

Т.А. Литовченко, д.м.н., профессор, завідувача кафедри неврології
Харьковської медичної академії післядипломного образования

Эпилепсия и беременность: современные аспекты лечения

Лечение эпилепсии у женщин детородного возраста представляет собой серьезную медико-социальную проблему, которой в последние годы уделяется все большее внимание. Эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, распространенность которого, по различным данным, составляет 0,5-1,1% в популяции. Эпилептические припадки (непровоцированные и спровоцированные) наблюдаются у взрослых – 1-2% в популяции, у 6-7% детей – в развитых и у 7-14% – в экономически неразвитых странах. Эпилепсия до сих пор приводит к значительному повышению инвалидности и высокому риску смертности. От 25 до 40% всех больных эпилепсией составляют женщины детородного возраста. Так, по данным AAN (2007), около 500 тыс. женщин детородного возраста больны эпилепсией.

Не вызывает сомнений влияние эпилепсии на гормональный статус, процессы полового созревания, показатели фертильности, психическое состояние женщины. Женщины с эпилепсией имеют более низкие коэффициенты рождаемости, частые ановуляторные менструальные циклы. Менструальные нарушения (аменорея, менометроррагия, олигоменорея) наблюдаются у 1/3 женщин с эпилепсией по сравнению с 12-14% случаев в популяции; ановуляторный цикл – у 1/3 по сравнению с 8-10%; синдром поликистозных яичников (овуляторная дисфункция, гиперандрогенизм, гиперандрогенемия, поликистоз яичников) – у 10-20% женщин с эпилепсией при 4-10% – в популяции.

Снижение фертильности у женщин, страдающих эпилепсией, объясняется несколькими причинами. В первую очередь, это структурно-функциональные особенности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и взаимосвязь с лимбической системой. Персистирование эпилептической активности приводит к дисфункции этих структур и изменению гормонального статуса, а также снижению уровня эстрогенов. Эпилептические припадки вызывают повышение уровня пролактина, который подавляет овуляцию, влияя на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Прием многих базисных противоэпилептических препаратов – ПЭП (фенитоина, карбамазепина, фенбарбитала, примидона, тиагабина) усиливает синтез гормонсвязывающих белков и индуцирует повышение активности печеночных ферментов. Это способствует снижению концентрации эндогенных свободных половых гормонов в плазме крови.

Отдельную проблему представляет собой беременность и деторождение у женщин, больных эпилепсией. До 1% беременных страдают эпилепсией, у 13% из них манифестация заболевания приходится на период беременности, у 14% развивается гестационная эпилепсия. Тяжелое осложнение течения эпилепсии – эпилептический статус – развивается в 1-3% во время беременности и нередко обуславливает гибель матери и ребенка. Также особую угрозу представляют припадки, развивающиеся во время родов и в течение ближайших 24 ч. До 5% рожениц с эпилепсией переносят припадок во время родов и в ближайшие сутки. Эпилептический статус развивается не более чем у 1% беременных, что не превышает общих данных у больных эпилепсией.

Достаточно противоречивы сведения о влиянии беременности и родов на течение эпилепсии. Так, изменение частоты припадков по различным данным регистрируется в 20-55% случаев и составляет:

- 3-24% уменьшение частоты припадков;
- 14-32% учащение припадков;
- 54-80% без существенной динамики.

Однако большинство авторов единодушны в мнении, что успешное лечение эпилепсии до беременности и планирование деторождения увеличивают вероятность отсутствия припадков во время гестации и родов. Так, достижение медикаментозной ремиссии за 9-12 мес до беременности – предиктор отсутствия припадков во время беременности (84-92%) (уровень доказательств В).

При планировании беременности у женщин с эпилепсией значимой проблемой является контрацепция. Известно, что ряд ПЭП влияет на метаболизм оральных контрацептивов, снижая их эффективность, кроме того, оральные контрацептивы оказывают влияние на некоторые ПЭП (табл. 1).

Женщины, принимающие ПЭП, должны быть своевременно информированы о возможных проблемах с контрацепцией. Как альтернативу оральным стероидным контрацептивам необходимо рекомендовать другие методы предохранения от беременности или контрацептивы, содержащие не менее 50 мг эстрогена. При подборе ПЭП-терапии необходимо учитывать, что эстрадиол-содержащие контрацептивы могут снижать концентрацию ламотриджина до 50%, что обусловит неэффективность лечения и учащение припадков, в то же время отмена ранее применяемых контрацептивов может вызвать быстрое увеличение концентрации ламотриджина и токсический эффект. Подобные взаимодействия были описаны и для вальпроатов.

Лечение эпилепсии во время беременности ассоциируется с повышением риска неконтролируемых припадков, влиянием припадков на плод и материнский организм, а также с достаточно значимым влиянием ПЭП на плод.

В большинстве развитых стран и в Украине нет четких показаний и противопоказаний к беременности у женщин, больных эпилепсией и принимающих ПЭП.

В стандартах Великобритании и Американской академии неврологии (AAN) не указаны противопоказания к беременности и рождению детей.

В российских изданиях противопоказаниями к беременности служат развитие частых генерализованных судорожных припадков, трудноурабельная эпилепсия с частыми генерализованными припадками, статусное и серийное течение, выраженные изменения личности.

По мнению большинства эпилептологов, беременность возможна в случаях стойкой медикаментозной ремиссии, при субкомпенсации с редкими припадками.

Без сомнения, эпилептические припадки оказывают неблагоприятное действие на плод и сочетаются с дополнительным риском для матери. Особенно это справедливо для генерализованных тонико-клонических судорог. Тонико-клонические припадки вызывают лактоацидоз и изменение артериального давления у матери, длительное уменьшение частоты сердечных сокращений и ацидоз у плода, возможные травмы матери и плода, отслойку плаценты и даже гибель плода. Развитие эпилептического статуса может обусловить смерть матери (до 30%) и плода (по некоторым данным до 50%).

К сожалению недостаточно доказательных данных об осложнениях беременности у женщин с эпилепсией. На сегодняшний день можно считать установленными следующие осложнения беременности (повышение риска):

- преэклампсия (уровень доказательств U);
- кесарево сечение – учащение в 1,5 раза (C);
- гипертензия (U);
- преждевременные роды – нет значимого повышения риска, однако у курящих женщин достоверно повышается риск преждевременных родов (C);
- кровотечения – учащение в 1,5 раза (B);
- спонтанный аборт (U);
- эпилептический статус (U).

Таким образом, ряд осложнений беременности, которые было принято считать характерными для женщин, больных эпилепсией, не имеют статистического подтверждения и основываются на отдельных сообщениях и публикациях (U).

По нашему мнению, в большинстве случаев при компенсированной эпилепсии и нормальном течении беременности нет необходимости в оперативном родоразрешении (при отсутствии акушерских показаний). Однако плохой контроль и учащение припадков во время беременности, особенно генерализованных тонико-клонических, серийное течение или эпилептический статус (даже в анамнезе) являются прямыми показаниями к кесареву сечению.

Таблица 1. Фармакокинетическое взаимодействие между стероидными оральными контрацептивами и ПЭП

Повышают клиренс оральных контрацептивов	Не влияют на клиренс оральных контрацептивов	ПЭП, клиренс которых индуцируется эстрадиолсодержащими контрацептивами
Карбамазепин Фелбамат Ламотриджин* Окскарбазепин Фенбарбитал Фенитоин Топирамат (в дозе >200 мг/сут)	Бензодиазепины Габапентин Леветирацетам Прегабалин Тиагабин Вальпроаты Вигабатрин Зонисамид	Ламотриджин Вальпроаты
* Ламотриджин не влияет на концентрацию эстрадиола, но на 18% снижает уровень в плазме других компонентов комбинационных оральных контрацептивов.		



Т.А. Литовченко

Первые описания токсического влияния ПЭП на плод были опубликованы в 60-х гг. XX века. С тех пор установлено, что практически все ПЭП, даже новой генерации, в той или иной степени оказывают влияние на формирование плода, нередко вызывая развитие более или менее значимых пороков развития. У детей, рожденных от женщин, больных эпилепсией, частота пороков развития превышает популяционные данные в 1,2-2 раза. Врожденная патология плода может быть разделена на две следующие группы.

• Мальформации – стойкие морфологические изменения органа, системы или организма, выходящие за пределы их строения, в результате нарушения развития зародыша.

• Малые аномалии – незначительно варьирующие структурные отклонения от нормы, не требующие коррекции.

В последние годы установлено, что независимо от приема ПЭП припадки любого типа в первом триместре беременности увеличивают риск развития мальформаций у детей до 10-12,3% по сравнению с 4% у детей матерей, больных эпилепсией, но без приступов во время беременности.

Наиболее часто мальформации развиваются при приеме матерями ПЭП «старой» генерации. Выделен ряд специфических синдромов вследствие приема антиконвульсантов, так называемые «фетальные антиконвульсантные синдромы»:

- Fetal Hydantoin Syndrome (FHS) – при приеме дифенина;
- Primidone Embryopathy;
- Fetal Trimethadione Syndrome;
- Fetal Phenobarbital Syndrome;
- Fetal Valproic Acid Syndrome;
- Fetal Carbamazepine Syndrome.

По данным различных регистров, частота таких синдромов колеблется в зависимости от применяемого ПЭП (табл. 2) и достаточно значимо зависит от выборки обследованных. К сожалению, количество женщин, принимавших ПЭП «новой» генерации, невелико, что затрудняет анализ данных. Доказано, что большинство ПЭП проникают через фетоплацентарный барьер – фенбарбитал, примидон, фенитоин, карбамазепин, леветирацетам, вальпроат, габапентин, ламотриджин, окскарбазепин, топирамат (B, C).

При прогнозировании рисков развития мальформаций необходимо учитывать также дозировку ПЭП. Так, известно, что дозировки вальпроатов, превышающие 800-1000 мг/сут, и ламотриджина свыше 200 мг/сут сопровождаются достоверно значимым повышением риска развития мальформаций у плода.

Применение политерапии у женщин, планирующих деторождение, по мнению большинства исследователей, сопровождается более высоким риском тератогенности, чем монотерапия теми же препаратами.

Для ряда «старых» ПЭП выделены наиболее характерные мальформации. Так, прием матерью фенитоина или барбитуратов наиболее часто вызывает орофациальные расщелины у плода, пороки сердца и дефекты пальцев. Вальпроаты приводят к дефектам развития невральнй трубки в 1-2% и патологии скелета. Риск дефектов невральнй трубки также повышается при приеме матерями карбамазепина и составляет 0,5-1%. При приеме карбамазепина учащается развитие пороков сердца, а прием ламотриджина может сочетаться с риском развития орофациальных расщелин. Установлены сроки беременности, наиболее «опасные» в плане развития определенных мальформаций. В большинстве случаев это первый триместр беременности (табл. 3), именно поэтому изменение ПЭП-терапии в плане профилактики тератогенного действия препаратов во время беременности без четких медицинских показаний можно считать нецелесообразным. Коррекция терапии у женщин с эпилепсией должна быть проведена на этапе планирования и подготовки беременности.

Таблиця 2. Мальформации у детей, матери которых принимали АЭП во время беременности (монотерапия), по данным регистров беременности

Исследование	Карбамазепин		Ламотриджин		Фенобарбитал		Фенитоин		Вальпроаты	
	Пациенты, n	Мальформации, %	Пациенты, n	Мальформации, %	Пациенты, n	Мальформации, %	Пациенты, n	Мальформации, %	Пациенты, n	Мальформации, %
Swedish Medical Birth Registry (2004)	703	4,0	90	4,4			103	6,8	268	9,7
Finnish Drug Prescription Registry (2005)	805	2,7					38	2,6	263	10,6
UK Epilepsy and Pregnancy Register (2006)	927	2,2	684	3,1			85	3,5	762	5,8
GSK International Lamotrigine Registry (2007)			802	2,7						
Australian Epilepsy and Pregnancy Register (2008)	234	3,0	146	1,4			17	5,9	166	13,3
North American Epilepsy and Pregnancy Registry (2004-2007)	873	2,6	564	2,7	77	6,5			149	10,7

Малые аномалии, не имеющие выраженного медицинского или косметического значения и не требующие коррекции, также наблюдаются достоверно чаще, чем в популяции у детей, матери которых принимали ПЭП. Такие аномалии обычно объединяют термином «дисморфический синдром», однако их истинная частота и специфичность для определенных препаратов требуют дальнейшего исследования.

Таблиця 3. Периоды гестации, чувствительные к развитию определенных мальформаций

Мальформации	Недели гестации
Дефекты нервной трубки	3-4
Пороки сердца	4-8
Орофациальные расщелины	6-10

Таким образом, не вызывает сомнения достаточно высокая тератогенность большинства ПЭП.

Однако в ряде исследований показано, что на развитие аномалий влияют не только ПЭП, но и ряд других объективных факторов: семейные случаи аномалий, наследственная отягощенность по эпилепсии, тяжелое течение эпилепсии, недостаточный прием фолиевой кислоты.

Применение ПЭП в некоторых случаях может способствовать задержке физического развития плода. Известно, что терапия фенобарбиталом, примидоном, реже — карбамазепином служит причиной рождения детей с меньшей окружностью головы и низким весом. Существуют данные о снижении когнитивного развития у детей, испытывавших внутриутробное воздействие антиконвульсантов, особенно рожденных от матерей с низким IQ, однако малое количество обследованных не позволяет сделать аргументированные выводы.

Дополнительная профилактическая терапия, препятствующая тератогенному влиянию ПЭП, рекомендована рядом авторов, хотя очень мало убедительных данных о ее эффективности. Наиболее часто рекомендован прием фолиевой кислоты с целью профилактики развития дефектов нервной трубки. Дефицит фолиевой кислоты у беременных в популяционных исследованиях достоверно приводит к развитию мальформаций у плода, а прием фолатов в дозе 4,0 мг/сут, по данным британских специалистов, снижает риск развития дефектов нервной трубки на 72%. Однако нет рандомизированных исследований по эффективности приема фолиевой кислоты у женщин с эпилепсией. Можно рекомендовать курсовой прием 0,4 мг/сут фолиевой кислоты всем женщинам с эпилепсией детородного возраста. Более высокие дозы — до 4-5 мг/сут — могут быть рекомендованы для вторичной профилактики женщинам, имеющим в анамнезе рождение детей с дефектами нервной трубки, а по данным некоторых руководств — всем женщинам, принимающим ПЭП, что, вероятно, снижает риск больших мальформаций (С).

Дефицит витамина К вызывает частые геморрагические осложнения у новорожденных. Прием матерью энзиминдуцирующих ПЭП (карбамазепин, фенитоин, примидон, фенобарбитал) значительно повышает риск геморрагий у ребенка. Можно рекомендовать пероральный прием витамина К в дозе 10 мг/сут в течение последнего месяца беременности или витамин К 1 раз в день начиная с 36-й недели гестации до родов и/или парентеральное введение новорожденному 1 мг/кг сразу после рождения (в течение 1-2 ч) при приеме матерью энзиминдуцирующих ПЭП (U).

Также рекомендован прием витаминов группы В — во время беременности в составе общего комплекса.

Исходя из вышеизложенных данных многочисленных зарубежных и отечественных исследований, можно сформулировать следующие принципы лечения эпилепсии у женщин фертильного возраста и беременных.

Принципы лечения эпилепсии у беременных и женщин детородного возраста:

- Необходимо планирование беременности у женщин с эпилепсией.
- Возможность отмены ПЭП рассматривается в отдельных случаях.
- Желательно перейти на монотерапию наименее тератогенными ПЭП до наступления беременности.

- Наиболее безопасным препаратом является тот, который контролирует припадки.

- Не показано изменение лечения в раннем периоде беременности, особенно эффективного.

- Лучше применять препараты пролонгированного действия, учитывая значительные колебания массы тела, обменных процессов и гормонального фона.

- Во время беременности по возможности необходимо назначать наиболее низкую дозу ПЭП, которая эффективно контролирует припадки.

Не вызывает сомнения, что женщины, планирующие беременность, и беременные с эпилепсией нуждаются в постоянном комплексном наблюдении акушером-гинекологом, эпилептологом и семейным врачом с обеспечением возможности стационарного наблюдения и лечения.

Схема наблюдения за беременными с эпилепсией:

- При компенсированном состоянии с ремиссией припадков регулярность наблюдения неврологом 1 раз в 2 мес, акушером-гинекологом — по нормативам.

- При парциальных припадках регулярность наблюдения неврологом — 1 раз в 1 мес; акушером-гинекологом — 1 раз в 2 нед.

- Больные должны знать о необходимости обращения к неврологу при учащении припадков.

- При учащении припадков необходимо увеличить дозу ПЭП или добавить новый препарат.

- ЭЭГ-исследование — при компенсированном течении 1 раз в 2 мес, при персистенции припадков — при каждом обращении к неврологу.

- Определение концентрации ПЭП желателно провести до начала беременности, а затем в начале каждого триместра и в последние 4 нед до родов.

- Концентрации гормонов фетоплацентарного комплекса (плацентарный лактоген, прогестерон, эстриол, кортизол) и альфа-фетопротейн исследуются начиная с конца I триместра и далее не реже 1 раза в месяц.

- Динамическое УЗИ плода — при постановке на учет, на 19-21-й неделе и в дальнейшем 1 раз в 4 нед.

- Начиная с 20-й недели, учитывая высокий риск развития фетоплацентарной недостаточности при УЗИ оправдано проводить доплерометрическое исследование кровотока в артерии пуповины, аорте и средней мозговой артерии плода.

- При проведении УЗ-фетометрии необходимо учитывать возможное влияние ПЭП.

- С учетом риска развития врожденной патологии (все ПЭП потенциально тератогенны) — обязательна консультация генетика до 17-й недели беременности, по показаниям — биопсия хориона, амниоцентез с определением концентрации альфа-фетопротейна в амниотической жидкости и с цитогенетическим исследованием

- Диагностика и лечение фетоплацентарной недостаточности проводится по стандартным схемам.

- Показаниями для досрочного родоразрешения являются: склонность к серийному течению, эпилептический статус, значительное учащение припадков.

Следующий сложный вопрос — возможность грудного вскармливания ребенка, если мать принимает ПЭП. Несколько десятилетий назад было популярным мнение о нежелательности грудного вскармливания, так как большинство ПЭП проникают в грудное молоко. Однако с развитием возможностей фармакотерапии эпилепсии, появлением современных препаратов, а также с учетом данных научных исследований в большинстве случаев отказ от грудного вскармливания является неоправданным. В большинстве случаев концентрация ПЭП в грудном молоке, а затем при вскармливании в крови ребенка гораздо меньше того количества, которое проникает через плаценту в течение беременности (табл. 4). Из клинически значимых побочных действий у грудных детей нужно отметить явления седации при приеме матерью фенобарбитала, примидона (фенобарбитал — метаболит примидона), бензодиазепинов (бензонал, диазепам, клоназепам, клобазам), которые могут накапливаться в организме ребенка.

По данным доказательной медицины вальпроат, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин в большей мере проникают в грудное молоко, чем примидон, левитирацетам, габапентин, ламотриджин, топирамат (В и С).

Как видно из представленных данных, большинство ПЭП проникают в грудное молоко в незначительных количествах, поэтому отказ от грудного вскармливания

Таблиця 4. Содержание ПЭП в грудном молоке и в плазме крови у детей, находящихся на грудном вскармливании

ПЭП	Молоко/плазма крови матери (соотношение)	Плазма крови ребенка/матери, %
Карбамазепин	0,1-0,3	10-20
Клобазам	0,1-0,4	-
Этосуксимид	0,8-1,0	40-60
Габапентин	0,7-1,3	4-12
Ламотриджин	0,4-0,8	25-50
Левитирацетам	0,8-1,3	<20
Окскарбазепин	0,5-0,8	7-12
Фенобарбитал	0,3-0,5	50-100
Фенитоин	0,1-0,6	<10
Топирамат	0,7-1,1	9-17
Вальпровая кислота	0,01-0,1	<5
Зонисамид	0,9	-

необоснован. ААН и ААР настойчиво рекомендуют кормление материнским молоком. Только в ряде случаев (прием высоких доз ПЭП, политерапия, прием препаратов, в значимых количествах проникающих в молоко) можно рекомендовать кормление материнским молоком в уменьшенных количествах (2-3 кормления) в сочетании с искусственным вскармливанием. Кормление грудью необходимо исключать только при появлении у ребенка признаков интоксикации: сонливость, вялость, кожные высыпания, глазодвигательные нарушения и др.

Не только течение эпилепсии и прием ПЭП влияют на гормональный фон, беременность, роды, но и физиологические изменения во время беременности приводят к изменению течения эпилепсии, изменению концентрации ПЭП, что вызывает необходимость коррекции терапии. Снижение концентрации ПЭП может способствовать учащению припадков, развитию эпилептического статуса и крайне негативным последствиям со стороны матери и плода. В настоящее время получены данные об изменении уровня ряда ПЭП, что ассоциируется с возобновлением или учащением припадков и вызывает необходимость мониторинга их плазмоконтентации во время беременности:

- карбамазепин — незначительное снижение концентрации (на 9% — во 2-м триместре и на 12% — в 3-м триместре);

- ламотриджин — снижение уровня на всех сроках нередко сочетается с учащением припадков;

- фенитоин — значимое снижение на 25-61% во всех трех триместрах;

- левитирацетам — снижение на 40-60% в 3-м триместре. Быстрое восстановление уровня в течение 2 нед после родов;

- фенобарбитал, вальпроат, примидон, этосуксимид — снижение концентрации (недостаточные данные).

Таким образом, лечение эпилепсии у женщин детородного возраста предполагает в первую очередь учет влияния ПЭП на течение беременности и состояние плода. В настоящее время препаратами выбора у данной категории пациенток могут быть карбамазепин, ламотриджин (в дозировках менее 200 мг/сут) и левитирацетам. Проведен ряд экспериментальных исследований по влиянию левитирацетама на фертильность и репродуктивную функцию, и в настоящее время установлена практически максимальная безопасность препарата (Kerppa Summary of Product Characteristics. Last accessed 20 August 2012):

- не отмечены нарушения фертильности и репродуктивной функции у экспериментальных животных при дозировках 1800 мг/кг/сут (6-кратное превышение максимальной дозы для человека);

- не обнаружено токсическое влияние препарата на организм матери и плода;

- не выявлено тератогенное воздействие даже при дозировках, в несколько раз превышающих максимальные терапевтические;

- при дозировках 3600 мг/кг/сут отмечены случаи снижения массы плода, минимальные кардиоваскулярные аномалии и минимальные аномалии скелета.