidėjimas); padidėjęs LH/FSH santykis $>2,0$ (tiriamas 3 ciklo dieną); sumažėjęs lytinius hormonus surišančio baltymo kiekis (*sex hormone binding globulin*; SHBG), dislipidemija (70%) ir hiperinsulinemija (40% atvejų). Tiriama ultragarsu nustatomos policistinės kiaušidės (diagnozė patvirtina ne mažiau kaip dešimt kiaušidžių periferijoje išsidėsčiusių 2–8 mm diametro folikulų) [23].

Dar 1904 m. W. P. Spratlingas konstatavo, kad pacientėms, turinčioms dismenorėjos simptomų, dažnai nustatomos padidėjusios ir cistinės kiaušidės. Kiaušidžių pašalinimas daugeliu atvejų suretina ir palengvina epilepsijos priepuolius. Beje, nustačius nepakitusias kiaušides, W. P. Spratlingas nerekomendavo jų šalinti, tikintis priepuolių suretėjimo. Vėliau net paskelbė rekomendacijas kiaušidėms šalinti moterims, sergančioms epilepsija, kuriose teigė, kad kiaušides reikia šalinti, jeigu: 1) epilepsija prasidėjo brendimo periodu, 2) priepuoliai glaudžiai susiję su menstruaciniu ciklu, 3) paneigta įgimta epilepsijos kilmė, 4) esant ilgai epilepsijos trukmei, smegenų veikla nėra ryškiai sutrikusi [2].

Visą dešimtmetį tebesitęsia diskusijos dėl valproatų reikšmės PKS vystymuisi [24]. Teigiama, jog valproatai indukuoja insulino rezistenciją ir hiperinsulinemiją, dėl to juos vartojant neretai didėja kūno svoris, atsiranda hiperandrogenizmas ir menstruacijų sutrikimai. Tačiau pastarųjų metų klinikiniai tyrimai aiškaus valproatų bei kitų VNE poveikio morfologiniam kiaušidžių kitimui neįrodo, todėl VNE pasirinkimas pradedant gydyti epilepsiją turėtų būti pirmiausia grindžiamas vaisto veiksmingumu ir tinkamumu konkrečiam priepuolių tipui [25]. Manoma, jog pati epilepsija gali turėti svaresnį vaidmenį nei vartojami vaistai. Tačiau kol nebus galutinai išaiškintas VNE ir PKS tarpusavio ryšys bei jo mechanizmai, vartojant valproatus ir sutrikus menstruaciniam ciklui rekomenduojamas kiaušidžių struktūros ir funkcijos įvertinimas. Esant PKS ir viršsvoriui rekomenduojama dieta ir fizinis aktyvumas. Jei tai nepadedą, siūloma valproatus keisti kitu vaistu nuo epilepsijos. PKS gydyti taip pat skiriamas klomifeno citratas, gonadotropinas, hormoniniai kontraceptikai.

VAISTAI NUO EPILEPSIJOS IR HORMONINIAI KONTRACEPTIKAI

Hormoniniai kontraceptikai (HK) neturi ryšio su priepuolių dažnumu, tačiau HK efektyvumą mažina kepenų enzimus indukuojantys VNE: karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis, etosukcimidas, primidonas, topiramatas, okskarbazepinas. Nepaisant to, kokia HK forma yra naudojama (oralinė, injekcinė, poodinė, intrauterininė ar transderminė), enzimus indukuojantys VNE slopina jų veiksmingumą [26]. Iš vartojančių HK ir nevartojančių VNE neplanuoti pastoja 7 moterys iš 1000 per metus. Tarp vartojančių HK kartu su VNE neplanuotų pastojimų dažnis yra 4,5 karto didesnis – 31 moteris iš 1000 per metus. Todėl višoms moterims, vartojančioms kepenų enzimus indukuojančius VNE, skirtini didesnes estrogenų dozes (50 g) turintys HK arba siūlomi kitokie kontracepcijos metodai. Kaip alternatyvą vengiančioms nėštumo ir HK vartojančioms moterims tikslinga skirti neindukuojančius kepenų enzimų VNE: valproatus, lamotriginą, gabapentiną, levetiracetamą, zonisamidą [27].

EPILEPSIJA IR NĖŠTUMAS

Epilepsijos eigos kitimas nėštumo metu stebėtas dar 16–17 a. Daugeliu atvejų nustatytas reikšmingas priepuolių padažnėjimas nėštumo metu, retais atvejais – išnykimas ir pavieniais atvejais – epilepsijos pradžia nėštumo metu (J. Fernellius 1577; J. Schenckius, 1644). 1771 m. G. M. La Motte, remdamasis stebėjimais, teigė, jog priepuoliai padažnėjo moteriai, nešiojančiai vyriškos lyties kūdikį. W. Gowers pažymėjo, jog daugumai epilepsija sergančių moterų priepuoliai nėštumo metu suretėja, o didesnei daliai likusių – nesikeičia. Jis pastebėjo, jog gimdymo metu priepuoliai pasitaiko itin retai, o jei būna – paprastai neturi didesnio neigiamo efekto [2].

Pastarųjų metų stebėjimai rodo, jog epilepsijos priepuoliai nėštumo metu padažnėja 10–35% atvejų; 5–10% – priepuoliai nėštumo metu suretėja, o didesnei daliai (55–70% moterų) epilepsijos priepuolių dažnumas nėštumo metu nesikeičia [27, 28].

Dažniausiai epilepsijos eiga pablogėja 8–16 nėštumo savaitę. Tai aiškinama nėščiosios miego sutrikimais ir nuovargiu, VNE vartojimo režimo nesilaikymu dėl teratogeniškumo baimės, mažėjančia VNE koncentracija plazmoje (didėja klirensas ir kepenų metabolinis aktyvumas, didėja kraujo ir ekstraląstelinio skysčio tūris, didėja kepenų metabolinis aktyvumas).

GIMDYMAS

Generalizuoti toniniai-kloniniai priepuoliai gimdymo metu pasitaiko 2% ligonių, per pirmąsias 24 valandas po gimdymo – 1–2%. Didesnė rizika priepuoliui gimdymo metu

prasidėti būna tuomet, kai motinai dažnai, ypač trečiajame nėštumo trimestre, kartojasi rezistentiški gydymui traukuliniai arba židininiai sudėtingieji priepuoliai. Siekiant išvengti priepuolių gimdymo metu, įprastinį gydymą VNE reikia tęsti ir gimdymo skyriuje. Gimdymui nuskausminti rekomenduojama epidurinė nejautra, kuri sumažina epilepsinių priepuolių tikimybę gimdymo metu. Po gimdymo skiriamas diazepamis 10 mg į veną. Gimdymo metu prasi-dėjusius traukulių priepuolius reikia nedelsiant slopinti intraveniniais benzodiazepiniais ir magnio sulfatu. Pasirinkimo vaistas pasikartojantiems priepuoliams nutraukti – intraveninis lorazepamis. Priepuoliams nutraukti nerekomenduojamas injekcinis fenitoinas, kuris slopina gimdos susitraukimus ir gali užtęsti gimdymą [20, 28, 29]. Didžioji dalis epilepsija sergančių nėščiųjų pagimdo pačios ir be komplikacijų.

Neurologinės indikacijos planinei cezario pjūvio operacijai:

- kasdien besikartojantys židininiai priepuoliai ar absansai;
- dažniau nei kartą per savaitę besikartojantys generalizuotų traukulių priepuoliai.

Neurologinės indikacijos skubiai cezario pjūvio operacijai:

- pasikartojantys ir medikamentais nekontroliuojami toniniai-kloniniai priepuoliai gimdymo metu, keliantys vaisiaus asfiksijos pavojų;
- nekontaktiška gimdyvė dėl besikartojančių absansų ar dalinių kompleksinių priepuolių su išliekančiu tarp priepuolių sąmonės sutrikimu.

VNE TERATOGENIŠKUMAS

Vaisiaus apsigimimų, motinai naudojant VNE, pasitaiko 2–3 kartus dažniau, lyginant su apsigimimais bendroje populiacijoje (4–6% vartojant VNE ir 2–4% visoje populiacijoje) [30]. Teratogeninis VNE poveikis aiškinamas keliomis teorijomis. Manoma, jog turi reikšmės vaisiaus genetinis jautrumas prieštraukuliniams preparatams, VNE atpalaiduojami laisvieji radikalai, toksinių metabolitų kaupimasis vaisiaus organizme, VNE sukeltas folio rūgšties, kuri yra būtina normaliai embriogenezei, trūkumas. Be to, vaisiaus apsigimimus, nėščiajai sergant epilepsija ir kartojantis priepuoliams, gali sąlygoti ir kiti veiksniai – genetinė predispozicija, vaisiaus pažeidžiamumas dėl hipoksijos ir metabolinių sutrikimų epilepsijos priepuolių metu.

Didžiosios malformacijos būna tos pačios, kurios stebimos ir tarp sveikų moterų: širdies pertvaros, orofacialiniai, šlapinimosi trakto defektai. Vaisiaus didžiųjų apsigimimų pavojus reikšmingai išauga naudojant VNE politerapiją. S. Kaneko ir kt. tyrimo duomenimis, vaisiaus apsigimimų dažnis nuo 6,5%, gydant monoterapija, išauga iki 15%, skiriant keletą VNE [31]. C. Zahn nurodė, kad gydymas vienu, dviem arba daugiau VNE susijęs su didėjančiu vaisiaus malformacijų dažniu: jos pasitaiko atitinkamai

4–6, 7–8 ir 15–20% naujagimių [20]. Pagal dabartinius duomenis, epilepsija anamnezėje arba retai pasikartojantys priepuoliai, motinai nevartojant jokių VNE per nėštumą, apsigimimų rizikos reikšmingai nedidina.

Iki šiol neatsakyta, kuris iš dažniausiai vartojamų VNE (fenitoino, karbamazepino, valproatų, fenobarbitalio) yra teratogeniškiausias. Įrodyta, kad karbamazepinas ir valproatai dažniau už kitus sukelia nervinio vamzdelio vystymosi defektus. Vaisiaus anencefalija ir *spina bifida*, motinai vartojant karbamazepiną, pasitaiko 0,5–1% atvejų [32]. Nėštumo pirmajame trimestre vartojant valproinę rūgštį vaisiaus neuralinio vamzdelio defektai pasitaiko 1–2% atvejų, dažniau – kai vaisto paros dozė viršija 1000 mg ir esant didelei koncentracijai kraujo plazmoje [33].

Nėštumo metu vartojant VNE dažniau pasitaiko ir mažųjų vaisiaus apsigimimų bei dismorfinių anomalijų – struktūrinių organų ar galūnių vystymosi defektų, kurie nesukelia didelės negalios ar mirties (hipospadija, kreivakojystė, strabizmas, veido dismorfija, pirštų distalinių falangų hipoplazija).

Visas nėščiausias, vartojančias VNE, stengiamasi įtraukti į tarptautinius registrus, kurių tikslas – sukaupti patikimų duomenų apie vartojančių VNE moterų nėštumo iš-eitis, šių vaistų monoterapijos ir politerapijos poveikį vaisiui, nėštumo ir gimdymo eigai, naujagimio vystymuisi, apibendrinti patirtį ir pateikti praktines rekomendacijas [34]. Lietuva dalyvauja EURAP (*European Register of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*) registre, kuriame iki šiol užregistruotos 67 nėščiosios iš Lietuvos, vartojančios VNE.

Dauguma epilepsija sergančių ir vartojančių VNE moterų laimingai išnešioja ir pagimdo sveiką kūdikį. Kad tai būtų pasiekta, visada reikėtų: būsimą nėštumą aptarti iš anksto; skirti monoterapiją efektyviausiai veikiančiu medikamentu; vengti didžiausiu teratogeniškumu pasižyminčių medikamentų ir ypač jų derinio: valproatų, karbamazepino ir fenobarbitalio; valproato ir karbamazepino, kai šeimoje yra pasitaikę *spina bifida* atvejų; skirti folinę rūgštį 5 mg/d 3 mėnesius iki pastojimo ir pirmąjį nėštumo trimestrą [29, 35, 36].

MAITINIMAS KRŪTIMI

Pastaraisiais metais vyrauja nuomonė, jog motina, vartojanti VNE, naujagimį turėtų maitinti krūtimi. Taip naujagimis pamažu atpratintas nuo VNE poveikio. Visi VNE patenka į motinos pieną, tik skirtingu kiekiu. Jų koncentracija motinos piene svyruoja nuo 5% iki 90%, lyginant su koncentracija motinos kraujo serume. Skirtingą VNE koncentraciją motinos piene nulemia nevienodas jų susirišimas su kraujo plazmos baltymais: kuo daugiau vaisto suriša baltymai, tuo mažiau jo randama piene. Fenitoinas, karbamazepinas ir valproinė rūgštis pasižymi stipriu sąryšiu su kraujo baltymais, todėl motinos piene šių vaistų randama nedaug [27]. Fenitoinas, primidonas, benzodiazepinai

kumuliuojasi dėl lėto savo metabolizmo, todėl motinai vartojant šiuos medikamentus patariama stebėti naujagimių dėl vangumo, o jam atsiradus – maitinimą nutraukti.

PERIMENOPAUZĖ IR MENOPAUZĖ

Pastaraisiais metais kreipiama vis daugiau dėmesio į vyresnio amžiaus epilepsija sergančiąsias. Tyrimai rodo perimenopauzės ir menopauzės ryšį su epilepsija [37]. Tiek pirmine generalizuota, tiek židinine epilepsija sergančioms moterims menopauzė prasideda anksčiau [38]. Įrodyta, jog daugumai sirgusiųjų katamenine epilepsija priepuoliai padažnėja premenopauzės periodu [39]. Menopauzės proceso pradžioje (premenopauzėje) esantis liuteininės fazės nepakankamumas ir padažnęję anovuliaciniai ciklai padidina estrogenų/progesterono santykį, kuris gali provokuoti epilepsijos priepuolius. Menopauzės proceso pabaigoje kiaušidės nebegamina estrogenų. Sumažėjus jų koncentracijai kraujyje ir kartu dirginančiam poveikiui, priepuoliai gali suretėti. Šie priepuolių dažnumo pokyčiai būna ryškesni moterims, sirgusioms katamenine epilepsija su priepuolių padažnėjimu premenstruacinėje ar ovuliacinėje fazėje. Pasak C. L. Harden, menopauzėje 1/3 moterų priepuoliai suretėja (dažniau – sirgusioms katamenine epilepsija), 1/3 – padažnėja, 1/3 – nekinta [39]. Paskyrus pakėčiamąją hormonų terapiją (PHT) estrogenais ar jų kombinaciją su progestiniais, priepuoliai neretai padažnėja.

Kaip ir vartojant HK, kepenų fermentus indukuojantys VNE mažina PHT efektyvumą. Ryškiausiai veikia karbamazepinai, silpniausiu poveikiu pasižymi felbamatas. Naujųjų VNE (lamotrigino, gabapentino) sąveikos su PHT nenustatyta.

Siekiant sumažinti PHT sąlygoto priepuolių padažnėjimo riziką, epilepsija sergančioms moterims reikėtų vengti staigių estrogenų koncentracijos svyravimų kraujyje paros metu. Todėl patartina vartoti estrogenus ne tabletėmis, o pleistrų ar želių pavidalu, kurių veikimas ilgesnis, o koncentracijos svyravimai kraujyje – mažesni. Kombinuota PHT (prie estrogenų pridendant progestinų) epilepsijos priepuolių dažnio sumažinti nepadaeda.

Nepriklausomai nuo lyties, senyvas amžius priskiriamas osteoporozės išsivystymo rizikos veiksniams. Sumažėjęs kaulų tankis didina nugaros slankstelių lūžių tikimybę 2–2,3 karto, šlaunikaulio kaklelio lūžių – 2,5 karto. Tarp epilepsija sergančių moterų ši rizika gerokai didesnė. Tai susiję ne tik su patiriamomis traumomis priepuolių metu, bet ir su kepenų fermentus indukuojančių VNE vartojimu [40]. PHT anksčiau buvo vartojama ir osteoporozės bei širdies-kraujagyslių ligų profilaktikai, tačiau 2002 m. paskelbti didelio tyrimo rezultatai parodė, jog ilgalaikė PHT didina riziką susirgti krūties vėžiu ir nemažina insulto bei miokardo infarkto rizikos, todėl šiuo metu PHT rekomenduojama skirti tik klimakso simptomams gydyti [41].

Kaip ir sveikiems asmenims, epilepsija sergančioms moterims siūlomas profilaktinis osteoporozės gydymas. Osteoporozės padeda išvengti:

- teisingas gyvenimo būdas (mankšta, nerūkymas, pakankamas kalcio kiekis maiste);
- 1,0 g kalcio parai 25–64 m. moterims bei vyresnėms, vartojančioms PHK;
- 1,5 g kalcio parai – 65 metų ir vyresnėms;
- 400 IU vit. D parai – visoms.

Kalcio ir vit. D kieki reikia didinti, jei pacientė mažai juda arba nustatytas sumažėjęs kaulų mineralinis tankis [42].

Gauta:
2004 11 30

Priimta spaudai:
2005 01 12

Literatūra

1. Betts T, Dutton N, Yarrow H. Epilepsy and the ovary (cutting out the hysteria). *Seizure* 2001; 10: 220–8.
2. Devinsky O. The woman with epilepsy: a historical perspective. In: Morrell MJ, Flynn K, eds. *Women with epilepsy. A handbook of health and treatment issues*. Cambridge University Press, 2003; 17–34.
3. Faber DP. Making distinctions: the contribution of Hector Landouzy to differential diagnosis in relation to hysteria and epilepsy. *J Hist Neurosci* 2000; 9(1): 67–75.
4. Faber DP. Jean-Martin Charcot and the epilepsy/hysteria relationship. *J Hist Neurosci* 1997; 6(3): 275–90.
5. Massey EW, McHenry LC Jr. Hysteroepilepsy in the nineteenth century: Charcot and Gowers. *Neurology* 1986; 36(1): 65–7.
6. Moog FP, Karenberg A. Between horror and hope: gladiator's blood as a cure for epileptics in ancient medicine. *J Hist Neurosci* 2003; 12(2): 137–43.
7. Temkin O. *The falling sickness. A history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology*. 2nd ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1971.
8. *Epilepsy through the ages. An anthology of classic writings on epilepsy*. Nicolaas Arts, ed. Van Zuiden Communications B.V., 2001.
9. McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev* 1999; 20(3): 279–307.
10. Schwartzkroin PA. Sex hormones and how they act in the brain: a primer on the molecular mechanisms of action of sex steroid hormones. In: Morrell MJ, Flynn K, eds. *Women with epilepsy. A handbook of health and treatment issues*. Cambridge University Press, 2003; 112–8.
11. Karceski S, Morrell MJ. Women with epilepsy: current treatment strategies. *J Gend Specif Med* 2002; 5: 1–8.
12. Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 1082–8.
13. Foldvary-Schaefer N, Falcone T. Catamenial epilepsy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurology* 2003; 61(suppl 2): S2–S15.
14. Pearce JMS. Bromide, the first effective antiepileptic agent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 412.
15. Duffy J. Masturbation and clitoridectomy: a nineteenth century view. *JAMA* 1963; 186: 246–8.
16. Zahn C. Catamenial epilepsy: clinical aspects. *Neurology* 1999; 53(Suppl 1): S34–S37.
17. Shafer PO, Herzog AG. Epilepsy and the menstrual cycle. In: Morrell MJ, Flynn K, eds. *Women with epilepsy. A handbook of health and treatment issues*. Cambridge University Press, 2003; 119–30.

18. Dansky LV, Andermann E, Andermann F. Marriage and fertility in epileptic patients. *Epilepsia* 1980; 21(3): 261–71.
19. Wallace H, Shorvon S, Tallis R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *Lancet* 1998; 352(9145): 1970–3.
20. Zahn CA, Morrell MJ, Collins SD, et al. Management issues for women with epilepsy: a review of the literature. *Neurology* 1998; 51: 949–56.
21. Balen A. Pathogenesis of the polycystic ovary syndrome – the enigma unravels? *Lancet* 1999; 352: 966–7.
22. Gordon JD, Rydfords JT, Druzin ML, et al. *Obstetrics Gynecology & Infertility. Handbook for clinicians*, 5th ed. Scrub Hill Press, Inc., 2001; 242–3.
23. Polson D, Wadsworth J, Adams J, et al. Polycystic ovaries – a common finding in normal women. *Lancet* 1998; 351: 870–2.
24. Isojarvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1383–8.
25. Rasgon N. The relationship between polycystic ovary syndrome and antiepileptic drugs: a review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24(3): 322–34.
26. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002; 16: 263–72.
27. Morell MJ. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44 (suppl 4): 11–20.
28. Delgado-Escueta AV, Janz D. Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. *Neurology* 1992; 42(suppl 5): 149–60.
29. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). *Neurology* 1998; 51: 944–8.
30. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Eng J Med* 2001; 344: 1132–8.
31. Kaneko S, Otani K, Fukushima Y, et al. Teratogenicity of antiepileptic drugs: analysis of possible risk factors. *Epilepsia* 1988; 29(4): 457–69.
32. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991; 324: 674–7.
33. Omtzigt JGC, Los FJ, Grobee DE, et al. The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology* 1992; 42(suppl 5): 119–25.
34. Battino D. Assessment of teratogenic risk. *Epilepsy Res* 2001; 45: 171–3.
35. Yerby MS. Management issues for women with epilepsy. Neural tube defects and folic acid supplementation. *Neurology* 2003; 61(suppl 2): S23–S26.
36. Karceski SC, Morrell MJ, Carpenter D. The expert consensus guideline series: treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2001; 2(6): A1–A50.
37. Abbasi F, Krumholz A, Kittner SJ, et al. Effects of menopause on seizures in women in epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 205–10.
38. Klein P, Serje A, Pezzullo JC. Premature ovarian failure in women with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42(12): 1584–9.
39. Harden CL, Pulver MC, Jacobs AR. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 1402–7.
40. Harden CL. Menopause and bone density issues for women with epilepsy. *Neurology* 2003; 61(suppl 2): S16–S22.
41. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3): 321–33.
42. Penovich PE, Eck KE, Economou VV. Recommendations for the care of women with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004; 71(suppl 2): S49–S57.

R. Mameniškienė

WOMEN AND EPILEPSY: FROM HIPPOCRATES UNTIL TODAY

Summary

Since the ancient times epilepsy in women was considered to be related to hysteria and neurotic disorders. Nowadays epilepsy in women raises a number of gender-specific reproductive and general health concerns. Menarche, menstruation, pregnancy, and menopause can be associated with altered seizure frequency and severity. Estrogens can activate epileptiform discharges and trigger clinical seizures, while progesterone has an inhibitory effect. Seizures associated with menstrual cycle are called catamenial epilepsy. Many antiepileptic drugs induce liver enzymes and decrease the efficacy of hormonal contraceptives and menopausal hormonal replacement therapy. Women with epilepsy also have lower fertility rates and are more likely to have menstrual disorders, anovulatory menstrual cycles and, probably, polycystic ovary syndrome. Pregnancy in women with epilepsy is known to be associated with a two-three times increased risk of fetal congenital malformations. Several factors are thought to be responsible for the increased risk, including the direct teratogenic effects of antiepileptic drug therapy and indirect effects of these drugs, such as the release of free radicals, accumulation of toxic metabolites, and deficiency of folic acid. Risk of teratogenicity is reduced by using a single most effective antiepileptic drug, avoiding potentially dangerous combination of antiepileptic drugs (valproic acid and carbamazepine) and by providing folic acid supplementation before conception and during the first trimester of pregnancy. Breastfeeding is generally safe and recommended for women using antiepileptic medications. Epilepsy and its therapy are the risk factors for altered bone metabolism and osteoporosis, especially in menopause.

Keywords: epilepsy, history, women, pregnancy, delivery, menopause, antiepileptic drugs, hormonal contraceptives, bone density.