

Eesti ravijuhend „Epilepsia käsitus fertiilses eas naistel ja rasedatel“

Aleksei Rakitin^{1,2}, Ulvi Vaher^{3,4}, Anne Kirss^{5,6}, Marika Saar^{7,8}, Kadi Kallavus⁹

Epilepsia on kesknärvisüsteemi krooniline haigus, mille väljenduseks on korduvad epileptilised hood ja nende hoogudega seotud neurobioloogilised, kognitiivsed, psühholoogilised ja sotsiaalsed tagajärjed (1). Hoogudevahelisel perioodil on inimene üldjuhul täiesti ilma sümptomiteta, oma tavaliste võimete ja vajadustega. Epileptiliste hoogude ärahoidmiseks kasutatakse vastavaid epilepsiaravimeid, mida tuleb võtta pika aja jooksul iga päev.

Aktiivse epilepsia levimus maailmas on 6,38 juhtu 1000 inimese kohta (2), Eestis on see näitaja täiskasvanutel 5,3/1000 (3). Epilepsia haigestumus 15–18aastastel tüdrukutel Eestis on 27,6 juhtu 100 000 inimese kohta (4). Eestis ei ole tehtud epidemioloogilisi uuringuid, mis hindaksid epilepsia levimust noorte naiste seas, kuid hinnanguliselt elab meie riigis 1500–2000 epilepsia diagnoosiga fertiilses eas naist.

Epilepsia diagnoosiga naisel tekib mitmeid küsimusi seoses raseduse, sünnituse ja tulevase lapse tervisega. Kõige suurem mure seisneb epilepsiaravimite potentsiaalses kahjustavas toimes tulevase lapse tervisele. Näiteks on ühe levinuma

epilepsiaravimi valproaadi kasutamist raseduse ajal seostatud tulevase lapse kaasasündinud väärarendite ja kognitiivsete ning käitumishäirete tekke suurenenud riskiga. Samuti on epileptilised hood lootele ohtlikud (5). Seega on epilepsia diagnoosiga naisel oluline teada, kuidas võib raseduse ajal epilepsia kulgeda, kas haiguse ravi vajab raseduse ajal korrigeerimist, milline sünnitusviis on eelistatum, kuidas ja kas last imetada. Ka epilepsia diagnoosiga naised, kes ei planeeri lähiajal raseduda, peavad olema teadlikud kõige efektiivsemast rasestumisvastasest meetodist ning epilepsiaravimite ja rasestumisvastaste hormonaalsete preparaatide koostoimetest. Kirjanduse andmetel ei ole kuni 65%-l epilepsia diagnoosiga naistest rasedus planeeritud (6). Seetõttu on äärmiselt oluline, et naine oleks võimalikult varakult teadlik riskidest, mis võivad kaasneda raseduse ja sünnitusega, et olla paremini valmis nendega toimetulekuks.

Eesti tervishoiuspetsialistide ja epilepsia diagnoosiga naiste teadlikkuse parendamiseks tänapäevasest epilepsia käsitlusest tüdrukutel ja naistel koostatigi Eesti juhend „Epilepsia käsitus fertiilses eas naistel ja rasedatel“. Juhendis on pööratud suurt rõhku tüdrukute ja naiste nõustamisele. Selles on käsitletud teemasid nagu epilepsiaravimid ja ravi raseduse ajal, rasestumisvastased vahendid, raseduse planeerimine ja planeerimata rasedus, epilepsia pärandumine, foolhappe tarvitamine, ravimi kontsentratsiooni määramine raseduse ajal, epilepsia kulg ja tüsistused raseduse ajal ning sünnitus ja imetamine.

Kõik ravijuhendi materjalid, sh patsientide infomaterjal, on leitavad Eesti ravijuhendite veebikeskkonnast <https://www.ravijuhend.ee>. Tasuta trükiseid saab tellida, kirjutades aadressil trykised@haigekassa.ee.

OLULISEMAT PATSIENDI NÕUSTAMISEST

Epilepsia diagnoosiga tüdruku või naise nõustamine rasedusega seotud küsimustes on tervishoiuspetsialisti üks olulisemaid sekkumise võimalusi, mille abil on võimalik vähendada rasedusega seotud riske. Juhendile on lisatud patsiendi käsitluse algoritm, mis on abiks patsiendi õigeaegsel nõustamisel (vt joonis 1).

Epilepsia diagnoosiga naiste käsitluse võtmekontseptsiooniks on raseduse planeerimine. Planeerimata raseduse puhul seisab naine järsku vastamisi paljude küsimustega, millest mõningaid ei ole enam võimalik parimal moel lahendada. Seetõttu peavad tervishoiutöötajad, kellega epilepsia diagnoosiga naine kokku puutub, rõhutama raseduse planeerimise olulisust. See tagab, et vajadusel oleks piisavalt aega leida parim ravim, millega ohud emale ja tulevasele lapsele on kõige väiksemad. Samuti on oluline, et perearstile või -õele, günekoloogile, ämmaemandale või muule tervishoiutöötajale oma rasestumise soovi või rasestumise võimalikkust maininud naine suunataks neuroloogi konsultatsioonile. Neuroloogi ülesanne on vaadata üle rasedust planeeriva naise diagnoos ja ravi ning vajaduse korral muuta ravi.

Raseduse planeerimisel ja raseduse ajal on soovitatav kõigil naistel tarvitada foolhapet loote neuraal-

¹ TÜ Kliinikumi närvikliinik,

² TÜ närvikliinik,

³ TÜ Kliinikumi lastekliinik,

⁴ Eesti Epilepsiaavastane Liiga,

⁵ TÜ Kliinikumi naistekliinik,

⁶ TÜ naistekliinik,

⁷ TÜ Kliinikumi apteek,

⁸ TÜ farmaatsia instituut,

⁹ TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi ravijuhendite püsisekretariaat

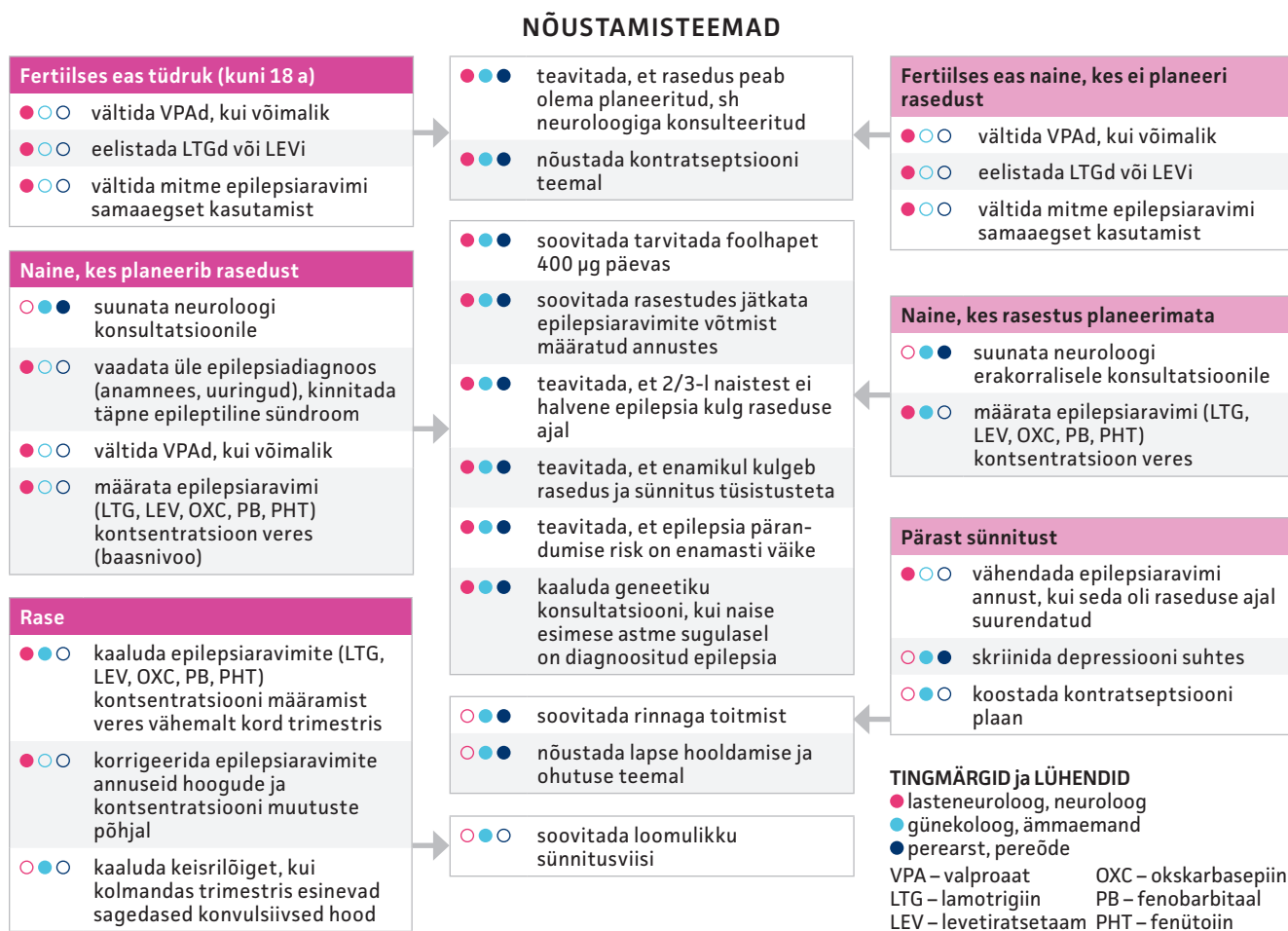
Kirjavahetajaautor:

Aleksei Rakitin

aleksei.rakitin@kliinikum.ee

Võtmesõnad:

epilepsia, rasedus, epilepsiaravimid, valproaat, teratogeensus, nõustamine



Joonis 1. Fertiilses eas tüdruku, naise, raseda ja sünnitanud naise käsitluse algoritm.

toru väärendite vältimiseks. Teaduslikult on tõestatud, et mõned epilepsiaravimid võivad langetada vereseerumis foolhappe taset, mis omakorda võib suurendada tõenäosust kaasasündinud väärendite ja teiste terviserikete tekkeks. Ei ole kindlat tõendust selle kohta, et foolhappel on epilepsia diagnoosiga naistel tulevase lapse kaasasündinud väärendite teket ennetav mõju. Samas on näidatud, et foolhappe tarvitamine raseduse ajal vähendab autistlike joonte esinemise tõenäosust ja kõnearengu mahajäämust epilepsiaravimeid tarvitavate naiste järglastel (5).

Raseduse planeerimise ajal on soovitatav teavitada naist ka sellest, et epilepsia paranemise risk lapsele on enamasti väike. Kromosomaalsed anomaaliad ja üksiku geeni mutatsiooniga seotud epilepsiad esinevad

harva (7). Olukorras, kus epilepsia esineb rohkem kui ühel esimese astme sugulasel, võib epilepsia tekkerisk lapsel siiski suurendada 40%-ni (8). Sellisel juhul on soovitatav suunata naine geneetiku konsultatsioonile enne rasestumist. On oluline rõhutada, et epilepsiaga naisel, kes planeerib rasedust, ei pea lapse saamise otsus olema mõjutatud haiguse paranemise riskist (9).

MILLISEID RASESTUMISVASTASEID VAHENDEID VALIDA?

Epilepsia diagnoosiga fertiilses eas naisi tuleb nõustada sobiva rasestumisvastase meetodi valikul eelistatult juba enne aktiivse seksuaalelu algust. Juhendile on lisatud rasestumisvastaste vahendite valikute joonised.

Teatud epilepsiaravimid vähendavad hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimet, mille tulemuseks võib olla soovimatu rasestumine (10). Selliste ravimite hulka kuuluvad nn maksaensüüme indutseerivad preparaadid nagu **karbamasepiin, okskarbesepiin, fenütoiin, primidoon ja topiramaat annuses ≥ 200 mg/p**. Kõige sobivad rasestumisvastased vahendid nende epilepsiaravimite tarvitamisel on emakasisene vahend (nii vasega kui ka levonorgestreeli sisaldavad) või medroksüprogesteronatsetaadi süstid. Samuti ei ole nendele naistele soovitatav järgmised rasestumisvastased vahendid: kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid, ainult gestageeni sisaldavad suukaudsed rasestumisvastased vahendid, kombineeritud hormonaalsed transdermaalsed

plaastrid, kombineeritud hormonaalsed vaginaalrõngad ja gesta-geene sisaldavad implantaadid. Mõned hormonaalsed rasestumisvastased vahendid võivad mõjutada epilepsiaravimi **lamotrigiini** taset seerumis, mistõttu naistel, kes seda tarvitavad, võib suurene- da epileptiliste hoogude tõenäosus (10). Seega naisel, kes võtab epilepsia raviks lamotrigiini, ei ole soovitatav kasutada kombineeritud hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid. Naistele, kes kasutavad muid ensüüme mitteindutseerivaid epilepsiaravimeid nagu **levetiratsetaam, pregabaliin, valproaat, gabapentiin, topiramaat** annuses < 200 mg/p, võib soovitada kõiki rasestumisvastaseid vahendeid.

Hädaabi rasestumisvastase vahendina võib naisele, kes kasutab ensüüme indutseerivat epilepsiaravimit või on lõpetanud selle kasutamise viimase 28 päeva jooksul, soovitada vasega (mittehormonaalne) emakasisest vahendit kuni 5 päeva jooksul või topeltannuses (3 mg) levonogestreeli sisaldavaid SOS-pille kuni 72 tunni jooksul pärast vahekorda. Sellisel juhul ei ole soovitatav kasutada ulipristaalatsetaati sisaldavaid SOS-pille. Naised, kes tarvitavad ensüüme mitteindutseerivaid epilepsiaravimeid, võivad kasutada samu hädaabi rasestumisvastaseid vahendeid kui epilepsia diagnoosita naised.

EPILEPSIARAVIMID

Epilepsia diagnoosiga fertiilses eas tüdrukule ja naisele soovitatakse määrata väiksema teratogeensus-ega epilepsiaravimeid, eeskätt lamotrigiini või levetiratsetaami. Võimalusel tuleb vältida valproaati, millega kaasneb kõrge risk kaasa- sündinud väärarengute ja lapse kognitiivsete häirete tekkeks (5). Samal ajal tuleb mitme epilepsiaravimi tarvitamist ehk polüteraapiat samuti naise ravis võimaluse korral vältida, kuna ka see põhjustab viljatu- se, kaasasündinud väärarengute ja lapse vaimse alaarengu tekke suuremat riski (11).

EPILEPSIA KÄSITLUS RASEDUSE AJAL

Raseduse ajal muutub naise orga- nismis mitmete epilepsiaravimite, eriti lamotrigiini, levetiratsetaami ja okskarbasepiini verekontsentratsio- on, mille põhjuseks on rasedus- aegsed ainevahetuse muutused (5). Seetõttu on soovitatav määrata nende ravimite kontsentratsiooni veres vähemalt üks kord trimestris. Mõõdetud näitu tuleks võrrelda baasnivooga, mis põhineb enne patsiendi rasestumist vähemalt kahel korral määratud epilepsia- ravimi kontsentratsioonil veres, millega oli tagatud hookontroll. Muutuste hindamisel on oluline lähtuda põhimõttest, et kontsent- ratsiooni vähenemine rohkem kui 35% raseduseelsest optimaalsest tasemest on seotud suurenenud riskiga, et epileptiliste hoogude kontroll halveneb (12). Täiendavalt mõjutavad hookontrolli peale ravimi annuse ka mitmed muud tegurid: vähene ja katkendlik uni, oksenda- mine, stress. Kuigi võimalike tüsis- tuste (preeklampsia, rasedusaegne infektsioon, platsenta irdumine, keisrilõige jms) risk raseduse ajal on suurem võrreldes epilepsia diag- noosita naistega, kulgeb rasedus enamasti siiski tüsistusteta (13).

PLANEERIMATA RASEDUS

Nõustamine ning neuroloogi konsultatsioon ravi korrigeerimi- seks enne rasedust peaksid olema osa epilepsia diagnoosiga naise raseduse planeerimisest. Juhul, kui naine siiski rasestus, ilma et tema ravi oleks üle vaadatud, on oluline suunata ta kohe neuroloogi konsultatsioonile. Eriti tähtis on see olukorras, kus naine tarvitab suure teratogeensus-ega ravimit (nt valproaat). Naisel peab olema võimalus erakorraliseks neuroloogi konsultatsiooniks või e-konsultat- siooniks. Kindlasti ei ole soovita- tav ilma eelnevalt neuroloogiga konsulteerimata järsult lõpetada või muuta epilepsiaravimite tarvi- tamist, sest sellega võib kaasneda epilepsiahoogude sagenemine.

SÜNNITUS JA SÜNNITUSJÄRGNE PERIOOD

Sünnitus kulgeb epilepsia diag- noosiga naisel enamasti sarnaselt epilepsiaata naistega (14). Naisele võib soovitada loomulikku sünnitusviisi. Emapoolne epilepsia diagnoos on harva näidustus keisrilõikeks. Plaa- nilist keisrilõiget tuleb kaaluda neil epilepsia diagnoosiga rasedatel, kelle epileptilised hood ei ole kolmandal trimestril kontrolli all, kellel on korduvad või pikaajalised epilepti- lised hood ning kellel on suur risk epileptilise staatuse tekkimiseks. Sellistel näidustustel keisrilõike tegemisega saab ära hoida võima- likke hoogudega seotud tüsistusi (15). Sünnituse induktsiooni tuleb rakendada, lähtudes sünnitusabi näidustustest. Sünnituse ajal tuleb jätkata epilepsiaravimite tarvi- tamist senise raviskeemi järgi. Kui suukaudne ravimite võtmine pole võimalik, tuleb kasutada veenisisest manustamisviisi, et vältida epilep- tilise hoo teket.

Oluline on soovitada epilepsia- ravimeid tarvitavale naisele rinnaga toitmist. Rinnapiimal on erine- vaid lapse ja ema tervist toetavaid omadusi. Ennekõike on tuvastatud rinnapiima hea toime infektsioo- nide, allergiliste haiguste, imikuea äkksurmade ja lapsea ülekaalu ärahoidmisele (16). Rinnapiima imenduvad epilepsiaravimid põhjus- tavad vastsündinutel ja imikutel kõrvaltoimeid harva. Uuringutes on leitud, et imetamise ajal epilep- siaravimeid lamotrigiini või levetir- atsetaami tarvitanud emade laste IQ-tase on võrreldav lastega, keda ei imetatud (17). Siiski tuleb teada, et epilepsiaravimid erituvad väikeses koguses rinnapiima. Epilepsiaravimi toksilise mõju kahtluse korral tuleb võimalusel määrata lapse verest ravimi kontsentratsioon.

Sünnitusjärgsel perioodil on oluline, et ema saaks piisavalt magada. Öised unekatkestused ja magamatus võivad suurendada epileptiliste hoogude esinemise riski. Seetõttu on soovitatav, et ema ei vannitaks last üksinda ega

magaks lapsega ühes voodis. Ema koormuse vähendamiseks on vajalik tugivõrgustik, kes saaks anda emale lisa-aega puhkuseks ja oleks kõrval, kui ema lapsega tegutseb.

KIRJANDUS

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475–82.
2. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017;88:296–303.
3. Oun A, Haldre S, Magi M. Prevalence of adult epilepsy in Estonia. *Epilepsy Res* 2003;52:233–42.
4. Veri K, Talvik I, Vaher U, et al. Incidence of Childhood epilepsy in Estonia. *J Child Neurol* 2018;33:587–92.
5. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*. 2019, DOI: 10.1111/epi.16395.
6. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology* 2017;88:728–33.
7. Winawer MR, Shinnar S. Genetic epidemiology of epilepsy or what do we tell families? *Epilepsia* 2005;46 Suppl 10:24–30.
8. Dooze H, Neubauer BA. Preponderance of female sex in the transmission of seizure liability in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res* 2001;43:103–14.
9. Helbig KL, Bernhardt BA, Conway LJ, Valverde KD, Helbig I, Sperling MR. Genetic risk perception and reproductive decision making among people with epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:1874–7.
10. Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception* 2011;83:16–29.
11. Kluger BM, Meador KJ. Teratogenicity of antiepileptic medications. *Semin Neurol* 2008;28:328–35.
12. Thangaratnam S, Marlin N, Newton S, et al. Anti-Epileptic drug Monitoring in PREGnancy (EMPIRE): a double-blind randomised trial on effectiveness and acceptability of monitoring strategies. *Health Technol Assess* 2018;22:1–152.
13. Razaz N, Tomson T, Wikström AK, Cnattingius S. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. *JAMA Neurol* 2017;74:983–91.
14. Mawer G, Briggs M, Baker GA, et al. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure* 2010;19:112–9.
15. Swiet MD. *Medical disorders in obstetric practice*. 4th ed. Wiley; 2008.
16. Eidelman AI. Breastfeeding and the use of human milk: an analysis of the American Academy of Pediatrics 2012 Breastfeeding Policy Statement. *Breastfeed Med* 2012;7:323–4.
17. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA pediatrics* 2014;168:729–36.

Kehamassiindeks ja vere glükohemoglobiini sisaldus on pankreasevähi metaboolsed markerid

Pankreasevähk on esinemisageduselt kümnes pahaloomuline kasvaja. Hinnanguliselt diagnoositakse maailmas igal aastal pool miljonit uut pankreasevähi juhtu. Haigus kulgeb aeglaselt, väheste sümptomitega, mistõttu 80% juhtudest diagnoositakse hilinemisega, vähi metataseerumise staadiumis. Selles haiguse faasis on elulemus 90%-l juhtudest 9 kuud või vähem. Varajasem diagnoosimine võimaldaks ravitulemusi oluliselt parandada.

Ühendkuningriigi Surrey ja Oxfordi ülikooli teadlased jälgisid pankreasevähi iseloomulike sümptomite – kahakaalu languse ja vere suhkrusisalduse tõusu – ilmnemist seoses haiguse kuluga ajaks.

Inglismaa 590 esmatasandi arstipraksise andmete põhjal aastatest 2007–2020 korraldati juhupõhine uuring, milles võrreldi 8777 pankreasevähi diagnoosiga patsiendi kehamassiindeksi (KMI) ja vere glükohemoglobiini (HbA1c) sisalduse dünaamikat ajas neile vanuse, soo ja diabeedi poolest vastava 34 979 kontrollgrupi isiku vastavate näitajatega.

Analüüsil selgus, et pankreasevähi haigestunutel esines oluline KMI langus juba 2 aasta jooksul enne vähi diagnoosi kinnitamist ning glükeeritud hemoglobiini HbA1c sisalduse suurenemine veres juba 3 aasta vältel enne vähi diagnoosimist. Pankreasevähi haigestumise šansisuhe (OR) KMI languse 1 kg/m² kohta aastas oli 1,05 ning HbA1c näitaja suurenemise 1 mmol/mol kohta aastas 1,06. Vähi diagnoosimise ajaks oli

patsientide KMI vähenenud aasta jooksul keskmiselt 3 ühiku võrra. KMI vähenemine diabeedihaiel viitas pankreasevähi suurenenum riskile võrreldes diabeeti mittepõdevate inimestega (OR 1,08) ning HbA1c sisalduse suurenemine on diabeeti mittepõdeval inimesel seotud diabeedihaietega võrreldes pankreasevähi suurema riskiga (OR vastavalt 1,11 vs. 1,04).

Autorite hinnangul on vaja regulaarselt hinnata KMI-d ja HbA1c sisaldust, et selgitada välja kõhunäärmevähi riskiga patsiendid, sest see võimaldaks haigust varem diagnoosida ja edukamalt ravida.

REFEREERITUD

Lemanska A, Price CA, Jeffreys N, et al. BMI and HbA1c are metabolic markers for pancreatic cancer: Matched case-control study using a UK primary care database. *Plos One* 2022;17:e0275369.