

EPILEPSIA LA FEMEI

Carmen Adella Sîrbu

Spitalul Clinic de Urgență Militar Central

REZUMAT

Epilepsia are aceeași prevalență la femei și bărbați. Totuși, epilepsia la femei prezintă particularități legate de funcția reproductivă și starea generală de sănătate. Hormonii steroizi afectează excitabilitatea neuronală și implicit frecvența crizelor. Ciclul reproductiv cuprinzând pubertatea, perioada fertilă, menopauza, poate influența expresia fenotipică a epilepsiei. Fluctuațiile hormonale, funcția sexuală, fertilitatea, contracepția, riscul teratogen, controlul crizelor pe durata sarcinii, alăptatul reprezintă subiecte importante pentru femeile cu epilepsie. O abordare coordonată pentru îngrijirea pacientelor cu epilepsie, la care să participe medicul de familie, ginecologul, geneticianul, neurologul ar fi ideală. Calitatea vieții reprezintă un deziderat atât pentru medical curant cât și pentru pacient.

Cuvinte cheie: epilepsia femeii; management; recomandări

ABSTRACT

Epilepsy is equally prevalent in men and women. However women epilepsy raises special reproductive and general health concerns. Steroid hormones affect neuronal excitability and seizure frequency. Reproductive life including puberty, reproductive years, menopause may influence expression of seizures. Hormonal fluctuations, sexual function, fertility, contraceptions, teratogenicity, seizure control during pregnancy, breastfeeding, represent important issues for women with epilepsy. A coordinated approach to the care of women with epilepsy, with contributions from a primary care provider, obstetrician, geneticist, and neurologist, is ideal. Health related quality of life represent an important target for our patients.

Key words: women epilepsy; management; guidelines

1. INTRODUCERE

Incidența epilepsiei este similară la femei și bărbați (1%). În SUA exista aproximativ un milion de femei de vârstă fertilă cu epilepsie. Numărul de nou născuți proveniți de la mamele cu epilepsie este de 3-5%. Influența bolii și a medicației antiepileptice (MAE) asupra organismului femeii precum și schimbarea expresiei fenotipice a epilepsiei în funcție de perioadele fiziologice pe care femeia le traversează sunt bine cunoscute.

Astăzi medicamentele antiepileptice sunt utilizate în aceeași măsură pentru alte boli decât epilepsia, date fiind noile indicații precum afecțiunile psihiatrice (psihoza bipolară), tratamentul migrenii, al durerii, etc. În aceste condiții este necesară cunoașterea efectelor MAE asupra pacientelor noastre pentru a putea conduce un tratament optim, eficient, cu reacții adverse cât mai puține și o calitate a vieții cât mai bună.

Femeile cu epilepsie și medicii care le tratează trebuie să fie familiarizați cu particularitățile acestui subiect deosebit de delicat și complex.

Un chestionar cu 15 întrebări privind diferitele aspecte ale epilepsiei la femei a fost distribuit unui număr de 3.535 de medici din SUA la care se prezentau astfel de paciente (medici de familie, ginecologi, interniști, pediatri, neurologi, endocrinologi, epileptologi). Răspunsurile au fost dezamăgitoare: numai 75% cunoșteau că există o legătură între crize și ciclul

menstrual, 34% că femeile cu epilepsie au risc crescut de osteoporoză, 27% că MAE interferă cu contraceptivele orale (CO) și 16% că femeile cu epilepsie au o rată redusă a fertilității (1).

Un studiu prospectiv britanic efectuat în nordul țării pe 300 de femei cu epilepsie și sarcină, a demonstrat că recomandările ghidurilor nu au fost urmate, managementul pacientelor s-a făcut în principal de către medicii de familie, controlul crizelor a fost nesatisfăcător, informarea pacientelor în perioada dinaintea concepției a fost insuficientă, mai puțin de 50% din sarcini au fost planificate, rata malformațiilor a fost dublă și nu toate s-au datorat MAE. De aceea autorii propun fie ca pacientele să fie manageriate de neurologi, fie ca ghidurile să se adreseze și medicilor generaliști care vin în contact cu pacientele (2).

Abordarea pacientelor de vârstă fertilă cu epilepsie trebuie să fie cât mai complexă. Anamneza trebuie să cuprindă date despre menstruație, relația dintre crize și ciclul menstrual, efectele MAE asupra ciclului (semne și simptome ale sindromului ovarelor polichistice), activitatea sexuală și contracepția, existența unor factori de risc (consumul de excitante, privarea de somn, etc.), apariția unor reacții adverse la MAE (cosmetice, cognitive, psihice).

Înainte de concepție, pacientele noastre trebuie informate despre rata redusă a fertilității, importanța controlului optim al crizelor, riscul modificării terapiei, necesitatea suplimentării cu acid folic, efectele

teratogene ale MAE, efectele epilepsiei asupra fătului și a sarcinii asupra crizelor, riscul transmiterii bolii la nou născut.

În sarcină este necesară monitorizarea nivelurilor serice ale MAE; pacientele trebuie să fie informate despre faptul că MAE nu se întrerup în timpul nașterii, despre particularitățile nou-născutului și avantajele și dezavantajele alăptatului.

Informațiile obținute din literatură în ultimii ani trebuie aplicate în practica zilnică, deși va exista întotdeauna un decalaj între apariția unor noi date științifice și implementarea lor clinică.

Pe de altă parte, ghidurile de practică încearcă să fie o punte între dovezile existente și practica curentă. Primul ghid privind managementul femeilor cu epilepsie a fost elaborat în 1993 de International League Against Epilepsy (3). Recomandările la care ne vom referi în acest articol sunt cele ale Academiei Americane de Neurologie din 1998, în prezent lucrându-se la o reevaluare a lor.

2. MECANISMUL MOLECULAR AL STEROIZILOR OVARIENI PE EXCITABILITATEA NEURONALĂ

Modificările expresiei crizelor de-a lungul perioadelor fiziologice pe care femeia le traversează sunt cauzate de efectele hormonilor steroizi asupra excitabilității neuronale.

Estrogenul și progesteronul acționează ca mediatori chimici atât la nivel nuclear asupra genomului, cât și la nivel celular membranar. Efectul nuclear este mediat de receptorii ADN, se produce mai lent și durează mai multe săptămâni după încetarea stimulului, iar efectul membranar descoperit mai nou este unul rapid, dar de durată scurtă, fiind mediat de receptorii GABA-A.

Receptorul GABA-A are o structură pentamerică, fiind format din două subunități α , două subunități β și una γ . Pentru ca el să fie activat este necesar ca două molecule GABA (cel mai puternic neurotransmițător inhibitor) să se lege de cele două subunități α . Odată activat, receptorul permite pasajul ionilor negativi de Cl^- înspre citoplasmă, având ca rezultat o hiperpolarizare și o inhibiție a neurotransmiterii.

La nivelul receptorilor GABA-A locusul pentru steroizi este între cel pentru benzodiazepine și cel pentru barbiturice, ambele clase de medicamente având rol anticonvulsivant. În momentul în care de receptorii GABA-A se leagă o moleculă de estrogen, atunci conductanța canalelor de Cl^- se modifică și efectul inhibitor e mai redus. Pe lângă efectul modulator negativ la nivelul canalelor de Cl^- , la nivel membranar estrogenii au și efect agonist pe receptorii

NMDA mediind excitația în regiunea CA-1 a hipocampului.

La nivel de genom, efectul estrogenului se materializează prin alterarea sintezei proteice. Modifică astfel ARN-ul ce codează GAD (gamaaminodecarboxilaza), enzimă responsabilă de rata sintezei GABA. Tot estrogenul reduce rata sintezei și numărul subunităților receptorilor GABA-A, concentrația GABA, toate ducând la un efect inhibitor mai redus.

Progesteronul are efecte inverse față de estrogen. Legarea lui de subunitățile receptorilor GABA-A, determină creșterea efectului inhibitor și reducerea excitației mediate de glutamat la nivelul lobului temporal. La nivel de genom, crește sinteza GABA și numărul total al subunităților receptorilor GABA-A.

Simplificând lucrurile putem spune că estrogenii sunt proconvulsivanti și progesteronul anticonvulsivant (4).

3. PUBERTATEA ȘI EPILEPSIA CATAMENIALĂ

Expresia fenotipică a epilepsiei se modifică la pubertate. Multe din sindroamele epileptice la pubertate fie se remit, fie își fac debutul. Astfel epilepsia mioclonică juvenilă și epilepsia fotosensibilă, mai frecvente la fete, își fac apariția de obicei la vârsta pubertății, iar absențele și epilepsia rolandică benignă de obicei dispar.

Aproximativ 200 de femei cu epilepsie au fost incluse într-un studiu retrospectiv pentru a determina vârsta de apariție a menarhei. Concluziile au fost că epilepsia nu influențează vârsta de apariție a acesteia și aproximativ 30% dintre paciente au prezentat la pubertate o exacerbare a crizelor (fie ca frecvență fie ca apariție a unor tipuri mai severe de crize), mai ales cele cu epilepsie focală. Peste 1/3 din pacientele cu epilepsie generalizată primară au avut debutul acesteia în primele șase luni de la apariția menstruației.

Studii efectuate pe specii diverse de animale au demonstrat că receptorii estrogeni sunt mai denși în anumite structuri precum hipotalamus, sistem limbic, iar cei progesteronici la nivelul trunchiului cerebral și măduvei. Receptorii steroizi au o distribuție diferită la nivel cerebral în perioada prepubertară față de cea postpubertară. Astfel, receptorii estrogeni sunt dispuși prepubertar majoritar în neocortex, iar la maturitate se concentrează mai ales în cortexul limbic (amigdală, hipocamp). Această constatare ar putea constitui una din explicațiile pentru schimbarea expresiei fenotipice a epilepsiei la pubertate.

Pe lângă efectele clasice (caracterele sexuale feminine, efecte metabolice, distribuția țesutului adipos) estrogenii au și efecte asupra dispoziției (euforie,

anxietate, efecte antidepresive), efecte cognitive. Progesteronul are efecte inverse fiind anxiolitic, anticonvulsivant și sedativ.

Schimbările serice ale hormonilor de-a lungul ciclului influențează excitabilitatea neuronală mai ales la femeile care prezintă crize legate de ciclul menstrual-epilepsie catamenială („catamenial“ = „katamenios“ = lunar). Aceasta se definește prin schimbarea frecvenței sau severității crizelor în funcție de ciclul menstrual. Sir Charles Lococh descrie în 1857 pentru prima oară relația dintre epilepsie și ciclul menstrual. Epilepsia catamenială este abordată de Sir Williams Richard Gowers în 1881 când descrie prima serie de cazuri la femei cu crize legate de menstruație.

Incidența e foarte diferită în funcție de sursele citate (10-78%) din cauza criteriilor și a metodologiilor diferite. Se apreciază ca aproximativ 1/3 din femei au epilepsie catamenială, mai ales cele cu epilepsie generalizată.

Buna funcționare a axului hipotalamo-hipofizovarian este responsabilă de existența unui ciclului menstrual normal. Acest sistem reglează interacțiunile dintre neurohormoni GnRH, gonadotrofinele hipofizare și steroizii gonadali printr-un mecanism de feed-back. Secreția pulsatilă a GnRH e influențată de un număr de modulatori cerebrali precum catecolamine și opioizi endogeni. Ciclul hormonal normal are o lungime de 24-35 zile. Ovulația se caracterizează printr-un „peak“ estrogenic, iar faza perimenstruală și menstruală, printr-o scădere a progesteronului.

Studiind 184 de femei cu epilepsie temporală refractară Herzog și colaboratorii descriu trei tipuri ale epilepsiei catameniale:

C₁ = o creștere a crizelor zilnice în timpul fazei menstruale (ziua -3 la +3);

C₂ = faza perioovulatorie – creșterea crizelor în faza ovulatorie (ziua 10-13);

C₃ = când frecvența și intensitatea crizelor e mai mare în zilele 11-17 (faza ovulatorie, luteală și menstruală).

Diagnosticul epilepsiei catameniale este stabilit prin documentarea orarului crizelor și a ciclului menstrual. Determinarea ovulației se poate face prin detectarea creșterii temperaturii cu cel puțin 0,7⁰, determinarea LH urinar, a progesteronului seric sau biopsia de endometru (5).

Tratamentul se bazează pe rezultatele unor studii efectuate pe loturi mici și necontrolate sau pe observații anecdotice. Se impune optimizarea schemei de anti-epileptice, eventual tratament hormonal (contraceptive cu doze reduse de estrogeni și crescute de progesteron, antagoniști estrogenici, agoniști GnRH),

benzodiazepine, acetazolamida. Aceasta din urmă inhibă anhidraza carbonică, producând o acumulare de CO₂ în creierul animalelor de experiență, având rol preventiv în apariția crizelor. Se folosește de peste 50 de ani perimenstrual, pe baze anecdotice. Nici efectul diuretic propus ca mecanism de acțiune nu a fost confirmat deoarece balanța hidrică în timpul menstruației este aceeași la femeile cu epilepsie catamenială și la cele fără epilepsie catamenială, masa hidrică rămânând neschimbată după administrarea Acetazolamidei. Se administrează în doze de 4 mg/kg, maxim 1 g/zi în 1-4 prize, 5-7 zile perimenstrual.

4. CONTRACEPȚIA

Se apreciază la aproximativ 65 milioane numărul de femei din întreaga lume care utilizează contraceptive hormonale orale. Cele mai utilizate sunt preparatele care conțin un estrogen sintetic de genul etinilestradiol și un progestin. În 1970 sunt semnalate primele cazuri anecdotice de sarcini nedorite la femeile consumatoare de anti-epileptice și contraceptive orale. Studiul ulterior au arătat într-adevăr că la această categorie de paciente rata sarcinilor nedorite este de 8,5% față de 1-3% în populația sănătoasă. MAE care interferează cu sistemul enzimatic al citocromului P450 determină modificări în metabolismul și legarea proteică a hormonilor endogeni și a celor exogeni din contraceptive. Ele reduc nivelul hormonilor steroizi ducând la un eșec al contracepției de mai mult sau egal cu 6%/an (6).

Aceste medicamente inductoare sunt: Fenobarbital, Primidon, Fenitoin, Carbamazepin, barbiturice, Topiramet, la peste 200 mg, Oxcarbazepin la doze mari. Riscul e cu atât mai mare cu cât concentrația de estrogeni din preparat este mai mică sau cel puțin egală cu 35 μg. Tendința actuală este de a folosi cantități mai mici de estrogeni pentru a reduce riscurile de tromboembolism la consumatoarele de contraceptive. Dar în cazul pacientelor care utilizează medicație inductoare enzimatică, recomandările sunt de a le folosi pe cele cu estrogeni în cantitate mare (= 50 μg) și o a doua metodă contraceptivă simultan. Preparatele ce conțin numai progestin nu s-au dovedit eficiente la pacientele cu epilepsie tratate cu inductoare enzimatică.

Există și MAE neutre din acest punct de vedere (Vigabatrin) sau inhibitoare (Felbamat, Valproat) care nu scad eficiența CO.

Totuși interacțiunea MAE ↔ CO trebuie privită în dublu sens. Astfel s-a demonstrat că nivelele serice de Lamotrigine (LTG) sunt reduse cu peste 50% la pacientele consumatoare de CO, față de cele non-consumatoare, astfel că în aceste situații este necesară

compensator creșterea dozei zilnice (7). De asemenea LTG reduce nivelul seric al CO cu 25%.

Aceste date recente explică observațiile anecdotice referitoare la agravarea crizelor prin introducerea CO sau apariția efectelor adverse la oprirea administrării CO. De asemeni s-a constatat ca nivelul LTG în sarcina scade cu fiecare trimestru prin creșterea clearance-ului renal.

Așadar utilizarea LTG la femeile de vârstă fertilă cu epilepsie este condiționată de monitorizarea nivelurilor serice ale antiepilepticului atât în cazul utilizării de CO, cât și pe parcursul sarcinii din cauza modificărilor de clearance (8).

5. FUNCȚIA REPRODUCTIVĂ

Peste jumătate din femeile și bărbații cu epilepsie mai ales de lob temporal, prezintă disfuncții sexuale. Crizele determină perturbarea funcțiilor în structurile cerebrale care mediază comportamentul sexual: cortexul limbic, lobul frontal, sistemul nervos vegetativ și în eliberarea hormonală pulsatilă din axul hipotalamo-hipofizo-ovarian.

Dezechilibrele hormonale precum scăderea estrogenului, progesteronului, testosteronului, sau creșterea prolactinei se corelează mai frecvent cu disfuncțiile sexuale.

O altă cauză pentru disfuncțiile sexuale o reprezintă medicamentele antiepileptice; ele acționează fie direct la nivelul cortexului cum este cazul benzodiazepinelor, fie indirect prin scăderea nivelului seric hormonal, ca în cazul inductoarelor enzimatic.

Gabapentinul poate determina scăderea libidoului și anorgasmie la doze relativ mici de 600 mg (9).

Condițiile psihosociale precum stigmatizarea, pierderea respectului de sine, restricțiile din viața cotidiană, protecția exagerată din partea familiei, tulburările cognitive, psihice sunt în parte răspunzătoare de disfuncțiile sexuale. Crizele pot restricționa oportunitatea de a forma și menține relații intime. Pacienții cu epilepsie erau până nu demult stigmatizați, fiindu-le interzis dreptul la căsătorie sau procreare în țări cu tradiții democratice. Astfel de legi au fost abrogate în 1970 în Marea Britanie și în 1980 în unele state din SUA.

S-a arătat că rata fertilității la femeile cu epilepsie este redusă cam cu 1/3 față de populația sănătoasă. Un studiu făcut în Anglia pe 2.052.922 de femei, a demonstrat o rată a fertilității de 47,1‰ la cele cu epilepsie față de 62,6‰ la cele sănătoase (10).

Cauzele reducerii fertilității sunt multiple. O rată scăzută a mariajului, căsătorii tardive, izolare socială, teama de riscul transmiterii bolii la nou născuți, teama de riscul malformativ indus de MAE, sunt motive

de reducere a fertilității. Tulburările cognitive sau de personalitate intervin și ele alături de reacțiile adverse ale MAE sau factorii genetici. Până la 1/3 din paciente au cicluri anormale (sub 23 sau peste 35 zile). Peste 1/3 din ciclurile menstruale ale paciențelor cu crize generalizate sunt anovulatorii.

Disfuncțiile endocrine constau în modificarea concentrației LH, a secreției pulsatile a prolactinei, a nivelurilor de steroizi. Acestea sunt prezente atât la femeile cu epilepsie consumatoare de MAE, cât și la cele care nu folosesc MAE. Valproatul inhibă metabolismul steroizilor și crește nivelul de testosteron și dehidroepiandrosteron.

Ovarele polichistice sunt descrise la 20-40% din femeile cu epilepsie evaluate ultrasonografic transvaginal. Aceste femei au un index de masă corporală peste 25 kg/m², hirsutism, anomalii de ciclu menstrual, cicluri anovulatorii. Nu este clar dacă această condiție este similară cu cea a sindromului ovarelor polichistice.

Un consens din octombrie 2004 recomandă punerea diagnosticului de sindrom al ovarelor polichistice (SOP) pacientelor care prezintă două din cele trei criterii de diagnostic: prezența chisturilor ovariene, creșterea testosteronului sau semne de hiperandrogenism și cicluri anovulatorii.

La trecerea de la VPA la LTG, la femei cu sindromul ovarelor polichistice, s-a obținut o scădere a nivelului seric al insulinei, testosteronului și o scădere a BMI (body mass index).

Identificarea SOP este importantă deoarece aceste paciente asociază toleranță alterată la glucoză cu rezistență la insulină, profil lipidic anormal și risc de cancer endometrial de 3 ori mai mare.

Un studiu recent publicat în martie 2006 pe 832 de femei tratate cu LTG în monoterapie și terapie adăugată, demonstrează o tolerabilitate și o eficacitate bună în privința greutateii corporale, a modificărilor cutanate, a ciclului menstrual, a dispoziției (11).

6. CONCEPȚIA

În SUA, 40% din sarcini sunt neplanificate. 50% din mamele cu sarcini planificate nu au consultat medicul înaintea concepției (12). De aceea femeile cu epilepsie în perioada fertilă trebuie educate sistematic, planificarea sarcinii făcându-se în colaborare multidisciplinară.

Redăm mai jos recomandările Academiei Americane de Neurologie elaborate în 1998 (12).

Înaintea concepției, pacientele trebuie informate privind:

- suplimentarea cu acid folic, care se va face pe toată durata sarcinii în doză de 600 μg/zi și 500 μg/zi în

timpul alăptatului; recomandarea este valabilă pentru toate femeile ce devin gravide; deficiența de acid folic produsă în special de MAE de primă generație inductoare enzimatică ar fi responsabilă în parte de apariția malformațiilor congenitale;

- potențialul teratogen al MAE;
- considerarea optimizării terapiei antiepileptice; când este posibilă (fără crize sub tratament 3-5 ani, traseu EEG normal, examen neurologic clinic normal), întreruperea MAE trebuie să se facă cu cel puțin 6 luni înaintea concepției, deoarece riscul recurenței este maxim în acest interval; aceeași regulă se aplică și pentru modificarea schemei fie prin reducerea dozelor, fie prin schimbarea MAE; pe durata sarcinii trecerea la un alt MAE doar pentru motivul reducerii riscului teratogen nu este permisă;
- posibilitatea schimbării frecvenței crizelor în sarcină;
- importanța complianței și în timpul sarcinii;
- monitorizarea nivelului seric în timpul sarcinii astfel: pentru cele cu evoluție stabilă pe durata sarcinii nivelul seric al MAE trebuie determinat înaintea concepției și apoi la începutul fiecărui trimestru și în ultima lună de sarcină, iar dacă evoluția o impune, mai des; MAE se monitorizează și în primele opt săptămâni postpartum.
- riscul transmiterii bolii: femeile tratate cu CBZ și VPA, vor face testul pentru alfa-fetoproteina în săptămâna 14-16, ultrasonografie performantă în săptămâna 16-20 și eventual amniocenteză cu determinarea alfa-fetoproteinei și acetilcolinesterazei în lichidul amniotic;
- suplimentarea cu vitamina K: gravidele vor lua 10 mg vitamina K per os/zi în ultima lună de sarcină (mai ales cele tratate cu MAE inductoare enzimatică) și fătul la naștere va primi 1 mg i.v. sau i.m.;
- avantajele și dezavantajele alăptatului.

7. SARCINA

În perioada sarcinii ne putem confrunta cu două situații: o femeie cu epilepsie care devine gravidă sau o femeie aparent sănătoasă care în sarcină prezintă o primă criză epileptică. Relația epilepsie-sarcină este bilaterală. Modificările fiziologice din timpul sarcinii se reflectă în farmacocinetica și farmacodinamica MAE. Astfel apare o creștere a volumului de distribuție, o creștere a clearance-ului renal, o modificare a activității enzimatică hepatice, o scădere a proteinelor plasmatice, la care se adaugă factori precum noncompliance pacientelor

Inductoarele enzimatică și mai ales Fenobarbitalul scad nivelurile LTG, necesitând creșterea dozelor, pentru controlul optim al crizelor.

Invers, Valproatul poate crește nivelul LTG și ca urmare se impune scăderea dozelor. Datorită acestor interacțiuni farmacodinamice s-a raportat că tratamentul cu cele două medicamente în doze mici e mai eficient decât cu fiecare drog în parte la pacientele însărcinate (8).

S-a observat că clearance-ul LTG crește în fiecare trimestru de sarcină cu reducerea nivelurilor plasmatice (13,17).

Epilepsia determină risc de prematuritate, avorturi spontane, hemoragii vaginale, anemie, ruperea prematură a membranelor, hipoxia fătului. În timpul sarcinii, frecvența crizelor este următoarea: aproximativ la 1/3 se intensifică, la 1/3 se reduce, iar la 1/3 rămâne neschimbată.

Este dificil a prevedea ce curs vor urma crizele pe timpul sarcinii. Creșterea nu este legată de tipul de crize, durata bolii sau frecvența crizelor la o sarcină anterioară.

Crizele izolate cu durată scurtă în general nu au efecte nocive asupra fătului, deși sunt cazuri anecdotice de moarte intrauterină după o singură criză.

Dilema este cea a tratamentului care trebuie pe de o parte să asigure un control optim al crizelor și pe de altă parte să aibă riscul teratogen cel mai mic.

Riscul de malformații e dublu la femeile cu epilepsie (4-8% vs 2-4%) față de populația generală, iar pentru anomalii ajunge la 15% la nou născuții proveniți din mame cu epilepsie față de 4-10%.

Malformațiile congenitale sunt reprezentate de: defecte de tub neural, cheiropalatoschizis, cardiace, urogenitale, microcefalie, iar ca anomalii, cele cranio-faciale sau digitale. Toate MAE convenționale se asociază cu un risc crescut de malformații și anomalii congenitale fiind catalogate de FDA în clasa C sau D. Dozele mari și politerapia cresc riscul. Valproatul și Carbamazepina sunt asociate cu defecte de tub neural și trebuie evitate la femei cu istoric familial de spina bifida. Oricum, femeile cu epilepsie bine controlată nu trebuie descurajate de a avea copii.

Mamele tratate cu MAE pentru afecțiuni bipolare sau cefalee au același risc crescut teratogen.

Mecanismul teratogen e prea puțin cunoscut. Sunt implicate susceptibilitatea genetică, deficitul de acid folic, teoria epoxizilor (substanțe provenite din metabolismul MAE care sunt toxice pentru dezvoltarea fătului).

Din cauza naturii bolii și a necesității de a controla cât mai bine crizele, cât și din cauza riscului teratogen al MAE, nu va fi posibil și etic să se realizeze studii clinice dublu-orb, controlate placebo pentru a determina riscul teratogen al MAE.

Actual există mai multe registre de sarcină și epilepsie, datele colectate fiind foarte utile în practica

clinică: nord-american, britanic, european, australian. Publicarea on-line în septembrie 2005 a datelor acumulate în registrul britanic de sarcină și epilepsie reprezintă un exemplu concret. Concluziile acestui studiu observațional prospectiv pe datele acumulate între 1996-2005 pe 3607 cazuri sunt:

- 96% din nou-născuți nu au avut malformații majore (MM);
- rata de MM a fost mai mare la politerapie vs. monoterapie și mai ales când s-a asociat VPA;
- pentru monoterapie, expunerea la CBZ a fost asociată cu cel mai mic risc;
- există tendința ca LTG să fie asociat cu mai puține MM decât VPA, dar constatarea nu a mai fost valabilă la doze mari (> 200 mg) de LTG (14).

Rezultatele Registrului European de Sarcină și Epilepsie, EURAP, publicate on-line în decembrie 2005, reprezintă date valoroase pentru practica clinică. Ele au fost obținute pe un studiu prospectiv pe un lot de 1956 de sarcini provenite de la 1882 femei. 58,3% nu au prezentat crize pe toată durata sarcinii. Crizele au rămas neschimbate la 63,6% (luând ca referință frecvența crizelor din primul trimestru). La naștere crizele au apărut la 60 de paciente (3,5%), iar dintre acestea, 36 au prezentat status epilepticus, din care numai 12 au avut status convulsiv. Riscul mai mare de crize printre pacientele tratate cu oxcarbazepin și necesitatea creșterii dozelor pentru oxcarbazepin și lamotrigine pe durata sarcinii, necesită noi studii privind farmacocinetica acestor medicamente.

8. NOU NĂSCUȚII MAMELOR CU EPILEPSIE

Efectul epilepsiei și a MAE asupra nou născuților este controversat. Unele studii pe loturi mici relevă riscul de reducere al IQ, întârziere în dezvoltare, tulburări comportamentale (autism, hiperactivitate). Totuși nu au fost luați în calcul factori ce țin de IQ matern, epilepsia mamei, existența crizelor pe timpul sarcinii, folosirea de către mamă a MAE sau statusul economic.

Fătul poate fi afectat de malformații sau anomalii congenitale, hemoragii, risc de epilepsie. Epilepsia paternă are un impact mai mic de transmitere la făt decât cea maternă. Nou născutul mai poate prezenta greutate mică la naștere, prematuritate, dificultăți de hrănire, hipoxie, sindromul de sevraj la MAE.

Studii privind MAE în timpul și după naștere demonstrează un transfer placentar crescut pentru medicația de primă generație și o excreție mică sau moderată în lapte. Pentru noile MAE studiile sunt limitate. Ele arată un transfer mare placentar pentru LTG, Oxcarbazepin, TPM, Zonisamid și un raport subunitar pentru concentrația lapte/plasmă la LTG,

TPM, ZNS. Pentru Levetiracetam excreția în lapte este foarte mare (15).

O criză tonico-clonică în timpul sarcinii determină acidoză și hipoxie maternă și fetală. Tot ea, chiar de durată foarte scurtă, determină reducerea bătăilor fetale pentru mai mult de 20 de minute. Crizele de orice tip din primul trimestru se asociază cu o rată mai mare de malformații, ce ajunge la 12,3% vs. 4% la nou născuții ale căror mame nu prezintă crize în primul semestru. Alți autori însă nu găsesc aceeași corelație.

Crizele din sarcină determină un risc crescut de disfuncții cognitive.

9. METABOLISMUL OSOS

MAE afectează metabolismul osos la copii, adolescenți și adulți. Dacă experiența cu medicamentele de primă generație care sunt inductoare enzimatică (Fenobarbital, Fenitoin, Carbamazepin), relevă un risc crescut de osteopenie, osteoporoză și fracturi la utilizatoarele lor, pentru noile medicamente aprobate după 1990, există puține studii în acest sens.

Mecanismele prin care aceste medicamente intervin în metabolismul osos sunt incomplet cunoscute: reducerea nivelului metaboliților vitaminei D, reducerea absorbției de Ca, alterarea răspunsului la hormonul paratiroidian, hiperparatiroidism, afectarea formării osului, a resorbției, deficitul de calcitonină, vitamina K.

Unele studii privind efectele LTG asupra metabolismului osos relevă faptul că acest medicament nu influențează constante biochimice precum: calciul, fosfații, fosfataza alcalină, markerii activității osteoclaștilor și osteoblaștilor.

Aproximativ 10% din femeile cu epilepsie au o demineralizare prematură, mai ales dacă sunt consumatoare de antiepileptice inductoare enzimatică.

Screeningul cu DXA (dual-energy x-ray absorptiometry scans) la nivelul coloanei sau șoldului este necesar la femeile cu risc și se repetă la fiecare doi ani sau în cazul apariției fracturii.

Factorii de risc pentru osteopenie și osteoporoză sunt: denutriție, lipsa activității fizice, afecțiuni neuromusculare, persoane instituționalizate, tratamentul cu MAE inductoare enzimatică, fumatul, alcoolismul, corticoterapia, menopauza.

Se impune suplimentarea cu Ca și vitamina D. Mamele care alăptează vor lua 1200-1500 mg Ca/zi ca și femeile în premenopauză și cele în menopauză fără terapie de substituție.

10. MENOPAUA

În privința menopauzei, pacienta trebuie informată despre necesitatea obținerii unui control optim al

crizelor, despre riscul osteoporozei și consumul de MAE, despre terapia hormonală de substituție (HRT).

HRT la femeile în menopauză este controversată din mai multe motive. Avantajele sunt reprezentate de ameliorarea imediată a simptomatologiei instalate odată cu menopauza: bufeuri, insomnie, dispareunie, etc. Dezavantajele sunt mai numeroase, constând în: creșterea riscului de stroke, de cancer de sân și uterin. La femeile cu epilepsie sunt dovezi că HRT ar accentua frecvența crizelor; totuși preparatele care conțin pe lângă estrogen și progestin, ar fi mai sigure în această privință. Riscul de osteoporoză care este și mai mare la femeile cu epilepsie în postmenopauză, este redus prin HRT. Crizele pot fi influențate de menopauză. Această observație a fost făcută pentru prima dată în 1978 (16). La menopauză cam 1/3 din femei au o creștere a crizelor, 1/3 o scădere a lor și la 1/3 rămân neschimbate. Cele din a doua categorie sunt mai ales femei cu istoric de epilepsie catamenială.

Dacă așa cum am văzut, vârsta de apariție a pubertății nu este influențată de epilepsie, în cazul menopauzei lucrurile se schimbă. Astfel, la pacientele cu epilepsie și mai ales la cele cu crize primar generalizate sau epilepsie focală, menopauza se instalează cu 3-4 ani mai devreme. Aceasta se corelează cu frecvența crizelor dar nu și cu numărul medicamentelor, durata terapiei, tipul crizelor (18).

National Institutes of Health recomandă un aport zilnic de cel puțin 1000 mg/zi calciu pentru femeile și bărbații între 25-64 ani. Aceeași recomandare este făcută și pentru femeile cu HRT. Peste 65 ani la femeile care nu iau HRT doza crește la 1500 mg/zi.

Suplimentarea de Ca este cea mai eficientă măsură care asigură un aport optim. Pentru a reduce modificările de absorbție produse de oxalații din anumite alimente, se recomandă calciul citrat 500 mg de 2-3 ori pe zi, între mese. Acesta se va lua cu minim 400 ui vitamina D/zi.

BIBLIOGRAFIE

1. **Morrell M J et al** – Health issues for women with epilepsy: a descriptive survey to assess knowledge and awareness among healthcare providers. *J Womens Health Gen Based Med*, 2000, 9: 959-965.
2. **Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P, Walshaw D, White K et al** – Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *British Medical Journal*, September 16, 2000, 321, 7262.
3. **Wiebe S** – Managing women with epilepsy. *British Medical Journal*, January 1, 2000; 320, 7226.
4. **Morrell MJ** – Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology*, September 1999, 53(1), S42-S48
5. **Foldvary-Schater N, Falcone T** – Catamenial Epilepsy. *Neurology*, 2003, 61, S2-S15.
6. **Morrell M** – Issues For Women With Epilepsy. *Western Journal of Medicine*, aprilie 1998, 168, 4.
7. **Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T** – Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology*, 61(4), 570-571.
8. **Vajda F, Solinas C, Graham J, Hitchcock A, Eadie M** – The case for Lamotrigine monitoring in pregnancy. *Journal of Clinical Neuroscience*, 13(2006), 103-104.
9. Grant AC, OH H – Gabapentin – induced anorgasmia in women. *The American Journal of Psychiatry*, July 2002, 159, 7.
10. **Wallace H, Shorvon S, Tallis R** – Age-specific incidence prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2.052.922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *The Lancet*, 1998, 352, 1970-1973.
11. **Schmitz B, Bergmann L** – The use of lamotrigine in female patients. *Nervenarzt*, 2006 Mar 8, Pubmed.
12. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement), Report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 1998, 51, 944-8.
13. **Tran TA, Leppik IE, Blesi K et al** – Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology*, 2002, 59, 25-251.
14. **Morrow JI, Russell A, et al** – Malformation risks of anti-epileptic drugs in pregnancy: A prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *JNNP*, sept, 2005.
15. **Pennell B** – Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology*, 2003, 61, S35-S42.
16. **Penovich P, Eck K, Economu N** – Recommendations for the care of women with epilepsy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, vol 71, S2 S49-S56.
17. **De Haan GJ, Edelbrock P, Segers J et al** – Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology*, 2004, 63, 571-573.
18. **Harden C, Labar D, Koppel B et al** – Factors influencing the age at menopause in women with epilepsy. *Epilepsia*, 2002, 43 (suppl 7), 231-232.