Пламен Божинов
Светла Божинова

ЕПИЛЕПСИЯ И РЕПРОДУКТИВНО ЗДРАВЕ

ИЗДАТЕЛСКИ КОМПЛЕКС "ЗИП"
София • 2004

Тази книга се издава с любезното съдействие на
Novartis Pharma - България

Пламен Божинов, Светла Божинова

ЕПИЛЕПСИЯ И РЕПРОДУКТИВНО ЗДРАВЕ

Първо издание

EPILEPSY AND REPRODUCTIVE HEALTH

First Edition

Авторите изказват благодарност на
д-р Елена Митова и Елизавета Тодорова
Novartis Pharma - България

ISBN 954-90023-9-X

© ИК "ЗИГГ ЕООД • 2004
€) д-р Пламен Божинов, д.м., доц. д-р Светла Божинова, д.м.
© Piamen Bozhinov, MD, PhD, Doc. Svetla Bojinova, MD, PhD
София • 2004

Всички права запазени! Никаква част от тази книга не може да бъде възпроизвеждана под някаква форма или начин, на електронен или хартиен носител, включително фотокопиране или съвременни системи за съхраняване на информация, без предварително писмено съгласие на авторите.

Автобиографична справка за авторите

Д-р Пламен Стоянов Божинов е роден през 1970 г. в гр. София. Завършва немска езикова гимназия в гр. Ловеч през 1989 г. и медицина във ВМИ - Плевен през 1995 г. Започва работа като редовен докторант в Първа неврологична клиника на Катедра "Неврология и неврохирургия" на ВМИ - Плевен през 1997 г.. От 2000 г. е ординатор в ЕЕГ лаборатория на Сектор електрофизиология на нервната система, а от 2004 г. е асистент по неврология към Първа неврологична клиника на същата катедра. Специалист по неврология от 2002 г. Придобива образователната и научна степен "Доктор" по научната специалност неврология през 2002 г. въз основа на защитена дисертация на тема: "Комплексна клинико - неврофизиологична оценка на пациенти с окципитални епилептични пристъпи". Специализира клинична неврофизиология в Медицински университет - София при проф. Чавдаров и доц. Алексиев и във ВМИ - Пловдив при проф. Захариев; епилептология във Флоренция (Италия) и Мюнхен (Германия) при проф. Ноахтар и проф. Людерс; неврология в Честч и Прага (Чехия) при проф. Калвах; неврология, невроофталмология, клинична неврофизиология и невропсихология в Любек (Германия) под ръководството на проф. Кьомпф, проф. Мозер, проф. Хайде и проф. Ферлегер. Има над 30 научни публикации. Член е на Съюза на учените в България, Българското дружество по неврология, Българското дружество по главоболие, Българското дружество за борба с епилепсията.

Доц. д-р Светла Илиева Божинова е родена през 1944 г. в гр. Червен бряг. Завършва медицина във ВМИ - София пред 1969 г. След това е работила последователно в акушеро-гинекологичните отделения на Окръжните болници в Пазарджик и Ловеч. От 1976 г. започва работа във ВМИ - Плевен и е един от основателите на Катедра "Акушерство и гинекология". През 1985 г. защитава кандидатска дисертация. През 1994 г. е избрана за доцент и ръководител на Акушерска клиника, което е и до днес. Доц. д-р Божинова работи главно по проблемите на перинатологията, високорисковата бременност, ехографската диагностика, стерилитета и климактериума. Има над 130 научни публикации в областта на акушерството и гинекологията. Член е на Съюза на учените в България, Българското дружество по акушерсво и гинекология, Българската асоциация по ултразвук в медицината, Българската асоциация по менопауза и андропауза.

Рецензия

От проф. Захари Иванов Захариев, д.м.н.,
Началник клиника и Ръководител Катедра по неврология,
УМБАЛ "Св. Георги", Медицински Университет - Пловдив

На монографията на д-р Пламен Божинов, д.м. и доц. Светла Божинова, д.м. "Епилепсия и репродуктивно здраве".

Епилепсията е широко разпространено социално - значимо заболяване, започващо най-често в детска или млада възраст. Лечението й обикновено е продължително, средно около 10 години, с различни медикаменти, намесващи се активно в метаболизма на организма.

Въпросът за репродукцията /забременяване, бременност, раждане и кърмене/ на фона на демографския спад у нас е много актуален.

От древността до наши дни сред хората, включително и лекарите, съществуват много неверни представи за отношенията между епилепсия и бременност, епилепсия и наследственост, антиепилептични медикаменти и бременност и др.

По време на бременността в организма на жената настъпват множество физиологични промени, които могат сериозно да повлияят развитието на епилепсията, както и да предизвикат сериозни промени в действието на приеманите медикаменти.

В млада възраст бременността е обикновено желана, а за дългия период на лечение на епилепсията тя е твърде възможна.

Всичко това прави монографията на д-р Пл. Божинов и доц. Св. Божинова много актуална, тъй като тя запълва една празнота в нашата литература. Авторите намират много точно допирните точки и правят връзката между две медицински специалности, неврологията и акушерство и гинекологията, които в практиката стоят много отдалечени.

Монографията е посветена на многостранните проблеми, които се пораждат от взаимодействието на един патологичен процес, какъвто е епилепсията и един физиологичен процес, какъвто е репродукцията с всички нейни аспекти и продължително антиепилептично лечение.

Използвайки умело международния и собствения опит, авторите са успели да отговорят, както в теоретичен, така и в практически аспект на много въпроси, които възникват в практиката на тази интердисциплинарна област.

Те излагат последователно последиците на взаимодействието на хормоналните промени, настъпващи през различните периоди в живота на жената, включително контрацепцията и епилепсията, както и медикаментозните взаимодействия и при някои хормонални патологични синдроми.

Акцентът на монографията пада върху разкриването на взаимното влияние между бременност, раждане, кърмене, епилепсия и антиепилептични медикаменти, като по този начин авторите дават отговори на много въпроси, вълнуващи както болните и техните близки, така и лекарите: невролози и акушергинеколози като:

1. Могат ли, трябва ли и кога да забременеят жените с епилепсия и какви са рисковете?
2. Как трябва да бъдат водени бременността и раждането при жени с епилепсия?
3. Могат ли и кога да кърмят родилките с епилепсия?
4. Как и с какви медикаменти трябва да се лекуват жените с епилепсия по време на бременността, раждането и кърменето?
5. Указват ли влияние епилепсията и АЕМ върху майката и плода?

В монографията са разгледани и проблемите, възникващи при някои патологични състояния: епилептичен статус, еклампсия, артериална хипертония.

Съществено място е отделено и на специфичното влияние на различните АЕМ върху процесите на репродукцията, което от своя страна дава възможност за правилен медикаментозен избор. Това я прави много полезна за практиката.

Повествованието на книгата е леко, езикът точен и разбираем, чете се лесно, а организацията й дава възможност за бърза справка при необходимост.

В края на монографията си авторите обобщавайки своя и международния опит са предложили аргументирано схема за поведение преди, по време и след бременността при лечението на жени с епилепсия, която е полезна за практиката.

Имам всички основания да приема, че тази монография е необходима и публикуването й е навременно, както и че тя ще бъде приета с интерес от българските лекари.

Пловдив, 25.02.2004 г.

Рецензент:
/проф. Захари Захариев д.м.н./

Рецензия

От проф. Борислав Стамболов д.м.н.
Ръководител направление Акушерство и гинекология
на Университетска МБАЛ - Плевен

На монографичния труд "Епилепсия и репродуктивно здраве" с автори д-р Пламен Божинов д.м. и доц. д-р Светла Божинова д.м.

Проучването на интердисциплинарни проблеми от специалисти по различни клинични профили винаги е предизвиквало интереса на медицинската общественост поради няколко важни причини: невъзможността междинният проблем да се обхване достатъчно компетентно само от едната страна; взаимното доближаване и проникване между отделните дисциплини, което прави възможно реализирането на идеята за т.нар. лиезон-консултация при сложни гранични медицински проблеми; по-комплексното и ефективно завършване на процесите във веригата диагностика, терапия, рехабилитация и профилактика с методите на няколко медицински дисциплини.

Поставеният за проучване в книгата проблем е съчетанието на епилепсията с особеностите и сложните процеси на репродуктивното здраве. С развитието на медицинската наука стана възможно да се скъса с някои остарели представи за отражението на епилепсията върху възможностите за забременяване и влиянието й в хода на бременността и съдбата на очакваното поколение. В изложението авторите дават подробни указания за най-правилната терапевтична концепция и избирането на най-безвредната лекарствена моно- или поликомбинация с оглед постигането на минимален риск за поколението. Един от най-сложните рискови проблеми както за бременната /раждащата/, така и за плода е възникването на тежка ситуация при жена с преекламсия като акушерска проблематика, която поставя на сериозно изпитание знанията, възможностите и психиката на акушер-гинеколога. Още по-трудно и с непридвидими последици става обслужването на такава жена, болна от епилепсия. Непознаването на преморбидния фон на жената, която постъпва за раждане може да изненада напълно водещия раждането. Авторите въз основа на личния си опит и фактите, обсъждани в специализираната литература представят пред читателя следните възможни варианти: бременна /раждаща/ без, или с единични епилептични припадъци; с чести и тежки припадъци, с епилептичен статус. Това е от една страна. При своевременно започнало и правилно проведено наблюдение и лечение от акушер-гинеколог и невролог-епилептолог болшинството жени най-често раждат безпроблемно живи и здрави деца по естествен път. Най-сложно е поведението при раждаща с тежка преeклампсия с развитието на екламптична гърчова симптоматика и съпътстваща

епилепсия. Тук авторите обръщат внимание за по-малката и по-голямата грешка, от която зависи съдбата на най-малкото двама пациента - майката и нейното дете. По-малката грешка е да се мисли за екламптичен гърч и да се проведе съответното за целта лечение, а да се окаже, че става дума за епилепсия. По-голямата грешка е екламптичният гърч да се сметне за епилептичен и да се пропусне съдбоносния момент за неговото овладяване, в резултат на което се регистрира не само висока перинатална детска, но и майчина смъртност! Проблемите се усложняват още повече, когато при бременна /раждаща/ епилептичка е налице и артериална хипертония. В книгата са дадени подробни указания как да се избягва неблагоприятното влияние на антиепилептичните медикаменти върху сексуалния цикъл на жената и методите за контрацепция. Не е пропуснат и много важния въпрос за кърменето и гледането на новородените деца от майка епилептичка.

Въз основа на личен опит и споделени наблюдения в консултираната литература накрая авторите предлагат Алгоритъм за поведение преди, по време на бременността, в процеса на раждането и по отношение на новороденото дете. Това е един от най-ценните раздели на труда, който по мое убеждение ще бъде полезен в ежедневната работа на акушера, невролога и неонатолога в грижите им за бременните, раждащите и родилките епилептички и за техните новородени деца. Книгата с указаното заглавие се появява за първи път на нашия книжен пазар и поради значимостта и трудността на разгледаната проблематика, надявам се, ще намери добър прием не само сред профилните специалисти, но и от лекарите на обща практика.

Плевен, 19.01.2004 г.

Рецензент:
/проф. Борислав Стамболов д.м.н./

СЪДЪРЖАНИЕ

I. Епилепсия - въведение. Пл. Божинов 11

II. Хормони, сексуалност и епилепсия. С. Божинова, Пл. Божинов 17

А. Хормони и епилепсия 17

Б. Хормонална контрацепция при жени с епилепсия 19

1. Ефект на хормоналната контрацепция върху честотата на епилептичните пристъпи 21
2. Нежелана бременност и менструални нарушения при жени с епилепсия, вземащи комбинирани орални контрацептиви и антиепилептични медикаменти 21
3. Ефект на антиепилептичните медикаменти върху комбинираните орални контрацептиви и други контрацептиви 22
4. Препоръки за изписване на орални контрацептиви при жени с епилепсия 25

В. Епилепсия и менопауза 25

1. Влияние на менопаузата върху епилепсията 26
2. Влияние на епилепсията върху менопаузата. Антиепилептични медикаменти и менопауза .. 27
3. Хормонозаместителна терапия и епилепсия 27

Г. Поликистозен овариален синдром и нарушение на репродуктивните функции чрез антиепилептични медикаменти. Пл.Божинов 28

1. Поликистозен овариален синдром 28
2. Нарушение на репродуктивните функции чрез антиепилептични медикаменти 33

III. Бременност и епилепсия. С. Божинова, Пл. Божинов 39

1. Влияние на бременността върху епилепсията 39
2. Влияние на епилепсията върху протичане на бременността 44
3. Специални грижи за жените с епилепсия през бременността 47

IV. Раждане, новородено и лактация при жени с епилепия. С. Божинова 53

А. Раждане - поведение, усложнения 53
Б. Новородени от жени с епилепсия - особености 54
В. Лактация - правила за кърмене при жени с епилепсия 55
Г. Препоръки за поведение при раждане, кърмене и грижи за новороденото 57

V. Собствени резултати при проспективно проучване на бременни с епилепсия за осем годишен период (1995-2002 г.). Пл. Божинов, С. Божинова 61

VI. Малформации на новородените на майки с епилепсия. Пл. Божинов, С. Божинова 71

1. Малформации - честота, видове 71
2. Нарушения в развитието на децата на родители с епилепсия 76
3. Епилепсия и наследственост 77

VII. Антиепилептични медикаменти и репродуктивни фунции. Пл. Божинов 83

1. Тератогенност на антиепилептичните медикаменти 83
2. Избор на антиепилептичен медикамент 85
3. Ефекти на епилепсията и антиепилептичните медикаменти върху сексуалността и репродукцията 86
4. Контрацепция, планиране на бременността и хормоно-заместителна терапия 86
5. Фармакокинетика на антиконвулсантите по време на бременността 87

VIII. Алгоритъм за поведение при жени с епилепсия в репродуктивна възраст 99
Пл. Божинов, С. Божинова.

Използвани съкращения:

АЕМ - антиепилептични медикаменти
ГТКП - генерализирани то н и чно-кл онични пристъпи
ЕЕГ - електроенцефалография
CBZ - carbarnazepine
CZP - clonazepam
DZP - diazepam
ESM - ethosuxiraide
GBP - gabapentin
LEV - levetiracetam
LTG - lamotrigine
OXC - oxcarbazepine
PB - phenobarbital
PHT - phenytoin
PRM - primidone
TGB - tiagabine
TPM - topiramate
VPA - valproic acid

ГЛАВА ПЪРВА

Епилепсия - въведение

Обща представа за епилепсия и епилептични пристъпи.

Епилепсията е често описвано заболяване в човешката история, от Новия Завет, където се съобщава как Исус Христос излекувал едно момче от припадъци, до литературното описание на болестта при Отело и Юлий Цезар от Шекспир. От епилепсия са боледували такива велики творци като Достоевски и Ван Гог като тя е оказвала влияние върху живота и тварчеството им [4].

Епилептичните пристъпи са събития, които се получават вследствие на разряди (по типа на електрическите) на група от нервни клетки в главния мозък на човека. В зависимост от локализацията на тези разряди в човешкия мозък се различават различни симптоми, съответно видове пристъпи, които могат да бъдат или да не бъдат придружени задължително със загуба на съзнание. За епилепсия се говори едва тогава, когато епилептичните пристъпи се повтарят, а епилептичният синдром се предполага, когато е налице комбинация от различни видове епилептични пристъпи с определени неврологични, интелектуални и психични симптоми.

Чрез оценка на болестността е определено, че от 0,5 до 1 %, или приблизително 50 милиона души в целия свят понастоящем страдат от епилепсия [6]. Около 1% от всички бременни жени боледуват от епилепсия. У нас ежегодно раждат над 400 жени с епилепсия [2].

Епилепсията принадлежи към най-честите неврологични заболявания сред жените в детеродна възраст. През последните години честотата на страдащите от епилепсия жени се увеличава, в това число и на омъжените. Наличието на това заболяване у мъжете има преди всичко отрицателен ефект върху брачността.

Обширният термин епилепсия включва разнообразни синдроми, свързани с различни видове повтарящи се непровокирани пристъпи [7]. Парциалните (фокапнй) пристъпи започват с активация на ограничен брой неврони, обикновено в едната мозъчна хемисфера, и/или остават локализирани или вторично се разпространяват (генерализират) в мозъка. Счита се, че генерализираните пристъпи са резултат на активация на неврони от двете мозъчни хемисфери, които се разпространяват първично. Тази разлика в произхода на пристъпите е разработена от Международната лига за борба с епилепсията през 1981 г.

Различават се главно два вида епилепсии: идиопатични, симптоматични.

А. Идиопатични епилепсии - при тази група епилепсии не е известно или не се предполага мозъчно увреждане, а болните рядко показват неврологични, психични или интелектуални смущения. При по-голяма част от този вид епилепсии наследственият фактор играе съществена роля за появата на заболяването (генетично предразположение). Това се предполага поради следните причини: при

родните на тези пациенти има подобни епилептични пристъпи, близнаци могат да страдат от еднакви или близки по вид пристъпи и/или при изследване на електроенцефалография (ЕЕГ) на децата, братята или сестрите, рядко при по-далечни роднини, често се откриват потенциали, които се регистрират и при болните.

Б. Симптоматични епилепсии **-** при тях вследствие на наличие на увреда на мозъка може да се достигне до поява на епилептични пристъпи. Тези болни на даден етап от развитието на заболяването могат да покажат наличие на неврологични, психични или интелектуални смущения. При една част от тези случаи се предполагат заболявания на майката по време на бременността (ембриопатии), липса на достатъчно витамини или недохранване, недостиг на кислород по време на раждането. Причините за симптоматичните епилепсии могат да бъдат много разнообразни:

Въз основа на международна класификация се различават много видове епилептични пристъпи и епилепсии. Опростено тази класификация може да бъде представена по следния начин:

МЕЖДУНАРОДНА КЛАСИФИКАЦИЯ НА ЕПИЛЕПТИЧНИТЕ ПРИСТЪПИ (1981,1989)

1. Парциални пристъпи

1.Прости парциални пристъпи (без загуба на съзнание).

- с моторни белези
- със соматосензорни или специфични сензорни симптоми
- с автономни симптоми
- с психични симптоми

2. Комплексни парциални пристъпи (обикновено свързани с промяна на съзнанието).

- с начало като прости парциални, последвани от нарушение на съзнанието
- с промени в съзнанието от самото начало

3.Парциални пристъпи, прогресиращи до вторична генерализация с тонично-клонични припадъци.

- прости парциални пристъпи, еволюиращи към генерализирани пристъпи
- комплексни парциални пристъпи, еволюиращи към генерализирани пристъпи
- прости парциални пристъпи, еволюиращи към комплексни парциални пристъпи, които се развиват до генерализирани пристъпи

II. Първично генерализирани пристъпи

ЕАбсанси

- типични
- атипични

2. Миоклонични пристъпи

3. Клонични пристъпи

4. Тонични пристъпи

5. Клонично-тонични пристъпи
6. Атонични (астатични) пристъпи

III. Некласифицируеми пристъпи

Идентификацията на вида на пристъпа, който даден пациент получава, е от съществено значение за диагнозата.

Болните с епилепсия могат да се групират в четири прогностични категории:

1. Болни с лека форма на заболяването, които скоро получават ремисия.
2. Болни с вече медикаментозно овладени пристъпи, които вероятно за определен период от време ще достигнат до ремисия.
3. Болни, при които епилепсията е само частично под контрол чрез съвременните антиепилептични медикаменти (АЕМ), с продължаваща тенденция към рецидиви.
4. Болни, чиито пристъпи до голяма степен не се повлияват от лечението, при които ремисията е малко вероятна.

Актуалност на проблема:

Благодарение на прогреса в лечението на епилепсията социалният живот, желанието за деца и забременяването са възможни за болшинството от пациентките с епилепсия. Фертилитетът е индиректно намален чрез социално-икономическите трудности за създаване на семейство, наред с другите причини, дължащи се на заболяването. Все още не са напълно известни факторите за намаляване на фертилитета и връзката им с употребата на АЕМ. Има съобщения за намаляване броя на сперматозоидите и повишаване дела на морфологично анормалните сперматозоиди. Нещо повече, намалена е алдостероновата и е повишена естрогеновата секреция при мъже с епилепсия Г51.

"Ще мога ли да забременея изобщо, когато имам епилепсия? Мога ли да кърмя своето бебе, ако все още приемам АЕМ?" Тези въпроси задават жените, боледуващи от епилепсия на лекуващия ги невролог, което налага консултирането им с акушер-гинеколог. Ето защо акушерът трябва да има основни познания по този проблем и изградено поведение по отношение на протичане на бременността и раждането, както и към въпросите за контрацепция и планиране на бременността [1,9].

Данните от няколко големи проучвания доказват социалната значимост на малформациите при новородените на майки с епилепсия в сравнение с такива с диабет и в общата популация (табл. 1). [3,8].

Табл. 1. Изход от бременността при две големи, популационно базирани проучвания.

	Раждания	Мал формации	Относителен риск
Австралийско проучване			
Майки с диабет	225	19(8,4%)	2,5 *
Майки с епилепсия	244	9 (3,7%)	1,1
Всички останали майки	62 265	2,009	1,0
Норвежко проучване			
Майки с епилепсия	3879	170(4,4%)	1,25 *
Контролни раждания	3879	136(3,5%)	1,0

|! статистически сигнификантнти различия от контролите

ЛИТЕРАТУРА

1. Божинова, С, Пл. Божинов. Съвременно поведение при бременност и епилепсия. Акуш. и гинекол. XXXVIII, 2000, 1 (под печат).
2. Чавдаров, Ч. Глобална стратегия в борбата с епилепсията, V-та нац. конференция по епилепсия, Магнолия, Варна, м. май, 49-55, 1999.
3. Bjerkedal, T. Outcome of pregnancy in women with epilepsy, Norway 1967 to 1978: Congenital malformations. In: Janz, D., Bossi, L., Dam, M. et al, eds. Epilepsy, Pregnancy, and the Child. New York, Raven Press, 1982, 289-295.
4. Ozer, I. J. Images of epilepsy in literature. Epilepsia, 32, 789-809, 1991.
5. Ried, S., G. Beck-Mannageta. Epilepsy, pregnancy and child, Oxford, Blackwell Science, 72, 1996.
6. Samuels, Ph. Neurologoc disorders. In Obstetrics-Normal and problem pregnansies. New York, Churchill Livingstone, 1183-1198, 1991.
7. Shorvon, S. D. Epidemiology, classification, natural history and genetics of epilepsy. Lancet, 336, 93-96, 1990.
8. Stanley, F.J., Prescott, P.K., Johnston, R. Et al. Congenital malformations in infants of mother with diabetes and epilepsy in Western Australia, 1980-1982. Med. Aust. 1985, 143, 440-442
9. Stefan, H. Schwangerschaft In book: Epilepsien. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 223-225, 1999.

ГЛАВА ВТОРА

Хормони, сексуалност и епилепсия

А. Хормони и епилепсия.

Епилепсията е заболяване, което е тясно свързано с половите хормони и може да доведе до неблагоприятно отражение върху репродуктивното здраве. Много жени с епилепсия изпитват изменения в честотата на епилептичните пристъпи и тежестта им във връзка с промени в репродуктивния цикъл, включващ пубертет, бременност, менопауза. Според много автори [45,55,58,64] овариалните хормони (естрогените и прогестерона) и тестостеронът имат неврогенни ефекти, които променят епилептогенността. Овариалните хормони променят възбудимостта на мембраните на нервните клетки и имат многобройни ефекти върху мозъка, предизвикващи епилептогенна активност. Естрогените предизвикват промени в синапсите на хипокампа като ги предразполагат към свръхвъзбудимост, понижавайки епилептогенния праг и провокирайки припадъци. Прогестеронът има инхибиторен ефект върху епилептичните пристъпи, повишавайки епилептогенния праг. В експериментални модели естрогените действат като проконвулсанти, а прогестеронът - като антиконвулсант. Общият ефект от стероидните въздействия е промяна на невроналната възбудимост по време на физиологичните цикли [49]. Малко се знае за ефекта на пубертета върху епилепсията. Съществува мнение, че някои епилептични синдроми се утежняват или проявяват за първи път по време на пубертета. При момичета настъпват промени в честотата на епилептичните пристъпи през пубертета. При тези с добре контролирани пристъпи или със спряна антиконвулсивна терапия, около пубертета могат да се възстановят припадъците, докато при други могат да изчезнат. Все още не се знае кои хормонални промени водят до изява на "генетично обусловена епилепсия" [53].

Естрогенови и прогестеронови рецептори са намерени в много мозъчни области, включително и в хипоталамуса и лимбичната система [59]. Прогестеронът понижава, а естрогените повишават мозъчната възбудимост и това обяснява в частност защо жените с епилепсия имат по-висока честота на пристъпите по време на късната фоликуларна и овулаторна фаза от менструалния цикъл, отколкото в лутеалната фаза [65]. Прогестеронът повишава концентрацията на моноаминооксидазата, ензимът катаболизиращ серотонина в мозъка, докато естрогените намаляват неговото ниво и по този начин се увеличава концентрацията на серотонина [64].

За първи път преди около 100 години е документирана повишена честота на епилептичните пристъпи около менструацията (катамениална епилепсия). Липсва обаче стандартна дефиниция. Съобщава се за различна честота на катамениалната епилепсия от 10 до 72% [48,54]. Епилептичните пристъпи, свързани с

менструацията, се дължат на хормоните, променящи възбудимостта на невроните в церебралния кортекс. Наличието или отсъствието на овулация може да доведе до два различни модела на обостряне на припадъците. Първият модел - епилептични пристъпи могат да се появят няколко дни преди менструацията и на първия, втория и третия ден от кръвотечението, което вероятно се дължи на бързото спадане на прогестероновото ниво. Втори модел - честотата на пристъпите може да се повиши по време на овулацията като резултат на повишаване на естрогеновите нива. При жените с катамениален тип епилепсия се наблюдава редуциране на пристъпите през лутеалната фаза (17 - 24-ти ден на менструалния цикъл), дължащо се на протекция от повишените прогестеронови нива.

При ановулаторни цикли не се формира corpus luteum и естрогеновите нива остават високи. Ановулаторните цикли се свързват със зачестяване на припадъците през втората половина на менструалния цикъл. За определяне на катамениалния тип на епилепсията, пациентката трябва да бъде инструктирана да води календар на менструацията, базалната температура и честотата на припадъците в продължение на няколко месеца. Базалната температура би показала наличието на овулация. Нивата на прогестерон по-ниски от 5 ng/ml на 22-рия ден от менструалния цикъл показват ановулация.

Множеството стратегии за лечение на катамениалната епилепсия целят да подобрят качеството на живот при такива пациентки. Допълнителна дневна доза антиконвулсанти по време на очакваните припадъци може да подобри контрола на епилептичните пристъпи. Хормоналната терапия на епилептичните пристъпи не е обичайна, но може да допълни рутинното лечение. Хормоналното лечение включва или повишаване на нивото на прогестерон или понижаване нивата на естрогените. Приемането на Clomiphene citrate (антагонист на естрогените) е довело до намаляване честотата на епилептичните пристъпи в 87% при едно проучване на 12 жени с епилепсия и аовулаторни цикли, но са констатирани странични действия [30]. Сега терапевтичните проучвания са фокусират върху синтетичните гестагени, които се понасят добре. В тези случаи е нужна добра колаборация между невролога и акушер-гинеколога. В малки наблюдавани серии прогестеронът, приеман орално, вагинално или интрамускулно има благоприятен ефект върху контрола на припадъците [34]. Същият антиепилептичен ефект би могло да имат антиестрогените и гонадотропните релизинг хормони.

При жени е епилепсия са описани много хормонални промени като: нарушения в централните механизми на менструалния цикъл, в освобождаването на лутеинизиращ хормон и пролактин и в адреналните и гонадните стероиди [53,66]. Честотата на ендокринната дисфункция и последствията обаче са неясни.

Динамичните ефекти на хормоните върху появата на епилептичните пристъпи и на пристъпите върху репродуктивното здраве комплицират лечението на жените с епилепсия. Лечението с АЕМ също може да увеличи риска от репродуктивни ендокринни нарушения при жени с епилепсия, понижавайки фертилитета. Циклите стават ановулаторни, абнормно е отделянето на лутеинизиращ хормон и се променят яйчниковите стероидни концентрации.

Поликистозни яйчници и нарушения на менструалните цикли се диагностицират често при жени с епилепсия, особено при лечение с валпроати [49,541. Менструални аномалии могат да се наблюдават до 50% при жените с епилепсия от темпоралния дял Г52]. Механизмът на интерпретация е сложен, но свързаните с АЕМ промени в централните механизми на регулация на репродуктивния цикъл и на невроендокринната система могат да изиграят съществена роля.

През последните години броят на страдащите от епилепсия жени в детеродна възраст се увеличайа, ето защо акушер-гинекологът трябва да има изградено отношение към въпросите на контрацепцията и планиране на бременността.

Б. Хормонална контрацепция при жени с епилепсия.

Хормоналната контрацепция е високоефективна форма на контрол на раждаемостта. Комбинираните орални контрацептиви съдържат естрогени и прогестагени. Естрогенннната компонента (етинилестрадиол) действа инхибиращо на овулацията , чрез потискане на гонадотропните фоликулостимулиращ и лутеинизиращ хормон. Прогеетагените (Norethindrone, Levonorgestrel, Norgestrel, Norgestimate, Desogestrel, Gestocten) повлияват цервикалната мукоза и предизвикват клетъчни промени, правещи ендометриума неблагоприятен за имплантация на яйцеклетката и също могат да потиснат овулацията. Има 3 типа комбинирани орални контрацептиви: монофазни, бифазни и трифазни. Монофазните освобождават един и същ активен компонент, бифазните и трифазните излъчват хормоните по начин, подобен на физиологичните процеси. Провалът на метода зависи както от недостатъчната поносимост, така също и от медикаментозните взаимодействия, които променят хормоналните нива.

Хормоналната контрацепция е особено предизвикателство при жените с епилепсия поради въпросите, които поставя по отношение на хормоналните ефекти върху епилептичните пристъпи и антиконвулсивните въздействия върху ефективността на контрацептивите. Изборът на контрацептивите изисква познания за употребяваните АЕМ -табл. 2 (по Morrell, M.J. 1998).

Табл. 2. Ефект на антиепилептичните медикаменти върху оралните контрацептиви, фертилитета и бременността (по Morrell, M.J. 1998).

АЕМ	ОРАЛНА КОНТРАЦЕПЦИЯ	ФЕРТИЛИТЕТ
Phenytoin	si ефикасността	стероид-свързания глобулин *1* дехидроепиандростерона
Carbamazepine	**1** ефикасността	стероид-свързания глобулин і естрадиоловите нива при жени, лекувани над 5 години *i* дехидроепиандростерона
Barbiturates	*1* ефикасността	стероид-свързания глобулин
Valproate	Без ефект	*i* дехидроепиандростерона и общия тестостерон
Felbamate	Без ефект	Неизвестен
Gabapentin	Без ефект	Без ефекти върху стероид-свързаните адреналин или гонадни стероиди
Lamotrigine	Без ефект	Без ефекти върху стероид-свързаните адреналин или гонадни стероиди
Topiramate	і ефикасността	Неизвестен
Tiagabine	*1* ефикасността	Неизвестен

1 - намалява

От 1970 г. се наблюдава тенденция към редуциране на естрогенното съдържание в комбинираните орални контрацептиви от 50 - 100 p,g. до < 35 |LLg. с цел редуциране на тромбоемболичните и други компликации. Това доведе до по-чести контрацептивни неуспехи и интерменструални кръвотечения при жени с епилепсия в сравнение с общата популация. Неуспехите в хормоналната контрацепция се оценяват на 0,7/100 женски години, но могат да се повишат до 3,1/100 при ензиминдуциращите АЕМ [51].

Известни са два механизма на действие, които могат да обяснят неуспеха на комбинираните орални контрацептиви при жени с епилепсия [20]:

Първи механизъм: Класическите АЕМ като Phenobarbital, Phenytoin, Ethosuximide, Primidone, Carbamazepine и Oxacarbazepine са индуктори на хепаталните метаболизиращи ензими (цитохром Р450 смесена оксигеназа) и увеличават метаболизма на стероидните хормони в състава на контрацептивите.

Втори механизъм: Класическите АЕМ повишават хепаталната синтеза на секс хормон свързващия глобулин. Това води до повишено свързване с прогестагените и по този начин намаляват свободните прогестагени в организма, което също редуцира ефективността на комбинираните орални контрацептиви.

Първият механизъм е много по-важен.

Въпреки, че от много години се познава взаимодействието между комбинираните орални контрацептиви и ензиминдуциращите АЕМ, което лежи в основата на неуспеха им, много специалисти все още не познават нуждата от промяна на дозата на естрогените. Едно от проведените проучвания в САЩ показва, че по-малко от половината невролози (41%) и акушер-гинеколози (43%) не са наясно за нуждата от корекция на дозата на естрогените при едновременното им приложение с АЕМ [10].

/. Ефект на хормоналната контрацепция върху честотата на епилептичните пристъпи.

Въпреки добре познатия ефект на естрогените върху понижаване прага на епилептичните пристъпи не е доказано, че комбинираните орални контрацептиви влошават състоянието на пациентките с епилепсия [50]. Прогестеронът експериментално инхибира пристъпите. На теория наличието на прогестагени в комбинираните орални контрацептиви неутрализира ефекта на естрогените върху пристъпите [31]. Не се откриват промени в честотата на припадъците или интензивността им, докато се използват комбинирани орални контрацептиви [47].

2. ***Нежелана бременност и менструални нарушения при жени с епилепсия, вземащи комбинирани орални контрацептиви и антиепилептични медикаменти.***

Coulam, C.B., Annegers, J.F. (1979) съобщават за провал в контрацепцията при жени, вземащи орални контрацептиви с високо съдържание на естрогени (50 - 100 |Ltg.), когато се комбинират с ензиминдуциращи АЕМ. Авторите поставят въпроса: "Възможно ли е АЕМ да редуцират ефекта на оралните контрацептиви?" и търсят отговор изучавайки следната популация на жени с епилепсия: Първа група - 41 вземащи орални контрацептиви и АЕМ за 965 месеца и 41 вземащи само орални контрацептиви за общо 2278 месеца. В първа група е имало 3 бременности, което е било 25 пъти по-висок неуспех в сравнение с втората група, в която липсва неуспех. В групата на пациентки с неуспех в контрацепцията епилептичните пристъпи са били добре контролирани, така че неуспехът на оралните контрацептиви не може да се свърже с наличието на епилептични пристъпи.

При проучване на 11 адолесценти с епилепсия, вземащи орални контрацептиви и АЕМ, Diamond, M.P. et al. (1985) съобщават за повишена честота на менструални аномалии (интерменструални "пробивни" кръвотечения) в сравнение с пациентки, вземащи само АЕМ или само орални контрацептиви. Менструалните нарушения са коригирани с повишаване на естрогенното съдържание в оралните контрацептиви.

Krause, G.H. et al. (1996) провеждат национално наблюдение в САЩ относно познанията на невролозите и гинеколозите върху взаимодействието на АЕМ и комбинираните орални контрацептиви. Те представят 5 пациентки от един център за 2 годишен период, които са забременели, вземайки орални контрацептиви и АЕМ. От всичко 160 невролози и 147 акушер-гинеколози, които са

получили въпросник, съдържащ 16 въпроса относно оралните контрацептиви и АЕМ, само 4% от невролозите и нито един от гинеколозите са могли да определят точно ефекта от комбинираната терапия с АЕМ и орални контрацептиви. Само 38% от невролозите и 29% от гинеколозите са знаели, че валпроевата киселина не взаимодейства с оралните контрацептиви. Невролозите са по-информирани от акушер-гинеколозите за взаимодействието между АЕМ и оралните контрацептиви. Не е изненадващо, че 27% от невролозите и 21% от акушер-гинеколозите са съобщили за неуспешни случаи на контрацепция при жени с епилепсия.

3. ***Ефект на антиепилептичните медикаменти върху комбинираните орални и други контрацептиви.***

На табл. 3 Guberman, A. (1999) показва ефекта на АЕМ върху комбинираните орални контрацептиви. Класическите АЕМ (Phenobarbital, Phenytoin, Ethosuximide, Primidone Carbamazepine и Oxacarbazepine) са изцяло индуктори на хепаталните ензими. Степента на чернодробния метаболизъм зависи от свободните несвързани фракции на медикамента, екстракционната фракция, хепаталния кръвен ток и други фактори. Възрастта, пола, генетичните вариации, хормоналния статус, придружаващите заболявания и лекарствените взаимодействия могат да повлияят индивидуалните изоензими, променяйки конкурентно ефекта на приеманите хормони по различен начин [27,57,62].

Табл. 3. Ефект на антиепилептичните медикаменти върху комбинираните орални контрацептиви (Guberman, A. 1999)

АЕМ	ESTRADIOL (%)	NORGESTREL ИЛИ NORETHINDRONE (%)
Ензиминдуциращи АЕМ		
Phenobarbital	-38,1	NS
Phenytoin	- 49,0	-42,0
Carbamazepine	- 42,2	-39,7
Oxacarbamazepine	- 47,0 - " :	- 36,0
Topiramate	- 14,7 до-29,4	NS
Неензиминдуциращи АЕМ	'	. *
Valproic Acid	NS	NS
Lamotrigine	NS	NS
Gabapentin	NS	NS

NS = not significant
(-) - понижава

Въпреки, че новият АЕМ Topiramate (Topamax) не се причислява към индуциращите чернодробните ензимни системи АЕМ, оказва влияние върху метаболизма на етинилестрадиола, редуцира концентрацията му и повишава средния орален серумен клирънс. При назначаването му едновременно с комбинирани орални контрацептиви в дози до 200 мг. дневно е необходимо да се спазват изискванията както при ензиминдуциращите АЕМ [19].

Фактът, че не е доказан неуспех на орални контрацептиви при жени с епилепсия, приемащи валпроати, Lamotrigine и Gabapentin, подкрепя аргументите на редица изследователи, че неуспех има само при комбинация на орални контрацептиви е ензиминдуциращи АЕМ [3, 9, 15, 22, 57].

Интерменструалните кръвотечения в част от случаите са признак за неадекватни хормонални нива, но не винаги са белег на редуциран контрацептивен ефект. В такива случаи трябва да се увеличи дозата на естрогените до 75-100 ***\xg.*** Жените трябва да се предупредят, че дори при много високи дози естрогени и добър менструален контрол може да се получи неочаквана бременност приблизително до 7% в сравнение с бариерните методи - до 15-20 %. Затова е добре да се препоръчат допълнителни методи за контрацепция (бариерни и спермицидни) [31].

Контрацептивните таблетки; съдържащи само прогестагени са една алтернатива на комбинираните орални контрацептиви, но контрацептивния им ефект е по-слаб и при употреба могат да се получат менструални нарушения. Трябва да се има предвид, че ензиминдуциращите АЕМ също така сигнификантно редуцират тяхната ефикасност като повишават протеин-свързания прогестерон. Жените, приемащи такива таблетки трябва да употребяват допълнителни контрацептивни средства.

Прогестагеновите инжекции (Depot - Provera), имплантите (Norplant) и интраутеринните песари (Mirena) могат да се използват при жени с епилепсия, но с голямо внимание предвид по-ниската им ефективност и поради факта, че в литературата има съобщения за неуспех при използване на тези контрацептиви при този контингент. Въпреки, че липсват доказателства за редуциране ефективността на Depot - Provera от ензиминдуциращите АЕМ се препоръчва инжекциите да се правят на 8-10 седмици. Depot - Provera може да се използва и по време на кърмене като първата инжекция се приложи 4 седмици след раждането [1, 20, 27].

Интраутеринните песари са подходящ метод за контрацепция при жени с епилепсия. Има съобщения за припадъци по време на апликацията на песари, поради което поставянето им трябва да бъде под защитата на Diazepam [9].

Бариерните методи изискват активното участие и на двамата партньори.

Табл. 4. Собствени резултати от едновременното приложение на контрацепция и антиепилептични медикаменти при жени с епилепсия.

Вид контрацепция		Брой жени	Средна възраст	АЕМ		Пробивни кръвотеч.	Неуспех от контрац.
				Ензим +	Ензим		
Хормонална	Anteovin	6	24	3	3		
	Cilest	3	18.3	1	2	1	
Хормонална + спермицид	Femoden Cfilm Luccini	1	18	-	1	-	
Интрауте-ринен песар	Copper T 380	2	29	1	1	-	-
Общо		12	22,3	5	7	1	-

Ензим (+) - ензим-инцуциращи
Ензим (-) - ензйм-неинцуциращи
(-) - липса на ефект

На табл. 4 са представени нашите резултати от прилагане на контрацепция при 12 жени с епилепсия за едногодишен период (159 цикли). При 6 от тях сме използвали Anteovin (Ethinylestradiol - 50 |LLg. и Levonorgestrel - 50 \ig. и 125 jag.). Anteovin е двуфазен, естроген доминиран препарат, който отговаря на съвременните изисквания. за контрацепция, тъй като естрогенното съдържание, на което се преписват болшинството странични действия е със средни стойности, Levonorgestrel притежава интензивна антиестрогенна активност. Всички 6 пациентки са били на монотерапия с АЕМ (Carbamazepine - 2; Phenytoin - 1 и Valproate - 3). При една от жените приемащи орални контрацептиви е използван Femoden (Ethinylestradiol - 30 *[ig.* и Gestoden 75 *\ig.)* и C-film Luccini (съдържащ nonoxinol 9).

При 3 неомъжени жени под 19 години на политерапия с АЕМ сме използвали Cilest (Ethinylestradiol - 35 p^g. и Norgestimate - 25 jLtg.). При едната от тях е имало "пробивно" кръвотечение, което е наложило увеличаване дозата на Cilest на 2 таблетки като сме се съобразявали с това, че пациентката приема ензиминдуциращи АЕМ (политерапия с Carbamazepine и Phenobarbital). Политерапията с два ензимнеиндуциращи АЕМ (съответно Valproate и Lamotrigine

и Valproate и Topiramate) при другите две пациентки не е наложила корекция на дозата на Cilest.

При 2 жени (миогораждали) сме поставили интраутеринен песар Copper T - 380 при предварително приложение на Diazepam 1 табл. 10 мг. 30 мин. преди апликацията. При всички жени не е наблюдаван контрацептивен неуспех [1].

4. Ние смятаме, че са уместни следните ***препоръки при вземеше на решение за изписване на орални контрацептиви при жени с епилепсия.***

- На пациентките, приемащи ензиминдуциращи АЕМ, когато желаят орална контрацепция да се предпишат комбинирани орални контрацептиви, съдържащи 0,050 mg. етинилестрадиол. Ако се приемат нискодозирани орални контрацептиви дозата трябва да бъде 2 табл. дневно.
- Да се предупредят жените, че интерменструалните кръвотечения в някои случаи показват по-ниска ефективност на оралните контрацептиви и е нужна консултация с гинеколог.
- При приложение на хормонални контрацептиви може да се добавят и други контрацептивни средства (спермицидни, бариерни).
- При миогораждали подходяща контрацепция са интраутиринните песари.
- Вземането на решение за контрацепция трябва да бъде обсъдено с лекуващия невролог. По възможност е добре да бъдат използвани ензим-неиндуциращи АЕМ като валпроати, Lamotrigine, Topiramate, Tiagabine и др.

В. Епилепсия и меиопауза.

Все още малко се знае за отношението между епилепсията и менопаузата. Въпросите около необходимостта от хормонозаместителна тераия при жените с епилепсия са слабо проучени в много ограничен брой публикации. Това ни даде основание да се насочим към обзорно разглеждане на този проблем.

Менопаузата може да се раздели на: перименопауза (дефинирана като начало на нерегулярен мензес, топли вълни и промени в настроението) и менопауза (дефинирана като последна редовна менструация и липсата й за период от 1 година след това).

През последните години във връзка със стремежа за подобряване качеството на живот както на всички жени по време на менопаузата, така и на тези с епилепсия, са известни някои факти и стават актуални много въпроси:

- Оказват ли влияние настъпващите промени на яйчниковите хормони в менопаузата върху протичането на епилепсията?
- Възможно ли е да се предскаже как менопаузата може да промени курса на епилепсията?
- Може ли да се предвиди как епилепсията се повлиява от хормонозаместителната терапия?

1. Влияние на менопаузата върху епилепсията.

Не е известно дали възрастта на настъпване на менопаузата е променена при жени с епилепсия, въпреки че някои автори съобщават за връзка между епилепсията и преждевременните възрастови промени в хипоталамо-хипофизарната ос [52]. По време на перименопаузата естрогенните нива се понижават степенно и пикът на отделяне на прогестерон в лутеалната фаза се намалява. Естрогенно-прогестероновото съотношение обикновено се повишава и може да стане причина за провокирането на епилептични пристъпи.

Harden, C.L. et al. (1997) обобщават предишните наблюдения в свое проучване, разделяйки жените на две групи: **перименопаузални и менопаузални.** При перименопаузалиите жени 23% не са показали промени в честотата на епилептичните пристъпи, 13% са съобщили за намалена честота, а при 64% е отчетена повишена честота на припадъците. При катамениалния тип епилепсия в перименопаузата се наблюдава повишена честота на пристъпите (71% срещу 41% при останалите видове епилепсии).

По време на менопаузата овариалните фоликули инволуират и нивата на естрогените и прогестерона се понижават драматично. В отговор на липсата на обратно инхибиране концентрациите на фоликулостимулиращия и лутеинизиращия хормон се повишават и припадъците стават непредсказуеми. При някои пациентки контролът на припадъците се подобрява, при други се влошава, а при трети остава без промяна. Жените с епилепсия от темпоралния дял са по-чувствителни към промените в менопаузата и естрогенната хормонозаместителна терапия в сравнение с пациенките, боледуващи от другите видове епилепсии [15]. Според редица автори по-голям е процентът на жените, които имат промяна в честотата на пристъпите през менопаузата от 32,5% до 70% [2,15,52]. По отношение катамениалния тип епилепсия всички автори са единодушни, че има понижение честотата на припадъците [15,46,48].

Към края на менопаузата продукцията на естрогените от яйчниците почти липсва, което на теория може да обясни благоприятния ефект върху епилепсията. Рядко припадъците могат да започнат за първи път през менопаузата и причината за това е неясна. Понякога това се причинява от ниския конвулсивен праг на жените, третирани с естрогени като хормонозаместителна терапия, в други случаи се свързва с повишени инциденти на цереброспинални нарушения с напредване на възрастта. Имайки предвид, че епилепсията може да започне във всяка възраст авторите подчертават, че това се случва по-често в менопаузата, отколкото се предполага и тази форма на епилепсия трябва да бъде по-обстойно проучена [10,28,48].

Нови данни показват, че ефектът на менопаузата върху епилепсията може да бъде различен. Последните изследвания посочват, че епилептичните пристъпи могат да се повишат по време на менопаузата, да влязат в ремисия или да се появят отново при жени с добре контролирани епилептични пристъпи. Поради ниското съотношение естрогени/гестагени се предполага, че припадъците могат да се намалят при пациентки с тенденция към цикличност на пристъпите около

менструацията. Честите генерализирани тонично-клонични пристъпи или комплексните парциални припадъци по скоро биха се обострили през менопаузата [15,46].

Според T.Betts, P. Crawford (1999) при жените, които продължават да имат неовладяеми медикаментозно припадъци, достигайки менопаузата не се наблюдава промяна в честотата им, дори в някои случай има зачестяване. Редуциране или спиране на припадъците има само в случаите, когато са били пременструални.

2. Влияние на епилепсията върху менопаузата. Антиепилептични медикаменти и менопауза.

Малко се знае за влиянието на епилепсията и АЕМ върху менопаузата. Употребата на АЕМ при жени в менопауза може да доведе до дислипидемия и акцелерация на остеопорозата [52]. Жените с поликистозни яйчници са с по-висок риск за кардиоваскуларни болести и гинекологични злокачествени тумори, но е нужна допълнителна информация за дългодействащите ефекти на епилепсията и АЕМ върху менопаузата [46,52].

Ензиминдуциращите АЕМ чрез взаимодействие с абсорбцията на Витамин D имат дълготрайни ефекти върху калциевия метаболизъм и това трябва да бъде установено възможно най-рано и субституирано още преди менопаузата. Жените, приемащи ензиминдуциращи АЕМ имат по-висок риск от нарушение на калциевия метаболизъм по време на менопаузата и повече се нуждаят от хормонозаместителна терапия.

3. ***Хормонозаместителна терапия и епилепсия.***

Хормонозаместителна терапия под формата на таблетки, пластири или импланти се препоръчва при жени в менопауза за облекчаване на неприятните симптоми от естрогеновия дефицит (изпотяване, промяна в настроението, профилактика на остеопорозата и кардиопротекция).

Harden, C,H. et al. (1997) в свое изследване при жени с епилепсия, приемащи хормонозаместителна терапия, съобщават за повишена честота на припадъците в сравнение с тези, които не получават такава терапия (63% спрямо 12%). Броят на случаите обаче е твърде малък като по-голямата част не са получавали хормонозаместителна терапия. Тези, които са получавали комбинирана хормонозаместителна терапия са по-малко склонни към повишена честота на припадъците в сравнение с тези, които са приемали само естрогени. И двете групи имат повишена честота на припадъците, ето защо са необходими още проспективни проучвания.

Поради известния ефект на естрогените върху пристъпната активност T.Bets, P. Crawford (1999) предлагат естрогените да се прилагат винаги в комбинация с гестагени при жени с епилепсия, дори и с отстранена матка. Авторите препоръчват при извършване на хистеректомия при жени с епилепсия да се оставят яйчниците, ако липсва конкретна причина за отстраняването им. Отчита се и значително повишаване честотата на припадъците или възобновяване на отдавна минали в пълна ремисия пристъпи при пациентки с катамениален тип

епилепсия, ако след отстраняване на яйчниците острия естрогенен дефицит се е лекувал с естрогенови импланти. Необходимо е да се комбинират естрогени с гестагени дори, ако не се налага протекция на ендометриума. Липсват данни за предимствата на пластирите пред орално приетите таблетки. Няма данни за странични ефекти на Tibulone върху епилепсията или обратно. При жени, приемащи Tamoxifen и валпроат трябва да се следят внимателно тромбоцитите и серумните нива на АЕМ. Това важи особено за тези АЕМ, които се метаболизират в черния дроб. Като правило преди да започне и по време на лечението с Tamoxifen АЕМ трябва да се мониторират.

Според голяма част от авторите употребата на хормонозаместителна терапия може да доведе до увеличаване на честотата на припадъците, макар и не много често [10,48,52]. В такива случаи хормонозаместителната терапия трябва да се преустанови. Уместно е да се дават калциеви препарати и Витамин D3. Липсата и ползите от прилагане на естрогени трябва да се оценяват индивидуално. M.J. Morrell (1998) при употреба на хормонозаместителна терапия съветва пациентките да внимават за всяка промяна в честотата и тежестта на припадъците като се обсъди възможността за алтернативен режим при възникване на проблеми.

От разгледания материал могат да се очертаят следните бъдещи насоки на проучванията:

- Да се определи рискът от естроген-заместителната терапия.
- Да се прецени възможния протективен ефект на гестагените.
- Да се прецени видът на пристъпите, които са най-високо хормоночувствителни.
- Да се открие и формулира най-правилната хормонозаместителна терапия за жени с епилепсия.

Необходимо е да се изработи ръководство за клинични грижи при жени с епилепсия в менопаузата с цел достигане оптимален контрол на техните припадъци и климактеричните оплаквания с минимален риск за другите органи и системи и жизнени функции.

Г. Поликистозен овариален синдром и нарушение на репродуктивните функции чрез антиепилептични медикаменти.

1. Поликистозен овариален синдром.

През 1935 г. Stein и Levental [67] за първи път описват връзката между аменореята, хирзутизма, затлъстяването и наличието на поликистозни яйчници при млади жени. От тогава клиничните описания и дефиниции на Stein-Levental-синдрома, както и патофизиологичните предположения за неговото възникване, са се променяли многократно. Днес цяла група от заболявания със сходна клинична картина се причисляват към поликистозния овариален синдром, при които Stein-Levental-синдрома представлява напълно проявената клинична картина на

заболяването. Още през 60-те години доказването на поликистозни яйчници се е смятало като задължително за диагнозата поликистозен овариален синдром. С възможностните на хормоналната диагностика през 70-те години е станало ясно, че не само морфологичните проблеми в яйчниците, а също така и хиперандрогенемията и повишеното съотношение лутеинизиращ/фоликулостимулиращ хормон адекватно характеризират синдрома. На тези изследвания противостоят наблюденията, доказващи поликистозни яйчници без други клинични белези на хиперандрогенемия при млади жени, които се срещат до 20% [12,60]. Така е изяснена парадоксалната констатация, че доказването на поликистозни яйчници днес повече не е задължително за диагнозата поликистозен овариален синдром, докато клиничните белези на лабораторно потвърдена хиперандрогенемия трябва задължително да са налице.

Дефиниция, клинична картина и свързани заболявания

Историческата промяна ма диагностичните критерии, както и хетерегенността на поликистозния овариален синдром имат за следствие липсата на ясна дефиниция на синдрома, която да обхваща в единство всички симптоми и находки. Принципно всяка хиперандрогенемия, както и един андрогенпродуциращ тумор, могат да доведат до развитие на синдрома. В по-тесен смисъл, днес всяка неизяснена хиперандрогенна липса на овулация с наличие на допълнителни клинични белези на хиперандрогенемия и/или затлъстяване, се дефинират като поликистозен овариален синдром. Ядрото на синдрома са смущения в овулацията с олиго- (>35 дни) и аменорея, съответно нередовни менструални цикли. Дерматологичните белези на хиперандрогенемия се манифестират с хирзутизъм (до 66%), акне или като андрогенна алопеция или вирилизъм в крайни случаи. При около 60% от пациентките адипозата (BM1>25) допълва картината на поликистозния овариален синдром. Андроидният тип на разпределение на мазнините по-често от гинекоидния се свързва с този синдром. Тясно свързана със затлъстяването е инсулиновата резистентност, която може да бъде определена индиректно чрез променени нива на триглицеридите, холестерина и липидния профил. Инсулиновата резистентност показва, че поликистозния овариален синдром не е заболяване само на репродуктивната система, а изходна точка за метаболитни смущения с повишен кардиоваскуларен риск. При пациентки с поликистозен овариален синдром 7 пъти е повишен рискът от развитие на не-инсулин зависим захарен диабет и 40% е повишена честотата на артериалната хипертония [21]. Досега не е изяснено, дали затлъсттяването е причина или следствие за инсулиновата резистентност. Фактът, че също и при слаби пациенти с поликистозен овариален синдром също се доказва инсулинова резистентност, говори за една първична инсулинова резистентност, която може да се прояви независимо от затлъстяването.

През 1990 г. се провежда консенсусна конференция, която приема минималните критерии (клинични, хормонални и морфологични), които поставят дефиниционните основи за диагнозата поликистозен овариален синдром. След тази

конференция клиничните критерии ее определят като "селекциониращи критерии", а допълнителната хормонална диагностика служи за потвърждение или изключване на други причини (напр. хиперпролактинемия, адренергична хиперандрогенемия). Ултразвуковите критерии не се изискват за диагнозата като това се потвърждава и от по-късни проучвания [44].

Честота на поликистозния овариален синдром в общата популация и при пациентки с епилепсия

Данните за болестността в общата популация според различните публикации се движат между 2,5 и 18% [12,13,24,42,60] като повечето автори предполагат, че действителните стойности са 4 - 6% [36]. За младите жени поликистозния овариален синдром е най-честата причина за неизпълнено желание за раждане на дете. Ограниченият фертилитет при пациентки с епилепсия и доказателствата за повишен брой менструални нарушения са изходна точка за многобройните проучвания на поликистозния овариален синдром при пациентки с епилепсия. Менструалните нарушения се срещат до 56% при жени с епилепсия като наличието на синдрома се доказва при 10 - 25% от тях според различните автори [7,11,28,29,37,38,56]. Основа за разнопосочните данни при този контингент са различните диагностични критерии при поликистозния овариален синдром и неясното разграничение между него и поликистозните оварии. Пример за това е проучването на Izojarvi, J.I.T., където изходна точка е дискусията за наличието на VPA-свързан поликистозен овариален синдром [37]. Авторите намират при жени, лекувани с валпроати, наличие на 45% повишена честота на менструални нарушения в сравнение с групите, лекувани с други АЕМ, съотв. Carbamazepine - 19% и Carbamazepine/Valproic acid - 25% и със стратифицираните по възраст контроли (16%). За да се изясни причината за менструалните нарушения трябва да се извърши хормонален анализ и трансвагинално ултразвуково изследване. Освен това се оказва, че 60% (6/10) от пациентките, лекувани с валпроати са имали поликистозни яйчници, а при 17% (3/10) е имало хиперандрогенемия. В групата с Carbamazepine са били съотв. 33% (7/21) с поликистозни яйчници и 0% с хиперандрогенемия. При жени, които са лекувани с валпроати преди 20-тата си година, наличието на поликистозни оварии и хиперандрогенизъм са били дори 80%. Данните насочват за възможна връзка между валпроатите и поликистозния овариален синдром, въпреки че част от пациентките не са имали истинска изява на синдрома, а само поликистозни яйчници. Дори са показани причините при единични случаи с поликистозни яйчници и хиперандрогенизъм, но връзката между тях не е изяснена, което е решаващо за диагнозата поликистозен овариален синдром. Едва 3 години по-късно в последващо проучване Izojarvi, J.I.T. et al. характеризират рисковия профил на поликистозните оварии [38]. Тези пациентки са били със затлъсяване, имали са хиперинсулинова промяна на обмяната и променен (неизгоден) липиден профил. Всички други проучвания говорят срещу връзката между валпроатите и поликистозните яйчници/поликистозен овариален синдром. На Herzog (1986) му се е отдало да докаже, че до 25% от всички нелекувани

пациентки с епилепсия на темпоралния дял, имат поликистозен овариален синдром [29]. Murialdo намира, че при две групи пациентки с епилепсия и лечение с валпроати и Carbamazepine (съответно в около 20% при VPA и 18% при CBZ) се намират менструални нарушения като нито една пациентка с валпроати не е имала поликистозен овариален синдром [56]. При изследването на пациентки с фокални епилепсии, поликистозен овариален синдром са имали 10% срещу 11% съответно в групите с валпроати и Carbamazepine [7].

Причини за поликистозния овариален синдром

Поликистозният овариален синдром е мултифакторно заболяване с генетична предиспозиция като единичните причинни фактори засега все още остават неизяснени. Само за малък брои заболявания, напр. атипичната адренергична недостатъчност на 21-хидроксилаза, е доказано, че представлява специфична причина за синдрома. До този момент се дискутират два пато-генетични механизма, които са във взаимна връзка с поликистозния овариален синдром при пациентки с епилепсия.

Централна хипотеза: роля на епилепсията.

Централната хипотеза произлиза от наличието на хипоталамо - хипофизарни функционални смущения. От тук се стига до променено пулсионно число на гонадотропин - релизинг хормона и повишена стимулационна възбудимост на хипофизата и чрез това до повишено освобождаване на лутеинизиращия хормон. Тъй като овариалната андрогенна продукция се намира под директен контрол на лутеинизиращия хормон, се стига до консекутивно повишаване на тестостерона. Централната хипотеза поставя епилепсията в самия център на патофизиологичните механизми. Фокалната епилептична интериктална активност при темпорална епилепсия повлиява хипоталамичното освобождаване на гонадотропин. Левостранни темпорални огнища водят до повишаване на лутеинизиращия хормон и до изява на поликистозен овариален синдром, докато десностранни темпорални огнища обратно довеждат до понижени стойности на лутеинизиращия хормон и имат за следствие хипоталамичен хипогонадизъм [19,29,33]. Невроналните връзки с лимбичната система, по-специално на amigdala с хипоталамуса, в ляво са по-силно изразени, отколкото в дясно, така че различното значение на латерализацията има анатомична основа. Патофизиологично функционалното прекъсване на нормалната хипоталамична модулация чрез епилептичната активност се дължи на лимбичната система. При експерименти с опитни животни (маймуни) лезии на амигдала водят до хиперандрогенна лутеинизиращ/фоликулостимулиращ хормон констелация като при човешкия поликистозен овариален синдром и до аменорея [29].

Периферна хипотеза: роля на АЕМ.

Периферната хипотеза произлиза от смутената стероидна регулация в яйчниците [62], поради което някои автори използват понятието "Функционална

овариална хиперандрогенемия като синоним на поликистозния овариален синдром. Изходна точка за това е понижената регулация на определени ензими на жлезите с вътрешна секреция, което води до повишена синтеза на андрогени в текалните овариални клетки. Излишният адроген се превръща в мастната тъкан в естрадиол, което отново води до релативно увеличение на лутеинизиращия хормон и има за следствие по-нататъчно повишаване на текалната андрогенова синтеза. Този circulus viciosus се поддържа от т.нар. "лутеинизиращ хормон освобождаващ феномен": при нормални условия се стига при стойности на лутеинизиращия хормон от около 50 IU/ml до отпадане на андрогенната синтеза. Това физиологично десенсибилизиране на лутеинизиращия хормон предпазва здравите яйчници от свръхстимулация. При лутеинизиращ хормон освобождаващия феномен се възпрепятстват допълнителните фактори за концентрационно - зависимата лутеинизиращ хормон десенсибилизация. Като един от най-важните фактори е идентифицираната промяна на инсулина, която има за следствие адипозата и инсулиновата резистентност, срещащи се при поликистозния овариален синдром.

Представените патофизиологични взаимодействия предлагат различни обяснения защо АЕМ биха могли да играят роля при поликистозния овариален синдром. Поради директното влияние на АЕМ върху хипоталамо - хипофизарната ос, свързаната с антиепилептичните медикаменти адипоза и променената хепатално метаболизиране на половите хормони, може да се предположи появата на синдрома. Тъй като валпроатите имат инхибиращ ефект върху хепаталната цитохромоксидазна система, пониженото разграждане на тестостерон се включва в хиперандрогенемията. Допълнително хиперинсулизмът води до намаляване на транспортното вещество секс-хормон свързващ глобулин и по този начин се стига до повишаване на свободните биологично активни андрогени. На тази основа трябва да се интерпретира правилно третото проучване на Izojarvi, J.I.T. et al., който не би могъл да наблюдава обратно възстановяване на морфологичните промени в яйчниците и нормализиране на хормонално - метаболитните промени само при замяната на valproic acid с lamotrigine [39]. Тъй като промените на хормоналните параметри се дължат главно на намаляване на теглото, не може резултатите да водят до извода, че lamotrigine намалява честотата на поликистозните яйчници или поликистозния овариален синдром. Изследването доказва само още веднъж, вече отдавна известните терапевтични ефекти на редукцията на тегло при лечение на един поликистозен овариален синдром, което може да се постигне по много други методи и с много други лекарства като въздействието на АЕМ може да се третира само като частен случай.

Практически изводи

Актуален дискусионен въпрос е дали по време на медикаментозното антиепилептично лечение има смущения в менструалния цикъл и промени в теглото на пациентките и дали при клиничния преглед се намират кожни промени и окосмяване. Когато има доказателства за ановулаторни цикли, би трябвало да се препоръча хормонален анализ, който евентуално да потвърди хиперандрогенизмът

или да изключи други причини за хормонални смущения (пролактин и др.). В тази връзка трябва да се потърси задължително съвместна консултация със запознат с тези проблеми акушер-гинеколог. Диагностиката може да се допълни от трансвагинално ултразвуково изследване, което обаче не е задължително за диагнозата поликистозен овариален синдром. Липсва клиничен смисъл да се провежда ултразвуково изследване при пациентки с епилепсия без клинични данни за синдрома, както това прави Izojarvi, J.LT. et al. [40].

Тъй като досега не е изяснено коя част от централните или периферни механизми е водеща за възникването на поликистозния овариален синдром при пациентки с епилепсия, контролът на пристъпите е първата терапевтична цел. Доколкото насоките за медикаментозната терапия се ориентират съобразно антиепилептичните възможности на терапията, валпроатите остават медикамент на първи избор при идиопатични генерализирани епилепсии и като опция за лечение на фокални епилепсии. При поява на затлъстяване и менструални смущения (независимо от препарата) опитът за редукция на теглото стои в центъра на терапията. Смяната на медикамента при успешно диетично лечение няма смисъл да се дискутира. Като алтернатива поликистозният овариален синдром при пациентки с епилепсия би трябвало да се лекува съвместно с гинеколог посредством орални контрацептиви или кортизон.

2. Нарушение на репродуктивните фунции чрез антиепилептични медикаменти.

Броят на ражданията при жени с епилепсия във възрастта между 24 и 40 години, въпреки че е сигнификантно намален, нараства с всяка изминала година [69]. За възможни смущения във фертилитета допринасят главно епилептичната активност и АЕМ, както и фактори на заболяването епилепсия (стрес, депресия).

Нарушения на хипоталамо-хипофнзариите функции: АЕМ не смущават тази функция, която се засяга обаче чрез темпорално генерираната иктална и интериктална активност [33]. Израз на това е повишения брой на ановулаторни цикли (25-30%) при жени с епилепсия на темпоралния дял в сравнение с контролна група здрави жени или при жени с идиопатична генерализирана епилепсия (8% съотв. 0%) [4,16]. Успешното хирургично лечение на епилепсията може да доведе евентуално до нормализиране на нарушените менструални цикли, както и нормализиране на намалените нива на концентрация на тестостерон при мъже чрез прекъсване на импулсите от епилептогенното огнище и/или чрез намаляване на оксидативния стрес [5,6].

Нарушение на функциите на гонадите: АЕМ могат непосредствено (най-вероятно чрез наддаване на тегло) да допринесат за манифестация, на поликистозен овариален синдром и по този начин да доведат до смущения на фертилитета. При нелекувани жени с темпорална епилепсия обаче честотата на поликистозния овариален синдром в сравнение с жените в общата популация, е сигнификантно

повишена [7,26]. При мъже може да се наруши сперматогенезата или морфологията на сперматозоидите чрез употреба на АЕМ. Наблюдения за това има за Carbamazepine, Oxcarbazepine, Valproate и Phenytoin [23]. Появата на Impotentia generandi при един мъж, който приема АЕМ, трябва да ни насочи към провеждане на спермограма и евентуално промяна на АЕМ [8].

Нарушения на чернодробните функции: АЕМ, с индуциращи чернодробните ензими действие, предизвикват повишение на секс-хормон свързващия глобулин, водещо до намаляване на свободната фракция на половите хормони, което евентуално може да има връзка с мъжката импотентност. Това обаче не би могло да се докаже чрез стриктна корелация между стойностите на тестостерона и потентността [32,68]. От тук следва, че при мъжката impotentia coeundi трябва да се направи опит да се замени ензиминдуциращия АЕМ с ензимнеиндуциращ, което да доведе до увеличаване на свободните фракции на тестостерон или чрез допълнително въвеждане на тестостерон. Някои изследователи са показали подобен ефект при замяна на Carbamazepine с Oxcarbazepine [61].

Антиепилептичните медикаменти могат, особено чрез въздействие върху гонадите, чрез индукция на секс-хормон свързващия глобулин, да допринесат за смущения във фертилитета. В съмнителни случаи трябва да се премине към смяна на медикамента, разбира се, ако това е възможно от антиконвулсивния ефект, за да се въздейства върху смущенията във фертилитета.

Голям клиничен смисъл има следното поведение:

- смяна на лекарството при наддаване на тегло при жени, които по този начин биха могли да развият поликистозен овариален синдром
- смяна на ензиминдуциращ с ензимнеиндуциращ антиепилептичен медикамент при мъже с impotentia coeundi
- смяна на АЕМ при мъже с impotentia generandi
- лечението на придружаващата депресия при пациента може да има много добър клиничен ефект
- повишаването на серумното ниво на тестостерона при мъже

От клинична гледна точка може да се обобщи, че при много случаи нарушенията на мъжката импотентност при смяна на АЕМ остава без клиничен ефект. Добавянето на тестостерон също често не решава проблемите на импотентните мъже, най-вероятно защото този хормон бързо се метаболизира до естрадиол.

Добавянето на инхибитора на ароматазата testolacton, както се препоръчва от Herzog et al. [32,35], може да има успешно терапевтично приложение. Не бива да се пренебрегва и рационалната психотерапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Божинова, С, Пл. Божинов, В. ГТорожанова. Хормонална контрацепция и епилепсия. Акуш. И гинекол. 2001, 42 (2), 18-21.
2. Abbassi, F., A. Krumholz, S. Kittne et al. Effects of menopause on women with epilepsy. Epilepsia 1995, 35 (Suppl. 4), 148.
3. Bartoli, A., Gatti, G., Cipolla, G. et al. A double blind placebocontroled study on the effect of Vigabatrin on vivo parameters of hepatic microsomal enzyme induction and the kinetics of steroid oral contraceptives in health female volunteers. Epilepsia 1997, 38, 672-707.
4. Bauer, J., Burr, W, Elger, C.E. Seizure occurrence during ovulatory and anovulatory cycles in patients with temporal lobe epilepsy: a prospective study. Eur J Neurol 1998, 5, 83-88.
5. Bauer, J., Stoffel-Wagner, B., Fluegel, D. et al. Serum return to normal following temporal lobe epilepsy surgery in men. Neurology 2000, 55, 820-824.
6. Bauer, J., Stoffel-Wagner, B., Fluegel, D. et al. The impact of epilepsy surgery on serum hormones and menstrual cycles in female patients. Seizure 2000, 9, 389-393.
7. Bauer, J., Jarre, A., Klingmueller, D. et al. Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. Epilepsy Res 2000, 41, 163-167.
8. Bauer, J., Epilepsy therapy: issues in women and men. Curr Opin Neurol 2001, 14, 199-202.
9. Belfield, T. EPA Contraceptiva. Handbook. London - Family Planing Association, 1996.
10. Betts, T., P. Crawford. Women and epilepsy: Epilepsy and menopause. Martin Dunitz, 1999, 66-68.
11. Bilo, L., Meo, R., Nappi, C. et al. Reproductive endocrine disorders in women with primary generalized epilepsy. Epilepsia 1988, 29, 612-619.
12. Clayton, R. N., Ogden, V., Hodkinson, J. et al., How common are polycystic ovaries in normal women and is their significance for the fertility of the population? Clin Endocrinol 1992, 37, 127-134.
13. Conway, G.S., Honour, L.W., Jacobs, H.S. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in female patients. Clin Endocrinol 1989, 30, 459-470.
14. Coulam, C.B., Annegers, J.F. Do Anticonvulsants reduce the efficacy of oral contraceptives? Epilepsia 1979, 20, 519-525.
15. Crawford, P., Chadwick, D., Cleland, P. The back to effect of Lamotrigine on the pharmacology on the combined oral contraceptive pill (abstract). Epilepsia 199.1, 32 (Suppl. 1), 96.
16. Cummings, L.N., Giudice, L., Morell, MJ. Ovulatory function in epilepsy. Epilepsia 1995,36, 355-359.
17. Dewaillly, D., Definition and significance of polycystic ovaries. . Bailliere^{v}s Clin Obstet and Gynaecology 1997, 1, 349-368.
18. Diamond, M.P., Greene, J.W., Tomson, J.M. et al. Interaction of anticonvulsanta and oral contraceptives inepileptic adolescents. Contraception, 1985, 623-632.
19. Drislane, F.W., Coleman, A.E., Schomer D.L. et al. Altered pulsatile secretion of luteinizng hormone in women with epilepsy. Neurology 1994, 44, 306-310.
20. Dunitz, M. Women and Epilepsy. London NW1.OAE 1999, 25-34.

21. Ehrmann, D.A., Relation of functional ovarian hyperandrogenism in non-insulin depended diabetes mellitus. Bailliere's Clin Obstet and Gynaecology 1997, 11, 335-347.
22. Eldon, M.A., Underwood, B.A., Randinis, E.J. et al. Gabapentin does not interact a contraceptive regimen of norethindron acetate and ethinil estradiol. Neurology 1999, 53 (Suppl. 1), 38-40.
23. Fody, E.P., Walker, E.M. Effects of drugs on the male and female reproductive systems. Ann Clin Lab Sci 1985, 15,451-458.
24. Franks, S. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1995, 333, 852-861.
25. Garey, A.H., Waterwoth, D., Patel, K. et al. Polycystic ovaries and preventive pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism geneCYP17. Hum Mol Genet 1994, 3, 1873-1876.
26. Gen ton, P., Bauer, J., Duncan, S. et al. On the association between valproate nd polycystic ovary syndrome. Epilepsia 2001, 42, 295-304.
27. Guberman, A. Hormonal contraception and epilepsy. Neurology 1999, 53 (Suppl. 1), 133-134.
28. Harden, C.L., M.C.Pulver, A.R. Jacobs. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. Epilepsia 1997, 38 (Suppl. 8), 133-134.
29. Herzog, A.G., Siebel, M.M., Schomer, D. et al. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizure of temporal lobe orgin. Ann. Neurol 1986, 43, 341-346.
30. Herzog, A.G. Clomiphene therapy in epileptic women with menstrual disorders. Neurology 1988, 38 (3), 432-434.
31. Herzog, A.G. Reproductive endocrine conciderations and hormonal therapy for women with epilepsy. Epilepsia 1991, 32 (Suppl. 6), 527-533.
32. Herzog, A.G., Levesque, L.A. Testosterone, free testosterone, non-sex hormone-binding globulin-bound testosterone, and free androgen index: which testosterone measurement is most relevant to reproductive and sexual function in men with epilepsy. Arch Neurol 1992, 49, 133-135.
33. Herzog, A.G. A relationship between particular reproductive endocrine disorders and the laterality of epileptiform discharges in women with epilepsy. Neurology 1993, 43, 1907-1910.
34. Herzog, A.G. Progesterone therapy in women with complex partial and secondary generalized seizures. Neurology 1995, 45 (9), 1660-1662.
35. Herzog, A.G., Klein, P., Jacobs, A.R. Testosterone versus testosterone and testolactone in treating reproductive and sexual dysfunction in men with epilepsy and hypogonadism. Neurology 1998, 50, 782-784.
36. Herzog, A.G., Schachter, S.C. Valproate an the polycystic ovarian syndrome: final thoughts. Epilepsia 2001, 42, 311-315.
37. Isojarvi, J.I.T., Laatikainen, T.J., Knip, M. et al. Polycystic ovaries syndrome and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. N Engl J Med 1993, 329, 1383-1388.
38. Isojarvi, J.I.T., Laatikainen, T.J., Knip, M. et al. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. Ann Neurol 1996, 42, 579-584.
39. Isojarvi, J.I.T., Rattya, J., Myllyla, V.V. et al. Valproate, lamotrigine and the insulin-mediated risks in women with epilepsy. Ann. Neurol 1997, 43, 446-451.
40. Isojarvi, J.I.T., Tauboll, E., Tapanainen, J.S. et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome: a response and an alternative view. Epilepsia 2001, 42, 305-310.

41. Krauss, G.L., Brandt, J., Campell, M. et al. Antiepileptic medication and oral contraceptive interactions: a national survey of neurologist and obstetricians. Neurology 1996, 1543-1539.
42. Knochenhauer, E.S., Key, T.J., Kashar-Miller M. et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected bleck and white women of Southeastern United States: A Prospective study. J Clin Endocrinol Metab 1998, 83, 3078-3082.
43. Koivunen, R., Laatikainen, T., Tomas, C. et al. The prevalence of polycystic ovaries in healthy women, Acta Obstet Cynecol scand 1999, 78 , 136-141.
44. Kyei-Mensah, A., Zaidi, J., Campbell, S. Ultrasound diagnosis of polycystic ovary syndrome. Bailliere's Clin Endocrinol Metab 1996, 10, 249-264.
45. Lambert, M.N. Seizure hormones and sexuality. Seizure 2001, 10 (5), 319-340.
46. Lee, M.A. epilepsy in the menopause. Neurology 1999, 53, (4), (Suppl. 1), 41.
47. Leppik, I. E., Wolff, D, Purves, Sh. Treatment of epilepsy in women of childbearing potential. CNS Drugs 1999, 11 (3), 191-206.
48. Liporace, J.D. Women's issues in epilepsy: Menses, childbearing, and more. Postgraduate medicine, July 1997, 102, 123-138.
49. McCaul, K.D., Cladue, B.A., Joppa, M. Winning, losing, mood, and testosterone. Horm Behav 1992, 26, 486-504.
50. Mattson, R.H., Cramer, J.A., Darney, P.D. et al. Use of oral contraceptives by women with epilepsy. JAMA 1986, 256, 238-240.
51. Morrell, M.J. The new antiepileptic drugs and women efficacy reproductive health, pregnancy and fetal outcome. Epilepsia 1996, 37 (Suppl. 6), 34-44.
52. Morrell, M.J. Issues for Women with epilepsy, WJM April 1998, 168, 226-267.
53. Morrell, M.J. Guidelines for the care of women with epilepsy. Neurology 1998, 51 (Suppl. 4), S21-S27.
54. Morrell, M.J. Epilepsia in women: the science of why it is specia. Neurology 1999, 53, (Suppl. 1), S428.
55. Morrell, M.J. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. Epilepsia 2002, 42 (Suppl. 8), 50S.
56. Murialdo, G., Galimberi, C.A., Margi, F. et al. Menstrual cycle and ovarial alterations in women with epilepsy and antiepileptic drugs. J Endocrinol Invest 1997, 20, 516-529.
57. CTConnell, M.B. Phermacocinetic and pharmacologic variation between different estrogen products. J. Clin. Pharmacol. 1995, 35 (Suppl. 9), 18-24.
58. Penovich, P.E. The effects of epilepsy and its treatment on sexual and reproductive function. Epilepsia 2000, 41 (Suppl. 2), S53-S61.
59. Pementel, J. Current issues on epileptic women. Curr. Pharm. 2000, May 6 (8), 865-872.
60. Poison, D.W., Wadsworth, J., Adams J. et al. Polycystic ovaries - a common finding in normal women. Lancet 1988, 16, 870-872.
61. Rattya, J., Turkka, J., Pakarinen, A.J. et al. Reproductive effect of valproate, carbamazepine, and oxcarbamazepine in men with epilepsy. Neurology 2001, 56, 31-36.
62. Rosenfield, R.L. Current concepts of polycystic ovary syndrome.. Bailliere's Clin Obstet and Gynaecology 1997, 11, 307-333.
63. Rosciszewska D. Epilepsy and menstruation. In Epilepsy, Hopkins A. ed., London: Chapman&Hall 1987.
64. Sherwin, B.B. Progesteron used in menopause, side effects, mood and qulity of *life.* J. Reprod. Med. 1999, 44 (Suppl. 2), 227-232.

65. Springer, E., Morrell, M.J., Guidice, L. Relation between seizure occurrence and menstrual cycles in women with epilepsy (Abstract) Epilepsia 1997, 38 (Suppl. 8), 231.
66. Steegers-Theunissen, R.P.M., Renier, W.O., Borm,G.E. et al. Factors influencing the risk of abnormal pregnancy outcome in epileptic women: a multicentre prospective study. Epilepsy Res. 1994, 18, 261-269.
67. Stein, I. F., Leventhal, M. L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am. J. Obstet Gynecol, 29, 181-189.
68. Stoffel-Wagner, B., Bauer, J., Fleugel, D. et al. Serum sex-hormones are altered in patients with chronic focal epilepsies treated with anticonvulsant drugs. Epilepsia 1998, 39, 1164-1173.
69. 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, 1970-1973.

ГЛАВА ТРЕТА

Бременност и епилепсия

А. Влияние на бременността върху епилепсията.

Влиянието на бременността върху епилепсията все още е спорно [3,26]. Според повечето автори само в около 10% бременността повлиява неблагоприятно епилепсията (утежнява я), в 5% я подобрява, а в 85% е без промяна [4,6,10,37]. Според Jean, D. et al. (1982) при *VA* ОТ бременните с епилепсия броят на епилептичните пристъпи може да нарастне, при *VA* да се намали, а при 2/4 да остане без промяна. Според същите автори може да има двуфазов релапс в началото на бременността.

Влиянието на бременността върху епилепсията се изразява в:

- промяна честотата на епилептичните пристъпи
- поява на епилептичните пристъпи за първи път през бременността
- развитие на епилептичен статус

Голямо количество фактори могат да променят честотата на припадъците по време на бременността [41]. Тези фактори включват: хормонални промени, метаболитни и респираторни промени, психологични промени и действието на АЕМ.

Хормонални промени: По време на бременността се увеличават нивата на естрогените и прогестерона като достигат максимални нива през последния триместър, докато хорионгонадотропиновият пик е в първия триместър. Би могло да се очаква, че при жените с катамениален тип епилепсия заболяването се подобрява по време на бременността. Въпреки това прогнозата по отношение на епилептичните пристъпи при тези пациентки е много различна. Някои автори описват по-голяма честота на припадъците при катамениален тип епилепсия [9], други я свързват с по-добра прогноза за епилептичните пристъпи [44] или не намират съществена разлика [12].

Метаболитни фактори и респираторни промени: Нарастването на теглото на бременната, частично дължащо се на задръжката на вода и соли, в някои проучвания се свързва с повишена честота на епилептичните пристъпи. Леката компенсирана алкалоза, дължаща се на хипервентилация, обичайна за бременността, може да доведе до екзацербация на припадъците.

Психологични проблеми: Увеличеният риск да роди дете с малформации може да предизвика епилептични пристъпи по психогенни механизми, дължащи се на тревожност от безнадеждна психологична ситуация. Психосоматиката на бременната може да доведе до отключване на епилепсия по време на бременността. Намаленият сън при бременните, предизвикан от промени във физиологията на съня, може да увеличи честотата на епилептичните присъпи.

Честотата на големите припадъци преди бременността, продължителността на епилепсията и протичането на заболяването при предишните бременности са важни фактори за определяне прогнозата на епилептичните пристъпи през настоящата бременност [36].

Най-важен фактор за презумптивно предсказване тежестта на епилепсията по време на бременността е честотата на припадъците преди бременността. Отбелязва се, че високата честота на епилептичните пристъпи преди бременността често се последва от увеличаване на честотата им през бременността като само малка група не се подчинява на това правило [28].

Тежестта на епилепсията при предшестваща бременност не би могла да предскаже развитието на припадъците през настоящата бременност, което се потвърждава от няколко големи проучвания [28,29]. На противоположно становище са малко автори [38].

Зачестяването на епилептичните пристъпи по време на бременността може да се дължи на невъзприемчивост към АЕМ, на промяна във фармакокинетиката и понижение на серумната им концентрация, както и на самоволното понижение на дозата поради страх от увреждане на плода. Понижената плазмена концентрация се дължи на промени в майчиния метаболизъм. Механизмът, причиняващ понижена плазмена конценрация на АЕМ е познат: редуцирана интестинална резорбция, повишен метаболизъм в черния дроб, повишен бъбречен клирънс, редукция на белтъчното свързване и високи нива на разпределение, наличие на плацента [43]. Не всяко намаление концентрацията на АЕМ изисква повишение на дозата им. Дозата се повишава при зачестяване на припадъците и намалена плазмена концентрация. При 75% от пациентките с епилепсия не е необходимо повишаване на дозата на АЕМ във втория и третия тримесър [42].

Наше проучване показа, че само 14,81% от бременните с епилепсия са имали припадъци по време на бременността, което е наложило коригиране на АЕМ [2].

Повечето изследователи са на мнение, че ефектът на бременността върху честотата на епилептичните пристъпи е строго индивидуален. Винаги обаче трябва да се обръща внимание върху възможните фактори, оказващи влияние върху прогнозата на припадъците по време на бременността. Трябва да се знае, че промяната на епилептичните пристъпи не е свързана със самата бременност, но може да има флуктуации в тяхната честотата през последния триместър на бременността. Най-голяма е честотата на генерализираните тонично-клонични пристъпи (ГТ.КП) през последния триместър на бременността, докато психомоторни припадъци по-често се появяват през пуерпериума [10].

Начало на епилепсията през бременността.

Може да се обясни с това, че възрастта на поява на епилепсията и детеродната възраст се припокриват в общата популация. Според някои автори, при 13% от всички бременни с епилепсия, епилептичните пристъпи могат да започнат през бременността [28,41]. Около 40% от тези жени имат припадъци само през бременността (гестационна епилесия). В останалите случаи припадъците

продължават и извън бременността. Няма предпочитана възраст, месец на бременността, вид на епилепсията или пол на плода при пациентки с дебют на заболяването по време на бременността. С термина "гестационна епилепсия" се означават епилептични пристъпи, които се появяват само през бременността и пуерпериума [19]. Изказва се мнение, че първото настъпване на епилептичните пристъпи през бременността не е толкова свързано с бременността, а вероятно случайно съвпадение с нея, поради което понятието "гестационна епилесия" е спорно [5].

Status epilepticus и бременност.

Status epilepticus се среща в по-малко от 1% от случаите с епилепсия през бременността, раждането и пуерпериума. Jagoda, A. et al. (1992) съобщават за 2 случаи от 140 (1,4%), при които епилепсията започва с епилептичен статус. Етиологията на епилептичния статус варира между намалена плазмена концентрация на АЕМ, дължаща се на фармакологични промени, липса на комплайънс и симптоматични случаи [32,46]. Сравнено с честотата на status epilepticus в общата популация на пациентите с епилепсия (1,6%) е ясно, че това сериозно състояние не се наблюдава по-често при бременни и родилки. Епилептичният статус е животозастрашаващо състояние при общата популация епилептици в 6-28% [27]. Усложненията, свързани с него, са: неврогеини увреждания, хипоксия, ацидоза, кардиопулмонални смущения и дисеминирана интравазална коагулация (ДИК). При status epilepticus е важно бързо да се овладеят припадъците. Терапията обхваща поддържане на кардиопулмоналните фунции, избягване на появата на нови пристъпи, идентифициране и премахване на провокиращите фактори и предпазване от усложнения. Необходимо е установяване на нивото на антиконвулсантите в серума, както и извършване на пълни кръвни изследвания. Провежда се задължително кардиотокографски контрол на раждането. Чрез интравенозно приложение на бензодиазепини (Diazepam, Clonazepam) могат да се овладеят 76-88% от пристъпите за около 5 мин. Поради кратковременната активност на бензодиазепините се налага и едновременно приложение на АЕМ с удължено действие (Phenytoin, Phenobarbital). Ако пристъпът не може да се овладее, трябва да се приложи пълна анестезия. Майчината смъртност при status epilepticus е около 25%, а феталната - около 50%.

Електроенцефалографията (ЕЕГ) като метод за регистриране на мозъчната биоелектрична активност има първостепенно значение както за потвърждаване на диагнозата епилепсия, така и за диференциране на припадъците. ЕЕГ диагнозата се основава на регистриране на фокална и/или генерализирана пароксизмална активност.

При наше проучване [2] установяваме, че няма съществени различия между ЕЕГ преди и по време на бременността, като малко е увеличена честотата на ЕЕГ с дифузни промени през бременността, което би могло да се свърже с цялостните промени, настъпващи в организма на бременната жена. Нашите

резултати показват, че няма съществени различия между типа, честотата на припадъците и вида на ЕЕГ преди и през бременността, което съвпада с резултатите на други автори [15,37].

Досега не е установено как може да се прогнозира зачестяването на пристъпите през бременността и влошаване състоянието на жената като ЕЕГ изследването е единствената алтернатива.

Ние представяме случай на 22 годишна бременна в 9-ти лунарен месец (m.l.), при която бременността е довела до утежняване на епилепсията [1]. Този казус е в подкрепа на авторите, които смятат, че честотата на припадъците нараства през бременността и епилепсията се влошава [10,13].

В.Ц.Ц. - 22 г., Ист. на бременността и раждането 22117/3896, постъпила в Акушерска клиника на ВМИ - Плевен на 2. 12. 1996 г. с диагноза Graviditas m.l. IX, Hypotrophia foetus, Epilepsia. Десет дни преди постъпването бременната получава голям тонично-клоничен припадък, последван от още шест. Въпреки лечението с карбамазепин 3x200 mg., валпроат 3x200 mg. и инфузии с Mannitol 10%, състоянието се влошава - бременната е с непрекъснати разхвърляни тонично-клонични гърчове на крайниците, персистираща левостранна хемипареза и епизодична поява на Джаксънови гърчове в левите крайници. На ЕЕГ изследване се регистрират данни за огнищна активност фокус фронто-централно двустранно, с лека десностранна латерализация (фиг. 1 в приложение). Нативното и контрастното компютър-томографски изследвания преди брменността са без патологични отклонения. Влошаване състоянието на жената налага спешно родоразрешение чрез Sectio Caesarea както в интерес на плода, така също и да се даде възможност за адекватно лечение на неврологичната симптоматика. Екстрахира се плод с тегло 2020 g., ръст 43 cm., Apgar score 7, 8, 9 т., без малформации. Непосредствено след оперативната интервенция болната е оставена на режим на изкуствена белодробна вентилация с оглед потискане на гърчовата симптоматика. На 4-тия ден след операцията е възстановено спонтанното дишане. Уточнява се противоконвулсивната терапия с Tegretol 3x200 mg., Depakine 3x200 mg. и Myolastan 1 табл. сутрин. Взето е решение за медикаментозно спиране на лактацията. Изписва се на 20-тия ден в добро общо състояние със здраво дете.

Вторият случай, представен от нас, е на жена с нормално протекла бременност и раждане на жизнеспособен плод при монотерапия с TOPAMAX до 6-ти лунарен месец след предшестващо раждане на плод с множествени малформации при монотерапия с ниски дози натриев валпроат.

Б.Л.Б. - 21 год. Ист. на бременността и раждането 17376/1774, постъпила в Акушерска клиника на ВМИ - Плевен на 20. 10. 1999 г. с диагноза Graviditas m.l. IX - X, Praesentatio sacralis, Epilepsia.

Диагноза: Идиопатична фотосензитивна окципитална епилепсия.

Възраст на начало на епилептичните пристъпи: 13 год.

Вид на епилептичните пристъпи: Първият епилептичен пристъпи е бил с характер на ГТКП с първична генерализация и тазово-резервоарна инконтиненция, провокиран от гледане на телевизионно предаване.

ЕЕГ находки преди първата бременност', левостранни окципито-темпоралини огнищни промени с вторична генерализация.

ЕЕГ находки по време на първата бременност: Лекостепенни дифузни неспецифични иритативни промени с билатерален окципитален максимум.

Лечение преди първата бременност: Depakine 600 mg/24 h

Лечение по време на първата бременност от 6-та г.с: Depakine 200 mg/24h.

Пълен контрол на епилептичните пристъпи по време на бременността.

Изход от първата бременност: плод с множество малформации, живял 30 мин. Новороденото е със синдром на Meckel - Gruber (вродена поликистоза на бъбреците, билиарна фиброаденоза, менингоцеле, атипична позиция на тазобедрените и коленните стави, лицева асиметрия). При този синдром има автозомно - рецесивно унаследяване.

Лечение от 3-тия ден след раждането: Depakine 200 mg/24 h.

Епилептични пристъпи след раждането:

Един месец след раждането след 12 часово непрекъснато гледане на телевизия майката на родилката е наблюдавала първично генерализиран ГТКП със загуба на съзнание, без тазово-резервоарна инконтиненция, с продължителност около 1 мин. Дозата на Depakin е увеличена до 800 mg/24 h.

Два месеца след раждането след 1 час гледане на телевизия, предшествано от психоемоционален провокиращ момент, е регистрирано отклонение на главата и погледа надясно, последвано от тонично-клонични гърчове на крайниците и загуба на съзнание, с продължителност около 2 мин.

ЕЕГ находка след първото раждане: един ден след припадъка се намира огнищна активност биокципитално с леко изразена левостранна. (фиг. 2 в прило-жение).

Съответно Depakine 800 mg/24 h. е заменен с Depakine chrono 1000 mg/24 h., като медикаментът е приеман редовно без пропуски и прекъсвания. Около 2 месеца след това продължават да се регистрират многобройни спонтанни краткотрайни епилептични пристъпи със загуба на съзнание и отклонение на очите нагоре и надясно с честота до два дневно, като болната съобщава за вестибуло-сензорна аура, която най-често предшества пристъпите. Това е наложило хоспитализация на пациентката в Първа неврологична клиника на УМБАЛ - Плевен, при което е започната първи ред политерапия с Topamax при достигане на поддържаща доза от 200 mg/24 h. В последствие за период от 1 год. не са наблюдавани нови епилептични пристъпи.

Социални аспекти: развод с първия съпруг, отслабване на тегло от 86 на 59 кг. за период от 6 месеца при пълна ремисия на пристъпите и задържане на тегло около 60 кг. впоследствие. Намиране на нов партньор, 6 месечна орална контрацепция с Cilest, спиране на контрацепцията, планирано забременяване с

предхождаща профилактика с Фолиева киселина 3 х 2 табл./дн. спиране на терапията с Depakine по изрично настояване на пациентката и оставане на монотерапия с Topiramate (Topamax) 200 mg/24 h. Забременяване 2 месеца след това.

Протичане на втората бременност:

Първи триместър: Ехографско изследване 16 г.с - не се установяват малформации. Насочена към клиниката по генетика за амниоцентеза - поради отказ на пациентката не е проведено генетично изследване.

Втори триместър: протича нормално, без оплаквания, свързани с бременността. Приема профилактично MATERNA и Фолиева киселина. До m.l. VI продължава монотерапията с Topiramate 200 mg/24 h., когато се наблюдава ситуационно свързан ГТКП - увеличена дозата на Topiramate на 300 mg/24 h., нови два спонтанни ГТКП - добавен Depakine chrono 2 х 250 mg/24 h. - липса на нови епилептични пристъпи до края на бременността.

Трети триместър: Обективното изследване показва нормална бременност, нормални параклинични изследвания. Кардиотокографски контрол (NST) - показва нормална сърдечна честота без децелерации. 13 дни преди вероятния термин на раждане (ВТР) жената получава спонтанна родилна дейност и постъпва в Първа акушерска клиника на УМБАЛ - Плевен. Извършено е Resectio Caesarea поради предшестващо Sectio Caesarea преди две години и ценен плод - екстрахира се жив доносен плод от мъжки пол с тегло 3350 г. / 49 см., Apgar - 8, 9, 10 без малформации. Постоперативният период е протекъл гладко, изписана на 8-мия ден, взета кръв от майката и бебето за изследване на АЕМ и кърма на 7-мия ден.

На 15 ден след раждането се регистрира възобновяване на епилептичните пристъпи, което налага промяна в терапията - поддържащо лечение Depakine chrono 1000 mg/24 h. и Topiramate 300 mg/24 h. с последващ седем месечен свободен от пристъпи период.

От представените случаи се вижда, че влиянието на бременността върху епилепсията не винаги може да се предвиди. Необходима е по-точна дозировка на АЕМ, ако е възможно чрез изследване на плазмената концентрация, което ще допринесе за по добър контрол на епилептичните пристъпи през бременността [3,21].

Б. Влияние на епилепсията върху протичане на бременността.

Една част от авторите (в по-стари публикации) съобщават за повишена честота на усложненията по време на бременността (спонтанни аборти, индуцирани аборти, прематурни раждания и кръвотечения във втората половина на бременността - abruptio placentae [10,11,24,26,35]. Тези компликации оказват влияние върху изхода на бременността - интраутеринна ретардация на плода, конгенитални малформации, увеличена честота на перинаталната детска смъртност [8,10].

Компликациите от страна на бременността при жените с епилепсия включват: спонтанни и индуцирани аборти, преждевременни раждания, кръвотечения във втората половина на бременността, компликации, свързани с развитието на епилептичен статус. Относителната честота на тези усложнения при

нелекувани и лекувани пациентки с епилепсия варират в голяма степен в отделните проучвания, а резултатите са дискусионни. Според някои автори спонтанните аборти се явяват по-често при лекувани, отколкото при нелекувани пациентки, но не се различават съществено от общата популация. Индуцираните аборти са сигнификантно по-чести при жени с епилепсия, а антеиаталната детска смъртност е трикратно увеличена [23,45].

Egenaes, J. 1982 в едно свое голямо проучване обхващащо 12 год. период (1967 - 1978 г.) отчита 731914 раждания, от които 3826 са на жени с епилепсия (5,2/1000). От общо 444 262 жени, с епилепсия са 2253 (5,1/1000). Hyperemesis gravidarum е наблюдаван рядко - 0,63/1000 при бременни с епилепсия и 0,68/1000 при контролите. Инфекциите на уринарния тракт не са усложнения, които се срещат по-често при жени с епилепсия, отколкото про контролите (3,7% спрямо 4,2%). Прееклампсията е в еднаква честота при бременни с епилепсия и контролите. Кръвотеченията по време на бременността и раждането са сигнификантно по-често при жени с епилепсия, в сравнение с контролите. Най-често това е abruptio placentae (2,3 пъти по-често при бременни с епилепсия). Като цяло изглежда кръвотеченията са единствените по-чести усложнения при бременните с епилепсия. Най-вероятно антиепилептичната терапия е каузален фактор.

Повечето съвременни автори съобщават, че епилепсията не води до увеличаване на честотата на хипертензивните заболявания през бременността (Preeclampsia, Eclampsia), спонтанните аборти и преждевременните раждания [13,15,37,39].

Диференциалната диагноза между епилепсия и еклампсия при типичните случаи на еклампсия и наличие на основните клинични признаци не е трудна. При липса на информация за минала анамнеза епилепсията трудно се разграничава от еклампсията особено при наличие на слаба хипертония и оскъдни отоци. Когато болната постъпи в безсъзнание при липса на анамнестични данни за епилепсия, трябва спешно да се направят лабораторни изследвания. За еклампсията са характерни високи стойности на протеинурия, олигурия, хиперурикемия, повишена чернодробна активност, промени в коагулационния статус. Поради това, ако се знае, че една жена с епилепсия получава гърчови пристъпи през третия триместър на бременността, не бива да се забравя възможността за еклампсия. Може да има епилепсия с протеинурия и еклампсия без протеинурия. Фебрилитетът след еклamптичен пристъп е характерен признак за заболяването. Установяването на протеинурия и хипертония у една бременна в гърчов пристъп не трябва да дава право на лекаря да мисли за епилепсия, даже само и затова, че ако диагностицира погрешно еклампсия, а се касае за епилепсия, последиците за майката и плода са много по-малки, отколкото ако мисли за епилепсия при реална еклампсия [5].

Наше ретроспективно проучване показва повишена честота на абортите, но не се срещат по-често преждевременни раждания и Preeclampsia [2]. Само при две жени е имало патологично протичане на бременността - един случай на средно тежка Preeclampsia и един случай с Pyelonephritis gravidarum. При бременната с

Praeeclampsia на ЕЕГ се намира първичен пароксизмален фокус парието-окципитално в ляво. Първият тоничен гърч е получен на 6 год. възраст. При пациентката са установени рефракционни аномалии и астигматична реакция. Този случай кореспондира с резултататите на Guiseppe, P. et al. (1994), които стигат до заключението, че ранимостта на окципиталните дялове по време на острата фаза може да увеличи риска от перманентни церебрални увреждания. При нашият случай наличието на окципитално огнище и данни за Praeeclampsia са наложили активно поведение по време на бременността и раждането с благоприятен изход за майката и плода.

Cunningham, F.G. et al. (1995) провеждайки дългогодишно проучване на кортикалната слепота (като необичайна манифестация на припадък) с помощта на невроизобразителните методи стигат до извода, че при бременните кортикалната слепота, свързана с Praeeclampsia - Eclampsia е резултат от петехеални хеморагии и фокален оток в окципиталната кора. Тези лезии вероятно са предизвикани от несъответствие в регионалното мозъчно кръвоснабдяване, което се характеризира с вазоспазъм и намален кръвоток, първично засягащ задната циркулация.

Други автори съобщават две жени с окципитална епилепсия, свързана с хронична пароксизмална готовност на окципиталния дял при Eclampsia [34]. При двете пациентки съответно на 11-тия час и на 6-тия ден след раждането са наблюдавани хипертония и пароксизмални зрителни смущения, последвани от тонично-клонични гърчове, без други белези на Praeeclampsia. И двете жени развиват "парциална епилепсия с гърчове от окципиталния дял" без други неврологични промени. Невроизобразителните методи не са показали лезии по време на припадъците за целия 3 и 5 годишен период на проследяването. **Стига се до изводите, че ранимостта на окципиталните дялове по време на екламптична хипертензивна енцефалопатия е вероятния патофизиологичен механизъм на окципиталната епилепсия и че агресивната антихипертензивна терапия по време на острата фаза може да увеличи риска от перманентни церебрални увреждания.**

Chang, W.N. et al. (1996) проучват корелациите между радиологично установените лезии и неврологичните симптоми при 8 пациентки с Eclampsia. При всички са провеждани мозъчна компютърна томография (КТ) и магнитно резонансна томография (МРТ) в първите два дни след развитието на гърчовете и са проследявани периодично с МРТ. Невроизобразителните изследвания на тези пациентки са показали хипоксемично-исхемични мозъчни лезии и мозъчен оток с въвличане на темпоро-парието-окципиталната област. Тези лезии са били билатерални и относително симетрични. Освен генерализираните тонично-клонични гърчове другите неврологични прояви са включвали главоболие, неясно виждане и световъртеж. Тези данни от литературата ни дадоха основание да търсим връзка между хипертензивните заболявания през бременността и окципиталната епилепсия, което налага клинично и ЕЕГ проследяване няколко години след раждането.

В. Специални грижи за жените с епилепсия преди и по време на бременността.

Жените с епилепсия в репродуктивна възраст се нуждаят от специално внимание и грижи преди и по време на бременността [7,49]. Обобщавайки литературните данни могат да се направят следните препоръки:

Преди бременността:

• Да се обсъди рано семейното планиране на бременността. Да се успокоят пациентките, че повечето жени с епилепсия раждат здрави деца, но да се информират за повишен риск от вродени аномалии на плода и новороденото, свързани с АЕМ.

• Фолиевата киселина и мултивитамини да се изписват още преди концепцията. АЕМ създават дефицит на фолиева киселина, което се свързва с нарушения в развитието на плода. Приемането на фолиева киселина редуцира този риск. Ако добавянето на фолиева киселина започне най-малко четири седмици преди концепцията се редуцира значително риска от развитие на дефекти на невралната тръба и на устната кухина (разцепено небце) [17]. Ако има възможност по-добре е да се изследва серумното ниво на фолиевата киселинана преди бременността, защото рискът от спонтанни аборти и фетални малформации се повишава при майки с ниска фолиева концентрация или в ранна бременност [18]. Ако няма фолиев дефицит 1 мг/24 ч. фолиева киселина е достатъчен за профилактика, но ако има ниски нива се предписва по-висока доза - обикновено 4 мг/24 ч.

По време на бременността:

• В Първия триместър е необходимо извършването на ехография и оценка на серумния алфа-фетопротеин.

• Във Втория триместър в 18 г.с. ехографията може да изключи дефекти на невралната тръба с голяма чувствителност, в а 22 - 24 г.с. с помощта на ехографското изследване на плода могат да се изключат вродени малформации на сърцето и устната кухина. По показания е желателно да се направи амниоцентеза, за да се изключат или потвърдят малформации. При откриване на големи малформации с пациентката трябва да се обсъди въпроса за прекъсване на бременността.

• Концентрациите на АЕМ трябва да се изследват във всеки триместър на бременността и при понижено серумно ниво да се повиши дозата.

• Приложението на фолиева киселина и мултивитамини, започнато още преди концепцията, трябва да продължи през цялата бременност. Оптималната доза на фолиевата киселина за пациентки с епилепсия е неизвестна и се движи между 0,4 и 4 мг/24 ч. според различните автори [17,18,33,37].

• При съмнение за бременност жените с антиконвулсивна терапия трябва да се консултират едновременно с акушер-гинеколог и невролог. Ако все още не е започната профилактика с фолиева киселина, тя трябва да се започне веднага с мултивитамини и фолиева к-нав доза 2-3 мг/24 ч.

• Тъй като се срещат много непланирани бременности и една част от жените с епилепсия не се консултират в Първия триместър на бременността, се смята за необходимо профилактичното приемане на фолиева киселина от всички жени с епилепсия в детеродна възраст [7,40,47].

• Vitamin K в доза 10-20 мг/24 ч. да се прилага 2-4 седмици преди вероятния термин за раждане с цел профилактика на кръвотечението при майката и новороденото.

• Да се осигури достатъчен сън за жените с епилепсия по време на бременността, тъй като нарушенията в съня могат да повишат честотата на припадъците.

Книгопис:

1. Божинов, Пл., С. Божинова. Епилепсия и бременност. Акуш. и гинекол.1998, 37 (1), 53-55.
2. Божинова, С, Пл. Божинов. Протичане на бременността и раждането при бременни с епилепсия. Акуш. и гинекол.1998, 37 (4), 12-14.
3. Божинова, С, Пл. Божинов. Епилепсия, бременност и раждане. Съвременни проблеми на акушеро-гинекологичната практика, в кн., II част, под р-ция на проф. Б. Стамболов, изд. "Фокус", 2000, 45-70.
4. Захариев, З., Л. Хранов. Епилепсия, бременност и раждане, в кн. Епилепсия, Сф. 1999, 148-151.
5. Кацулов, Ат. Епилепсия, в кн. Синтетично акушерство. Венел - Медик 1995, 497-504.
6. Чавдаров, Д. Глобална стратегия в борбата с епилепсията. V-та национална конференция по епилепсия, Магнолия, Варна, м. май 1999.
7. ACOG educational bulletin. Seizure disorders in pregnancy. Number 231, December 1996. Committee on Educational Bulletins of the American College of Obstetrician and Gynecologists. Int. J. Gynecol. Obstet. 1997, 56 (3), 279-286.
8. Anderman, E. et al. Complication of pregnancy, labor and delivery in epileptic womens. Neurological Disorders of Pregnancy. New York, Futura Publ. Comp. 1992.
9. Baptisti, A.J. Epilepsy and Pregnancy. A review of the literature and a study of thirthy seven cases. Am. J. Obstetr. Gynecolog. 1938, 35, 818-824.
10. Bardy, A. Incidence of seizures during pregnancy. A study of 78 cases. Acta Neurol. Scand. 1988,78, 198-202.
11. Bjierkedal, T., Bahna, S.H. The course and outcome of pregnancy in women with epilepsy. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1973, 52, 248-254.
12. Bossi, L., Assael, B.M., Avanzini, G. et al. Plasma levels and clinical effects of antiepileptic drugs in pregnant epileptic patients and their newborns. In: Antiepileptic Therapy: Advance in Drug Monitoring, edited by Johannssen, S.J. et al., Raven Press New York 1980, 9-18.
13. Cascino, G.D. Epilepsy: contemporary perspectives on evaluation and treatment. Mayi Clin. Proc. 1994, 69, 1994, 1199-1211.
14. Chang, W.N., Lui, C.C., Chang, J.M. CT and MRI findings of eclampsia and their correlation with neurologic symptoms. Chang. Hua. J. Hsueh. Tsa. Clin. Taiper, 1996, 57 (3), 191-197.
15. Coleman, M.Th. Rund, D.A. Nonobstetric conditions causing hypoxia during pregnancy: Asthma and epilepsy. Am. J. Obstet. Gynecol. 1997, 177 (1), 1-7.
16. Cunningham, F.G., Fernandes, CO., C. Hernandes. Blindness associated with praeeclampsia and eclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995, 172 (4 Pt 1), 1291-1298.
17. Czeizel, A.E., J. Dudas. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplimentation. N. Eng. J. Med. 1992, 327 (26) 1832-1835.
18. Dansky, L.V., Rosenblatt, D.S., Andermann, A. Mechanism of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy. Neurology 1992, 42 (Suppl 5), 32-42.
19. Donalds, J. Neurology of Pregnancy. Sec. Edition, London W.B. Saunders Comp. 1989.

20. Egenaes, J. Outcome of pregnancy in Women with Epilepsy - Norway 1967 to 1978. Complication during Pregnancy and Delivery. In Book Epilepsy, Pregnancy and the child, ed. by Janz, D. et al. Raven Press, New York 1982, 81-85.
21. Gjierde, J. et al. The course of epilepsy during pregnancy: a study of 78 cases. Acta Neurol. Scand. 1988, 78, 198-202.
22. Guiseppe, P. et al. Occipital Lobe Epilepsy: A chronic condition related to transient occipital lobe involvement in Eclampsia. Epilepsia 1994, 35 (3), 644-647.
23. Hill, R.M., Tennyson, L. Premature delivery gestational age, complications of delivery, vital data at birth on newborn infants of epileptic mothers. In Book Epilepsy, Pregnancy and the Child, ed. by Janz, D. et al. Raven Press, New York 1982, 48-53.
24. Huhman, E., Jarvinen, P.A. Relation of epileptic symptoms to pregnancy, delivery and puerperium. Ann. Chir. Gynaecol. Fenn. 1961, 50, 49-64.
25. Janz, D., Bossi, L., Dam, M., Helge, H., Schmidt, D. Epilepsy, Pregnancy and the Child, ed. by Janz, D. et al. Raven Press, New York 1982.
26. Janz, D., Beck-Mannagetta, G. Complications of pregnancy in women with epilepsy: A retrospectiva study. In Book Epilepsy, Pregnancy and the Child, ed. by Janz, D. et al. Raven Press, New York 1982, 103-105.
27. Jagoda, A. et al. Seizure management in the pregnant patient. Med. Care Int. 1992, N1-2, 10-12.
28. Knight, A.H., Rhind, E.G. Epilepsy and pregnancy; a study of 153 pregnancies in 59 patients. Epilepsia 1975, 16, 99-110.
29. Krumbolz, A. Epilepsy in pregnancy. New York, Futura Publ. Comp. 1992, 25-50.
30. Leppik, I. E., Wolff, D, Purves, Sh. Treatment of epilepsy in women of childbearing potential. CNS Drugs 1999, 11 (3), 191-206.
31. Liporance, J.D. Women issues in epilepsy. Postgrad. Med. 1997, 102 (1), 123-135.
32. Mazoni, E., Markoff, R. Epilepsia und Schwangerschaft. Gynaecologia 1969, 168, 418-421.
33. Morrell, M. AEDs and protection for women, pregnancy and overal reproductive health. A Satteite symposium at 5th European Congress on Epileptology Madrid 2002, GSK Abstact book, 5-6.
34. Plazzi, G., Tinupper, P., Cerullo, A. et al. Occipital lobe epilepsy: a chronic condition related to transient occipital lobe involvement in eclamsia. Epilepsia 1994, 35 (3), 644-647.
35. Pritchard, J.A., Scott, D.E., Whalley, P.J. Maternal foliate deficiency and pregnancy wastage. Am. J. Obstet. Gynecol. 1971, 109, 341-346.
36. Remillard, G., Dansky, L., Anderman, E., Anderman, F. Seizure frequency during pregnancy and puerperium. In Book Epilepsy, Pregnancy and the Child, ed. by Janz, D. et al. Raven Press, New York 1982, 15-26.
37. Rosciszewska, D., Grudrinsha, B. Influence of pregnancy on the course of epilepsy. Neurol. Neurochir. PI. 1970, 20, 71-73.
38. Ried, S., Beck-Mannageta, G. Epilepsy, pregnancy and the child, Oxford, Blackwell Science, 1996, 72.
39. Samuels, Ph. Neurologic disorders. In Obstetrics - normal and problem pregnancies. New Yurk, Churchill Livingstone 1991, 1183-1198.
40. Seale, C.G., Morrell, M.J. et al. Analysis of prenatal and gestational care given to women with epilepsy. Neurology 1998, 51, 1039-1045.

41. Schmidt, D. The effect of pregnancy of the natural history of epilepsy: Review of the literature. In Book Epilepsy, Pregnancy and the Child, ed. by Janz, D. et al. Raven Press, New York 1982, 3-14.
42. Shorvon, S.D. Epidemiology, classification, natural history and genetics of epilepsy. Lancet 1990, 93-96.
43. Stefan, H. Schwangerschaft. . In Book Epilepsien. G. Thiema Verlag Stuttgart 1999, 223-225.
44. Suter, S., Klingman, W.O. Seizure states and pregnancy. Neurology 1957, 7, 105-118.
45. Teramo, K., Hilesmaa, V. Pregnancy and fetal complications in epileptic complications in epileptic pregnancies. In Book Epilepsy, Pregnancy and the Child, ed. by Janz, D. et al. Raven Press, New York 1982, 53-60.
46. Thosen, M., Rund, D.A. Nonobsetrics conditions causing hypoxia during pregnancy: asthma and epilepsy. Am. J. Obstet. Gynecol. 1997, 177 (1), 1-7.
47. Van Allen, M., Fraser, F.C., Dallaire, L. et al. Recommendation on the use of folic acid supplementation to prevent the recurrence of neural tube defects. Can. Med. Assoc. J. 1993, 149, 1239-1243.
48. Verby, M.S., Friel, P.N., Mc Cormic, K. Antiepileptic drugs disposition during pregnancy. Neurology 1992, 42, (Suppl. 5), 12-16.
49. Zahn, C.A., Morrell, M.J., Collins, S.D. et al. Management issues for women with epilepsy: a review of the literature. Neurology 1998, 51, 949-956.

Г Л А В А Ч Е Т В Ъ Р Т А

Раждане, новородено и лактация при жени с епилепсия

А. Раждане при бременни с епилепсия - поведение, усложнения.

Повечето автори съобщават, че епилепсията не води до усложнения в хода на раждането [6,8,10,24], но други дават данни за компликации като преципитирано или протрахирано раждане, атипични предлежания, по-голяма честота на Sectio caesarea или форцепс [9,22,28,29,30]. Относителната честота на интраутеринното изоставане и перинаталната асфиксия на плода при бременни с епилепсия варират в голяма степен в отделните проучвания [19,35], а резултатите са дискусионни. Съобщава се за сигнификантно по-голяма честота на кръвотечения по време на бременността и раждането при жени с епилепсия в сравнение с контролите. Хипотоничната маточна активност при раждането е важна причина за кръвотеченията в плацентарния и ранния следплацентарен период. Вероятно антиконвулсивната медикация е причинният фактор. Кръвотеченията поради разкъсвания на родилния канал се наблюдават в 1,5% при родилки с епилепсия, спрямо 0,9% при здрави родилки [17].

Въпреки, че раждането при бременни с епилепсия не е по-комплицирано, по-често се регистрират индикации за Sectio Caesarea [5,18]. Най-важните индикации са: генерализирани тонично-клонични гърчове, настъпили остро по време на раждането и неподдаващи се на медикаментозен контрол или ако пациентката губи съзнание от множество фокални (комплексни парциални) пристъпи. Ние съобщаваме за такъв случай, при който непрекъснатите тонично-клонични гърчове, неподдаващи се на медикаментозен контрол, са били индикация за спешно Sectio Caesarea (виж глава трета) [1]. При наше ретроспективно проучване [10] нормалното раждане се намира в 81,48%, а Sectio Caesarea - в 11,11%, като само при един (цитирания) случай индикация е тежка форма на епилепсия (табл. 5).

Bjerkedal, T., Bahna, S.L. (1982) установяват сигнификантно по-висока честота на преждевременните раждания и по-ниско тегло на новородените, сравнено с общата популация. По-висока перинатална детска смъртност за майката и плода се намира в други изследвания [18,21].

Табл. 5. Начин на родоразрешение при бременни с епилепсия.

РОДОРАЗРЕШЕНИЕ	БРОИ	%
Partus normalis	22	81,48
Sectio Caesarea	3	11,11
Applicatio forcepis	2	7,41
Всичко	27	100,0

Един до два процента от бременните с епилепсия развиват генерализирани тонично-клонични гърчове по време на раждането или 24 часа post partum [7]. Генерализираните гърчове по време на раждането могат да предизвикат транзиторна хипоксия и продължителна брадикардия на плода. При кардиотокографски контрол на бременната по време на епилептични пристъпи се установява намаляване на основната сърдечна честота [12,31]. При някои изследвания се доказва, че по време на епилептичен припадък се появява преходна фетална хипоксия, но експерименталните проучвания не са потвърдили това [25]. Все още не са ясни рисковете за плода от единичните тонично-клонични гърчове и от абсансите. Липсва връзка между честотата на пристъпите и феталните малформации [10,31,32].

Ако по време на раждането настъпят епилептични пристъпи, те трябва да се контролират с интравенозни или орални бензодиазепини. Ректалният път може да се използва при необходимост. Ако е известно, че жената получава пролонгирани пристъпи, те трябва да се купират възможно най-бързо. Ако пациентката е имала припадъци при предишни раждания, най-добре е да се проведе кратък курс е орален Clobazam [8]. Някои автори описват определени аналгетици като потенцални проконвулсанти, така че доколкото е възможно да се избягва употребата на аналгетици. Съществуват някои доказателства, че епидуралната аналгезия влияе при жени с епилепсия по подобен начин като транскутанната електрическа нервна стимулация и може да провокира епилептични пристъпи. Рискът от индукция на припадъци от локални анестетици, използващи се за регионална анестезия (напр. за Sectio Caesarea) е неизвестен, но най-малко е теоретичен. Това обаче трябва да е решение на анестезиолога, като са налага да отчита риска, че локалните анестетици могат да действат проконвулсивно [8,31].

Б. Новородени от жени с епилепсия - особености.

1. *По-често новородените имат намалена обиколка на главата.* Редица автори установяват сигнификантно по-малки стойности на диаметъра на главата на новородените от майки с епилепсия (фронто-окципитален и бипариетален диаметър) [18,21,24,36]. Същото се отнася и за средното тегло на новородените. По-малкият размер на главата и по-ниското тегло най-вероятно се дължат на инхибиращото действие на АЕМ върху феталния растеж. Деца, които са изложени на два или повече АЕМ по време на бременността по-често са по-малки за гестационната възраст, отколкото тези, изложени на монотерапия [18].

2. *По-рядко имат. хипербилирубинемия.* Новородените на майки, лекувани с Phenobarbital, Primidon, Carbamazepine или Phenytoin имат сравнително рядко иктер. Причината е ензимната индукция, предизвикана от АЕМ, водещи до образуване на глюкороноид в черния дроб и повишаване метаболизма на билирубина. Костната минерална плътност не е различна при новородени от майки с епилепсия, получаващи АЕМ [26].

3. *Новородените имат тенденция към. неонатални хеморагии.* Ензимната индукция на АЕМ е отговорна за бързото разграждане на Vitamin K. Хеморагията вследствие употребата на АЕМ става непосредствено след раждането [27]. Недостигът на Vitamin K води до недостиг и на някои коагулационни фактори [7,36]. Ако майката е с епилепсия и приема АЕМ е препоръчително на новороденото да се направи Vitamin K - 1 mg/kg веднага след раждането, след което да се продължи даването на Vitamin K per os за една седмица [2,7,8,32]. Относно профилактичното приемане на Vitamin K (20 мг/дн) от майката в последните две до четири седмици от бременността мненията са противоречиви. Някои изследователи считат, че добавянето на Vitamin K може да коригира свързаната с него коагулопатия при новородени [13,14], а според други може да увеличи риска от тромбози [8,31].

4. *Фармакокине/пиката на АЕМ се променя при новородените,* което се дължи на намалено свързване със серумните протеини, забавяне на клирънса и удължаване полуживота на АЕМ.

5. *Особености в детското поведение - новородените са седирани или превъзбудени.* Седацията се манифестира с отпуснатост, сънливост и слабо наддаване на тегло. Затруднения в храненето и понижено телесно тегло на новородените могат да се срещнат само при майки, приемащи Phenobarbital и Primidone и дори при тях това не е обичайно. [26].

В. Лактация - правила за кърмене при жени с епилепсия.

Резултатите от много изследвания потвърждават впечатлението от клиничата практика, че жените приемащи АЕМ кърмят в редки случаи [23,31]. Дори майките, приемащи АЕМ като карбамазепин, валпроати или фенитоин, който са най-безопасните АЕМ по отношения на преминаването в кърмата, кърмят по-рядко от останалите жени. Разликите в предпочитанието за кърмане при родилките с епилепсия в сравнение със здравите контроли следва да се свърже с приеманите медикаменти, със самото заболяване или с недостатъчната информираност на лекуващите лекари, даващи прибързано съвети за започване на изкуствено хранене. Ito, S. et al. (1995) установяват, че пациентките приемащи АЕМ, са приключвали по-рано кърменето в сравнение с контролите. Основните причини за отбиване на децата и за по-ранното прекъсване на кърменето най-често остават неясни.

Счита се обаче, че повечето АЕМ са съвместими с кърменето. Съществува консенсус между невролозите по този проблем, според който приемането на АЕМ (с изключение на Phenobarbital, Primidone или Clonazepam) не е контраиндикация за кърмене. Системното наблюдение на състоянето на новороденото, когато майката приема АЕМ е от голямо значение за откриване на евентуалните реакции на свръх-чувствителност. Значението на тези реакции в никакъв случай не надхвърля благоприятния ефект от кърменето. Затова жените, приемащи АЕМ, трябва да бъдат съветвани да кърмят децата си, които да се проследяват редовно от педиатър. Американската академия на педиатрите и Комисията по храните и лекарствата

препоръчват да се прекрати кърменето само при наличие на седация, непълноценно хранене и хипервъзбудимост при децата.

Табл. 6: Относителен дял на серумната концентрация на конвенционалните АЕМ, откриван в майчиното мляко (по Morrell, M.J. 1998).

МЕДИКАМЕНТ	КОНЦЕНТРАЦИЯ В КЪРМАТА (% ОТ СЕРУМНАТА КОНЦЕНТРАЦИЯ)
Примидон	72-81
Фенобарбитал	40-50
Фенитоин	18-20
Етосуксимид	79-100
Карбамазепин	39-40
Валпроат	1-10

Можем да приемем следните **правила по отношение на кърменето при жени с епилепсия:**

1. Антиепилептичните медикаменти преминават в майчината кърма в различна концентрация (табл. 6). Дали антиепилептичният медикамент преминава в майчиното мляко зависи от степента на протеинното му свързване. По-високото протеинно свързване означава, че медикаментите по-малко присъстват в майчиното мляко. Phenytoin и валпроатите са високо протеинно свързани, така че в майчиното мляко се намират в ниска концентрация. В добавка фенитоинът се абсорбира слабо от детския гастро-интестинален тракт, т.е. кърменето се позволява при лечение с фенитоин и валпроева киселина. Carbamazepine и Phenobarbital се намират във високи концентрации в майчиното мляко и кърменето при тяхната употреба се препоръчва по-рядко.
2. При АЕМ, слабо преминаващи в кърмата, майките могат да кърмят, но трябва де се следи за появата на седативен ефект у плода, а при възможност да се определя плазмената им концентрация [2,3,31,33]. При необходимост трябва да се редуцира дозата на АЕМ или напълно да се спре кърменето и да се започне изкуствено хранене [4].
3. Трябва да се внимава с повишаване концентрацията на АЕМ в пуерпериума. Ако дозата на АЕМ е била повишена във втората половина на бременността, трябва да се намали до нивото преди зачеване [33].
4. Рязкото спиране на АЕМ трябва да се избягва, защото може да предизвика у бебето синдром на отказване - треперене, силен плач, свръхвъзбудимост [16].
5. Ако майката е седирана от АЕМ и не може адекватно да се грижи за детето, дозата може внимателно да се намали. В грижите за новороденото да се включат близките, за да се осигури достатъчен сън за майката. Недостатъчният сън при кърмачките може да доведе до рецидивиране на пристъпите или повишаване на тяхната честота и е в резултат от сънната депривация [24]. Ако

майката е със зле контролирани пристъпи, с които рискува бебето да бъда наранено, да кърми в седнало положение [15] и да избягва носенето на бебето в раница на корема или гърба си [27].

6. Проблемът за кърменето на новороденото все още няма еднозначен отговор. Монотерапията с АЕМ не е контраиндикация за кърмене, а политерапията изисква задълбочено обсъждане.
   За новите АЕМ (Lamotrigine, Topiramate, Oxcarbazepine, Tiagabine, Levetiracetam) няма достатъчен опит и проучвания по отношение на лактацията [33,34], но кърменето не трябва да се спира.

Г. Препоръки за поведение при раждане, кърмене и грижите за новороденото.

1. Раждането трябва да става в клиники с възможност за осигуряване на специализирани грижи за пациентките с епилепсия и интензивна неонатологична помощ.
2. По време на раждането да продължи антиепилептичното лечение. Може да се наложи парентерална медикация или допълнителна орална доза АЕМ поради понижена абсорбция при пролонгирано раждане.
3. Поради по-високия риск от хеморагии при новородените (в мозъка и телесните кухини), те се нуждаят от продължителни изследвания на коагулацията, дори когато при майката коагулационния статус е нормален. Рискът е най-висок в първия ден след раждането.
4. Назначаването на Vitamin K на новороденото се изисква с цел намаляване на риска от хеморагии. Веднага след раждането новороденото се профилактира с Vitamin K 1 mg/kg, след което се продължава до края на първата седмица per os по 2 мг/24 ч. [8,27,32].
5. След раждането и в първите седмици на пуерпериума е необходимо отново прецезиране дозата на АЕМ, тъй като настъпват промени в майчиния метаболизъм, телесното тегло и съставът на течностите в организма като нивата им се нормализират до края на 12-тата седмица. Необходимо е визитите при пациентките през това време да са по-чести. Важно е да се прецени клинично нуждата от промяна на дозата на АЕМ до изходното и ниво преди забременяването, за да се избегне опасността от нови припадъци или токсично действие.
6. Кърменето е безопасно за бебето, въпреки че повечето АЕМ преминават в кърмата. Количеството АЕМ, което бебето получава от майката чрез млякото е много малко и не създава клинични проблеми. Не винаги трябва да се съобразяваме с предпочитанията на жената.
7. Когато една жена с епилепсия планира бременността си трябва да се дискутират въпросите за грижите за новороденото. Ако липсва пълен контрол на епилептичните пристъпи децата не трябва да се кърмят без присъствие на друго лице. Също така грижите за новороденото трябва да се обезопасят така, че ако майката получи частична или пълна загуба на съзнание поради припадък бебето да бъде в безопасна околна среда.

КНИГОПИС:

1. **Божинов, Пл., С. Божинова. Епилепсия и бременност. Акуш. и гинекол. 1998, 37 (1), 53-55.**
2. **Захариев, З., Л. Хранов. Епилепсия, бременност и раждане, в кн. Епилепсия, Сф. 1999, 148-151.**
3. **Чавдаров, Д. Глобална стратегия в борбата с епилепсията. V-та национална конференция по епилепсия, Магнолия, Варна, м. май 1999, 49-55.**
4. **American Academi of Pediatrics, Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 1994, 93, 137-150.**
5. **Battino, D., Bossi, L., Canger, R. et al. Obstetrical monitoring of pregnancy in 59 patients with epilepsy. In Book Epilepsy, Pregnancy and the Child, ed. by Janz, D. et al. Raven Press, New York 1982, 99-101.**
6. **Battino, D., Granada, T., Binelli, S. et al. Intrauterine growth in the offspring of epileptic mothers. Acta Neurol. Scand. 1992, 86, 555-557.**
7. **Bardy, A. Incidence of seizures during pregnancy. A study of 78 cases. Acta Neurol. Scand. 1988, 78, 198-202.**
8. **Betts, T., Crawford, P. Epilepsy and labor. In Book Women and epilepsy. Dinitz, M. Ltd., London 1999, 1999, 55-57.**
9. **Bjierkedal, T., Bahna, S.H. The course and outcome of pregnancy in women with epilepsy. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1973, 52, 248-254.**
10. **Bojinova, S., Porojanova, V., Bojinov, PI. Course of pregnancy and delivery among patients with epilepsy. Epilepsia 1998, 39 (Suppl. 2), 21.**
11. **Cascino, G.D. Epilepsy: contemporary perspectives on evaluation and treatment. Mayi Clin. Proc. 1994,69, 1994, 1199-1211.**
12. **Coleman, M.Th., Rund, D.A. Nonobstetric conditions causing hypoxia during pregnancy: Asthma and epilepsy. Am. J. Obstet. Gynecol. 1997, 177 (1), 1-7.**
13. **Commission on Genetics, Pregnancy and Child. International League against Epilepsy. Guidelines for the care of women of childbearing age with epilepsy. Epilepsia 1993, 34, 588-589.**
14. **Cornelissen, M., Steegers-Theunissen, R., Kollee, L. et al. Supplementation on Vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsant therapy, prevents neonatal Vitamin K deficiency. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993, 168, 884-888.**
15. **Cunningham, F.G., Fernandes, CO., C. Hernandes. Blindness associated with praeeclampsia and eclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995, 172 (4 Pt 1), 1291-1298.**
16. **Devinsky, O., Verby, M.S. Women with epilepsy: reproduction and effects of pregnancy on epilepsy. Neurology 1992, 42 (Suppl. 5), 8-11.**
17. **Egenaes, J. Outcome of pregnancy in Women with Epilepsy - Norway 1967 to 1978. Complication during Pregnancy and Delivery. In Book Epilepsy, Pregnancy and the child, ed. by Janz, D. et al. Raven Press, New York 1982, 81-85.**
18. **Goepter-Geyer, J., Koch, S., Raling, D. et al. Delivery, gestation, data at birth and neonatal perion in children of epileptic mothers. In Book Epilepsy, Pregnancy and the child, ed. by Janz, D. et al. Raven Press, New York 1982, 48-53.**
19. **Hill, R.M., Tennyson, L. Premature delivery gestational age, complications of delivery, vital data at birth on newborn infants of epileptic mothers. In Book Epilepsy, Pregnancy and the Child, ed. by Janz, D. et al. Raven Press, New York 1982, 48-53.**

20. Hilesmaa, V.K., Teramo, K., Granstroem, M.H., Bardy, A.H. Fetal head growth retardation associated with maternal antiepileptic drugs. Lancet 1981, 2, 165-167.
21. Hilesmaa, V.K., Bardy, A.H., Teramo, K. Obstetric outcome in women with epilepsy. Am. J. Obset. Gynecol. 1995, 499-504.
22. Huhman, E., Jarvinen, P.A. Relation of epileptic symptoms to pregnancy, delivery and puerperium. Ann. Chir. Gynaecol. Fenn. 1961, 50, 49-64.
23. Ito, S. et al. Initiation and duration of breasfeeding in women receving antiepileptics. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995, 172 (3), 881-886.
24. Yoshihiro, Og., Nomura, Y., Kaneco, S. et al. In siclious effects of antiepilepticdrugs in the perinatal period. In Book Epilepsy, Pregnancy and the Child, ed. by Janz, D. et al. Raven Press, New York 1982, 197-202.
25. Lefebre, G. et al. Epilepsie et grossesse. Rev. Prat. 1992, 179 (6), 1213-1219.
26. Leppik, J. E., Wolff, D, Purves, Sh. Treatment of epilepsy in women of childbearing potential. CNS Drugs 1999, 11 (3), 191-206.
27. Liporance, J.D. Women issues in epilepsy. Postgrad. Med. 1997, 102 (1), 123-135.
28. Monson, R.R., Rosenborg, H., Hartz, S.H. et al. Diphenylhydantoin and selected conginetal malformations. N. Engl. J. Med., 1973, 289 (20), 1049-1052.
29. Morrell, M.J. Guidelines for thr care of women with epilepsy. Neurology 1998, 51 (Suppl. 4), S21-S27.
30. Pritchard, J.A., Scott, D.E., Whalley, P.J. Maternal folate deficiency and pregnancy wastage. Am. J. Obstet. Gynecol. 1971, 109, 341-346.
31. Ried, S., Beck-Mannageta, G. Epilepsy, pregnancy and the child, Oxford, Blackwell Science, 1996, 72.
32. So, E.H. Update in epilesy. Med. Clin. North. Am, 1993, 77, 203-214.
33. Stefan, H. Schwangerschaft. . In Book Epilepsien. G. Thiema Verlag Stuttgart 1999, 223-225.
34. Tenis, P., Eldridge, E. and International lamotrigine pregnancy registry. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. Epilepsia 2002, 43 (10), 1161-1167.
35. Teramo, K., Hilesmaa, V. Pregnancy and fetal complications in epileptic complications in epileptic pregnancies. In Book Epilepsy, Pregnancy and the Child, ed. by Janz, D. et al. Raven Press, New York 1982, 53-60.
36. Verby, M.S. Pregnancy and epilepsy. Epilepsia 1991, 32 (Suppl.6), S51-59.

Г Л А В А П Е Т А

Собствени резултати при проспективно проучване на бременни с епилепсия за осем годишен период (1995-2002 г.)

Пл. Божинов, С. Божинова

Благодарение на прогреса в лечението на епилепсията забременяването и раждането са възможни за болшинството от жените, получаващи епилептични пристъпи. В детеродна възраст са около 20% от пациентките с Е [8] като голяма част от тях раждат здраво дете въпреки увеличения риск от малформации. Въпреки това въпросите за влиянието на епилепсията върху протичането на бременността, раждането и честотата на перинаталните усложнения, все още са дискутабилни. Налице са единични проспективни проучвания върху електроенцефалографските находки, вида на епилептичните пристъпи и възможностите за корекция на дозите на антиепилептичните медикаменти по време на бременността.

Цел. За изясняване на проблемите, които възникват при всяка бременна с епилепсия, ние си поставихме следните задачи:

• да проучим влиянието на епилепсията върху бременността, раждането и перинаталните усложнения

• да съпоставим ЕЕГ находките и вида на епилептичните пристъпи преди и по време на бременноста

• да изследваме възможностите за оптимизиране на лечението с АЕМ по време на бременността

Материал и методи

Проучването е проспективно и обхваща 8 годишен период (1995-2002). Проведено е в Първа и Втора акушерски клиники и Първа неврологична клиника на УМБАЛ - Плевен. През този период са проследени по време на бременността и са завършили с раждане 61 жени с епилепсия. По години се разпределят както следва (табл. 7):

Табл. 7. Разпределение на общия брой на ражданията и тези на жени с епилепсия по години.

ГОДИНА	ОБЩ БРОЙ РАЖДАНИЯ	РОДИЛИ ЖЕНИ С ЕПИЛЕПСИЯ	
		Брой	%
1995	2277	5	0,22
1996	2279	5	0,22
1997	1934	7	0,39
1998	2009	4	0,20
1999	2223	8	0,36
2000	2109	7	0,33
2001	1954	12	0,61
2002	1834	13	0,71
Общо	16619	61	0,37

Бременните са проследявани неколкократно ехографски (миниумум 4 пъти) за установяване на евентуални малформации, фетална биометрия, оценка на плацентата и околоплодната течност. Провеждане е профилактика с фолиева киселина в доза 5 мг/24 ч.

Раждането е водено под кардиотокографски контрол, а оценката на новороденото е по Apgar score в 1-ва и 5-та минута. Новородените са консултирани и наблюдавани от неонатолог. На новородените е прилаган Vitamin K в доза 10-20 мг/24 ч. за намаляване риска от хеморагии. Съвместно с лекуващия невролог е обсъждана възможността за кърмене на новороденото. При всяка от пациентикте е уточняван вида на епилепсията и са извършвани ЕЕГ изследвания преди и по време на бременността.

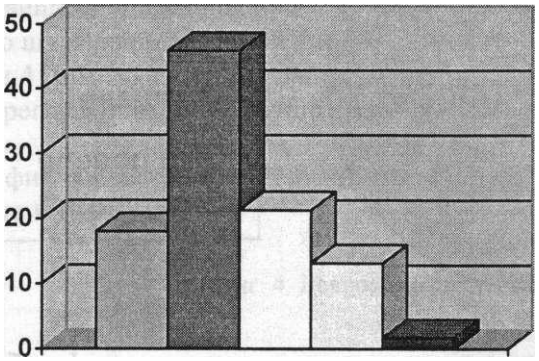
За оценка на резултатите са използвани алтернативен и графичен анализи.

Резултати и обсъждане

При средна честота на родилките с епилепсия 0,37 % по-високите стойности в последните 2 години (съответно 0,61 и 0,71 %) може да се обяснят с добрата колаборация между акушер-гинеколози и невролози. По-ниската честота за периода 1995 - 1998 г. може да се свърже с това, че за този период жените с епилепсия са били обект също и за психиатрите. Това не е позволявало ефективно наблюдение по време на бременността и част от жените не са съобщавали преди раждането за заболяването си. Наше предишно проучване [5] ни е дало основание при всяка жена с епилепсия в репродуктивна възраст да се снема внимателно анамнезата от лекуващия невролог (епилептолог) по отношение на менструалните цикли, предишни бременности и раждания. При анамнестични данни за отклонения в менструалния цикъл и заболявания на гениталиите, както и при настъпила бременност, пациентките са консултирани с акушер-гинеколог, имащ насоченост към проблемите на жените с епилепсия.

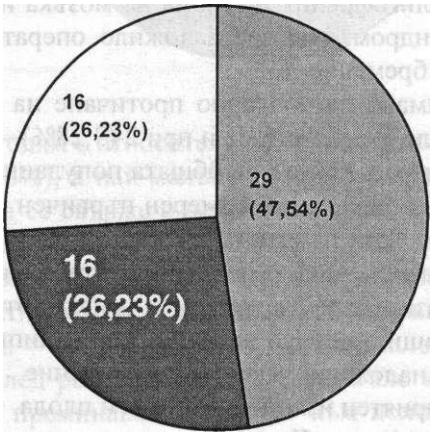
Бременните се разпределят по възраст по следния начин (фиг. 1). Близо половината от жените (45,90 %) са забременели и родили своите деца в най-подходящата възраст, което се наблюдава и при общата популация.

Фиг. 1. Разпределение на бременните по възраст

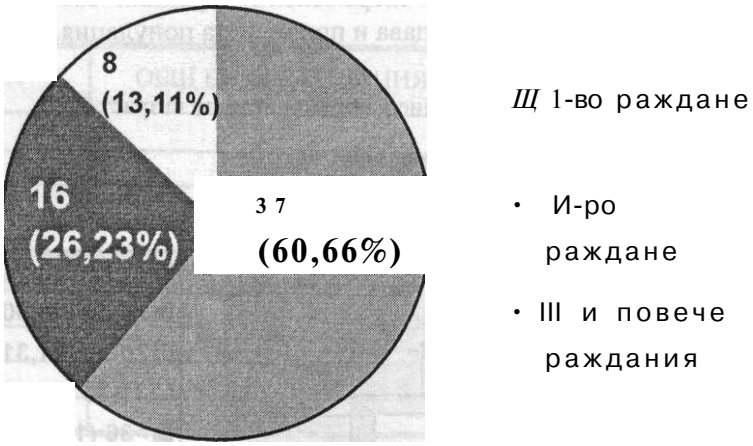


На фиг. 2 и фиг. 3 е показано разпределението на бременните в зависимост от поредността на бременността и броя на раждания.

Фиг. 2. Бременност по ред при жени с епилепсия.



Фиг. 3. Брой раждания при жени с епилепсия.



Вижда се, че най-голям е относителния дял на жените с I-ва бременност - 29 (47,54%) и 1-во раждане - 37 (60,66%), следвани от тези с П-ра бременност и II-ро раждане - и в двете групи по 16 (26,23%). Не е мълък броя и на пациентките съотв. с III и повече бременността - 16 (26,23%) и III и повече раждания - 8 (13,11%).

От акушерската анамнеза сме установили неблагоприятен изход при предшестващи бременности (спонтанни аборти и преждевременни раждания) при 11 (18,03%) като при 1 случай е бил Missed abortion и при 1 случай - Mola hydatidosa. Прекъсване на бременността по медицински показания е извършено при 4 (6,56%). При 9 (14,75%) от бременните е имало придружаващи заболявания: при 4 белодробни заболявания (Asthma bronchiale - при 2, TBC - също при 2), по 1 случай съотв. с Diabetes mellitus, олигофрения и травма на мозъка и при 2 жени е имало поликистозен овариален синдром, което е наложило оперативно лечение, след което е настъпила настоящата бременност.

При 9 (14,75%) случаи е имало патологично протичане на бременността. При 3 (4,92%о) от бременните е имало Praeeclampsia и при 2 (3,28%) - Pyelonephritis gravidarum. Честотата на Praeeclampsia е както при общата популация. При една от бременните с Praeeclampsia на ЕЕГ изследване е намерен първичен пароксизмален фокус парието-окципитално в ляво. Този случай кореспондира с резултатите и на други автори, които стигат до заключението, че ранимостта на окципиталните дялове по време на острата фаза може да увеличи риска от перманентни церебрални увреждания [7]. При нашият случай наличието на окципитално огнище и данните за Preeclampsia са наложили активно поведение по време на бременността и раждането с благоприятен изход за майката и плода.

Друга бременна с Praeeclampsia във П-рия триместър поради развитието на HELP синдром (хеморагия, повишена чернодробна активност и тромбоцитопения)

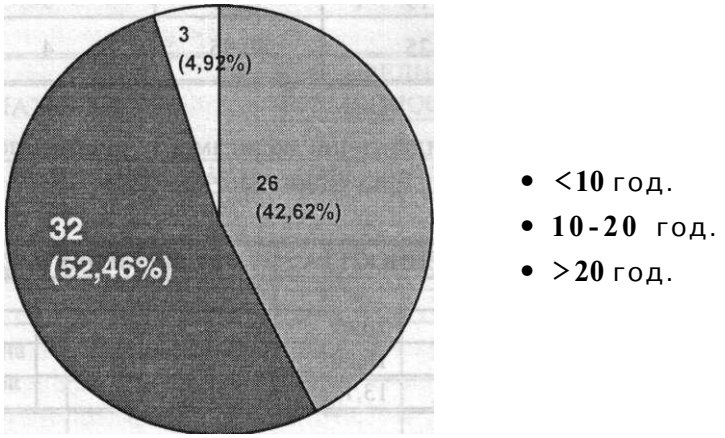
след раждането е лекувана в КАРИЛ - Плевен. Спряна е медикаментозно лактацията, след което жената и новороденото са изписани в задоволително състояние.

Тези два случая, както и третия с тежка Praeeclampsia показват, че макар и не много често при жените с епилепсия хипертензивните заболявания на бременността протичат тежко и с усложнения, което ни дава основание винаги да бъдем с повишено внимание при тази патология на бременността при готовност за навременно щадящо родоразрешение [3].

При 4 (6,56%) е имало желязодефицитни анемии, които са били третирани с железни препарати като честотата им не е по-висока от тази при останалите бременни.

На фиг. 4 бременните с епилепсия са разделени на три групи в зависимост от давността на заболяването.

Фиг. 4. Давност на епилепсията.



Най-голям е относителния дял на родилките с давност на епилепсията от 10-20 год. (52,46%о), а най-малък - с продължителност по-голяма от 20 год. (4,92%). Това може да се свърже с репродуктивната възраст на жените, както и с факта, че заболяването най-често дебютира в детска възраст.

По време на бременността епилептични пристъпи са получили 17 (27,88%). Прави впечатление, че ГТКП са регистрирани главно във втората половина на бременността - 9 случаи, при 3 ГТКП е имало до 20 г.с. и само при една жена - на втория час след раждането. Това е налагало коригиране както на дозата на АЕМ, така също и преминаване от моно- към политерапия, което може да се обясни с промените, настъпващи във втората половина на бременността и оттам намаляването на концентрацията на АЕМ. При 1 (1,63%) от бременните е настъпил

епилептичен статус, което е наложило преждевременно родоразрешение чрез Sectio Caesarea с последваща изкуствена белодробна вентилация за потискане на гърчовата симптоматика [1].

Видът на епилептичните пристъпи преди и по време на бременността е представен на табл. 8. **Прави впечатление, че докато преди бременността преобладават парциалните пристъпи с вторична генерализация по време на бременността се регистрират главно генерализирани тонично-клонични епилептични пристъпи при статистически значими различия (табл. 8).**

Табл. 8. Вид на епилептичните пристъпи преди и по време на бременността.

ВИД НА ЕП	ПРЕДИ БРЕМЕННОСТТА (N=61)		ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТТА (N=17)	
	брой	%	брой	%
Парциални	17	27,87	4	23,53
Генерализирани	19	31,15	9	52,94
Парциални с вторична генерализация	25	40,95	4	23,53

Табл. 9. Лечение с антиепилептични медикаменти преди и по време на бременността.

ЛЕЧЕНИЕ	ПРЕДИ БРЕМЕННОСТТА		ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТТА	
	брой	%	брой	%
Монотерапия	43	70,49	37	60,66
Политерапия	10	16,39	9	14,75
Без лечение	8	13,12	15	24,59

Видът (моно- или политерапия) и наличието - със или без лечение с АЕМ преди и по време на бременността е представено на табл. 9. При запазването на монотерапията с АЕМ по време на бременността намаляване на дозата на приемания препарат е било възможно при 13 пациентки, от които 6 са били на лечение с VPA, 5 с CBZ, 1 с PHT и 1 с LTG. **При пациентките, лекувани с VPA средната доза на медикамента, приемана преди бременността е била 808,3 мг/24 ч., по време на бременността тя е само 358,3 мг/24 ч.; за CBZ тези стойности са съответно 510 мг/24 ч. преди бременността и 350 мг/24 ч. по време на бременността.** Дневната доза при пациенката, която е приемала LTG е намалена съотв. от 200 на 100 мг/24 ч., а PHT е намален от 200 на 150 мг/24 ч. Увеличаване на дозата на АЕМ, използван като монотерапия е било необходимо при 1 пациентка като дозата е повишена с 25%.

Изключване на наличната монотерапия до 10 гестационна седмица е било възможно при 7 пациентки като при тази група по време на цялата бременност не са регистрирани нови епилептични пристъпи. Преминаване от поли- към монотерапия до 10 гестационна седмица се е отдало само при 2 пациентки. Замяна на наличната монотерапия с друг медикамент се е наложило при 1 пациенттка, а при друга е преминато от моно- към политерапия като и в двата случая това е станало през 6-тия месец от бременността.

Едектроенцефалографската находка преди и по време на бременността е представена на табл. 10. **Характерните ЕЕГ промени по време на бременността включват забавяне на основната активност и увеличаване на огнищната активност ($p<0,01$). Находките по отношение на генерализираната пароксизмална активност са неспецифични.**

В приложение на края на книгата са представени показателни ЕЕГ изследвания, заедно с кратко описание на съответните клинични случаи.

Табл. 10. ЕЕГ преди и по време на бременността.

ЕЕГ НАХОДКА		ПРЕДИ БРЕМЕННОСТТА		ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТТА	
		брой	%	брой	%
Основна активност	Нормална	46	75,41	40	65,57
	Забавяне	12	19,67	20	32,79
	Бързи ритми	3	4,92	1	1,64
Огнищна активност	Наличие	39	63,93	33	45,90
	Липса	22	36,07	28	26,23
Генерализирана пароксизмална активност	Наличие	13	21,38	16	26,23
	Липса	48	78,69	45	73,77

На табл. 11 е представен начина на родоразрешение при родилките с епилепсия. Нормално е било раждането при най-голямата част от бременните - 48 (78,69%). Чрез Sectio Caesarea са родоразрешени 11 (18,03%) бременни с епилепсия като при 2 е било повторно Sectio Caesarea, а при една - три последователни Sectio Caesarea. При 10 случаи индикациите са били акушерски и само при 1 епилепсията е била индикация за оперативно родоразрешение поради персистиращите тонично-клонични гърчове, неповлияващи се от медикаментозен контрол. При 2 (3,28%) случаи раждането е завършило чрез Applicatio forcepis поради кардиотокографски данни за fetal dystress. Честотата на оперативните родоразрешения чрез Sectio Caesarea при раждащите с епилепсия е малко по-висока от средната честота на Sectio Caesarea за наблюдавания период, което не може да се свърже с епилепсията,

а най-вероятно се дължи на наблюдаваната тенденция за разширяване на индикациите за Sectio Caesarea, която през последните години се отчита в световен аспект [2,4,5].

Табл. 11. Начин на родоразрешение при жени с епилепсия.

НАЧИН НА РОДОРАЗРЕШЕНИЕ	БРОИ	%
Partus normalis	48	78,69
Sectio Caesarea	11	18,03
Appl. Forcepis	2	3,28
Общо	61	100

Кръвотечения в ранния следродилен период е имало при 5 пациентки (8,20%) като при 2 (3,28%) са се дължали на хипотония на матката и при 3 (4,92%) поради руптура на маточата шийка. Нашите данни потвърждават мнението на някои автори [6] за увеличаване на честотата на кръвотеченията в послеродовия период, което изисква повишено внимание на акушер-гинеколога в плацентарния и ранния послеродо» период при родилките с епилепсия.

Родени са 62 деца (1 двойка близнаци). Новородените с тегло < 2500 g. са 10 (16,13%о). От тях само 2 са ретардирани, а останалите 8 (12,90%) са родени преждевременно. Новородените с Apgar score < 7 т. в първата минута са 11 (11,29%)), но изходът за децата е добър. Има само 1 починало новородено на 30 мин. след раждането поради несъвместима с живота малформация (синдром на Мекел-Грубер). Това е единственото новородено с малформация. Честотата на малформациите при нашето проучване съвпада с честотата на перинаталната детска смъртност - 1,61% като данните са близки до тези на повечето изследователи [9]. Честотата за общата популация на тежките, несъвместими с живота малформации, установена за общия брой новородени за наблюдавания 8 годищен период, е 0,43% (73 от 16619). Прави впечатление, че честотата на малформациите при деца на жени с епилепсия е 3,8 пъти по-висока от тази за общата популация. Перинаталната детска смъртност за този период за цялата популация е 1,57%) и не се наблюдава статистически значима разлика с групата на децата, родени от майки с епилепсия.

Пруерпериумът е протекъл сравнително гладко с изключение на 3 (4,92%) жени, съотв. едната е била на контролирана вентилация поради чести епилептични пристъпи, другата с постпартален HELP синдром и една с данни за пуерперален ендометрит.

Лактацията е спряна при 3 жени и 1 категорично е отказала да кърми, общо 4 (6,56%о). Това са следните пациентки: първата на контролирана вентилация, втората с HELP синдром, а третата е била на тройна комбинация АЕМ във високи дози. При една жена сме препоръчали да кърми в седнало положение в присъствие на близките като в този случай сме се съобразили с голямото желание на жената да кърми своето дете.

основа на нашите наблюдения можем да направим следните изводи:

1. Епилепсията рядко повлиява неблагоприятно бременността. Повишава се честотата на абортите и преждевременните раждания. Прееклампсията и еклампсията не се срещат по-често, но протичат по-тежко. Може да се търси връзка между еклампсията и епилепсията от окципиталния дял, което налага клинично и ЕЕГ проследяване няколко години след раждането.
2. Раждането най-често е по нормален механизъм, но по-често се регистрират индикации за Sectio Caesarea, които са преди всичко акушерски с изключение на състоянието на епилептичен статус. По-честите кръвотечения в ранния послеродов период са алармен сигнал за заплаха за майката и изискват повишено внимание.
3. Необходимо е провеждане на профилактика на малформациите с фолиева киселина преди забременяване и по време на бременността и приемане на Vitamin K от майката през последния месец на бременността и от новороденото по време и след раждането за намаляване на риска от неонатални хеморагии.
4. По време на бременността епилептични пристъпи са главно генерализирани тонично-клонични, а характерните ЕЕГ промени включват забавяне на основната активност и увеличаване на огнищната активност.
5. При монотерапия с валпроати и карбамазепин възможното намаляване на дозата на медикамента до 10 г.с. от бременността се движи между 44 - 68% при последващ пълен контрол на епилептичните пристъпи по временна цялата бременностт и добър изход за майката и плода.

КНИГОПИС:

1. **Божинов, Пл., С. Божинова. Епилепсия и бременност. Акуш. и гинекол. 1998, 37 (1), 53-55.**
2. **Божинова, С, Пл. Божинов. Съвременно поведение при бременност и епилепсия. Акуш. и гинекол. 2000, 39 (1), 59-60.**
3. **Божинова, С, Пл. Божинов. Епилепсия, бременност и раждане. Съвременни проблеми на акушеро-гинекологичната практика II част - кн. под. ред. на Б. Стамболов, Фокус 2000, 45-70.**
4. **Betts, T., Crawford, P. Women and epilepsy: Epilepsy and labor. Martin Dunitz, 1999, 57 -59.**
5. **Bojinova, S., Poroganova, V., Bojinov, PL Coure of pregnancy and delivery among patients with epilepsy. Epilepsia 1998, 39 (Suppl. 2), 21.**
6. **Egenaes, J. Outcome of pregnancy in Women with Epilepsy - Norway 1967 to 1978. Complication during Pregnancy and Delivery. In Book Epilepsy, Pregnancy and the child, ed. by Janz, D. et al. Raven Press, New York 1982, 81-85.**
7. **Guiseppe, P. et al. Occipital Lobe Epilepsy: A chronic condition related to transient occipital lobe involvement in Eclampsia. Epilepsia 1994, 35 (3), 644-647.**
8. **Leppik, I. E., Wolff, D, Purves, Sh. Treatment of epilepsy in women of childbearing potential. CNS Drugs 1999, 11 (3), 191-206.**
9. **Yerby, M.S. Teratogenic effects of antiepileptic drugs - what do we advise patients? Epilepsia 1997,38, 957-958.**

ГЛАВА ШЕСТА
Малформации на новородени на майки с епилепсия

1. Малформации - честота, видове.

От епидемиологични проучвания е известно, че рискът за малформации при деца на родители с епилепсия е само леко увеличен в сравнение с този на общата популация. Различни ретро- и проспективни проучвания описват повишен 2 - 3 пъти риск за малформации при деца на майки, приемащи АЕМ в първия триместър на бременността, в сравнение с контроли [8,33,40]. Възможните механизми на развитието на фетални малформации при жените с епилепсия включват ефектите от майчините припадъци, от АЕМ и от генетичната предиспозиция. Припадъците през бременността повлияват негативно развитието на плода. Най-висок е рискът при жени с недобре контролирани припадъци и при политерапия с АЕМ. Наличието на епилепсия у бащата също играе роля, но рискът е много по-малък, отколкото ако майката е с епилепсия.

Малформациите се срещат по-често ако:

- Епилепсията на майката е все още активна.
- При фокални епилептични пристъпи.
- При идиопатична епилепсия.

Пациентките с идиопатична епилепсия имат по-голям риск да родят деца с малформации, отколкото тези с придобита епилепсия.

Един от механизмите, чрез които се обяснява тератогенното действие на АЕМ е медикаментозно обусловената редукция на фолиевата киселина, нарушенията във фолиево-киселинно медиираните биохимични процеси или и двете.

Продукцията на свободни радикали от действието на АЕМ се счита за тератогенен фактор. Политерапията с АЕМ може да отключи продукцията на окислени метаболити и да инхибира метаболизма [9].

Yeni, S.N. et al. (2002) смятат, че все още сме далеч от разбирането на точния тератогенен риск от АЕМ. За разрешаване на този сложен проблем в Европа беше разработен проект за регистър на ражданията (European Pregnancy Registry Project). Първоначалната цел е да се оцени сравнително степента на безопасност на старите и новите АЕМ. Втората цел е да се установи модела на големите малформации, свързани с употребата им, да се уточни връзката между доза и ефект и да се опише лекарствено специфичния синдром.

Малформациите се дефинират като "проявени морфологични дефекти", които са налице по време на раждането. Въпреки, че много аномалии в клетъчни и молекулни структури също са вродени, т.е. са налице по време на раждането, те не се вписват в тази дефиниция. Данните за честотата на вродените малформации са

различни. Официалните държавни статистически данни за деца с малформации варират между 0,8 и 2%, докато при данните на болничната статистика и различни клиники стойностите са между 1,4 и 3,3%. Последните числа най-вероятно са по-екзактни, въпреки че и в тези случаи има големи различия, зависещи от смисъла на понятието малформация, което е прието в различни страни и области. Общо трябва да се изхожда от постановкоата, че 2-3% от всички новородени при раждането могат да покажат една или повече малформации; чиито дял към края на първата година от живота се удвоява поради появата на скритите малформации [321.

Под тежко проявени малформации се разбират такива, при които се налага хирургическа намеса. Тук принадлежат сърдечни дефекти, spina bifida aperta, цепката на устните, челюстта и венците, както и нарушения в разположението на стомаха, червата и урогениталния тракт. Нито една от тези малформации не води до специфична връзка с определени АЕМ. Въпреки това се налага мнението, че една от най-тежките малформации - spina bifida aperta, срещаща се при 1-2% от всички деца, се дължи на валпроатите, с което са лекувани майките по време на бременността. При около 1% от децата на майки, лекувани с Carbamazepine също се намира spina bifida [6,10,39]. В нормалната популация рискът от spina bifida възлиза на 0,06%.

Към големите малформации се причисляват скелетните аномалии и микроцефалията. Тези малформации са били описани първо при приложението на Phenytoin и са се наричали фетален хидантоинов синдром [15]. Сега е очевидно, че подобни малформации могат да се наблюдават при употреба и на други АЕМ и затова е по-подходящ термина фетален антиепилептичен медикаментозен синдром [26].

Към малките малформации се причисляват преди всичко малки козметични промени на носа, клепачите или други части на лицето, скъсяване на пръстите на ръцете или деформация на нокътните фаланги и strabismus. Тези малформации не се срещат по-често при децата на родители с епилепсия, но според някои автори рискът от малки малформации е двукратно повишен при деца на майки с епилепсия, в сравнение с този при майки без заболяването [12]. Типичните малки малформации са: лицева дисморфия (хипермелоризъм, епикантус, чип нос), широки или скъсени нокти на дисталните фаланги. Тези малки малформации се развиват по време на органогенезата или в по-късните срокове.

Дълго време не е било ясно, какво е причинно-следственото значение за възникването на ембриопатични промени при епилепсия на майката и с кои АЕМ се свързват. Подобен въпрос си задават в тяхното изследване Holmes et al. (2001) публикувайки своите резултати относно серийни наблюдения на 100 000 бременности като идентифицират 3 групи кърмачета, такива с:

1/. Епилепсия на майката без експозиция на АЕМ

21. Експозиция на АЕМ по време на бременността.

3/. Контролна група на здрави майки без медикаментозна терапия.

Всички новородени са разпределени систематично според наличието на големи малформации, белези на хипоплазия на лицето или пръстите или по-малка големина на тялото. Не е намерена съществена разлика между децата с

малформации от контролната група (8,5%) и децата на майки с епилепсия без медикация (6,1%), докато в групата при децата на майки с един АЕМ е съотв. 20,6%), а при два АЕМ - 28%, което е сигнификантен белег на ембриопатия. Честотата на малформации в контролната група е била обусловена главно за сметка на дисплазии на средата на лицето. Spina bifida е намерена само при употреба на валпроати или карбамазепин. Резултатите от това проучване водят до заключението, че при нелекувана майка с епилепсия липсва повишен тератогенен риск за потомството, докато приемът на АЕМ е свързан със значително повишен риск. От тук може да се счита, че заболяването епилепсия при майката, независимо от етиологията или причините, не би било отговорно само по себе си за една ембриопатия, както това е специфично при прием на АЕМ.

В друго наскоро публикувано проучване е изследвана тератогенността на АЕМ при 8000 деца с малформации [5]. При 299 деца майките са вземали през първия триместър АЕМ и то главно Phenobarbital, Valproate, Carbamazepine и Phenytoin. Намерени са сърдечни малформации при прием на Phenobarbital, Valproate, Carbamazepine. Фенитоинът води до висока честота на малки лицеви малформации, валпроатите до повишена честота на хипоспадии, поренцефалия, лицеви малформации и малформации на крайниците.

Не са идентифицирани специфични, свързани с отделните АЕМ малформации, въпреки че някои се срещат по-често при определени медикаменти [18].

Phenytoin е първият препарат, за които е подозирано че предизвиква малформации. При опити с животни се доказва дозозависим риск за развитие на вълча уста, palatum fissum и сърдечни дефекти. Тези малформации се смятат специфични за phenytoin и се отнасят и за хора. Големите малформации са: микроцефалии, сърдечни аномалии. Малките малформации включват: страбизъм, птоза, окуларен хипертелоризъм, широки или малки дистални фаланги с или без хипоплазия на ноктите, хиперфлексибелни връзки, ингвинална или умбиликална херния, малки малформаци на ходилата, може да има интраутеринна ретардация на плода и увредена интелектуална функция.

Phenobarbital - свързва се с малки аномалии като при phenytoin. В добавка може да има барбитурова депресия или лекарствена абстиненция при раждане. Някои автори установяват връзка между phenobarbital и големите малформации, както и интраутеринна ретардация на плода [35,38].

Primidone - смята се за по-тератогенен от phenobarbital. Въпреки всичко като цяло съществува мнение, че барбитуратите са по-малко тератогенни в сравнение с другите АЕМ.

Carbamazepine - свързва се с дефекти на невралната тръба (spina bifida), лицев дисморфизъм, сърдечни дефекти, хипоспадия и мултиорганна дисфункция. Рискът от развитие на дефекти на невралната тръба е 10 пъти по-висок от този при общата популация. Тъй като дефектите на невралната тръба настъпват между 22-ри и 29-ти ден от концепцията излагането на действието на carbamazepine след 5-та гестационна седмица не води до този дефект [22].

По отношение на Oxcarbazepine (Trileptal) при едно проучване в Аржентина от Rabinowicz, H. et al. (2002) върху 94 бременни за период 1995—2001г., от които 42 са на Oxcarbazepine (25 на монотерапия и 17 на комбинирана терапия) не съобщават за малформации при монотерапия. В подгрупата на бременни на комбинирана терапия oxcarbazepine/phenobarbital се съобщава само за една сърдечна малформация. Не са установени дефекти на невралната тръба. Според авторите метаболитът epoxide не присъства при метаболизма на oxcarbazepine, докато неблагоприятният профил на carbamazepine включва тератогенност, която се отдава на метаболита epoxide, формиран чрез оксидация. Макар и при малък брой случаи авторите правят извод, че oxcarbazepine не води до малформации.

Valproic acid - използването й може да причини дефект на невралната тръба (spina bifida, anencephalia, сърдечно-съдови и пикочно-полови малформации като рискът е 1-2% [31]. Тези дефекти (главно spina bifida) се получават независимо от майчината фамилна анамнеза или вида на епилепсията. Пациентите с висока серумна концентрация на валпроева к-на имат висок риск от малформации, развиващи се при излагане на плода при доза по-голяма от 1000 мг/24 ч. [28]. Комбинацията от carbamazepine и валпроати повишава тератогенния риск [20].

Wide, K. et al. (2002) установяват сигнификантно повишение на малформациите при използване на валпроева киселина в сравнение с другите АЕМ (главно carbamazepine). Тези автори са от малкото, които смятат, че фолиевата киселина не редуцира риска от големи малформации [37,41]. Според Adab, N. et al.(2002) има сигнификантно по-висок среден брой на дисморфиите при групата с валпроева киселина в сравнение с нелекуваните или другите групи с монотерапия. Те правят извода, че лечението с валпроати носи повишен риск за аномалии на нервната система на плода.

Като цяло наличните данни за т.нар. стандартни АЕМ, които от десетилетия са на пазара, са много по-многобройни, отколкото за новите АЕМ - Gabapentin, Lamotrigine, Tiagabine, Topiramate, Oxcarbazepine и Levetiracetam.

Най-голям опит, документиран с новите АЕМ има с Lamotrigine (LTG) [22]. Проспективно са регистрирани 537 експозиции с моно- или с допълнителна терапия в първия триместър на бременността като при 137 бременности не са регистрирани пълни и точни данни. При останалите 400 пациентки е било възможно бременностите да се проследят цялостно с 332 ембриона. При моно- или политерапия са се родили 278 здрави деца, наблюдавани са 14 спонтанни аборта и интраутеринна смърт на детето, 27 прекъсвания на бременността и 2 ембриона с малформации. Общо 12 деца са с вродени малформации (персистиращ foramen ovale, персистиращ ductus arteriosus, spina bifida, цепка на венците, hypertelorismus). От 150 бременности на монотерапия с LTG са родени 128 здрави деца, 4 спонтанни аборта, една вътреутробна смърт на плода и 14 прекъсвания на бременността. Три деца са родени с една единствена малформация, свързана с хранопровода, която успешно се коригира хирургично, а останалите с цепка на мекото небце. При политерапия с LTG в първия триместър са регистрирани 4,7% малформации, а при

монотерапия в първия триместър с LTG те са само 2,5%. Най-висока честота на малформации се наблюдава при комбинацията VPA+LTG. Tennis, P. (2002) съобщава, че честотата на големите вродени дефекти след монотерапия с LTG не превишава тази при монотерапия с другите АЕМ (4%).

По отношение на другите нови АЕМ все още има наблюдения само при ограничен брой проспективно наблюдавани бременности като липсват значими статистически данни за тератогенния риск [16,19,26]. Поради тази причина във брошурите на всички АЕМ е отбелязано, че те или са противопоказани по време на бременност или могат да се употребяват само след грижлив анализ на рисковете и нуждите при една жена с епилепсия. По-голяма част от жените, които планират бременност, е необходимо да продължат тяхното антиепилептично лечение поради риска от неконтролирани пристъпи.

Опитите с животни, лекувани с Gabapentin показват забавена костна осификация и хидронефроза. При хора са описани 9 случая с Gabapentin, от които при 4 е направено interruptio, а 5 са износили бременността като е родено едно дете с пилорна стеноза и ингвинална херния. Тази група е твърде малка, за да се направят изводи [25]. Според други автори добавянето на Gabapentin към основната терапия с АЕМ е довело до мултиплени малформации на лицето, микроцефалия и аплазия на glandula suprarenalis при някои новородени.

Описани са също така и множествени малформации при политерапия с Vigabatrin при 9 новородени: диафрагмална херния, spins bifida, вентрикуларен септален дефект, хипоспадия, дисплазия на бедро [30].

При опити с животни, при които е прилаган Topiramate (TPM) се демонстрира развитието на аненцефалия, spina bifida и агенезия на крайници [30]. До този момент липсват широки проспективни наблюдения за конгенитални малформации при монотерапия с TPM. Налични са 31 проспективни наблюдения при приложение на Topiramate като политерапия. До сега са наблюдавани 5 случая на hypospadia. В проспектите за Topiramate това се описва като възможен дефект върху плода. До този момент не е известно TPM да е антагонист на фолиевата киселина. Така нареченият "фетален антиконвулсивен синдром" е наблюдаван само при отделни случаи, винаги при политерапия с повече от един класически АЕМ [14].

Обобщеният тератогенен потенциал на АЕМ е нисък и не представлява сериозен аргумент за прекратяване на лечението или бременността [2]. Ако се приема фолиева киселина преди концепцията и по време на бременността рискът намалява с около 1/3 [16]. Ако жените след концепцията са на политерапия и нямат припадъци може да се обмисли въпроса за евентуално много внимателно преминаване към монотерапия. Всяко редуциране на терапията или прекъсването ѝ трябва да се съпътства с изследване на серумната концентрация на несвързаните нива на АЕМ. Поради това, че големите малформации произлизат от ранното приемане на АЕМ не се налага замяната на един медикамент с друг след концепцията. Тъй като при 1/3 от жените се наблюдава зачестяване на епилептичните пристъпи през бременността е необходимо извършване на ЕЕГ

мониториране и ефективно наблюдение. Тератогенният риск би се увеличил ако се добави втори АЕМ при пациентките на монотерапия, още повече, че при смяна на медикаментите почти винаги се получава влошен контрол на епилептичните пристъпи.

Според някои автори при жени, приемащи един АЕМ тератогенният риск е 2%, а при приложение на 4 и повече АЕМ рискът се повишава до 25%. Така че монотерапията е основен метод на лечение при бременни с епилепсия [24,26].

Ние представяме случай на тежка малформация на новородено при баща с епилепсия:

Б.Б.П. 29 г., История на бременността и раждането 11553 / 710 от 8. 07. 2002 г. Баща С.Д.П. с епилепсия, на терапия с Carbamazepine. Първите две деца са нормални.

Детето е родено на 08. 07. 2002 г. по нормален механизъм с тегло 2700 / 49, обиколка на главата 32 см., Apgar 8,4,4, гестационна възраст 37 г.с. Новороденото е от 6-та бременност, раждането е 3-то подред. Изплакало веднага, порозовяло, но в края на първата минута изпаднало в тежка апнея, с генерализирана цианоза и брадикардия. Обдишва се с Ambu, възстановява сърдечната дейност, сърдечните тонове се аускултират в дясно. Направените рентгенографии на белия дроб са потвърдили клиничната диагноза: ДИАФРАГМАЛНА ХЕРНИЯ В ЛЯВО. Поради първоначалния отказ на родителите от операция, оперативната намеса е закъсняла с около 10 часа. Направена е Laparotomia subcostalis sin. Sutura diaphragme. Thoracocentesis sin. При отваряне на коремната кухина се палпират повечето от коремните органи, разположени в лявата гръдна половина. Намира се дефект на диафрагмата в ляво - липсва мембранозната и мускулната част от средната и задната трета на диафрагмата. Извърши се сутура. Белият дроб в ляво е намерен хипопластичен и нераздуващ се изцяло при повишаване на налягането в трахеобронхиалното дърво. Два часа след операцията детето е в тежко състояние, е катастрофален газов анализ, брадикардия и данни за пневмоторакс в ляво. Състоянието на детето се влошава с персистираща брадикардия, неповлияваща се от медикаментозна терапия като на 8-мия час след операцията прави exitus letalis.

При патоморфологичното изследване е намерена инсуфициенция на сутурата на диафрагмата, серофибринозен перитонит, хипоплазия на белия дроб, отворен Ductus Botalii. Отчита се съвпадение между клиничната и патоанатомичната диагноза.

2. Нарушения в развитието на децата на родители с епилепсия.

Физическите измервания в предучилищна възраст на деца от майки с епилепсия, лекувани с моно- или политерапия, не показват сигнификантни различия с контролите. 2,1 % от децата на майки, лекувани по време на бременността, имат микроцефалия като микроцефалията за цялата популация е 1,9%.

Интелектът при деца на майки с епилепсия е сигнификантно по-нисък от този на контролната група, но е в границите на нормата. Тези различия зависят от влиянието на социално-икономическия статус и най-вече от образованието на май-

ката [30]. Познавателните дисфункции са малко по-чести при деца на жени с епилепсия, особено при наличие на епилептични пристъпи по време на бременността [3].

Децата на родители с епилепсия имат риск от развитие на умствена изостаналост. Изследванията сочат леко повишен риск от умствена изостаналост (1,4%) в сравнение със здравите [13,24]. Ниските резултати за интелекта се свързват с висок риск от малки аномалии и с епилептични пристъпи по време на бременността, но не се намира връзка с антиконвулсивното лечение.

Някои съвременни проучвания, осъществяващи наблюдение на жените с епилепсия от началото на бременността и на техните деца до 3 годишна възраст показват, че децата имат по-ниски резултати при тестовете, измерващи вербалното поведение [23].

3. Епилепсия и наследственост.

Епилепсията е заболяване, за възникването на което роля играят ендогенни (генетични) и екзогенни (родилни травми и др.) фактори, и двата водещи до различна степен на заболеваемост.

1. При различните форми на епилепсия степента на наследствено предразположение е различна [7]. Допуска се, че мозъчната биоелектрична активност може, до известна степен, да бъде унаследена.
2. Генетично предаващите се епилепсии са редки и най-често доброкачествени.
3. Има мнения за и против вътрефамилната предиспозиция на епилептичните синдроми с генерализирана или фокална епилепсия и ролята на възрастта. Обширни фамилни проучвания посочват, че фотопароксизмалният отговор е генетично детерминиран ЕЕГ признак, с вероятно полигенно унаследяване, възрастова пенетрация и свързана с пола експресивност [1].
4. Деца на жени с епилепсия имат по-висок риск от развитие на заболяването, отколкото потомците на баща с епилепсия ("майчино надмощие").
5. Вътрефамилният риск е по-висок, ако има няколко случая с епилепсия във фамилията .
6. Епилепсиите с по-сложно предаване и изразена фамилност (абсансова, ювенилна миоклонична, фотосенсибилна) са с нисък риск и не са противопоказани за забременяване [2].
7. Прогресивните миоклонични епилепсии и невровегетативните заболявания с епилепсия са обект на медикогенетични консултации.
8. През последните години има значителни постижения в областта на молекулярната генетика. Особен интерес заслужава откритието, че при някои известни клинични форми епилепсии се касае за мутации, кодиращи йонните канали (волтажно-зависимите калиеви, натриеви и калциеви канали), както и невроналните никотин-ацетилхолинови рецептори. Тези наследствени идиопатични епилепсии се обособяват като група

"каналопатии" [1,2]. На табл. 12 е представен генетичният риск при различни форми и степен на родство.

Табл. 12: Генетичен риск за родствениците на пробанд с епилепсия [2].

РОДСТВЕНИЦИ НА ПРОБАНД С ЕПИЛЕПСИЯ	РИСК (%)
Деца	
При двама родители с епилепсия	6
При майка с епилепсия	8,7
При баща с епилепсия	2,4
При двама родители с генерализирани тонично-клонични пристъпи	2.3-5.1
При двама родители с абсансни пристъпи	9
При двама родители с парциални пристъпи	2,7
Сиблинги	
Почти 50 % имат генерализирани ЕЕГ абнормности (пика/вълна) в някои момент от живота си	
Риск за епилепсия (рискът нараства, ако боледува и родител)	4 - 8
Риск за какви да е нефебрилни пристъпи	6 - 12
Риск за какви да е нефебрилни пристъпи при пробанд с парциални пристъпи	3 - 5
Риск за какви да е нефебрилни пристъпи при пробанд с доброкачествена парциална епилепсия с центротемпорални пики	15
Обща популация до 20 г. възраст	1 ^

КНИГОПИС:

1. **Белопитова, Л. Нови тенденции в генетиката, диагностиката и терапията на епилепсиите в детската възраст. V-та национална конференция по епилепсия, Магнолия, Варна, м. май 1999, 49-55.**
2. **Захариев,** 3., **Л. Хранов. Епилепсия, бременност и раждане. В кн. Епилепсия, Сф, 19991 148-151.**
3. **Кацулов, Ат., Епилепсия. В кн. Синтетично акушерство, Венел-Медик 1995, 497-504.**
4. **Adab, N., Vinten, J., Kini, U. The longer-term effects of antiepileptic drug drue exposure in utero. Epilepsia 2002, 43, Suppl. 8, 159, P 512.**
5. **Arpino, C, Brescianini, S., Robert, E. et al. Teratogenoc effects of antiepileptic drugs: use of an international database on malformation and drug exposure (MADRE), Epilepsia 2000,41, 1436-1443.**
6. **Beck-Mannagetta, Gr. Fehlbildungen und Anomalien koerperlices • Wachstum, psychomotorische und intellectuelle Entwicklung. Epilepsie - Blaetter 1990, 3, 1-6.**
7. **Canadian Tasc Force of the Periodic Healthe Examination 1994, update 3. Primary and secondary prevention of neural tube defects, Can. Med. Assoc. J. 1994, 151, 159-166.**
8. **Delgado-Escueta A.V., Janz, D. Consensus guidelines: preconception counceiling, management, and care of the pregnant womam with epilepsy. Neurology 1992, 42 (4), Suppl.5, 149-160.**
9. **Finnell, R.H., Buehler, B.A., Kerr, B.M. et al. Clinical and experimental studies linking oxidative metabolism to phenytoin-induced teratogenesis. Neurology 1992, 42, 25-31.**
10. **Finnell, R.H., Nau, H., Verby, M.S. Teratogenicity of antiepileptic drugs. In: Levy, R.H., Mattson, R.H., Meldrum, B.S. (eds) Antiepileptic Drugs. New York, Raven Press 1995, Forth edition, 209-230.**
11. **Friis, M.L. Facial clefts and congenital heart defects in children of parents with epilepsy: genetic and environmental etiologic factors. Acta Neurol. Scand. 1989, 79, 433-459.**
12. **Gaily, E., Granstrom, M-L. Minor anomalies in children of mothers with epilepsy. Neurology, 1992, 42 (Suppl. 5), 128-131.**
13. **Granstrom, M-L, Gaily, E. Psychomotor development in children of mothers with epilepsy. Neurology, 1992, 42 (Suppl. 5), 83-88.**
14. **Guidance on responding to questions related to the affect of Topiramate on pregnancy outcomes. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development Medical Report (Oct. 2002), Data on file.**
15. **Hanson, J.W., Myrianthopoulos, N.C., Harvey, M.A. et al. Risk to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants with emphasis on the fetal hydantoin syndrome. J. Pediatr., 1976, 89 (4), 662-668.**
16. **Hernandez-Diaz, S., Webwr, M.M., Walker, A.M., Mitchell, A.A. Folic and antagonist during pregnancy and the risk of birth defects. N. Engl. J. Med. 2000, 43, 1608-1614.**
17. **Holmes, L.B., Harvey, E.A., Coull, B.A. et al. The teratogenicity of anticonvulsant drug. N. Engl. J. Med., 2001, 344, 1132-1138.**
18. **Janz, D. Antiepileptic drugs and Pregnancy: altered utilisation patterns and teratogenesis. Epilepsia 1983, 23, (Suppl. 1), 53.**
19. **Jedrzejczak, J., Greese-Lyko, M. Evaluation of teratogenic effects of the new generation of antiepileptic drugs. Epilepsia 2002, 43, (Suppl. 8), 158, p 508.**

20. Kaneko, S., Otar, K., Fukushima, Y. et al. Teratogenicity of antiepileptic drugs: analysis of possible risk factors. Epilepsia 1988, 29 (4), 459-467.
21. Koch, S., Loesche, G., Jager-Roman, E. et al. Major birth malformations and antiepileptic drugs. Neurology 1992, 42 (Suppl. 5), 88-93.
22. Lamotrigine Pregnancy Registry 1 September 1992 through 30 September 2000 executive summary personal communication from Glaxo Smite Kline.
23. Leavitt, A.M., Verby, M.S., Robinson, N. et al. Epilepsy and Pregnancy: Develompmental outcomes at 12 months. Neurology 1995, 42 (Suppl.5), 141-143.
24. Leppik, J.E., Wollf, D, Purves, Sh. Treatment of Epilepsy in Women of Childbearing Potential. CNS Drugs 1999, 11 (3), 191-206.
25. Lindhout, D., Meinardi, H., Meijer, J.W.A., Nau, H. Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts; changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. Neurology 1992, 42 (Suppl. 5), 94-110.
26. Liporance, J.D. Women's issues in epilepsy. Postgrad. Med. 1997, 102 (1), 123-135.
27. Nau, H. Towards the mechanism of Valproic acid indused neural tube defects. In Thomson, T., Gram, L., Sillanapao, M., Johannessen, S.J. (eds): Epilepsy and Pregnancy. Petersfield U.K. and Bristpl, P.A., USA. Wrightson Biomedical Publishing Ltd. 1997, 35-42.
28. Omtzigt, J.G., Los, F., Grobbee, D.E. et al. The risk of spina bifida apperta after first-trimester exposure to valproate in prenatal cohort. Neurology 1992, 42 (Suppl. 5), 119-125.
29. Rabinowicz, A., Meischenquiser, R., D'Giano, C.H. et al. Report of a single-centre pregnancy registry of AEDs: focus on outcomes with oxcarbazepine (Trileptal), Epilepsia 2002, 43 (Suppl. 8),p514.
30. Ried, S., Beck-Mannageta, G. Epilepsy, Pregnancy and child. Oxford, Blackwell Science, 1996, 72.
31. Robert, E., Guibaud, P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects (Letter) Lancet 1982,2 (8304), 937.
32. Rosa, F.W. Spina bifida in infants of women treated with epilepsy. Neurology 1992, 42 (Suppl. 5), 144-148.
33. Samen, E.B., Lindhout, D. Major malformations associated with maternal use of antiepileptic drugs. In Thomson, T., Gram, L., Sillanapao, M., Johannessen, S.J. (eds): Epilepsy and Pregnancy. Petersfield U.K. and Bristpl, P.A., USA. Wrightson Biomedical Publishing Ltd. 1997, 167-192.
34. Seale, C.G., Morrell, M.J., Nelson, L. et al. Analysis of prenatal and gestational care given to women with epilepsy. Neurology 1998, 51, 1039-1045.
35. Sepic-Grahovac, D., Vitezic, D., Petrovic et al. Epilepsy and antiepileptic drugs dduring pregnancy in Rijeka University Hospital. Epilepsia 2002, 43 (Suppl. 8) 158, p 509.
36. Tennis, P. The importance of registrering pregnancies exposed to antiepileptic drugs in pregnancy registries monitoring all AEDs. Epilepsia 2002, 43 (Suppl. 8) 158, p 510.
37. Van Allen, M.J., Fraser, F.C., Dallaire, L. et al. Recommendations on the use of folic acid supplementation to prevent the recurence of neural tube defects. Can. Med. Assoc. J. 1993, 149 (9), 1239-1243.
38. Ventosa, L., Rocha, L., Lourenco, L., Monteiro, J.P. et al. Effects of epilepsy and antiepileptic druga in children of mothers with epilepsy. Epilepsia 2002, 43 (Suppl. 8) 159, p 511.

39. Verby, M.R. Pregnancy and teratogenesis. In: Trimble, M.R. (eds): Women and epilepsy. Chichester: Wiley Publischer 1991, 167-192.
40. Verby, M.S. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: what do we advise patients? Epilepsia 1997, 38, 957-958.
41. Wide,K., Winbladh, B., Kaellen, B. Major congenital malformation after intrauterine exposur to antiepileptic drugs especially carbamazepine and valproic acid. Epilepsia 2002, 43 (Suppl. 8) 159, p 513.
42. Yeni, S.N., Ozkara, C, Atakli et al. Antiepileptic drugs and teratogenesis. Epilepsia 2002, 43 (Suppl. 8) 158, p 507.

ГЛАВА СЕДМА
Антиепилептични медикаменти и репродуктивни функции

Антиепилептичните медикаменти могат да променят хормоналните нива, да повлияят сексуалността и репродукцията. АЕМ, които индуцират чернодробния метаболизъм, понижават ефикастността на хормоналните контрацептиви и тяхната употреба трябва да се съпровожда с повишаване на дозата или честотата на приема.

Бременността променя фармакокинетиката на антиконвулсантите чрез повишаване на клирънса им или промени в свързването им. Тези ефекти са най-подчертани при фенитоин и валпроева киселина, но други медикаменти като Gabapentin могат да имат по-слаб ефект върху реналния клирънс.

1. Тератогенност на антиепилептичните медикаменти.

Опитите върху животни и хора са показали наличието на тератогенни ефекти за стандартните антиконвулсанти. В опитите с животни се доказва, че новите АЕМ gabapentin, topiramate, tiagabine и lamotrigine имат по-слаб тератогенен ефект, но все още липсват достатъчно наблюдения върху хора. На следващата таблица №13 ще бъдат представени данните за честотата на големите малформации, наблюдавани при проучване на 2000 контроли и 1411 деца, родени от майки с епилепсия [33].

Табл. 13. Честота на големи малформации при деца, родени от майки с епилепсия, сравнени с контроли [33].

ГРУПА	N	%	RISK RATIO
Контроли	29/2000	1	1,0.
Монотерапия			
Phenytoin	1/151	1	0,5
Carbamazepine	14/376	4	2,6*
Valproate	9/159	6	4,1 *
Политерапия			
Phenytoin	6/209	3	2,0
Benzodiazepines	6/106	6	4,1 *
Carbamazepine	12/225	5	3,8 *
Valproate	8/136	5	3,7 *
Всеки 2 лекарства	16/342	5	3,3 *
Всеки 3 лекарства	4/91	4	3,1 *
Всеки 4 лекарства	4/52	8	5,9 *

Статистически сигнификантнти различия от контролите

Бременните жени с епилепсия имат повишен риск от епилептични пристъпи и усложнения, свързани с повишена честота на припадъците с 25-33%. Една от главните причини за това нарастване е отчетливото нарушение на плазменото протеиново свързване на лекарствата с напредването на бременността, имащо за резултат понижаването на плазмените нива на АЕМ. Проспективно проучване при 211 жени с епилепсия, лекувани с АЕМ показва, че рискът от абнормен завършек на бременността е 10,7% и е три пъти по-голям от този при контролите (3,4%) като PB показва най-голям риск. [2].

По отношение на тератогенния потенциал FDA разделя АЕМ на следните групи като различните лекарства попадат в съответните колони на табл. 14 съобразно степента на риска [2]:

A. Контролираните изследвания при жени не показват риск за малформации през първия триместър и изглежда, че няма риск за увреждане на плода.

B. Или експерименталните модели при животни не показват риск, но няма проучвания при хора, или експериментите с животни показват риск, но проучванията при хора не показват риск за плода.

C. Или експерименталните модели при животни показват тератогенни или ембрионални ефекти, или няма проучвания както при животни, така и при хора.

D. Съществуват дефинирани доказателства за риск за плода, но употребата при определени обстоятелства може да бъде приемлива.

X. Фетални увреждания са доказани при животни или хора или и в двете групи и рискът надвишава вероятната полза.

Табл. 14. Групи антиепилептични медикаменти според тератогенния потенциал (по FDA).

	НИСЪК РИСК (FDA=A)	УМЕРЕН РИСК (FDA=B ИЛИ C)	ВИСОК РИСК (FDA=D ИЛИ X)
АЕМ		Acetazolamide Carbamazepine Clonazepam Ethosuximide Gabapentin Lamotrigine Oxcarbazepine Tiagabine	Benzodiazepines Phenobarbital Phenytoin Topiramate Valproate Vigabatrin

Има съобщения, които показват по-висока честота както общо на пациентите с епилепсия, така и на раждащите жени с епилепсия в развиващие се страни. В САЩ има над 2 млн. пациенти с епилепсия, от които 20% или 400 000 са жени с детероден потенциал и от тях ще бъдат родени по около 20 000 деца всяка година [9]. Ако можем да направим директен паралел с България, то при около

80 000 пациенти с епилепсия 16 000 са жени в репродуктивна възраст и те годишно биха могли да родят около 800 деца.

Избора на правилнато лечение при жените с епилепсия в детеродна възраст обхваща различни виждания и становища. Те включват проблеми с:

1/. Ефект на епилепсията и АЕМ върху сексуалността и репродукцията.

21. Контрацепция, планиране на бременността и хормонозаместителна терапия.

3/. Ефект на бременността върху честотата на припадъците.

4/. Фармакокинетика на АЕМ по време на бременността.

5/. Тератогенност и ефект на АЕМ върху растежа и развитието на плода.

6/. Бременност, раждане, постнатални грижи и кърмене.

2. Избор на антиепшептичен медикамент.

Целта на лечението с АЕМ при жени с детероден потенциал е да се постигне най-добър контрол върху пристъпите с минимални странични ефекти върху майката и плода. Първата крачка е коректна диагноза и идентифициране на специфичния епилептичен синдром. Следва селекция на най-подходящото лечение за съответния синдром, което съвсем не е лесно.

Накратко има две големи групи епилептични синдроми: генерализирани и локал изационно свързани (фокални, парциални епилепсии). По-детайлната класификация включва идиопатични (генетични) и симптоматични (травми на главата, инфекции на ЦНС, тумори на мозъка, артерио-венозни малформации и т.н) епилепсии. И в двата случая се развиват епилептични пристъпи като обаче механизмите им са различни. Накратко ще бъдат представени групите медикаменти, които се използват при различните епилептични синдроми (за специалисти извън областта на неврологията). Лекарство на избор при генерализираните епилепсии е валпроевата киселина. Topiramate и Lamotrigine са също ефективни, но се използват при рефрактерни случаи или при жени, нетолериращи валпроева киселина. Phenobarbital и Primidone също могат да се използват, обаче те са по-ефективни за ГТКП или при миоклонични пристъпи. Ethosuximide е се използва за лечение при petit mal или при някои жени с катамениална епилепсия, където много добро действие показва и Topiramate. От друга страна phenytoin, carbamazepine и vigabatrin са по-малко ефективни при генерализирани епилепсии, с изключение на тези, резистентни на терапия с вече изброените медикаменти, с повишена честота и тежест на припадъците.

За локализационно свързаните епилепсии carbamazepine и phenytoin са най-честото лечение. В добавка идват новите препарати, включващи Felbamate, Lamotrigine, Topiramate и Tiagabine.

Странични ефекти на АЕМ. Някои АЕМ имат само козметични странични ефекти. Едни от тях могат да бъдат обратими след спиране на лечението, други създават по-продължителни проблеми.

Phenytoin (PHT) може да причини развитие на хиперплазия на венците, хирзутизъм и загрубяване на чертите на лицето. В някои случаи хиперплазията на

венците може да се ограничи с добра орална хигиена и по-чести визити при зъболекар, докато при други може да предизвика сигнификантни зъбни промени.

Валпроевата киселина, valproate (VPA) може да провокира наддаване на тегло като този страничен ефект се съобщава при повече от 50% от пациентите. Увеличаването на теглото вероятно се дължи на намален метаболизъм чрез понижаване на бета-оксидацията на мастните киселини и това не е непременно свързано с увеличената консумация на храна. Телесното тегло, нивата на кръвната глюкоза и менструацията трябва много внимателно да се мониторират при жени, приемащи VPA и нарушение във всеки от тези параметри трябва да насочи към използване на алтернативно лечение.

Carbamazepine може да бъде свързан с ретенция на вода и хипонатриемия, ефекти, които са лесно преодолими.

Всичко това води до извода, че всеки АЕМ има уникален профил на странични ефекти, които трябва стриктно да се съблюдават при лечение на жена с епилепсия в репродуктивна възраст.

3. Ефекти на епилепсията и АЕМ върху сексуалността и репродукцията.

Най-честите проблеми при жените с епилепсия са менструалните аномалии и инфертилитета и те са много по-чести, отколкото при жените в общата популация. Едно изследване при жени с темпорална епилепсия [22] съобщава за менструални дисфункции при повече от 50%. Повишените нива на Prolactin понижават либидото при мъже и жени като транзиторно повишаване на Prolactin е документирано след комплексни парциални и ГТКП [19]. За най-използваните АЕМ в някои страни като phenytoin, carbamazepine, phenobarbital и primidone е доказано, че индуцират метаболизма на ендогенните полови стероидни хормони (секс-стероиди), което смущава нормалната менструация, сексуалността и фертилитета. Поради техните индуциращи ефекти върху хепаталните ензими, тези АЕМ увеличават метаболизма също и на екзогенно назначените хормони за контрацепция и хормонозаместителна терапия. Сред новите АЕМ само за Gabapentin при липса на дозова зависимост и за Topiramate при дневни дози до 200 мг. е доказано, че нямат ефект върху хормоналните концентрации. По-високите дози на Topiramate и Lamotrigine могат слабо да понижат концентрациите на половите хормони. Изборът на АЕМ трябва да отчита и тези ефекти.

4. Контрацепция, планиране на бременността и хормонозаместителна терапия.

В миналото диагнозата епилепсия беше достатъчна за лекарите, за да не насърчават репродукцията. Този подход сега категорично се отхвърля. Много фактори трябва да бъдат взети под внимание, включително и възможността на майката да се грижи за нейното дете, генетичния риск от нейната епилепсия и наличния медикаментозен режим.

Ако пациентката е свободна от епилептични пристъпи и има възможност да се намали дозата на приеманата монотерапия или ако е на политерапия да се премине на монотерапия, това е подходящ момент за опит за зачеване.

Изборът на контрацептив от акушер-гинеколога изисква познания за употребявания антиконвулсант. Хормоналната контрацепция е особено предизвикателство поради въпросите, които поставя по отношение на хормоналното влияние върху припадъците и антиконвулсивните ефекти върху ефикасността на контрацептивите.

Ефикасността на хормоналната контрацепция строго зависи от комплайънса на пациента и антиконвулсивните характеристики. Антиепилептични медикаменти, включващи phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, primidone и евентуално lamotrigine, са съобщавани в различни студии като намаляващи действието на оралните контрацептиви. [5, 20]. Тези АЕМ са идентифицирани като индуктори на хепаталната цитохром р450 изоензимна метаболитна система (табл. 15). Изследванията показват сигнификантно понижение под кривата на концентрация на естрогена с кореспондиращо понижение на серумната концентрация до 40-50%, когато се използват ензиминдуциращи АЕМ [18].

Табл. 15. Хепатална ензимна индукция или инхибиция като ефект на АЕМ. (noLeppik, I. E. etal. 1999).

ИНДУКТОРИ	ИНХИБИТОРИ	БЕЗ ЕФЕКТ
Phenytoin Carbamazepine Phenobarbital Primidone Lamotrigine (лек) Topiramate (лек)	Valproic acid (sodium valproate) Felbamate	Gabapentin

Прогестините също се повлияват от АЕМ. Антиконвулсантите предизвикват повишаване на секс-хормон свързващия глобулин, променящ свързването на прогестина, което понижава фармакологично активния, несвързан прогестин.

Неуспехите на хормоналната контрацепция се оценяват на 0,7/1000 жени годишно, но могат да нарастнат на 3,1/1000 жени за година при използване на ензиминдуциращи АЕМ. Жени, използващи АЕМ, които не са класифицирани като индуктори на чернодробните ензими като валпроева киселина, gabapentin, етосуксимиди, бензодиазепини и ниски дози topiramate до 200 мг/24 ч. не показват нарушено действие на хормоналната контрацепция.

5. Фармакокинетика на антиконвулсантите по време на бременността.

Промените във фармакокинетиката на АЕМ през бременността представляват сериозен проблем. Документирани са клинично сигнификантни промени в абсорбцията, разпределението, метаболизма и елеминирането им от

организма. Корекция на дозата на АЕМ за оптимизиране на плазмената им концентрация е необходима при 83% от бременните на Phenytoin, 70% на Carbamazepine и 85% с барбитурати [16]. Нарушената абсорбция е причинена от забавеното изпразване на стомаха през бременността като резултат от понижен тонус и мотилитет. За антиацидните средства, често предписване по време на бременността, е известно че в 60-71% редуцират абсорбцията на АЕМ [21].

Гаденето и повръщането са други общи симптоми през бременността, които повлияват приема и абсорбцията на АЕМ, особено през първия триместър.

Индуцираните през бременността промени в чернодробния метаболизъм имат за резултат увеличен хидроксилиращ капацитет на черния дроб. Поради това, че АЕМ се метаболизират от същите ензимни системи, тяхната концентрация намалява през бременността.

Фето-плацентарната единица увеличава обема на разпространение на назначените на майката лекарства и също повлиява техния метаболизъм. На термин плацентата има кръвен ток 500-600 мл. в минута. Плацентата съдържа ензимни системи за метаболитния процес на оксидация, редукция, хидролиза и конюгация. В човешката плацента има също различни форми на цитохром Р 450. Човешката фетална тъкан има възможност да метаболизира много лекарства в диапазон от 2% до 100% от нивата при възрастните и тази активност е сигнификантно откриваема не по-рано от 6-та - 8—ма седмица от концептуалната възраст. Този фетален метаболизъм няма клинично проявен ефект, дискредитиращ майчината лекарствена концентрация поради това, че феталната концентрация е много по-малка в сравнение с майчината. Някои антиконвулсанти са с високо протеиново с свързване, специално phenytoin и валпроева киселина. Бременността сигнификантно променя нормалното протеиново свързване и по тази причина общата концентрация на тези лекарства намалява, но намаляването за свободната (несвързана) фракция не е голямо.

Phenytoin (PHT) - ***Epilan D Gerot***

Фенитоинът е слаба киселина и е малко разтворим във вода. Неговата плазмена абсорбционна концентрация (Рка) е константна и варира от 8,3 до 9,2. Не се резорбира в стомаха, но се абсорбира в горните отдели на тънките черва и по-слабо в долните отдели. Много малко количество РНТ е високо мастно разтворим и бързо навлиза в мозъка. Натрупва се в мускулите, черния дроб, мастната и други тъкани. Има бърза фаза на обратна резорбция, преминава плацентарната бариера и се разпространява към феталните тъкани. Всеки процес, който повишава масата на цитохром Р 450 системата ще повишава елиминацията на фенитоина и ще намалява неговия полуживот.

Фенитоиновите концентрации могат да се понижават драматично през бременността. При внимателно наблюдение на бременните се съобщава за двукратно намаление на фактора доза. При проспективно изследване плазмената концентрация на РНТ е била измервана по време на курса на бременността при 100 жени. Дозите са били увеличавани при спадане на плазмената концентрация и

дозово-свързаните концентрации били използвани за изчисляване на действителния клирънс. Той се е повишавал с възходяща градация през първите 32 седмици от бременността, достигайки до двукратно по-високо ниво от преконцептуалното през последните 8 седмици като започва да се връща към нормата до 12-та седмица post partum [4].

Фенитоинът се свързва бързо с плазмените протеини. Протеинното свързване е силно повлияно през бременността, което е доказано както при животните, така и при човека [34]. Несвързаната фракция PHT при бременни жени корелира отрицателно със серумната албуминова концентрация и положително с гестационната възраст [6]. При нормални бременни без епилепсия PHT измерен in vitro е в нормални стойности между 8 и 15 г.с. След 16 г.с. обаче, бременните имат понижено свързване на PHT към плазмените протеини. Тази промяна в свързването персистира най-рано до 5-тия ден след раждането и се връща към нормата 5 до 7 седмици post partum. Тези експерименти in vitro са били верифицирани чрез изследвания при жени, приемащи фенитоин, които са били проследени по време на бременността. Това относително понижено протеинно свързване има за резултат повече свободно или несвързано лекарство, което след като се метаболизира намалява общата фенитоинова концентрация. Понижаването на концентрацията на PHT се проявява, когато се приема заедно с други лекарства като валпроева киселина, което допълнително променя протеинното свързване на PHT чрез компетитивно изместване от мястото му на свързване. Идентифицирани са и несвързани лекарствени концентрации на PHT в майчината и феталната кръв [7]. Поради този важен феномен на протеиново свързване е необходимо да се измерва свободната (несвързана) фенитоинова концентрация по време на бременността и прецизното дозиране трябва да се базира на тези несвързани фенитоинови концентрации. Thomson et al. 1994 [36] провеждайки проспективно проучване при 93 бременността на 70 жени с епилепсия намират, че общите нива на PHT намаляват постоянно през бременността до 61 % в нейния край, докато свободните нива се понижават само в 18% в сравнение с изходните.

Carbamazepine (CBZ)

Finlepsin, Finlepsin retard, Neurotop retard, Tegretol, Stazepine

Карбамазепинът се абсорбира относително бавно при широка вариабилност на неговата биоактивност. Това може да се дължи на неговата бавна разтворимост в гастро-интестиналния тракт. По време на бременност са намерени промени в абсорбцията на препарата, но причините за това са неясни. Carbamazepine се разпределя в липофилните тъкани като мозък и черен дроб. Обемът на разпределение (Vd) е изчислен в диапазона 0,8 - 161 L/kg. CBZ бързо се разпространява към фетуса. При едно проучване, в което на 8 бременни е даван CBZ преди извършване на планиран легален аборт, е намерено, че трансплацентарната пенетрация на препарата е била бърза и е траела няколко часа [31]. Първичният метаболит на CBZ включва образуване на 10,11-epoxide. CBZ се свързва с протеините в 75% и сигнификантни промени в това свързване по време на

бременността не са били доказани. В друго проспективно наблюдение върху значително по-голям брой пациентки (50) се отчита незначително намаление на общите концентрации на CBZ през третия триместър, докато свободните CBZ концентрации остават непроменени [36].

Valproic acid (VPA)

Convulex, Convulex chrono, Convulsofin, Depakine, Depakine chrono

Валпроевата киселина е достъпна клинично в две основни форми: киселинна форма (валпроева киселина) и различни соли (включващи Na, Mg, Ca). Киселинната форма се резорбира много бързо от стомаха, докато солите обикновено се резорбират в тънките черва. Абсорбцията обикновено е пълна, тъй като VPA е силно водоразтворима. Липсват доказателства за промяна в абсорбцията на VPA по време на бременност.

VPA, както и PHT е с висок афинитет на свързване с плазмените протеини [32]. VPA се разпространява бързо във всички тъкани. Валпроевата киселина се намира във висока концентрация в кръвта, черния дроб и бъбреците и бързо се разпространява към фетуса. Скоростта на разпространение Vd варира от 0,13 до 0,23 L/kg. при възрастни. По време на бременността нейното плазмено протеиново свързване е сигнификантно понижено. При in vitro изследване при 10 бременни по време на късна бременност са намерени стойности от 14,6% на несвързаната фракция в сравнение с 9,4%> при стратифицирани по възраст контроли [32]. Друга компликация на този феномен е факът, че плазменото протеиново свързване на VPA е зависимо от концентрацията (респективно дозата) като свободната фракция се повишава при висока плазмена концентрация.

Валпроатите бързо преминават през плацентата. Намерени са по-високи концентрации в плацентата и пъпната връв, отколкото в майчиния серум. Измерен е неонатален метаболизъм с полуживот от 47 часа, който е много по-дълъг от нормалните стойности при възрастни (8-15 часа) [32].

Има някои предположения, че по време на бременност метаболизмът на VPA е сигнификантно променен поради намирането на повишен клирънс през III-ти триместър, който може би има множествени механизми [17,18].

Yerby et al. 1992 [40] съобщава, че средната концентрация на VPA постоянно спада с напредване на бременността с максимум на намалението от 50%о през третия триместър. Свободните концентрации на VPA действително се повишават до 25% при раждането, но все още са с 29% по-ниски от началните. Повишени плазмени концентрации на VPA са установени също и през последния месец на бременността [25,29].

Phenobarbital (PB) и Primidone (PRM)

Фенобарбиталът има pKa 7,2 и много бързо се резорбира през гастро-интестиналния тракт. Поради това i.v. и i.m. му форма също са бързо абсорбируеми. Липсват данни за клинично значима малабсорбция по време на бременност. PB се разпространява в тъканите на цялото тяло. Бързо преминава през плацентата и

концентрациите в серума на майката и плода са съпоставими. За разлка от повечето антиконвулсанти, които се екскретират в урината, 20 - 40% от дневната доза на PB се екскретира от бъбреците в дъщерни компоненти. Степента на екскреция зависи от pH на урината. В почти всички изследвания се съобщават по-ниски концентрации на PB по време на бременността. Тези промени обече не са така значими, както при PHT и са еквивалентни с тези на CBZ [31]. PB има ниско свързване със серумните протеини като липсват сигнификантни промени в протеиновото свързане по време на бременността. Свързването на PB е различно при майката и плода. При едно проучване върху 6 майки, приемащи PB, несвързаната фракция е била 68% при новороденото и 53% при майката [7].

Primidone се метаболизира до phenobarbital и phenylethylmalonamide (PEMA). Изследвания върху малка група жени показва, че бременността променя метаболизма на Primidone по маниер, подобен на PB [17]. Въпреки, че съществува фетален метаболизъм на Primidone, погрешно е схващането, че този метаболизъм може да повлияе серумната концентрация на майката.

Има съобщения, че средната обща концентрация на PB намалява с 55% при напредване на бременността при най-голямо понижение през първия триместър [39].

Изследвания при PRM са показали малки нарушения на клирънса му през късната бременност чрез леко понижаване на концентрациите, но деривата му PB (който е метаболит на PRM) намалява своята концентрация по-драматично [38].

Ethosuximide (ESM) - *Suxilep*

Етосуксимидът се използва рядко при жени в детеродна възраст, тъй като типичните абсанси рядко персистират във втората декада на живота. При едно изследване при 10 майки и 13 бременности, steady - state концентрацията на етосуксимид по време на бременността сигнификантно леко се повишава или остава константна и това би могло да се дължи на бременността [17]. ESM преминава бързо плацентарната бариера и съотношението между феталната и майчината концентрация е 0,997, което е индикатор, че фетуса е изложен на същата концентрация като на майката [15].

Бензодиазепини - Clonazepam (CZP) и Diazepam (DZP)

Clonazepam (Rivotril, Antelepsin) се резорбира добре от гастро-интестиналния тракт. Свързва се в 47% с плазмените протеини. Търпи екстензивна трансформация и се отделя в 0,5% в урината.

Липсват адекватни проучвания за използване на Clonazepam и Diazepam при бременни поради рядката им употреба в тези случаи заради развитието на толерантност към техния ефект. Тъй като клоназепам и диазепам могат да бъдат налични дълго време след острата им употреба в майчината кърма може да доведат до седация на новороденото.

Нови антиепилептични медикаменти

Въпреки малкия брой проучвания върху бременни могат да се направят важни заключения за фармакокинетиката на новите АЕМ. От практическа гледна точка тук ще бъдат разгледани само регистрираните в България нови АЕМ.

Gabapentin (GBP) - *Neurontin*

Gabapentin се абсорбира чрез аминокиселинен транспорт в тънките черва и е необичайно бременността да засяга този процес. Поради това, че GBP се елиминира от организма през бъбреците, промените в чернодробния метаболизъм през бременността не би трябвало да засягат неговата концентрация. Тъй като GBP не се свързва със серумните протеини, неговата концентрация не се засяга чрез промени в майчиния чернодробен или феталния метаболизъм. Повишената работа на сърцето по време на бременността и свързания с нея повишен бъбречен кръвоток теоретично може да засегне бъбречната елиминация на GBP. Допълнително повишаването на телесното тегло, свързано с бременността, увеличава скоростта на разпространение Vd и може да изисква по-високи дози на GBP за запазване на същата плазмена концентрация [18].

Lamotrigine (LTG) - *Lamictal*

Lamotrigine се метаболизира чрез чернодробно глюкурониране, така че съществува потенциална възможност за промяна на клирънса му по време на бременността, особено ако се използват лекарства, инхибиращи глюкуронирането (такива като VPA) [22].

Има ограничени данни за ефекта от приложение на LTG при кърмене. Установените стойности на лекарството в кърмата обикновено са 40-60% от серумните. При малък брой деца след кърмене се установяват концентрации на lamotrigine, при които може да се прояви фармакологичен ефект. Трябва да се преценяват възможните ползи от кърменето спрямо възможните рискове за бебето.

През 1992 г. е създаден международен регистър на бременностите с LTG, целящ тяхното събиране и проспективно мониториране. Накратко ще бъдат представени резултатите от изследване за изхода от 168 бременности при монотерапия с LTG и 166 бременности при политерапия с LTG през първия триместър на бременността. Количеството на големите малформации при новородените с известни дефекти са изчислявани съответно за моно- и политерапия с LTG и са стратифицирани по триместър на експозиция. Авторите са регистрирали 334 бременности, третирани в първия триместър с LTG като моно- или политерапия, завършили с живо раждане, аборт или големи малформации на плода. При лечение с монотерапия с LTG през първия триместър при 1,8 % от новородените са намерени големи малформации. Наблюдаваната пропорция за големите дефекти след експозиция на политерапия LTG + VPA е била 4,3%). Не са били наблюдавани специфични големи малформации във всяка една от подгрупите за целия наблюдаван период. В обобщение може да се каже, че LTG до момента е най-добре проучен от групата на новите АЕМ по отношение на ефектите върху

плода като честотата на големите малформации не надвишава тази за средната честота при общата популация на жени с епилепсия, приемащи АЕМ по време на бременността [35].

От досегашните проучвания изглежда, че метаболизмът на LTG драматично се променя по време на бременността [27]. Tran et al. 2002 намират при пациентки, приемащи LTG, увеличаване на честотата на припадъците по време на бременността [37]. Те изследват сумарния клирънс (LTG/кг/дн.) и го изчисляват според доза/ниво/тегло за периода преди концепцията, през всеки от триместрите на бременността и postpartum. Общата концентрация на LTG се отчита като адекватна, тъй като LTG се свързва само в 55% с плазмените протеини. Авторите съобщават за сигнификантно повишение на чистия клирънс с повече от 65% между периода на преконцепцията и първия и втория триместър. След раждането клирънса се връща към изходните нива в рамките на две седмици. Метаболизмът на LTG значително се повлиява от други АЕМ - при политерапия с PHT клирънса се увеличава с 160%, а с CBZ - с 62% [1], докато с VPA се намалява два пъти [8,13]. Като заключение може да се подчертае, че употребата на LTG през бременността изисква ежемесечно проследяване на плазмената концентрация поради непридвидимите и индивидуални в повечето случаи нарушения на клирънса му.

Tiagabine (TGB) - *Gabitril*

Tiagabine търпи чернодробен клирънс, но не оказва ефект върху нивото на активност на хепаталните метаболизиращи ензими. Малко се знае за фармакокинетиката му през бременността. Тя може да се промени сигнификантно чрез повишаване на скоростта на разпространение Vd при напредване на бременността, имащо за резултат редуциране на серумните концентрации, тъй като потенциала за протеиновото му свързване по време на бременността е 96% [28].

Topiramate (TPM) - *Topamax*

Topiramate се метаболизира в черния дроб с екстремно ниско протеиново свързване. По време на бременността може де има промени в Vd, което изисква повишаване на дозата за поддържане на ефективна плазмена концентрация. Плазмената концентрация на TPM е измерена в кръвната плазма и кърмата с флуоресцентен поляризационен имуноанализ (FPIA) при 5 жени с епилепсия, лекувани с TPM по време на бременността и лактацията. Кръвни проби по време на раждането са вземани от майката, пъпната връв и новороденото 24, 48 и 72 ч. след раждането. Кръвни проби са изследвани и при майката през 2-та седмица, на 1-вия месец и на 3-тия месец след раждането, както и от кърмачето през времето на периода на кърмене. Съотношението концентрация в плазмата от пъпната връв / кръвна плазма на майката са били почти еднакви, което навежда на мисълта за съществуващ трансплацентарен трансфер на TPM. Средната стойност на коефициента мляко / майчина кърма е била 0,86 (граници 0,67 - 1,1) на 2-та и 3-та седмица след раждането., съответно на 1-вия и третия месец след раждането стойностите са 0,86 и 0,69. Две до три седмици след раждането 2 от кърмените деца

имат доловими концентрации на TPM (>0,9 |иМ), въпреки че са били много по-ниски от границите на минималната концентрация (2,8 |яМ), а при едно кърмаче не е намерена доловима концентрация. Тези ограничени данни показват, че TPM има екстензивен трансфер през плацентата и в майчината кърма. Кърмените новородени имат много ниска плазмена концентрация на TPM като при тях не са наблюдавани никакви странични ефекти [24].

От 1995 до 2002 г. над 1,4 млн. пациенти в повече от 80 страни са лекувани с Topiramate (търговски названия Topamax, Topatac, Epitomax и Topimax). До 31 декември 2001 г. в 240 случая бременни са приемали TPM. От тях налична информация има за 139 пациентки. До този момент липсват проспективни данни за проявени конгенитални малформации при монотерапия с TPM. Налични са 31 проспективни наблюдения за жени, чиито деца са имали вродени дефекти при приложение на TPM като политерапия. Честотата на малформациите е по-висока, когато TPM е прилаган с повече от един AEM. Поради докладваните до този момент 5 случая на hypospadias в проспектите за Topiramate това се описва като възможен страничен ефект върху плода. Съобщаваната честота на спонтанни аборти при политерапия с TPM е 24% като в общата популация тя се движи 13 - 62%). До този момент, в контраст с валпроатите и карбамазепина, за TPM не е известно да се проявява като антагонист на фолиевата киселина. Фетална ембриопатия или т.нар. "фетален антиконвулсивен синдром" е наблюдаван при отделни случаи на политерапия с повече от един AEM [11].

Oxcarbazepine (OXC) - *Trileptal*

OXC е относително нов AEM. Метаболизира се бързо и почти изцяло до активния метаболитит 10-OH-CZ чрез хепаталната цитозолна арилкеторедуктаза. Този метаболит в по-голямата си част се конюгира до глюкуронова киселина и се екскретира в урината. Много малко количество от 10-OH-CZ търпи по-нататъчен метаболизъм.

Въпреки, че OCX е използван в значителен брой случаи по време на бременност, малко се знае за трансплацентарното му преминаване. Проучвания при животни са показали увеличаване на феталните структурни малформации при употреба на OCX [28]. Има ограничен брой проучвания за трансплацентарно преминаване на OXC в новороденото при хора. Плазмените нива на OCX и неговите метаболити са изследвани в кръвта на новородено момиче и нейната лекувана с OXC майка през първите 5 дни след раждането. По време на раждането майчината и неонаталната плазмена концентрация са били в идентични граници, което е указание за значителен плацентарен трансфер на тези субстанции. Тези данни се потвърждават и от нашите клинични наблюдения и изследване на плазмените концентрации при една пациентка на лечение с OCX преди, по време на раждането и до 3-тия ден post partum, както и на нейното новородено от мъжки пол. Въпреки кърменето през първите 5 дни след раждането нивата на OCX и 10-hydroxy-carbazepine (10-OH-CZ) са били съответно 12% и 7% в сравнение с нивата, намерени през първия ден след раждането [3].

При друго изследване са събрани венозна плазма от майката, плазма от пъпната връв и части от плацентарната тъкан от 12 майки, лекувани с ОХС по време на бременността като монотерапия или в комбинация с други АЕМ. Венозната плазмена концентрация на ОХС и неговите главни метаболити при майката е била в същия порядък както плазмената концентрация в пъпната връв. Количеството на ОХС намерено в плацентарната тъкан е било само 0,01% от дневната доза [23].

Едно проучване върху ОСХ и някои от неговите крайни метабилити in vivo при човешка плацента привежда доказателства, че плацентата участва в метаболизма на ОСХ in vivo [30].

Isojaervi, J.I.T. et al. 2003 представят изхода на бременността при 342 рандомизирани пациентки от Финландската национална кохорта на пациенти с епилепсия. От тях 136 жени (39,8%) не са приемали АЕМ по време на бременността, 179 (52,6%) са били на монотерапия и 29 (7,9%) са били на политерапия. Малформации са наблюдавани при 9/41 (22%) при монотерапия с валпроати, 4/112 (3,6%) от бременностите на жени на монотерапия с карбамазепин и 0/16 при монотерапия с ОХС. Една (3,6%) от 27 жени на политерапия е родила дете с малформации. Пет жени, лекувани с ОСХ като част от тяхната политерапия по време на бременността са имали нормално потомство [10].

Peitova, J. et al. 2003 представят резултати от едноцентрово, ретроспективно проучване върху 23 бременности при 17 жени с епилепсия, лекувани с ОСХ по време на цялата бременност, от които 6 жени са имали по две бременността. Средната доза на ОСХ е била 600 мг./24 ч (интервал 600 - 1650 мг./24 ч.). Фолиева киселина е била вземана при 17 бременности като при 5 от бременностите липсва информация за подобна заместваща терапия. При едно новородено е регистрирана малка малформация под формата на оро-фациална цепка. При едно от децата е намерена лека ментална ретардация, която се свързва с повишен риск от аномалии на развитието [26]. Има данни, че ОХС увеличава леко риска от кръвотечения при новороденото [23], което е характерно и за другите ензиминдуциращи АЕМ, поради което се налага профилактика с витамин К [12].

Levetiracetam (LEV) - Keppra

Докладване на единичен случай на жена, получаваща LEV описва концентрация в кърмата от 99 *xM* LEV като коефициентът кърма/майчина плазма има стойност 3,09. [14]. Обичайната висока екскреция в майчиното мляко е в съответствие с експерименталните данни за лактацията при плъхове, получаващи LEV.

Обобщение: До този момент не е известно идеално антиепилептично лекарство, което да се препоръча за лечение на жени с епилепсия по време на бременност, или такова без странични ефекти върху репродуктивните функции. Счита се, че новите АЕМ имат по-малък риск за плода и репродукцията, но проучванията все още са недостатъчни. По тази причина към всеки случай трябва да се подхожда индивидуално.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Anderson, G., Gidal, B., Messenhemer, J., Gilliam, F. Time course of lamotrigine deinduction: impact of step-wise withdrawal of carbamazepine or phenytoin. Epilepsy Res. 2002, 49. 211-217.
2. Bazire, S. Psychotropic Drug Directory 2002. The professional pocket handbook and aide memoire by Stefan Bazire, Printed in the UK by Bath Press, Bath, 205.
3. Bulau, P., Paar, W.D., von Unruh, G.E. Pharmacocinetics of oxcarbazepine and 10-hydroxy-carbazepine in the newborn child of an oxarbazepine-treated mother. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1988,34,311-313.
4. Brandy, A.H., Teramo, K., Hiilesmaa, V.K. Apparent plasma clearancec of phenytoin, phenobarbital, primidone, and carbamazepine during pregnancy: results of a prospective Helsinki study. In: Janz, D., Bossi, L., Dam, M. et al., editors. Epilepsy, pregnancy and the child. New York, Raven Press, 1982, 141-145.
5. Coulam, C.B., Annegers, J.F. Do oral anticonvulsants reduse the efficacy of oral contraceptives? Epilepsia 1979, 20, 519-526.
6. Dean, M., Stock, B., Patterson, R.J. et al. Serum protein binding of drugs during and after pregnancy in humans. Clin. Pharmacol. Ther. 1980, 28, 253-261.
7. Friel, P., Yerby, M., McCormic, K. Use of unbound drug concentrat to determine neonatal anticonvulsant exposure. Epilepsy Res. 1987, 1, 70-73.
8. Garnett, W.R. Lamotrigine: pharmacokinetics. J. Child. Neurol. 1997, 12 (Suppl. 1), S10-S15.
9. Hauser, W.A., Hesdorffer, D.C. Epilepsy: frequency, causes and consequenses. New York: Demos Publications 1990.
10. Isojaervi, J.IT., Artama, M., Auvinen, A. Pregnancy outcome in Oxcarbazeoine treated women with epilepsy - a pilpt study. Presented of EFNS - Conference Helsinki, Finland 30 Aug-02 Sep 2003.
11. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development Medical Report, Oct 2002, Data on file.
12. Kaaja, E., Kaaja, R, Matila, R., Hiilesmaa, V. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. Neurology 2002, 58 (2), 549-553.
13. Kanner, A.M., Frey, M. Adding valproate to lamotrigine: a study of their pharmacokinetic interaction. Neurology 2000, 55, 588-591.
14. Kraemer, K., Hosli, I., Glanzmann, R, Holzgreve, W. Levetiracetam acculumulation in breast milk. Epilepsia 2002, 43 (Suppl.7): 105.
15. Kuhnz, W., Koch, S., Jakob, S., Hartmann, A., Helge, H., Nau, H. Ethosuximide in epileptic women during pregnancy and lactation period. Placentar transfer, serum concentrations in nursed infants and clinical status. Br. J. Clin. Pharmacol. 1984, 18, 671-677.
16. Lander, CM., Eadie, M.J. Plasma antiepileptic drug concentrations during pregnancy. Epilepsia 1991, 32 (2), 257-266.
17. Leppik, I.E., Rask, C.A. Pharmacokinetics of antiepileptic drugs durring prenancy. Semin. Neurol. 1988, 3, 240-246.
18. Leppik, I.E., Wolff, D., Purves, S. Treatment of epilepsy in women of childbearing potential. CNS Drugs 1999, 11(3), 191-206.
19. Malkowicz, D.E., Legodo, A., Joakel, R.A. et al. Prolactin secretion following repetetive seizures. Neurology 1995, 45, 448-452.

20. Mattson, R.H., Cramer, J.A., Darney, P.D. et al. Use of oral contraceptives by men and women with epilepsy. JAMA 1986, 256, 238-240.
21. McElany, J.C. Interaction of phenytoin with antiacid constituens and caolin. Br. J. Pharmacol. 1981,71, 126-127.
22. Morrell, M.J. The new antiepileptic drugs and women: efficacy, reproductive health, pregnancy and fetal outcome. Epilepsia 1996, 37 (Suppl. 6), S34-S44.
23. Myllynen, P., Pienimaki, P., Vahakangas, K. Transplacental passage of oxarbazepine and its metabolites in vivo. Epilepsia 2001, 42, 1482-1485.
24. Ohman, I., Vitols, S., Luef, G., Soederfeldt, Tomson, T. Topiramate Kinetics during Delivery, Lactation, and in the Neonatate: Preliminary Observation. Epilepsia 2002, 43 (10), 1157.
25. Otani, K. Risk factors for the increased seizure frequency during pregnancy and puerperium. Folia Psychiatr. Neurol. Jpn. 1985, 39, 33-41.
26. Peltola, J., Kaartinen, M., Uotila, J. Oxarbazepine (Trileptal) and pregnancy outcomes: report of a single-centre, retrospective study. Presented of EFNS - Conference Helsinki, Finland 30 Aug - 02 Sep 2003.
27. Pennell, P., Montgomery, J., Clements, S., Newport, D. Lamotrigine clearance markedly increases during pregnancy. Epilepsia 2002, 45 (Suppl.7), 234-235.
28. Pennel, P.B. Antiepileptic drug pharmacocinetics during pregnancy and lactation. Neurology 2003, Sep, 61, Suppl. 2, S35-S42.
29. Philbert, A., Pederson, B., Dam, M. Concentration of valproate during pregnancy, in the newborn and in breas milk. Acta Neurol. Scand. 1985, 72, 460-463.
30. Pienimaki, P., Lampela, E., Hakkola, J., Arvela, P., Raunio, H., Vahakangas, K. Pharmacokinetics of oxcarbazepine and carbamazepine in human placenta. Epilepsia 1997, 38,309-316.
31. Pynnonen, S., Kanto, J., Sillanpaa, M. Et al. Carbamazepine: placental transport, tissue concentrations in fetus and newborn, and level of milk. Acta Pharmacol. Toxicol. 1977, 41, 244-253.
32. Riva, R., Albani, F., Contin, M. et al. Mechanism of altered drug binding to serum proteins in pregnant women: studies with valproic acid. Ther. Drug Monit. 1984, 6, 25-30.
33. Samren, E., Van Duijn, C, Christiaens, G. et al. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. Ann. Neurol 1999, 46 (5), 739-746.
34. Stock, B., Dean, M., Levy, G. Serum protein binding of drugs during and after pregnancy in rats. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1979, 212 (2), 264-268.
35. Tennis, P., Eldridge, R. and the International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Preliminary Results on Pregnancy Outcomes in Women Using Lamotrigine. Epilepsia 2002, 43 (10), 1161-1167.
36. Thomson, T., Lindbom, U., Ekqvist, B., Sundqvist, A. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concenrtations of carbamazepine and phenytoin. Epilepsia 1994, 35, 122-130.
37. Tran, T., Leppik, I., Blesi, K., Sathanandan, S., Remrnel, R. Lamotrigine clearance during pregnancy. Neurology 2002, 59, 251-255.
38. Yerby, M.S. Pregnancy and epilepsy. Epilepsia 1991, 32 (Suppl. 6), S51-S59.
39. Yerby, M.S., Friel, P.N., McCornick, K. Et al. Pharmacokinetics of anticonvulsants in pregnancy: alterations in plasma protein binding. Epilepsy Res. 1990, 5, 223-228.
40. Yerby, M.S., Friel, P.N., McCornick, K. Antiepileptic drug disposition during pregnancy. Neurology 1992, 42 (4 suppl.5), 12-16.

ГЛАВА ОСМА

Алгоритъм за поведение при жени с епилепсия в репродуктивна възраст

Въз основа на натрупания собствен опит и след подробен анализ на литературните данни предлагаме следните правила за поведение при жени с епилепсия в репродуктивна възраст.

ПРЕДИ БРЕМЕННОСТТА

- Установяване на връзка между лекуващия невролог (епилептолог) и познаващ проблема акушер-гинеколог и съвместно планиране на бременността.
- Оценка на етиологията и вида на епилепсията, ЕЕГ изследване и избор на най-подходящия антиепилептичен медикамент за контрол на пристъпите.
- При необходимост от контрацепция да се използват контрацептиви, съдържащи най-малко 50 мкг. ethinylestradio 1, тъй като голяма част от АЕМ са индуктори на хепаталните ензими, което води до увеличаване на метаболизма на стероидните хормони в състава на контрацептивите.
- Да се успокоят пациентките, че повечето жени с епилепсия раждат здрави деца, но да се информират за повишен риск от вродени аномалии на плода и новороденото, свързани с АЕМ.
- Фолиевата киселина и мултивитамини да се изписват най-малко 4 седмици преди концепцията. АЕМ създават дефицит на фолиева киселина, което се свързва с нарушения в развитието на плода. Ако има възможност да се изследва серумното ниво на фолиевата киселина. Ако няма фолиев дефицит доза от 1 мг./24 ч. е достатъчна за профилактика, но ако има ниски нива се предписва по-висока доза - 4 мг./24 ч.

ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТТА

- При съмнение за бременност жените с антиконвулсивна терапия трябва да се консултират едновременно с акушер-гинеколог и невролог. Ако все още не е започната профилактика тя трябва да се започне веднага с мултивитамини и фолиева к-на в доза 2-3 мг/24 ч.
- В Първия триместър е необходимо извършването на ехография и оценка на серумния алфа-фетопротеин. При отклонения от нормата могат да се открият големи малформации, включващи дефекти на невралната тръба и сърцето.
- Във Втория триместър в 18 г.с. ехографията може да изключи дефекти на невралната тръба с чувствителност по-голяма от 95%. По показания е желателно да се направи амниоцентеза, за да се изключат или потвърдят

малформации. При откриване на големи малформации с пациентката трябва да се обсъди въпроса за прекъсване на бременността. При тези, които искат да износят бременността си и е установена Spina bifida е необходимо да се планира Sectio Caesarea, за да се избегне евентуална травма при раждане per vias naturales. В 22 - 24 г.с. с помощта на ехографското изследване на плода могат да се изключат вродени малформации на сърцето и устната кухина.

- Провеждане на ЕЕГ изследване в първия и третия триместър.
- Концентрациите на АЕМ трябва да се изследват във всеки триместър на бременността и при понижено серумно ниво да се повиши дозата. При липса на възможност за изследване на серумната концентрация да се следи внимателно клиничното състояние и да се увеличат посещенията при невролога и акушер-гинеколога.
- Приложението на фолиева киселина и мултивитамини, започнато още преди концепцията, трябва да продължи през цялата бременност. Оптималната доза на фолиевата киселина за пациентки с епилепсия се движи между 0,4 и 4 мг/24 ч.
- Vitamin K в доза 10-20 мг/24 ч. да се прилага 2-4 седмици преди вероятния термин за раждане с цел профилактика на кръвотечението при майката и новороденото.
- Да се осигури достатъчен сън за жените с епилепсия по време на бременността, тъй като нарушенията в съня могат да повишат честотата на припадъците.
- Да се изготви за всяка пациентка индивидуален терапевтичен план.

ПО ВРЕМЕ НА РАЖДАНЕТО

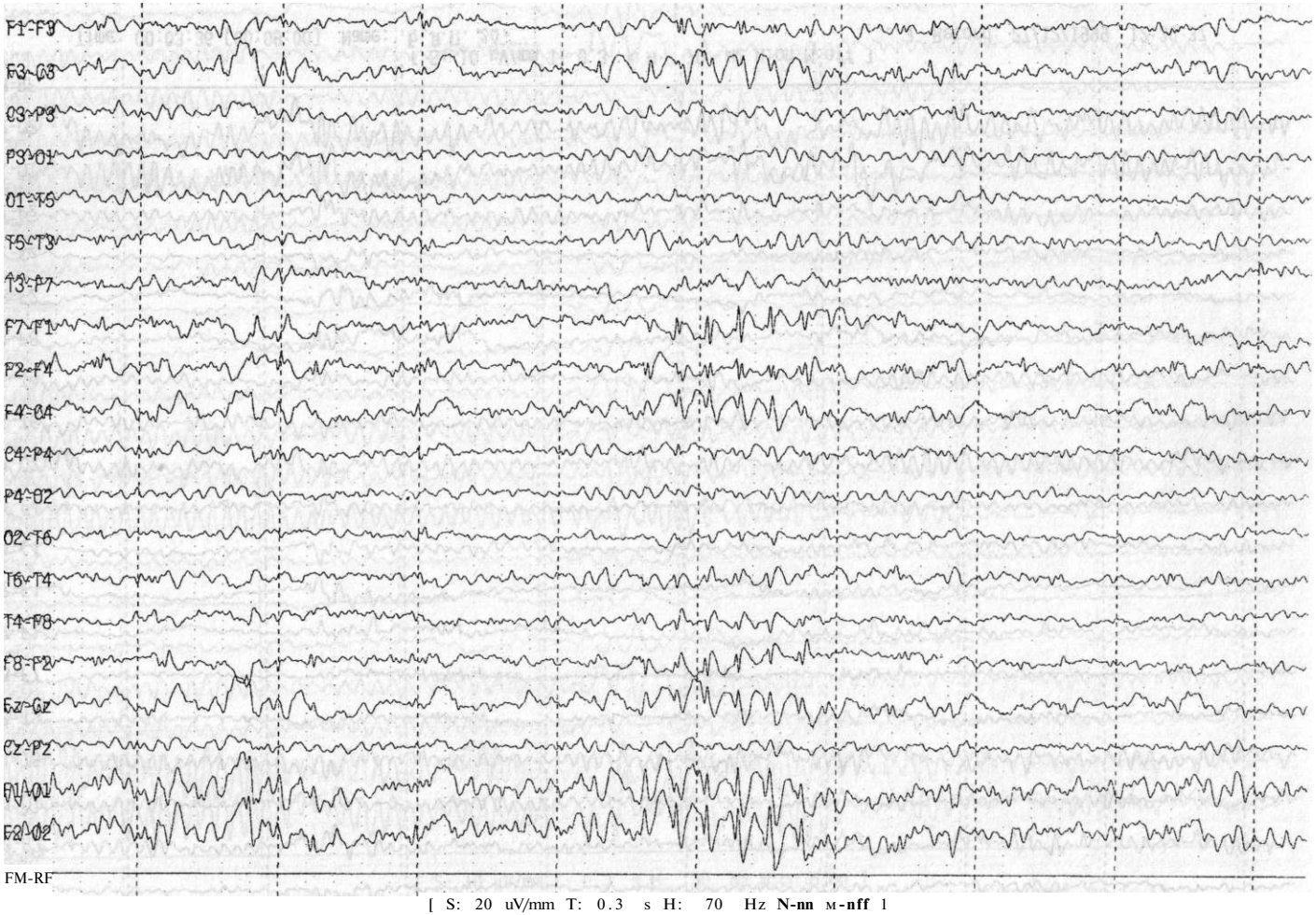
- Раждането да се води per vias naturales. Стимулиране на родилната дейност и Sectio Caesarea се извършват само по акушерски индикации, а не само защото жената има епилепсия.
- Антиконвулсивната терапия трябва да продължи и по време на раждането. Може да се наложи парентерална медикация или допълнителна орална доза поради понижена абсорбция или протрахирано раждане.
- Тонично-клонични гърчове възникват intra partum при 1-2% от жените с епилепсия и трябва да се третират незабавно с предпочитания към бензодиазепини.
- Рискът от асфиксия на плода е дискутабилен. При кардиотокографски контрол може да се установи понижаване на основната сърдечна честота.
- Съществува теоретичен риск от индукция на припадъци от анестетици, използвани за регионална анестезия при Sectio Caesarea. Решението трябва да се вземе от анестезиолога като се отчете проконвулсивния ефект на локалните анестетици.
- Веднага след раждането новороденото да се профилактира с витамин K в доза 1 мг./кг. i.m., след което се продължава до края на първата седмица перорално приложение по 2 мг./24 ч.

ПОВЕДЕНИЕ СЛЕД РАЖДАНЕТО. КЪРМЕНЕ.

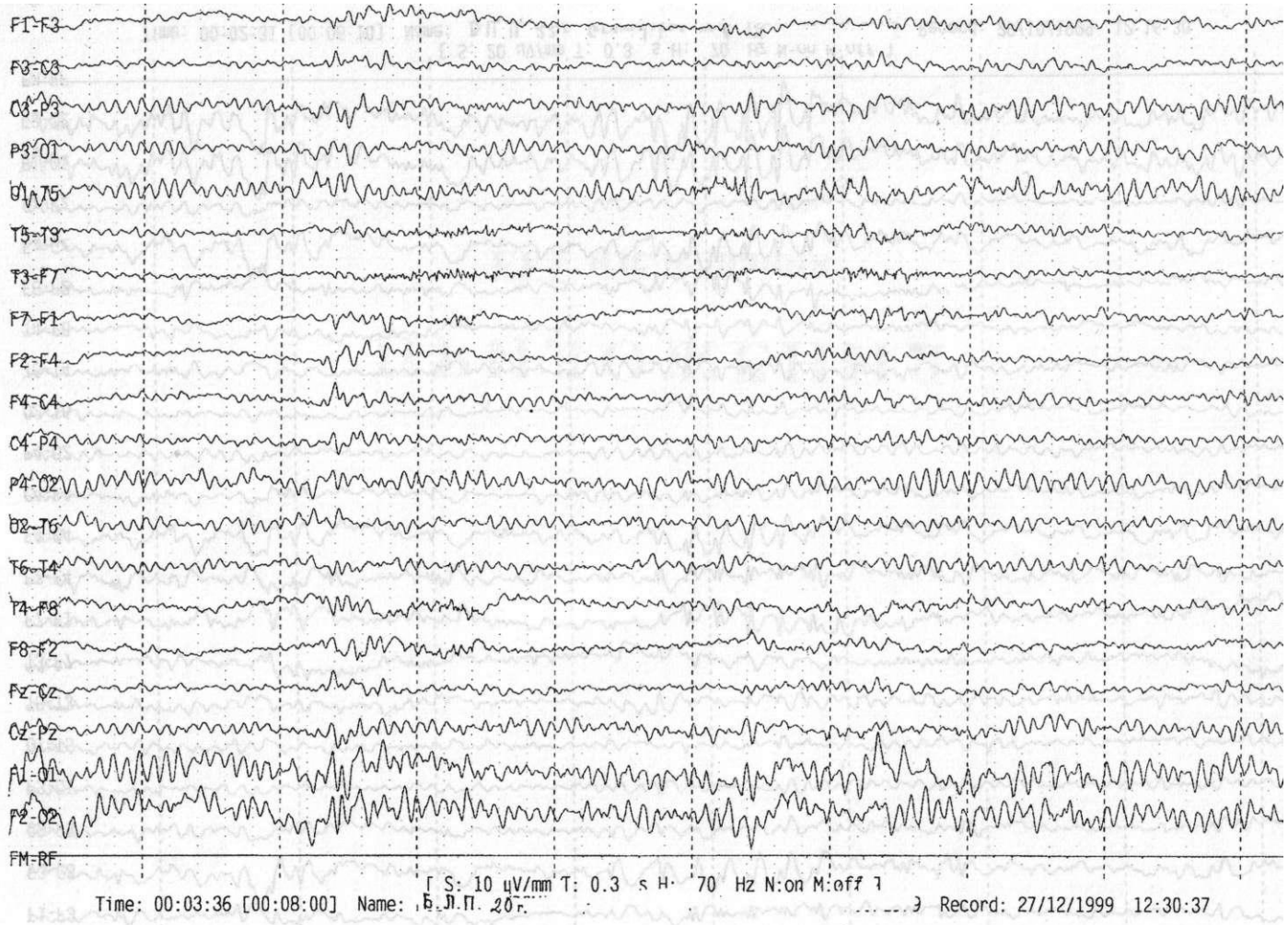
- Антиепилептичното лечение в пуерпериума трябва да се продължи с минималната терапевтична доза. Ако дозата на АЕМ е била увеличена във втората половина на бременността, трябва да се намали до нивото преди зачеването, поради повишена плазмена концентрация след раждане.
- Монотерапията с АЕМ не е контраиндикация за кърмене, а политерапията изисква задълбочено обсъждане.
- Жените, които приемат clonazepam или phenobarbital да се предупредят за възможна седация на бебето. Рязкото спиране на седативната медикация трябва да се избягва, защото може да предизвика у бебето синдром на отказване.
- Грижите за детето трябва да се организират така, че ако майката получи епилептичен пристъп бебето да бъде в безопасна околна среда.

П Р И Л О Ж Е Н И Я

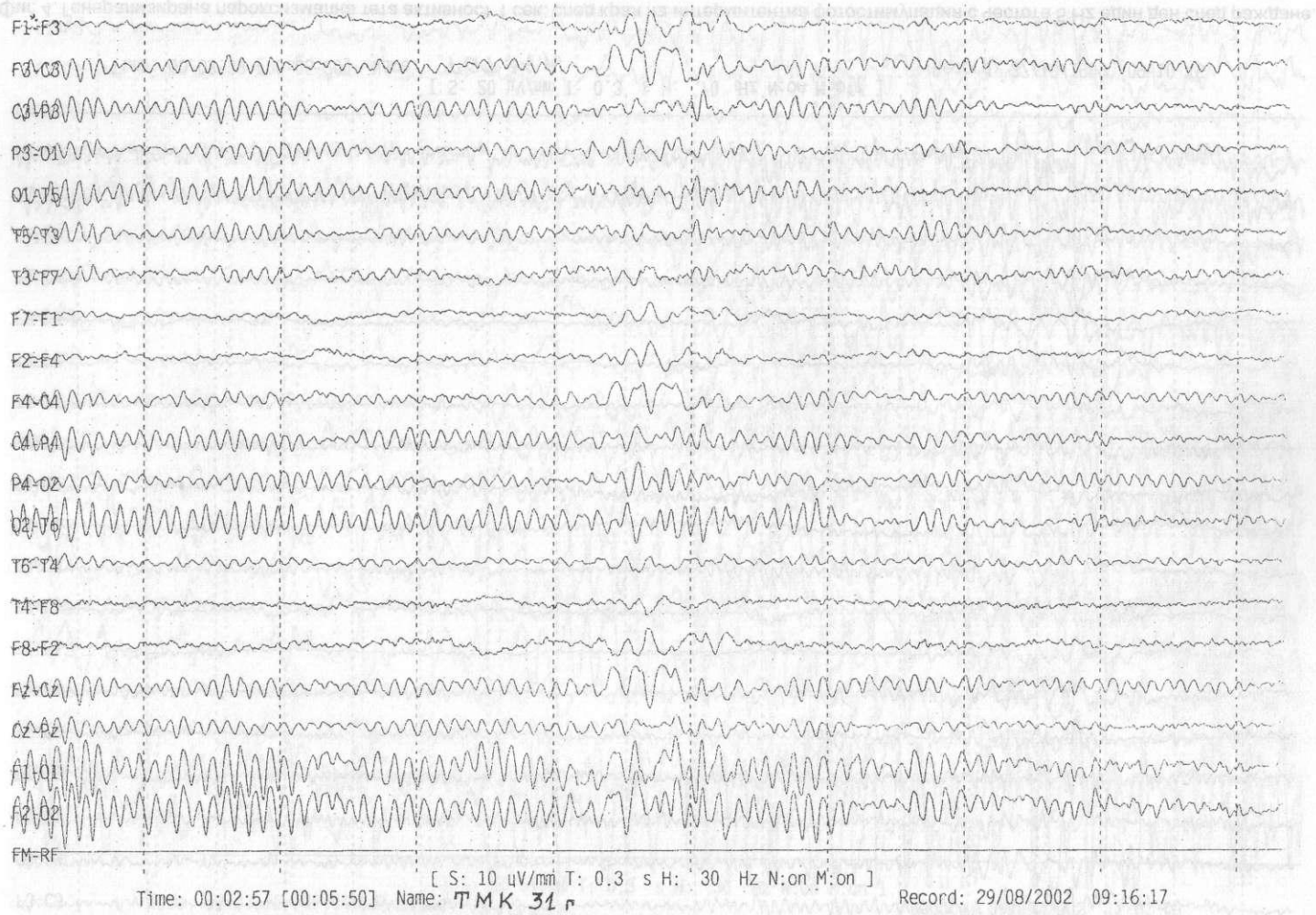
ЕЕГ изследвания



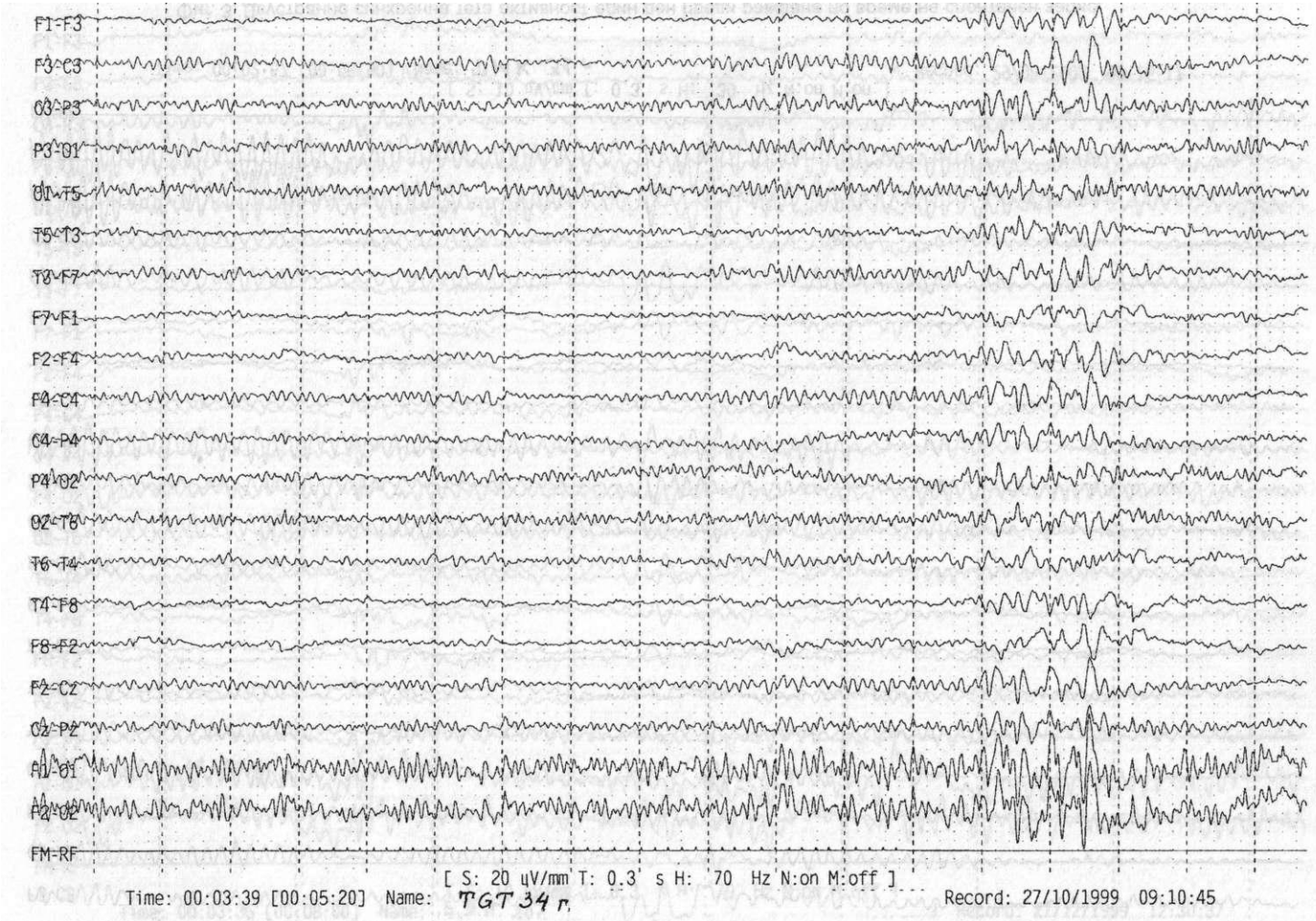
фиг. 1. Огнищна активност от комплекси острие - вълна фронто-централно двустранно, по-отчетливо в дясно, регистрирани през 9 m.l.



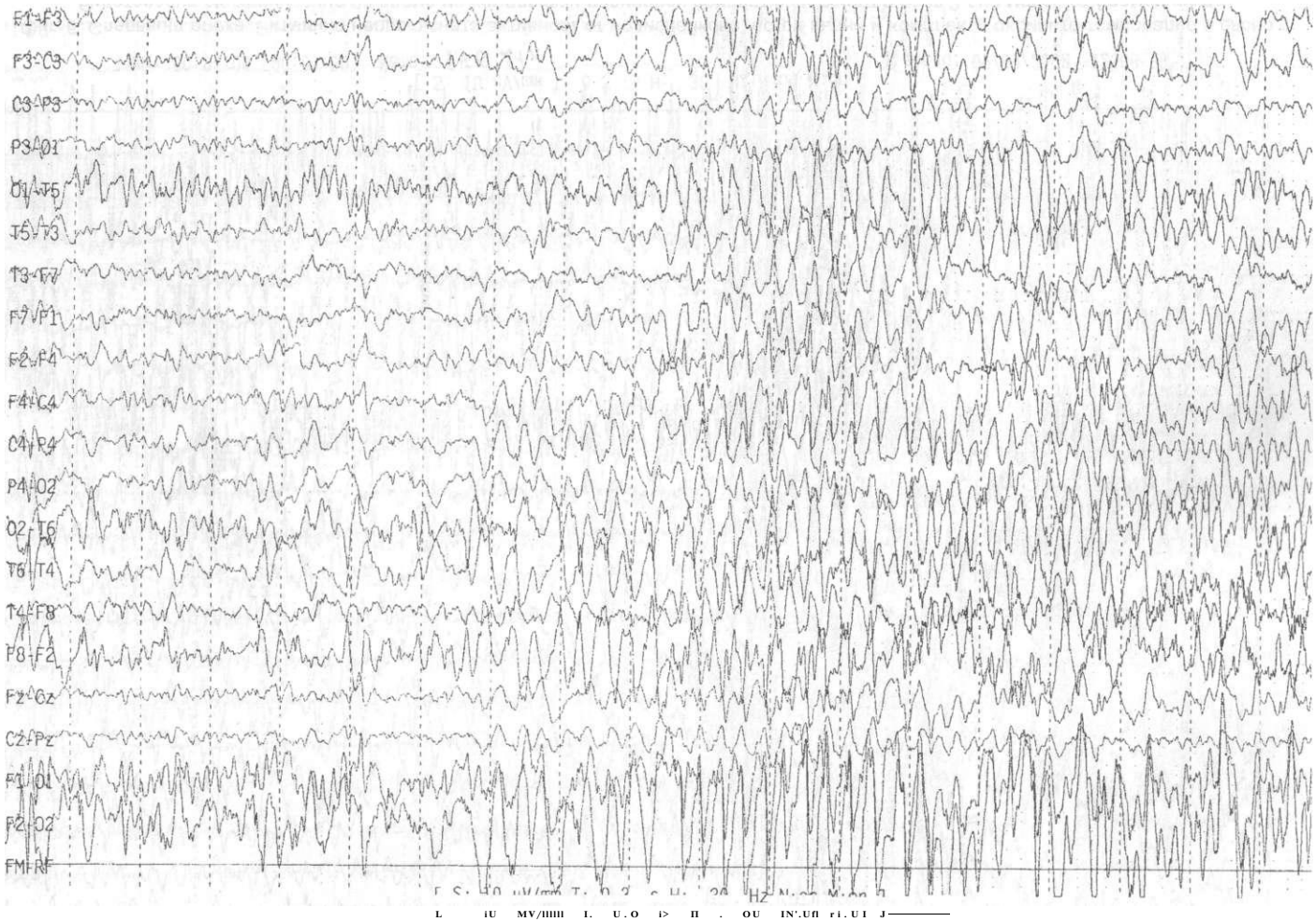
Фиг. 2. Пръснати остри вълни с двустранен парието-окципитален максимум по време на хипервентилация 1 месец след раждане.



Фиг. 3. Двустранно синхронна тета активност един ден преди раждане по време на спонтанен запис.

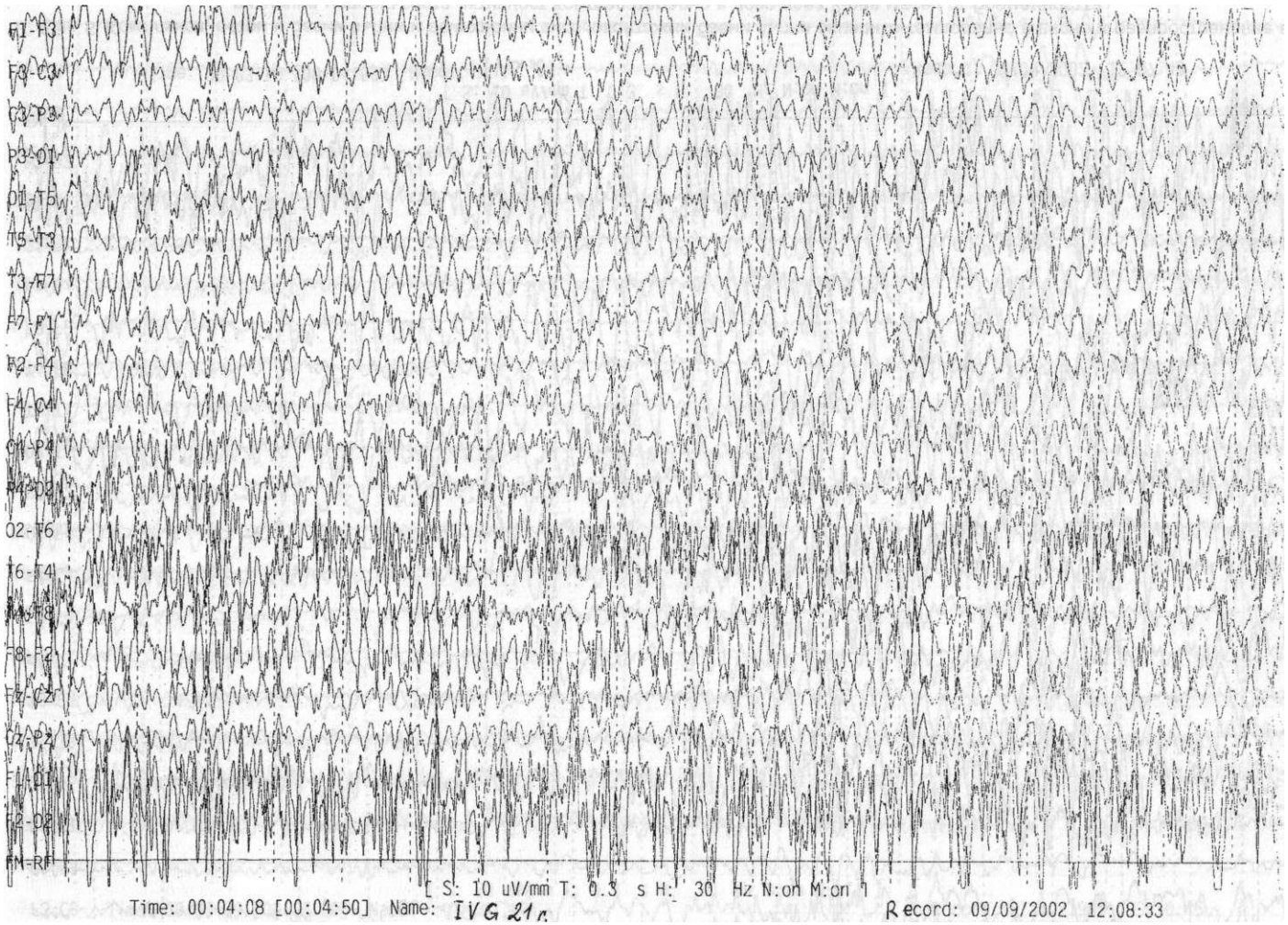


Фиг. 4. Генерализирана пароксизмална тета активност 1 сек. след края на интермитентна фотостимулация с честота 5 Hz един ден след раждане.

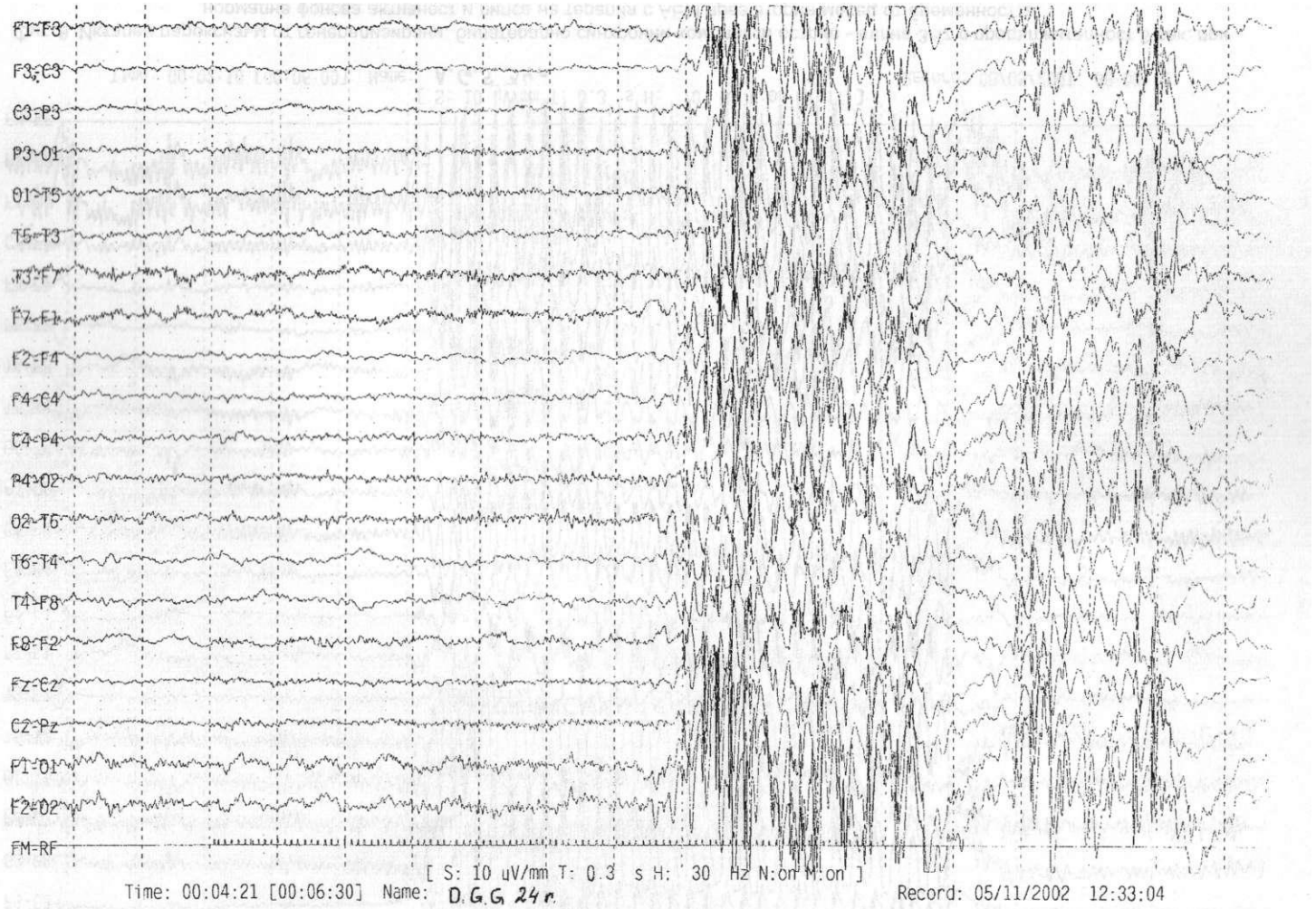


Time: 00:03:18 [00:04:50] Name: JVG Record: 09/09/2002 12:07:43

фиг. 5. Комплекси, остри и бавни вълни и асинхронни високоволтажни бавни вълни окципито-темпорално в дясно и разпространение на ритмична непрекъсната активност контралатерално в ляво през 2-рия месец от бременността.



фиг. 6. Следваща епоха. Ритмична непрекъсната активност от полиспайкове, остри вълни и комплекси окципито-темпорално в дясно с билатерална синхронизация по време на комплексен парциален епилептичен пристъп през 2-рия месец от бременността.



Фиг. 7. Фотопароксизмален отговор от генерализирани полиспайкове и комплекси острие-вълна в края и след интермитентна фотостимулация с честота 10 Hz през 3-тия месец от бременността.

Фиг. 8. Иктален пароксизъм от генерализирани, билатерално синхронни комплекси острие - вълна 3Hz с продължителност 8 сек. при нормална фонова активност и липса на терапия с АЕМ през втория месец от бременността.