

KATAMENIJALNA EPILEPSIJA

Stevo Lukić, Boban Biševac, Mirjana Spasić

Klinika za neurologiju, Klinički centra Niš

Termin katamenijalna epilepsija se odnosi na pogoršanje napada tokom različitih faza menstrualnog ciklusa kod žena sa epilepsijom. Katamenijalna epilepsija se javlja kod jedne trećine do jedne polovine žena sa epilepsijom [Foldvary-Schaefer & Falcone, 2003; Morrell, 1999] i opisana je kod skoro jedne trećine žena sa farmakorezistentnim žarišnim napadima [Herzog, 2006]. Bazični principi su opisani u prethodnim publikacijama Saveza Liga za borbu protiv epilepsije [Spasić & Lukić 2001; 2009], a cilj ovog rada je da napravi kratki pregled najnovijih dostignuća u ovoj oblasti.

ENDOGENI HORMONI I KATAMENIJALNA EPILEPSIJA

Odavno je poznato da estradiol ima prokonvulzivno dejstvo, što žene čini podložnijim za pojavu napada, dok progesteron i neki njegovi metaboliti smanjuju učestalost napada kod žena, što je povezano sa njegovim antikonvulzivnim efektima. Stoga, katamenijalna epilepsija može biti posledica smanjenja nivoa progesterona i/ili relativnog povećanja odnosa estradiol/ progesteron u serumu [Najafi et al. 2013].

Kod žena sa normalnim ciklusom, najznačajnije hormonske varijacije za katamenijalno pogoršanje napada su početak brzog talasa estrogena 13. dana (koji inicira ovulaciju) i brzi pad progesterona i estrogena od 26. do 28. dana, neposredno pre početka menstrualnog krvarenja.

Najčešći obrasci katamenijalne epilepsije su:

- 1) **Perimenstrualni obrazac (C1)** koji se definiše kao pojava maksimalne učestalosti napada tokom menstrualne faze (od 25. dana ciklusa do 3. dana sledećeg ciklusa), što korelira sa padom nivoa progesterona i predstavlja najčešće opservirani obrazac napada
- 2) **Periovulatorni obrazac (C2)** je drugi po učestalosti opservirani obrazac i karakteriše se maksimalnom učestalošću napada tokom ovulacije (10.- 15. dana), što korelira sa brzim porastom nivoa estrogena
- 3) **Lutealni obrazac (C3)** se karakteriše maksimumom učestalosti napada tokom ovulatorne, srednje lutealne i menstrualne faze (10. dan do 3. dana narednog ciklusa), u poređenju sa učestalošću napada u srednjoj folikularnoj fazi (3.-10 dan) kod žena sa neadekvatnom lutealnom fazom ciklusa; ovo je treći po učestalosti opservirani obrazac i korelira sa niskim nivom progesterona koji se viđa kod anovulatornih ciklusa

Tri predominantna obrasca katamenijalnih napada- perimenstrualni (C1), periovulatorni (C2) i lutealni (C3)- su potvrđeni u mnogobrojnim studijama. U jednom prikazu slučaja, El-Khayat i sar. (2008) su prikazani primer katamenijalnih napada koji koreliraju sa smanjenjem nivoa progesterona. Suprotno, druga studija je ukazala na varijacije koncentracija estrogena kao indikator katamenijalnih napada, sa malo izmena nivoa progesterona između ispitivanih grupa [Hussain et al. 2006]. Više drugih studija je

ukazalo na doprinos hormona pojavi napada i cikličnog obrasca, uključujući i anovulatorne ciluse kod žena sa epilepsijom [Murialdo et al. 2009; Quigg et al. 2008; Herzog et al. 2011]. Stoga, promene i estrogena i progesterona su uključene u obrasce pojave napada kod katamenijalne epilepsije

U prilog ovome govore i novija klinička istraživanja koja su pokazala da žene sa katamenijalnom epilepsijom imaju bolju kontrolu napada tokom trudnoće, što je verovatno posledica odsustva cikličnih varijacija hormona i povećanja nivoa cirkulišućeg progesterona [Cagnetti et al. 2014].

Razvijeni su i specifični eksperimentalni modeli katamenijalne epilepsije [Reddy, 2016], koji ukazuju na značaj neurosteroida u razumevanju patofizioloških mehanizama.

Efekti neurosteroida koji potenciraju pojavu napada kod katamenijalne epilepsije uključuju:

- premenstrualni pad antikonvulzivnih efekata neurosteroida preko akcije na GABA-A receptore,
- poremećaja GABA-A receptorske subjedinice i posledične promene neuralne inhibicije
- iznenadni pik estrogena u danima pre ovulacije i
- povećanje frekvencije anovulacionih ciklusa zbog disregulacije hipotalamusno-pituitarno- gonadne osovine i posledično lutealne faze sa niskim nivom progesterona.

Na primer, eksperimentalni model katamenijalne epilepsije razvijen metodom hipokamusnog kindlinga kod ženki pacova ukazuje na sledeće mehanizme kao ključ za pojavu katamenijalnih napada: premenstrualno smanjenje progesterona kombinovano sa plastičnošću i izmenom funkcija GABA-A receptora u menstrualnoj fazi (perimenstrualno kod ljudi) dovodi do egzacerbacije napada [Reddy et al. 2012].

TRETMAN

Hormonska terapija

Najveći broj hormonskih tretmana za katamenijalnu epilepsiju se odnosio na dodavanje prirodnog progesterona, sintetskih preparata progesterona ili terapije bazirane na supresiji menstrualnih ciklusa.

Razlaganje **prirodnog progesterona** do alopregnanolona, neuroseroida sa antikonvulzivnim efektima, daje potencijalnu terapijsku opciju za kontrolu napada. Dve male, otvorene studije koje su procenjivale prirodni progesteron kao tretman kompleksnih žarišnih napad [Herzog 1986, 1995], od kojih jedna sa dugotrajnim praćenjem [Herzog 1999] sugerišu da prirodni progesteron primenjen u periodu od ovulacije (dan 14) do početka sledećeg ciklusa, u formi vaginalnih supozitorija ili oralnih pastila, su efikasni za lečenje katamenijalne epilepsije. Randomizovana, duplo- slepa, placebo kontrolisana multicentrična studija ukazuje da je stepen perimenstrualnog pogoršanja napada (C1 obrazac) značajan prediktor odgovora na tretman progesteronom kada je davan u formi 200 mg oralne pastile dva puta dnevno od 14–28. dana ciklusa [Herzog 2012]. Broj pacijenata sa pozitivnim odgovorom se nije razlikovao između progesteronske i placebo grupe kada se analiziraju svi pacijenti, ili kada se porede bolesnice sa ili bez katamenijalne epilepsije. Međutim, sekundarna analiza je ukazala da

perimenstrualni obrazac pogoršanja napada (C1 obrazac) predstavljaju prediktor odgovora na progesteron. Ukoliko žena ima tri ili više puta veći broj napada tokom C1 faze (dani -3 do +3) u poređenju sa drugim danima ciklusa, onda 37.8% imaju pozitivan terapijski odgovor na progesteron (50% ili veća redukcija učestalosti napada) dok je to bio slučaj kod samo 11.1% pacijenata u placebo grupi. Za žene koje tokom C1 faze imaju osam ili više puta veću učestalost napada, skoro 70% njih će imati dobar terapijski odgovor na progesteron. Dokazi koji potkrepljuju efikasnost progesterona kod pacijentkinja sa C1 tipom napada ukazuju da su benefiti povećavaju što je period perimenstrualne pojave napada kraći i bliži perimenstrualnim danima.

Nedostak smanjenja učestalosti napada u studiji Herzog i sar. (2012) osim za grupu sa specifičnim premenstrualnim napadima, ukazuje da dodavanje progesterona sprečava napade koji su posledica smanjenja nivoa progesterona u skladu sa molekularnim i *in vivo* modelima [Reddy 2012, Smith 2007, Gulinello 2001]. Međutim, ova hipoteza ukazuje i da se katamenijalna pogoršanja napada u periodu ovulacije ne mogu efikasno lečiti progesteronom.

Medroksiprogesteron acetat je sintetski progestinski kontraceptivni agens. Mehanizam njegovog dejstva na smanjenje učestalosti napada je nejasan, ali se veruje da je povezan sa prekidom cikličnih varijacija nivoa estrogena i progesterona. Kod pacijenata sa katamenijalnom epilepsijom primena medroksiprogesteron acetata je bila udružena sa smanjenjem učestalosti napada kod 39% nakon godinu dana praćenja [Zimmerman 1973; Mattson 1984]. Medroksiprogesteron acetat se primenjuje u formi intramuskularne injekcije i zaustavlja regularni menstrualni ciklus. Standardna doza je 150mg i.m. na svakih 12 nedelja. Neki kliničari predlažu skraćivanje učestalosti doziranja na svakih 10 nedelja da bi se smanjio rizik efekta induktivnih AEL na smanjivanje nivoa medroksiprogesterona. Međutim, medroksiprogesteron acetat je povezan sa rizikom od osteoporoze, kao i većina AEL [Pitts, 2011] što treba imati na umu. Dodatno, nakon prekida medroksiprogesteron acetata, endogeni hormoni mogu značajno varirati tokom narednih nekoliko meseci, što može dovesti do pogoršanja napada kao i dugog perioda za povratak normalne fertiliteti.

Neki kliničari koriste strategiju inhibicije normalnog cikličnog oslobađanja reproduktivnih hormona putem upotrebe **kontinuiranih oralnih kontraceptivnih pilula**, koje suprimiraju ovulaciju. Do sada nema podataka o efikasnosti ove strategije iz kontrolisanih kliničkih studija.

Nehormonska terapija

Većina lekova su procenjivani kod premenstrualnog C1 tipa pogoršanja napada, najčešćeg katamenijalnog obrasca. Žene sa regularnim menstrualnim ciklusima su dobri kandidati za ove intervencije, jer se lekovi moraju uzimati specifičan broj dana nakon početka menstrualnog krvarenja. Tretman se generalno započinje u nekom trenutku tokom druge faze ciklusa (14.-26. dana), zavisno od individualnog obrasca napada, imajući u vidu da lutealna faza traje 14. dana.

Acetozolamid se koristi za lečenje katamenijalne epilepsije unazad 60 godina [Ansell & Clarke, 1956], iako nikada nije procenjivan u randomizovanim studijama. Opisana je

efikasnost u dozama od 250- 500 mg/d primenjenih 3-7 dana pre početka ciklusa [Poser 1974, Ansell & Clarke, 1956].

Benzodijazepini su korišćeni uglavnom za prekid grupisanih napada ali su primenjivani samo intermitentno zbog rizika za pojavu habituacije i tolerancije tokom hronične upotrebe. *Klobazam* je jedini benzodijazepin koji je formalno procenjivan za lečenje katamenijalne epilepsije. U duplo- slepoj, placebo kontrolisanoj, unakrsnoj studiji, klobazam je bio udružen sa boljom kontrolom napada nego placebo. Kompletna kontrola napada je primećena kod većine pacijenata tokom 10. dnevnog tretmana [Feely i sar. 1982].

Privremeno povećanje doze postojeće AEL terapije u specifično vreme tokom menstrualnog ciklusa je još jedna racionalna opcija, empirijski pristup, iako fenitoin ne bi trebalo povećavati zbog rizika pojave toksičnih efekata udruženih sa njegovom nelinearnom kinetikom.

ZAKLJUČAK

Kao i kod većine terapijskih pristupa za lečenje epilepsije, ne postoji procedure koje su efikasne za sve pacijente. Adekvatna analiza učestalosti i vremena pojave napada predstavlja ključ za razumevanje patofizioloških mehanizama i sprovođenje adekvatne terapije. Kod žena sa jasnim perimenstrualnim obrascem napada, treba razmotriti mogućnost upotrebe prirodnih oblika progesterona, sa inicijacijom tretmana u skladu sa predviđenim periodom pogoršanja napada. Terapijske strategije se moraju doneti u dogovoru sa pacijentom u smislu razmatranja potencijalnih neželjenih efekata povećanja postojeće terapije ili kratkotrajne upotrebe benzodijazepina ili acetazolamida. Žena sa iregularnim ciklusima verovatno nisu dobri kandidati za intermitentne intervencije, zbog čega treba razmotriti mogućnosti terapija zasnovanih na supresiji menstrualnih ciklusa, nakon diskusije o dugoročnim posledicama i neželjenih efektima.

LITERATURA

- Ansell B, Clarke E. Acetazolamide in treatment of epilepsy. *BMJ* 1956; 1: 650-661.
- Cagnetti C, Lattanzi S, Foschi N, Provinciali L, Silvestrini M. *Neurology* 2014;83:339-344.
- El-Khayat HA, Soliman NA, Tomoum HY, Omran MA, El-Wakad AS, Shatla RH. Reproductive hormonal changes and catamenial pattern in adolescent females with epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 1619-1626.
- Feely M, Calvert R, Gibson J. Clobazam in catamenial epilepsy: A model for evaluating anticonvulsants. *Lancet* 1982;2:71-73.
- Foldvary-Schaefer N, Falcone T. Catamenial epilepsy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurology* 2003;61 (Suppl 2):S2-15.
- Gulinello M, Gong QH, Li X, Smith SS. Short-term exposure to a neuroactive steroid increases $\alpha 4$ GABA A receptor subunit levels in association with increased anxiety in the female rat. *Brain Res* 2001;910: 55-66.
- Herzog A. Progesterone therapy in women with epilepsy: a 3-year follow-up. *Neurology* 1999; 52: 1917-1918.

- Herzog AF, Fowler KM, Smithson SD, et al. Progesterone vs placebo therapy for women with epilepsy: a randomized clinical trial. *Neurology* 2012; 78: 19591-966.
- Herzog AG Menstrual disorders in women with epilepsy. *Neurology* 2006;66 (Suppl 3):S23-28.
- Herzog AG. Intermittent progesterone therapy of partial complex seizures in women with menstrual disorders. *Neurology* 1986;36: 1607-1610.
- Herzog AG. Progesterone therapy in women with complex partial and secondary generalized seizures. *Neurology* 1995; 45: 1660-1662.
- Hussain Z, Qureshi MA, Hasan KZ, Aziz H. Influence of steroid hormones in women with mild catamenial epilepsy. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2006; 18: 17-20.
- Mattson RH, Cramer JA, Caldwell BV, Siconolfi BC. Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report. *Neurology* 1984; 34: 1255-1258.
- Morrell MJ Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology* 1999;53(Suppl 1):S42-48.
- Murialdo G, Magri F, Tamagno G, et al. Seizure frequency and sex steroids in women with partial epilepsy on antiepileptic therapy. *Epilepsia* 2009; 50: 1920-1926.
- Najafi M, Sadeghi MM, Mehvari J, et al. Progesterone therapy in women with intractable catamenial epilepsy. *Adv Biomed Res* 2013;2:8.
- Pitts CJ, Kearns AE. Update on medications with adverse skeletal effects. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 338-343.
- Poser CM. Modification of therapy for exacerbation of seizures during menstruation. *J Pediatr* 1974; 84:779-780.
- Quigg M, Fowler KM, Herzog AG, et al. Circalunar and ultralunar periodicities in women with partial seizures. *Epilepsia* 2008;49: 1081-1085.
- Reddy DS, Gould J, Gangisetty O. A mouse kindling model of perimenstrual catamenial epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;341: 784-93.
- Reddy DS. Catamenial epilepsy: discovery of an extrasynaptic molecular mechanism for targeted therapy. *Front. Cell. Neurosci.* 2016;10 (101), 1-15.
- Smith SS, Shen H, Gong QH, Zhou X. Neurosteroid regulation of GABA A receptors: focus on the $\alpha 4$ and δ subunits. *Pharmacol Ther* 2007; 116: 58-76.
- Spasić M, Lukić S. Katamenijalna epilepsija. 3. Kongres epileptologa sa međunarodnim učešćem, Beograd 23.-26.04.2009. Savez liga za borbu protiv epilepsije Jugoslavije, 2009 (Beograd; Grafički dizajn).- elektronski optički disk (CD- ROM) ISBN 978-86-83665-05-1, COBISS.SR- ID 158066700; 152-154.
- Spasic M, Lukic S. Uticaj steroidnih hormona na neuronsku ekcitolnost i epilepsije u žena. U: Jović N. (urednik.) Odabrane teme iz epileptologije 1. XVI Jugoslovenski Simpozijum o epilepsiji sa međunarodnim učešćem. Savez Liga za borbu protiv epilepsije Jugoslavije. Grafomarket, Beograd 2001; 176-189.
- Zimmerman AW, Holden KR, Reiter EO, Dekaban AS. Medroxyprogesterone acetate in the treatment of seizures associated with menstruation. *J Pediatr* 1973; 83: 959-963.