

- effect of valproate coadministration and hypoalbuminemia on the serum-free phenytoin concentration in patients with severe motor and intellectual disabilities. Clin. Neuropharmacol, 2002; 25:230-233.
26. Mantegazza, M., Curia, G., Biagini, G., et al. Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders. Lancet Neurol, 2010; 9:413-424.
 27. Mattson, R.H., Cramer, J.A. The choice of antiepileptic drugs in focal epilepsy. In: Wyllie E, editor. The treatment of epilepsy. Principles and practice. 1st ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993; 817-23.
 28. Messenheimer, J., Mullens, E., Giorgi, L., Young, F. Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. Drug Safety, 1998; 18:281-296.
 29. Patsalos, P.N., Froscher, W., Pisani, F., Van Rijn, C.M. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. Epilepsia, 2002; 43:365-385.
 30. Perucca, E. Pharmacokinetics. In: Engel Jr J, Pedley T, editors. Epilepsy – a comprehensive text. Potschka, H. Pharmacological treatment strategies: Mechanisms of antiepileptic drugs. Epileptology, 2013; 1(1): 31-37.
 31. Potschka, H. Pharmacological treatment strategies: Mechanisms of antiepileptic drugs. Epileptology, 2013; 1(1): 31-37.
 32. Poza, J.J. Management of epilepsy in the elderly. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2007; 3:723.
 33. Rowan, A.J., Ramsay, R.E., Collins, J.F., Pryor, F., Boardman, K.D., Uthman, B.M., et al. VA Cooperative Study 428 Group. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. Neurology. 2005; 64(11):1868-1873.
 34. Schmidt, D. Efficacy of New Antiepileptic Drugs. Epilepsy Curr., 2011; 11(1):9-11.
 35. Smith, N., Tiwar, D. Epilepsy in older people. Rev Clin Gerontol, 2015; 25:53-59. Spina, E., Perucca, E., Levy, R.H. Predictability of metabolic antiepileptic drug interactions, in Antiepileptic Drugs: Combination Therapy and Interactions, 1st edn (eds. J.Majkowski, B. Bourgeois, P.N. Patsalos, Mattson, R.H. Cambridge University Press, New York, NY, 2005; 57-92.
 36. Tanaka, A., Akamatsu, N., Shouzuki, T., Toyota, T., Yamano, M., Nakagawa, M., Tsuji, S. Clinical characteristics and treatment responses in new-onset epilepsy in the elderly. November 2013; 22(9):772-775.
 37. Theodor, W. M. Assessment of adverse effects of antiepileptic drugs: The patient's view. Epileptology, 2013; 1(1):46-54.
 38. Verellen, R.M., Cavazos, J.E. Pathophysiological Considerations of Seizures, Epilepsy, and Status Epilepticus in the Elderly. Aging Dis., 2011; 2(4):278-285.
 39. Witt, J.A., Helmstaedter, C. Monitoring the cognitive effects on antiepileptic pharmacotherapy. Epilepsy and Behavior, 2013; 26, 450-456.
 40. Zaccara, G., Balestrieri, F., Ragazzoni, A. Management of side-effects of antiepileptic drugs. In: Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr, eds. The treatment of epilepsy, 3rd edn. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009; 289-300.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Д. Бецинска
МБАЛНП „Св. Наум“
Ул. „Любен Русев“ 1, София 1113,
Тел.: +359 2/9702 232
e-mail: diiva@abv.bg

Address for correspondence:

D. Betsinska
MHATNP „St. Naum“,
Louben Rusev str., 1, Sofia, 1113
tel: +359 2/9702 232
e-mail: diiva@abv.bg

КАТАМЕНИАЛНА ЕПИЛЕПСИЯ – ВЪЗМОЖНА ПРИЧИНА ЗА ТЕРАПЕВТИЧНО РЕЗИСТЕНТНИ ПРИСТЪПИ И ПРЕГЛЕД НА ТЕРАПЕВТИЧНИТЕ СТРАТЕГИИ

Н. Семерджиева^{1,2}, Ф. Алексиев³

¹ Клиника по интензивно лечение на нервните болести, МБАЛНП „Св. Наум“, София

² Медицински Университет - София

³ Център по Епилепсия и Сън, Клиника по неврология, Университетска болница Инзелшпитал, Берн

CATAMENIAL EPILEPSY AS A POSSIBLE REASON FOR THERAPEUTIC RESISTANCE AND A REVIEW OF THE THERAPEUTIC STRATEGIES

N. Semerdjieva^{1,2}, F. Alexiev³

¹ Department of Intensive Treatment of Nervous System Disorders,
UMHATNP „St. Naum“, Sofia

² Medical University - Sofia

³ Sleep-Wake-Epilepsy-Center, Department of Neurology,
University Hospital Inselspital, Bern

ABSTRACT

Catamenial epilepsy is a relatively common condition, characterized either with de novo appearance or exacerbation of epileptic seizures in relation to the menstrual cycle phases. Pathogenesis is related to the cyclic changes in the ovarian hormones estrogen and progesterone, and to the active progesterone metabolite, allopregnanolone, withdraw. Catamenial epilepsy should be considered in fertile patients with refractory epileptic seizures. A seizure diary is imperative in the management of epilepsy, as well as in choosing a therapeutic strategy. In patients with catamenial exacerbation of seizures, both hormonal and non-hormonal treatment in different dose regimes were applied

in addition to regular anti-seizure drugs with varying results. Future expectations are related to further studies to provide more information and guidance to achieve optimal therapeutic outcomes.

KEY WORDS: catamenial seizures, hormonal treatment, non-hormonal treatment

РЕЗЮМЕ

Катамениалната епилепсия е сравнително често срещано състояние, което се характеризира или с нова поява, или с екзацербация на епилептични пристъпи в зависимост от фазата на менструалния цикъл. В патогенезата на състоянието основна роля се отдава на цикличните промени на яйчниковите хормони естроген и прогестерон и се отчита нарастващата роля в спада на концентрацията на прогестероновите активни метаболити, в частност *allopregnanolone*. Катамениалната епилепсия трябва да се има предвид при пациентки във фертилна възраст с рефрактерни на лечение епилептични пристъпи. Структурното водене на пациентски дневник е решаващо, както за поставянето на диагнозата, така и за избор на терапевтична стратегия. За повлияване честотата на пристъпите могат да бъдат прилагани хормонални и нехормонални медикаменти в различни дозови режими като допълнение към стандартната антиепилептична терапия. Бъдещите очаквания са свързани с допълнителни проучвания, които да дадат повече информация и насоки за постигане на оптимален терапевтичен резултат.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: катамениални пристъпи, хормонално лечение, нехормонална терапия

Катамениалната епилепсия е полово-специфично състояние, характеризиращо се с поява или екзацербации на епилептични припадъци, дължащи се на циклични промени, свързани с отделните фази на менструалния цикъл (27). За катамениална епилепсия се смята поне двойно увеличаване честотата на пристъпите, свързани с определена фаза на менструалния цикъл (24). Съобщаваната в литературата честота варира значително, между 10% и 70% от епилепсиите при жени във фертилна възраст, като данните се различават поради различните критерии, използвани за оценка, предимно на базата на анамнестични данни и пациентски дневници (24, 30). Според Herzog и съавт. катамениалната епилепсия обхваща 1/3 от случаите на епилепсии във фертилна възраст (11), но изявата на пристъпи само и единствено, свързани с менструалните фази са сравнително рядка проява. Въпреки, че катамениалните пристъпи са по-чести при пациентки с фокални епилепсии, и особено темпорални, в сравнение с генерализираните, е доказано че катамениални припадъци могат да възникнат при всеки вид епилепсия – идиопатична, криптогенна или симптоматична (23, 24).

Концепция за катамениална епилепсия

Съществуват известни противоречия по отношение на това дали катамениалните припадъци действително отразяват епилептогенен процес или представляват само екзацербации на вече съществуваща епилепсия. Предполага се, че заради повтарящите се тригери, свър-

зани с процесите на хормонално отнемане, при някои жени може да се развие епилептогенност, докато катамениалните екзацербации по-скоро се дължат на цикличните спадове на невростероиди на фона на подлежащо епилептично състояние. Все още няма сигурни доказателства за генезата на състоянието (22).

Ролята на репродуктивните стероиди

Различни механизми стоят в основата на патогенезата – физиологичните вариации в секрецията на яйчниковите полови хормони, флукутации във водно-електролитния баланс и циклични промени в нивата на АЕМ (3, 27).

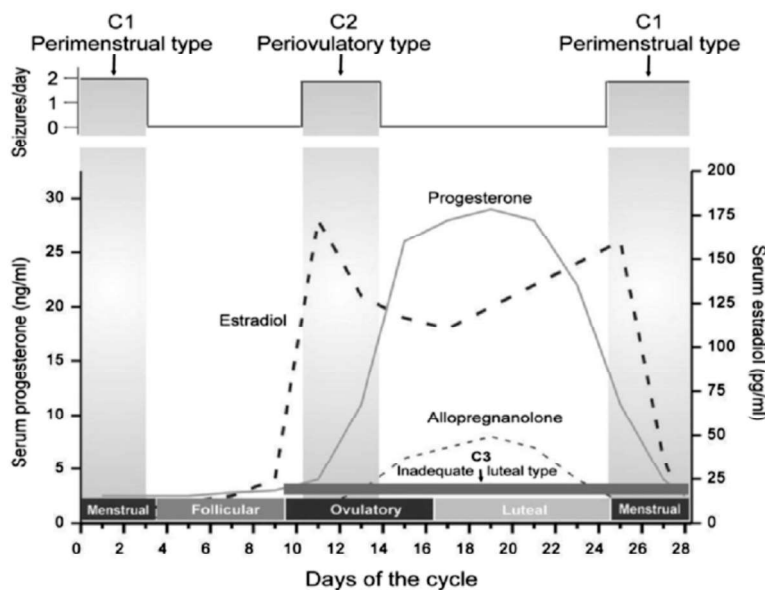
Редица проучвания доказват, че репродуктивните стероиди притежават невроактивни свойства, като оказват своя ефект чрез директна мембранно-медирана (краткосрочна) и рецепторно-медирана (дългосрочна) активност (12).

Повечето проучвания доказват, че естрогените притежават проконвулсивен ефект, въпреки че според някои проучвания, свързани със системно приложение на естрогени, те не оказват влияние върху епилептичните пристъпи, а според други – естрогени, особено прилагани в ниски дози, може да окажат невропротективен ефект (26). Естрадиолът упражнява директен ексайтаторен ефект върху мозъчните мембрани като активира NMDA-медираната глутаматна рецепторна активност и увеличава възбудимостта на хипокампа на СА1 пирамидни неврони (22, 27). Друг възможен механизъм, проучен в животински модели, е повлияването (намаляването) от естрадиол на ензима гама-аминомаслена декарбоксилаза, който медира превръщането на глутамат до гама-аминомаслена киселина (GABA). По този начин експозицията на естрадиол вероятно улеснява ексайтаторната невротрансмисия в епилептогенни структури (30).

Прогестеронът, и в частност някои от неговите невроактивни метаболити, особено *allopregnanolone*, упражняват директни мембранно-медиран инхибиторни ефекти като потенцират GABA_A-медираният транспорт, увеличават активността на ендогенната инхибиторна субстанция аденозин и намаляват никотин-рецепторната ацетил-холинова трансмисия (27). Прогестероновите ефекти са свързани с намаляване броя на хипокампа на СА1 гендритни разклонения и ексайтаторни синапси и намаляване броя на естрогеновите рецептори, като по този начин оказват антагонистичен на естрадиола и антиконвулсивен ефект (12).

Счита се, че генезата на катамениалната епилепсия е свързана с намаленото ниво невростероиди, водещо до повишена експресия на GABA_A-рецепторната $\alpha 4$ -субединица в хипокампа с последващо намаляване на GABA-зависимата трансмисия, повишена епилептогенна чувствителност и промени в посока резистентност към някои класове АЕМ (26, 27). Тъй като *allopregnanolone* оказва влияние именно върху GABA_A-рецепторните субединици, се предполага, че той е ключовият ендогенен невростероид с мощен антиконвулсивен ефект (22).

Намалените нива на прогестерон и повишеното съотношение естроген/прогестерон по време на перименструалния период (наблюдавано при жени с катамениална



Фиг. 1. Видове патерни на катамениална епилепсия (Reddy et al, 2014)

епилепсия) може да бъде причина за развитието на перименструална екзацербация на епилептичните пристъпи (12, 30).

Патерни на протичане катамениална епилепсия

Herzog и съавт. (12) развиват концепцията за катамениалната епилепсия като статистически доказват три патерна на екзацербации на епилептичните пристъпи в зависимост от фазата на менструалния цикъл:

C1 патерн – перименструална фаза – от ден -3 до ден 3 (намалени нива прогестерон);

C2 патерн – преовулаторна фаза – от ден 10 до ден 13 (повишени нива естроген) при нормален овулаторен цикъл;

и неадекватна лутеалната фаза – C3 патерн – от ден 10 до ден 3, като ден 1 е първият ден от менструалното кървене, а овулацията се очаква да настъпи 14 дни преди началото на следващия мензис (4, 12) - (фиг. 1.).

Воденето на стриктен дневник от пациентки във фертилна възраст за разпределението и честотата на пристъпите в зависимост от месечния им цикъл е от решаващо значение както за определяне на диагнозата, така и по отношение избора на терапия и очакваните резултати (14).

Лечение

До момента няма специфично лечение за катамениалната епилепсия, а стандартната антиепилептична терапия се оказва недостатъчно ефективна (24). Връзката между епилептичните пристъпи и цикличните хормонални промени, както и ниската ефективност на стандартната антиепилептична терапия са в основата на различни терапевтични проучвания на хормонално лечение при този вид епилепсия (4).

Хормонално лечение

Две клинични проучвания - върху 8 и 25 пациентки с комплексни парциални пристъпи с катамениални екзацербации

показват значително намаляване на честотата на пристъпите при цикличното приложение на прогестерон (под формата на свещички, респективно таблетки) – с 68% при болни с комплексни парциални пристъпи (9) и с 54% за комплексни парциални и 58% за генерализирани тонично-клонични пристъпи (10). Двойно-сляпо рандомизирано контролирано клинично проучване върху 38 пациентки с рефрактерна катамениална епилепсия показват много добро повлияване на честотата на пристъпите от 80 mg прогестерон, разделен на два приема между 15-25 ден от месечния цикъл (19).

Едно от най-мощните до момента проучвания е The NIH Progesterone Trial Treatment – рандомизирано плацебо-контролирано двойно-сляпо клинично изпитване за лечение с прогестерон на рефрактерни епилепсии при жени с и без катамениална епилепсия (8). Лечението се състои от оптимална стандартна антиепилептична терапия с добавена таблетна форма прогестерон или плацебо. Резултатите не показват статистическо значимо повлияване на пристъпите при фокални епилепсии от допълнителното циклично приложение на прогестерон в сравнение с плацебо групата, с изключение на случаите на перименструална (C1 патерн) екзацербация на пристъпите, при които има трикратно повишаване на честотата на пристъпите. Само при тези условия е отчетена статистически значима разлика в терапевтичния отговор към допълнителното циклично приложение на прогестерон спрямо плацебо-групата, за разлика от C2, C3 и участниците без катамениални екзацербации. Потенциалните странични ефекти при това лечение включват сегащия, депресия, астения, покачване на телото, запек, извънменструално вагинално кървене, аменорея (8, 13).

Синтетичните форми на прогестерон също може да окажат ефект върху честотата на катамениалните пристъпи. Medroxyprogesterone acetate (MPA) е прогестин-съдържащ контрацептив, прилаган като интрамускулна инжекция всеки 3 месеца (Depo-Provera) за потискане ову-

лацията. В проучване с 19 пациентки МРА е добавен като допълнително лечение към основната АЕМ. Отчетен е месечен спад на честотата на пристъпите с 39% при 7 от 11 от пациентките, които също така развили аменорея (18). МРА не е инхибиторен невростероид и редукцията в честотата на пристъпите се дължи по-скоро на настъпващата аменорея (20).

Допълнителното приложение на орални контрацептиви към стандартната антиепилептична терапия може да бъде полезно при овладяване на катамениалните екзацербации, като комбинирани медикаменти, съдържащи естроген и прогестини могат да подсилят стабилно съотношение естроген/прогестерон и по този начин да бъдат избегнати рязкото покачване на естрогенната концентрация и прогестероновия спад (13, 20).

В проучване с 10 пациентки към стандартната АЕМ е добавен синтетичен аналог на гонадотропин-освобождаващия хормон, като при 3 от болните пристъпите изчезнали, при 4 пациентки пристъпите намалели и при 1 пациентка пристъпите станали с по-кратка продължителност. Осем от изследваните пациенти получили странични явления – горещи вълни, повишаване на телото, главоболие, намалена костна плътност (1). Синтетичните аналози на гонадотропин-освобождаващия хормон (Triptorelin, Goserelin) потискат менструацията и хормоналните флукуации, като по този начин повлияват катамениалните екзацербации, но данните за безопасност и ефикасност следва да се потвърдят от по-обширни изследвания в тази област (2, 20).

Предполага се, че цикличното приложение не само на хормони, но и на невростероиди би било успешен терапевтичен модел при жени с редовен цикъл (13, 27). Предвид известния антиконвулсивен ефект на прогестероновия активен метаболит allopregnanolone посредством модулация на GABA-а рецепторната активност, се очаква цикличното му приложение да доведе до изразени терапевтични резултати при пациенти с перименструална екзацербация на пристъпите, като такъв вид лечение е с неясен ефект при пациенти с овулаторна или лутеална епилептична екзацербация. Естествените невростероиди се оказват неефективна терапия поради много късия си полуживот и потенциалните странични хормонални ефекти (22, 27). Клинични изпитвания съобщават обнадяващи резултати при цикличното приложение на синтетичния аналог на allopregnanolone – ganaxolone, който показва както широкоспектърен антиепилептичен ефект, така и добър профил на безопасност с основен старичен ефект – дозозависима седация (22). Медикаментът е прилаган в дози от 300 mg дневно, разпределени в два приема, в периода от 21 ден на менструалния цикъл до 3 ден на менструалното кървене. Заради модулирането от ganaxolone GABA-а чрез рецепторни субединици, той може да се окаже ефективен там, където останалите GABA-а рецепторни модулатори изчерпват действието си (18). В скорошно клинично проучване фаза 2 ganaxolone не показва, обаче, особена статистическа разлика в ефекта спрямо плацебо, въпреки че средната седмична честота на пристъпите намалява в групата, на лечение с ganaxolone (28). За доказване на ефективността на медикамента, разбира се, е необходимо провеждането на допълнителни проспективни проучвания (18).

Лечение със стандартни противоепилептични медикаменти

Катамениалните екзацербации, в случаите на лечение със стандартна антиепилептична терапия, могат да бъдат причина за терапевтично-резистентна епилепсия (27). Около 1/3 от жените се лекуват с повече от един АЕМ, като терапията се назначава емпирично, без доказана ефективност от клинични проучвания. При лечението на катамениалната епилепсия със стандартните АЕМ следва да се имат предвид фармакокинетиката, медикаментозните взаимодействия и връзката с употребата на контрацептиви, тъй като оралните контрацептиви могат да намалят серумната концентрация на някои АЕМ например lamotrigine и да доведат до повишен риск за възникването на нови пристъпи (24, 29). От друга страна, посредством ензимна индукция чрез CYP3A4, някои АЕМ – phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, felbamate, topiramate, oxcarbazepine, primidone водят до повишен метаболизъм на естроген и/или прогестерон и по този начин повлияват баланса и съотношението на яйчниковите хормони по време на менструалния цикъл. За разлика от тях други АЕМ – gabapentin, levetiracetam, tiagabine, zonisamide и pregabalin не повлияват фармакокинетиката на стероидните хормони (24, 25; 29). Чернодробната ензимна инхибиторна активност на valproate може да увеличи нивата на стероидните хормони. Въпреки това все още няма сигурни клинични данни за връзката на катамениалните припадъци и тези АЕМ, които са ензимни индуктори (25). Полезен терапевтичен подход може да бъде оптимизирането на стандартната терапия, в случаите на прецизно воден пациентски дневник на честотата на пристъпите спрямо менструалния календар и увеличаване с 25% до 50% дозата на прилаганите АЕМ в дните около очакваните катамениални кластери. Такъв подход не може да бъде прилаган при медикаменти с нелинейно покачване на плазмената концентрация като phenytoin (20).

Ramaratham и съвм. съобщават за добро терапевтично повлияване на пациентки с катамениална епилепсия от lamotrigine (21). По-късно проспективно проучване потвърждава ефекта на lamotrigine в дози до 100 mg дневно, разпределени в два приема, при лечението 18 пациентки, с повлияване честотата на пристъпите в 66% (7). Lui и съвм. съобщават положително повлияване на 5 пациентки от интермитентното приложение на levetiracetam в дневни дози от 2 по 500 до 2 по 750 mg (16).

В клиничната практика отдавна се използва карбоанхидразия инхибитор acetazolamide за повлияване на катамениалната епилепсия, въпреки, че към момента все още липсват големи рандомизирани проучвания, изследващи ефикасността на медикамента. Според данни от проведено ретроспективно проучване за периода 1990-1999 г. на 20 жени с катамениална епилепсия, приемащи acetazolamide за лечение както на фокални, така и на генерализирани епилепсии, в ежедневни дозови режими и интермитентно, перименструално, е отчетена редукция на честотата на пристъпите с над 50% при 40% от пациентките, като не се регистрира сигнификантна разлика в терапевтичния ефект между двата режима на приложение. При 15% от болните е съобщено изчерпване на ефекта (развитие на толеранс) след период от 6 до 24

месеца (15).

Бензодиазепините clonazepam и clobazam са мощни модулатори GABA-а рецепторите и притежават широкоспектърен ентиепилептичен ефект. Развитието на толеранс в дългосрочен план, обаче, ограничава клиничната им употреба.

Единственият бензодиазепин, чиято ефективност е изследвана в двойно-сляпо клинично изпитване е clobazam в дневна доза от 20 mg и от 30 mg спрямо плацебо като при 8 от общо 18 пациента се регистрира над 50% редукция в честотата на епилептичните пристъпи (5). За разлика от ежедневната му употреба, при която в дългосрочен план се развива толеранс и пристъпите рецидивират, при дозов режим от 10 дни месечно периментуално не е наблюдавано развитие на толеранс. Страничните ефекти са свързани основно със седация (6). Към момента се приема, че цикличното приложение на бензодиазепини може да бъде ефикасен терапевтичен подход в лечението на катамениалната епилепсия, като основния недостатък е свързан с развитието на толеранс и изчерпване на терапевтичната ефективност.

Заключение: От проведената преглед на наличната литература и описаното в настоящия обзор може да се обобщят следните заключения:

1. Катамениалната епилепсия е сравнително честа при жени във фертилна възраст и може да се окаже причина за наличието на рефрактерни пристъпи.

2. Воденето на стриктен дневник на пристъпите може да бъде от решаващо значение за изясняване на диагнозата и план на лечение.

3. Въпреки ограниченията в наличните клинични проучвания, свързани предимно с малкия брой изследвани, както и с различните методи на изследване, затрудняващи сравняването на резултатите, получените данни недвусмислено сочат, че комбинираното или поотделно прилагане на хормонална и стандартна протеиноепилептична терапия води до установяване на относително добър контрол върху пристъпите.

4. Предвид инфрадианния ритъм на катамениалните екзацербации, е аргументирано цикличното повишаване дозите на стандартната антиепилептична терапия.

5. Необходими са допълнителни проучвания, които да докажат мястото на хормоналното лечение и синтетичните невростероиди в овладяването на катамениалните екзацербации.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Bauer, J., Wildt, L., Flugel, D., Stefan, H. The effect of a synthetic GnRH analogue on catamenial epilepsy: a study in ten patients. *J Neurol*, 1992, 239, 284-6.
2. Chalissery, A.J., Murphy, E., Mullins, G., Widdess-Walsh, P., Kilbride, R., Delanty, N. Recurrent catamenial status epilepticus: Is it rare or an under recognized phenomenon in women with epilepsy?; A Treatment Approach to Catamenial Epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2018, 9, 19-21.
3. D'Amour, J., Magagna-Poveda, A., Moretto, J., Friedman, D., LaFrancois, J.J., Pearce, P., Fenton, A.A., MacLusky, N.J., Scharfman, H.E. Interictal spike frequency varies with ovarian cycle stage in a rat model of epilepsy. *Exp Neurol*, 2015, Jul, 269, 102-19.
4. El-Khayat, H.A., Soliman, N.A., Tomoum, H.Y. et al. Reproductive hor-

- monal changes and catamenial pattern in adolescent females with epilepsy. *Epilepsia*, 2008, 49, 1619-26.
5. Feely, M., Calvert, R., Gibson, J. Clobazam in catamenial epilepsy. A model for evaluating anticonvulsants. *Lancet*, 1982, Jul, 10, 2, 8289, 71-3.
6. Feely, M., Gibson, J. Intermittent clobazam for catamenial epilepsy: tolerance avoided. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1984, Dec, 47, 12, 1279-1282.
7. Gilad, R., Sadeh, M., Rapoport, A., Dabby, R., Lampl, Y. Lamotrigine and catamenial epilepsy. *Seizure*, 2008, 17, 531-534.
8. Herzog, A.G., Fowler, K.M., Smithson, S.D., Kalayjian, L.A., Heck, C.N., Sperling, M.R., Liporace, J.D., Harden, C.L., Dworetzky, B.A., Pennell, P.B., Massaro, J.M. Progesterone Trial Study Group. Progesterone vs placebo therapy for women with epilepsy: A randomized clinical trial. *Neurology*, 2012, Jun, 12, 78, 24, 1959-66.
9. Herzog, A. Intermittent progesterone therapy and frequency of complex partial seizures in women with menstrual disorders. *Neurology*, 1986, 36, 1607-10.
10. Herzog, A.G. Progesterone therapy in complex partial seizures and secondary generalized seizures. *Neurology*, 1995, 45, 1660-2.
11. Herzog, A.G., Harden, C.L., Liporace, J., Pennell, P., Schomer, D.L., Sperling, M., Fowler, K., Nikolov, B., Shuman, S., Newman, M. Frequency of catamenial seizure exacerbation in women with localization-related epilepsy. *Ann Neurol*, 2004, 56, 431-434.
12. Herzog, A.G. Catamenial epilepsy: Definition, prevalence pathophysiology and treatment. *Seizure*, 2008, Mar, 17, 2, 151-9.
13. Herzog, A.G. Catamenial epilepsy: Update on prevalence, pathophysiology and treatment from the findings of the NIH Progesterone Treatment Trial. *Seizure*, 2015, May, 28, 18-25.
14. Kandeepan, J. Shaaban, J. Catamenial epilepsy: A missed cause of refractory seizure in young women. *Malays Fam Physician*, 2016, 11, 2-3, 24-26.
15. Lim, L.L., Foldvary, N., Mascha, E., Lee, J. Acetazolamide in women with catamenial epilepsy. *Epilepsia*, 2001, Jun, 42, 6, 746-9.
16. Liu, J., Yu, N., Sun, H., Liang, Y., Xie, Y., Chen, K. Intermittent levetiracetam treatment in five patients with catamenial epilepsy. *J Pak Med Assoc*, 2015, Jul, 65, 7, 793-5.
17. Mattson, R., Cramer, J., Caldwell, B., Siconolfi, B. Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report. *Neurology*, 1984, 34, 1255-8.
18. McAuley, J.W., Moore, J.L., Reeves, A.L., Flyak, J., Monaghan, E.P., Data, J. A pilot study of the neurosteroid ganaxolone in catamenial epilepsy: clinical experience in two patients. *Epilepsia*, 2001, 42, 85-85.
19. Najafi, M., Sadeghi, M.M., Mehvari, J., Zare, M., Akbari, M. Progesterone therapy in women with intractable catamenial epilepsy. *Adv Biomed Res*, 2013, 2-8.
20. Navis, A., Harden, C. A Treatment Approach to Catamenial Epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 2016, Jul, 18, 7, 30.
21. Ramaratham, S. Successful treatment of a patient with refractory catamenial epilepsy with lamotrigine. *SYCP Epilepsy*, 2003, 10, 18-20.
22. Reddy DS. Pharmacology of catamenial epilepsy. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2004 Sep;26(7):547-61.
23. Reddy, D.S., Castenada, D.A., O'Malley, B.W., Rogawski, M.A. Anti-seizure activity of progesterone and neurosteroids in progesterone receptor knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 310, 230-239.
24. Reddy, D.S. The Role of Neurosteroids in the Pathophysiology and Treatment of Catamenial Epilepsy. *Epilepsy Res*, 2009, Jul, 85, 1, 1-30.
25. Reddy, D.S. Neuroendocrine aspects of catamenial epilepsy. *Horm Behav*, 2013, Feb, 63, 2, 254-66.
26. Reddy, D.S. Neurosteroids and Their Role in Sex-Specific Epilepsies: Diagnosis and management of catamenial seizures: a review. *Neurobiol Dis*, 2014, Dec, 72PB, 198-209.
27. Reddy, D.S. Catamenial Epilepsy: Discovery of an Extrasynaptic Molecular Mechanism for Targeted Therapy. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10, 101.
28. Sperling, M.R., Klein, P., Tsai, J. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of ganaxolone as add-on therapy in adults with

- uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2017, 58, 558–564.
29. Vélez-Ruiz, N.J., Pennell, P.B. Issues for Women with Epilepsy. *Neurol Clin*, 2016, May, 34, 2, 411–25.
30. Verrotti, A., D'Egidio, C., Agostinelli S., Verrotti, C. Pavone P. Diagnosis and management of catamenial seizures: a review. *Int J Womens Health*. 2012; 4: 535–541.

Адрес за кореспонденция:

Николина Семежджиева, д.м.

ул. „Любен Русев“ 1 – Клиника за интензивно лечение на нервните болести на МБАЛНП „Св. Наум“;
e-mail: nikolina.semerdjieva@mail.com

Nikolina Semerdjieva

1 Luben Susev St – Department of Intensive Treatment of Nervous System Disorders, UMHATNP „St. Naum“, Sofia
e-mail: nikolina.semerdjieva@mail.com

КЛИНИЧНА И ГЕНЕТИЧНА ВАРИАБИЛНОСТ ПРИ АТАКСИЯ-ТЕЛЕАНГИЕКТАЗИЯ (СИНДРОМ НА LOUIS BAR)

Т. Чамова¹, И. Търнев^{1,2}

¹ Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, МУ- София

² Департамент по когнитивна наука и психология, НБУ, София

CLINICAL AND GENETIC VARIABILITY OF ATAXIA-TELEANGIECTASIA (LOUIS-BAR SYNDROME)

T. Chamova¹, I. Tournev^{1,2}

¹ Sofia Medical University, Department of Neurology, University Hospital Alexandrovska, Sofia

² Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University, Sofia

ABSTRACT

Ataxia telangiectasia (A-T) or Louis-Bar Syndrome) is an autosomal recessive disorder, due to mutations in the *ATM* gene, which encodes a protein of the same name. The primary role of the ATM protein is coordination of cellular signaling pathways in response to DNA double strand breaks, oxidative stress and other genotoxic stress. Different forms or presentations of A-T have been described in the literature, with those more severe variably categorized as “classic”, while milder forms have been referred to as “variant”. The classic phenotype is characterized by cerebellar degeneration, extrapyramidal hyperkinesia, telangiectasia, immunodeficiency, cancer susceptibility and radiation sensitivity. The extrapyramidal hyperkinesia are the predominant symptoms in the variant form, where ataxia and telangiectasia can be absent. In both forms there is a higher risk for tumors, as well as elevated alpha-fetoprotein in serum.

KEY WORDS: ataxia-telangiectasia, variability, tremor, dystonia

РЕЗЮМЕ

Атаксия телангиектазия (А-Т) или болестта на Louis Bar е заболяване с АР тип на унаследяване, обусловено от мутации в *ATM* гена, който кодира ATM протеина, участващ в регулацията на клетъчния цикъл, апоптозата

и ДНК репарацията. На базата на различните по ефект мутации и клиничния фенотип се различават две основни форми на заболяването. Класическият вариант на А-Т се характеризира с церебеларна атаксия с ранно начало, хореоатетозни хиперкинези, окуломоторна апраксия, окулокутанни телангиектазии, имунен дефицит, радиосензитивност и повишен риск от неоплазми. При т.нар. вариант на А-Т водещи са екстрапирамидните хиперкинези- дистония, хореоатетоза, миоколонии и тремор при липса за изявена атаксия и телангиектазии. И при двете форми е налице повишен риск от неоплазми и повишение на серумния алфа-фетопроутеин.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: атаксия-телангиектазия, вариационност, тремор, дистония

Атаксия-телангиектазия (А-Т) или синдромът на Louis Bar е мултисистемно невродегенеративно заболяване, което съчетава атаксия, окулокутанни телангиектазии, имунен дефицит с честти инфекции на горните дихателни пътища и белия дроб, радиочувствителност, преждевременно стареене и повишен риск от развитие на злокачествени новообразувания (17).

Заболяването е обусловено от мутации в *ATM* гена върху 11q22.3 (MIM 208900), кодиращ серин-треонин киназа с основна роля в процесите на ДНК репарация (14). В клетъчни култури от пациенти с А-Т се установява чувствителност към йонизираща радиация, хромозомна нестабилност, скъсени теломери и дефектна ДНК репарация (5; 23; 24).

Болестността за А-Т се оценява на 1–9/ 100,000, като заболяемостта варира между 1/300,000 и 1/40,000 (26).

На базата на клиничното протичане А-Т се класифицира в две основни форми- класическа и вариант.

Класическият фенотип е следствие от безсмислени мутации в *ATM*-гена, при които напълно липсва функционален протеин (25; 30). Той се характеризира със ста-