

ТЕРАПИЯ ЭПИЛЕПСИИ ПРИ ПОДГОТОВКЕ К БЕРЕМЕННОСТИ И ЕЕ ВЕДЕНИЕ

П.Н. Власов¹, В.А. Петрухин²

¹Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова
²ГБУЗ МО МОНИИАГ

Статья посвящена современной тактике ведения эпилепсии во время беременности. Опираясь на литературные данные и собственный обширный опыт, авторами разработана и успешно внедрена схема наблюдения за беременными, больными эпилепсией; сформулированы относительные противопоказания к беременности; определен объем клинических, лабораторных и аппаратных методов исследования, а также периодичность наблюдения и состав специалистов. Основное внимание уделено практическим вопросам.

Ключевые слова: эпилепсия, беременность, АЭП, родоразрешение.

Актуальность проблемы ведения беременности и родов у больных эпилепсией женщин очевидна и возрастает в связи с демократизацией общества; с доступностью информации, включая компьютерные поисковые системы; с внедрением новых антиэпилептических препаратов (АЭП), полученных путем направленного синтеза, существенно улучшающих качество жизни больных; с обеспеченностью современным медицинским оборудованием, позволяющим отслеживать комплекс объективных показателей развития беременности. Все это приводит к тому, что все большее количество больных эпилепсией женщин интегрированы в активную жизнь общества, имеют семью и стремятся завести детей.

Общеизвестно, что встречаемость эпилепсии в популяции достигает 1 %, из них от 25 до 40 % больных являются женщинами детородного возраста. По другим данным, около 1 % беременных женщин страдают эпилепсией; причем у 13 % манифестация заболевания приходится на период беременности и приблизительно в таком же проценте (14 %) припадки у женщин наблюдаются исключительно во время беременности — так называемая гестационная эпилепсия. По другим данным, ежегодно около 0,3–0,4 % новорожденных рождаются от матерей, страдающих эпилепсией [5, 7].

Спектр вопросов, которые приходится решать лечащему врачу во время беременности у больных эпилепсией, чрезвычайно широк: каким будет взаимовлияние эпилепсии и беременности, особенно-

сти ведения родов; прогноз рождения соматически здорового ребенка, вероятность развития у него эпилепсии; определенные трудности возникают у врача по тактике ведения беременности с учетом многофакторности влияний. Эпилептолог, ведущий беременность у больных эпилепсией, помимо опыта и знаний данной проблемы, должен контактировать с целым рядом смежных специалистов (акушер, генетик, врач УЗИ диагностики), а в идеале работать в единой команде эпилептолог-акушер-генетик-пациентка/родственники пациентки [4].

Согласно обобщенным данным в результате мета-анализа ряда международных исследований было показано, что в настоящее время нет убедительных данных, свидетельствующих о достоверном изменении частоты припадков во время беременности и повышенной частоты эпилептического статуса. Было также показано, что частота осложнений беременности у больных эпилепсией женщин, принимающих АЭП, по сравнению с общей популяцией достоверно не отличается [9]. Большое внимание исследователями уделяется изучению тератогенного риска АЭП [10, 12, 13].

Наши наблюдения указывают на более чем 4-кратное возрастание числа беременностей и родов у больных эпилепсией женщин на протяжении последних десятилетий. Эта тенденция также подтверждается материалами акушерских клиник МОНИИАГ и специализированных по г. Москве родильных отделений по родовспоможению больным с психической патологией [2, 7]. Несмотря на достаточно частое сочетание данного состояния (эпилепсия + беременность), постоянное обсуждение проблемы на российских и международных конференциях, наличие публикаций научного и прикладного плана [4, 5], а также методических указаний МЗ РФ (2001) [6], вопросы ведения беременности у больных эпилепсией возникают постоянно. Поэтому целью настоящей статьи является краткое изложение основных положений, которых следует придерживаться в практической работе. Справедливости ради следует заметить, что с грубыми ошибками по ведению беременности у больных эпилепсией за последние 2–3 года мы не сталкивались.

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Предгравидарная подготовка осуществляется в тесном сотрудничестве больной и ее родственников, невролога, акушера-гинеколога и генетика. Обсуждение вопросов планирования беременности следует начинать с детского и пубертатного возраста, обсуждая эти вопросы с родственниками и самой пациенткой. Основная цель, стоящая перед неврологом, заключается в достижении медикаментозной ремиссии заболевания, или исключение генерализованных судорожных припадков (считается, что фокальные приступы не оказывают неблагоприятного действия на течение беременности и прогноз рождения ребенка). Оптимальным является использование монотерапии с применением минимальной дозировки АЭП. Для исключения значительных колебаний концентрации препарата в крови рекомендуется более частый дробный прием либо применение препаратов с контролируемым высвобождением активного вещества.

Исходя из принципов партнерства врач-больной, все больные эпилепсией женщины информируются врачом о возможных осложнениях беременности, риске врожденной патологии и вероятности наследования ребенком эпилепсии [1].

С целью предотвращения врожденных аномалий показано назначение фолиевой кислоты (по 3–5 мг/сут в 3 приема) в сроки до зачатия и на протяжении I триместра беременности (до 13 недель). Хорошо зарекомендовал себя комплекс витаминов с микроэлементом Ферро-Фольгамма (по 1 капсуле 1 раз в сутки). Препарат, помимо 37 мг железа, содержит 5 мг фолиевой кислоты и 10 мкг витамина В₁₂. Полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии влияния препаратов фолиевой кислоты на частоту эпилептических припадков.

При приеме препаратов, обладающих энзиминдуцирующими свойствами (карбамазепин, барбитураты, фенитоин, гексамидин), возможно повышение уровня ферментов (ЛДГ, АСТ, АЛТ, ГГТ и ЩФ), поэтому целесообразно провести комплекс мероприятий, направленных на компенсацию функции печени. С этой целью можно использовать гепатопротектор эссенциале (по 2 капсулы 3 раза в сутки, курсами по 4 недели).

Акушер-гинеколог проводит лечение с целью нормализации менструальной функции (от 40 до 60 % пациенток имеют различные отклонения длительности и характеристик менструального цикла); при необходимости им также (совместно с терапевтом) проводится терапия по поводу анемии.

Генетик проводит консультирование беременной с целью исключения наследственной патологии. При идиопатических эпилепсиях вероятность наследования ребенком эпилепсии достигает 10 %, при симптоматических и криптогенных — несколько выше, чем в популяции (2–3 %). Если отец и мать страдают эпилепсией, то наследование эпилепсии у потомства варьирует в широких пределах (5–20 %), достигая максимальных цифр при наличии у обоих

родителей идиопатических форм и соответственно минимальных — при симптоматических/криптогенных как у матери, так и у отца.

Противопоказаниями к вынашиванию беременности являются:

- труднокурабельная эпилепсия с частыми генерализованными судорожными припадками;
- статусное течение эпилепсии;
- выраженные изменения личности, представляющие угрозу для здоровья и жизни как матери, так и плода.

Следует, однако, отметить, что противопоказания к вынашиванию беременности являются относительными, и если женщина решила забеременеть, даже в случаях некомпенсированного течения заболевания и грубыми личностными изменениями — беременность прерывается только по решению пациентки. В этом случае врач обязан в амбулаторной карте сделать запись об относительном противопоказании к пролонгации беременности, сделать отметку о вероятности наследования эпилепсии, отразить риск врожденных мальформаций (на октябрь 2012 г. по данным Европейского регистра EUREPA данный показатель для монотерапии составляет 4,8 %, для политерапии — 7,2 %). Нам приходилось сталкиваться со случаями, когда пациентки со сниженным интеллектом беременели и их родители (будущие дедушки и бабушки) просили сделать врачей все возможное, чтобы их дочь выносила беременность, а заботу и воспитание внуков они брали на себя.

СХЕМА НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БЕРЕМЕННЫМИ, БОЛЬНЫМИ ЭПИЛЕПСИЕЙ

При компенсированном состоянии эпилепсии с ремиссией эпилептических припадков регулярность наблюдения неврологом составляет 1 раз в 2 месяца, акушером гинекологом — согласно нормативам. При наблюдающихся парциальных припадках регулярность наблюдения неврологом — 1 раз в месяц; акушером гинекологом — 1 раз в 2 недели. Следует нацелить больных эпилепсией обращаться к эпилептологу при любом учащении эпилептических припадков. Причинами учащения либо утяжеления припадков могут быть недосыпание, соматическая патология, в том числе положительный водный баланс, нарушение медикаментозного режима и др. Эпилепсия сама по себе не является показанием к стационарному лечению беременной в специализированном неврологическом отделении.

ЭЭГ исследование и определение концентрации АЭП проводится при компенсированном течении эпилепсии — 1 раз в 2 месяца и реже, при наблюдающихся припадках — при каждом обращении беременной к неврологу.

Концентрации гормонов фетоплацентарного комплекса (плацентарный лактоген, прогестерон, эстриол, кортизол) и α -фетопротеин исследуются

начиная с конца I триместра беременности и в дальнейшем не реже 1 раза в месяц.

Динамическое УЗИ плода проводится при постановке беременной на учет, в сроки 19–21 неделя (для исключения аномалий развития плода) и в 30–31 неделю. Начиная с 20 недель беременности, учитывая высокий риск развития фетоплацентарной недостаточности, при УЗИ целесообразно проводить доплерометрическое исследование кровотока в артерии пуповины, аорте и средней мозговой артерии плода. При проведении УЗ фетометрии необходимо учитывать факт определенной избирательности врожденных аномалий в соответствии с используемым АЭП.

Учитывая определенный риск развития врожденной патологии (все противоэpileптические препараты считаются потенциально тератогенными), обязательным является консультация генетика в сроки, определенные приказом МЗ РФ, начиная с I триместра беременности. По показаниям дополнительно проводятся инвазивные методы генетического исследования.

С 26-й недели беременности показано проведение кардиотокографического исследования с объективной оценкой показателей моторики матки и состояния плода.

Диагностика и лечение фетоплацентарной недостаточности проводится по стандартным схемам. С определенной осторожностью следует использовать пираретам из-за возможного провоцирования припадков. Назначение пираретама нежелательно при сохраняющихся приступах (за исключением миоклонических). При длительной ремиссии умеренные дозы пираретама (до 8 г/сут = 40 мл 20 % раствора), по нашим наблюдениям, не противопоказаны.

При компенсированном течении эпилепсии особенностей в проведении пренатальной подготовки нет. Показаниями к досрочному родоразрешению со стороны эпилепсии являются склонность к серийному течению припадков, эпилептический статус.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Эпилепсия не является противопоказанием для родов через естественные родовые пути.

Наряду с общепринятыми акушерскими показаниями эпилептический статус, учащение эпилептических припадков в предродовом периоде являются основанием к проведению кесарева сечения.

Медикаментозное ведение родов и их обезболивание при эпилепсии не отличается от обычного.

Противопоказания к проведению эпидуральной анестезии очень редки, в частности при нарушении циркуляции спинномозговой жидкости вследствие перенесенной патологии с вовлечением ликворциркуляторных пространств.

В связи с риском обострения эпилепсии в послеродовом периоде настоятельно рекомендуется соблюдение регулярности приема АЭП и режима отдыха.

Снижение потребности в АЭП после родов обуславливает возможность их передозировки (более вероятно в случаях повышения суточной дозы во время беременности) вплоть до развития интоксикации. В литературе описаны у родильницы в раннем послеродовом периоде явления передозировки АЭП в виде сонливости, нистагма, атаксии, которые требуют уменьшения суточной дозировки и срочного исследования концентраций АЭП. Интоксикация АЭП обусловлена относительным повышением концентрации АЭП вследствие снижения общей массы роженицы, кровопотери в родах, изменения абсорбции препаратов и некоторыми другими факторами. Обычно достаточно в послеродовом периоде возвратиться к суточной дозировке АЭП, применявшейся до беременности (в случаях, если суточная доза АЭП во время беременности повышалась).

При сохраняющихся парциальных припадках рекомендуется постоянное нахождение с роженицей кого-то из родственников.

Отказ от грудного вскармливания новорожденного совершенно не обоснован, так как во время беременности попадание АЭП в кровь ребенка обычно выше, чем с молоком матери. Кормление грудью необходимо осуществлять в положении лежа для того, чтобы в случае развития припадка избежать травмы.

ОСОБЕННОСТИ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Эпилепсия относится к группе хронических заболеваний (наряду с сахарным диабетом, бронхиальной астмой, гипертонической болезнью, тромбоцитопенической пурпурой, системной красной волчанкой и др.), при которых постоянный прием медикаментов жизненно необходим, в том числе и во время беременности [7].

В отношении всех противоэpileптических препаратов существует мнение об их потенциально тератогенных свойствах. Основная тенденция в терапии эпилепсии за последние годы в мире характеризуется предпочтением монотерапии с выходом на первое место карбамазепина, ламотриджина и вальпроевой кислоты. Значительно реже используются (в порядке убывания по данным регистра EUREPA) фенобарбитал, окскарбазепин, леветирацетам, фенитоин, топирамат и в единичных случаях — другие АЭП. Наиболее частые сочетания АЭП следующие: ламотриджин + вальпроаты, ламотриджин + леветирацетам, карбамазепин + ламотриджин, карбамазепин + леветирацетам. Препаратом выбора, по нашему мнению, является тот, на котором удалось добиться медикаментозной ремиссии. Следует учитывать также тератогенный потенциал конкретного

\\Вейновские Чтения

10-я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ
АКАДЕМИКА А.М.ВЕЙНА

V7-8

**ФЕВРАЛЯ
2014г.**

Холидей Инн Сокольники

Москва, ул. Русаковская, 24

vein.paininfo.ru vc@paininfo.ru

АЭП, однако практика показывает, что нет параллелизма между эффективностью и безопасностью АЭП. На практике во время беременности следует руководствоваться положением, согласно которому потенциальная польза, полученная в результате назначения АЭП, должна преобладать над возможным негативным эффектом и решается в каждом случае индивидуально.

Аспекты применения основных АЭП при беременности и во время вскармливания новорожденного описаны в руководствах [3, 7]. Практика показывает, что длительная стабильная медикаментозная ремиссия эпилепсии (не менее 9 месяцев) косвенно предполагает стабильность течения заболевания во время беременности (приступы не регистрируются). Необходимость в повышении дозировки ламотриджина, окскарбазепина, левитирацетама может возникнуть в конце I триместра беременности (уже с 10 недели) вследствие повышения клиренса. В этом случае доза повышается в пределах 30–50 %. Что касается базовых препаратов карбамазепина и вальпроатов — их суточная дозировка при стабильном течении заболевания во время беременности, как правило, не меняется. Ввиду нелинейности фармакокинетики приблизительно у 1/4–1/3 пациентов, принимающих барбитураты или фенитоин, может возникнуть необходимость повышения суточной дозировки во II и III триместрах. В идеале следует мониторировать концентрацию АЭП в крови. Прямым признаком снижения эффективности терапии является возникновение/учащение приступов, косвенным — отрицательная динамика на ЭЭГ.

Грудное вскармливание новорожденных на фоне постоянного приема матерью АЭП — проблема, в некотором роде искусственно завышенная. Дело в том, что во время беременности в кровь ребенка поступает АЭП в более высокой дозировке. В практической работе следует руководствоваться правилом, согласно которому, грудное вскармливание показано, если позволяет состояние ребенка. Мы практически не наблюдали синдрома передозировки либо отмены АЭП у новорожденного. В незначительном проценте побочные эффекты у новорожденных проявлялись диатезом в виде кожных высыпаний. В случае регистрации побочных явлений следует избегать грудного вскармливания либо прикладывать ребенка к груди перед очередным приемом АЭП. Процент проникновения АЭП в молоко матери зависит от сродства препарата к транспортным протеинам: у вальпроатов он максимален и достигает 95–97 %, соответственно в материнское молоко проникает всего 3 %; у левитирацетама, наоборот, только 10 % активного вещества связывается с транспортными протеинами, соответственно, в молоко должно проникать до 90 % препарата. Однако фармакокинетические исследования свидетельствуют, что в капиллярную кровь ребенка, находящегося на грудном вскармливании, на 36-й час после родов проникает всего 7 % левитирацетама (уровень клинически незначимый).

СОПУТСТВУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Фолиевая кислота

В отношении обоснованности применения фолатов на ранних сроках беременности с целью предотвращения дефектов развития нервной трубки уже упоминалось.

Исходя из сроков эмбриогенеза, согласно которому закрытие нервной трубки происходит к 28 дню беременности, необходимо рекомендовать прием фолиевой кислоты еще до наступления беременности. Рекомендации по назначению фолиевой кислоты во время беременности колеблются от 0,4 до 4 мг/сут. Общественная служба здоровья США рекомендует всем женщинам детородного возраста прием фолиевой кислоты в дозе 0,4 мг/сут до беременности, а при отягощенной наследственности по врожденным дефектам спинного мозга дозировка увеличивается на порядок (до 4 мг/сут).

Нами было проведено изучение концентрации витамина B_{12} на ранних (до 12 недель) сроках беременности. Во всех случаях монотерапии карбамазепином концентрации витамина B_{12} были достаточными. При сочетанном применении карбамазепина и фенитоина наблюдалась тенденция к снижению уровня витамина B_{12} , который, однако, находился в пределах терапевтической концентрации.

В части собственных наблюдений при битерапии (энзим-индуцирующими АЭП) до сроков 13 недель беременности дополнительно к фолиевой кислоте назначался витамин B_{12} в дозировке 200–500 мкг/нед (п/к). Использование витамина B_{12} не приводило к падению концентрации АЭП сыворотки крови [2].

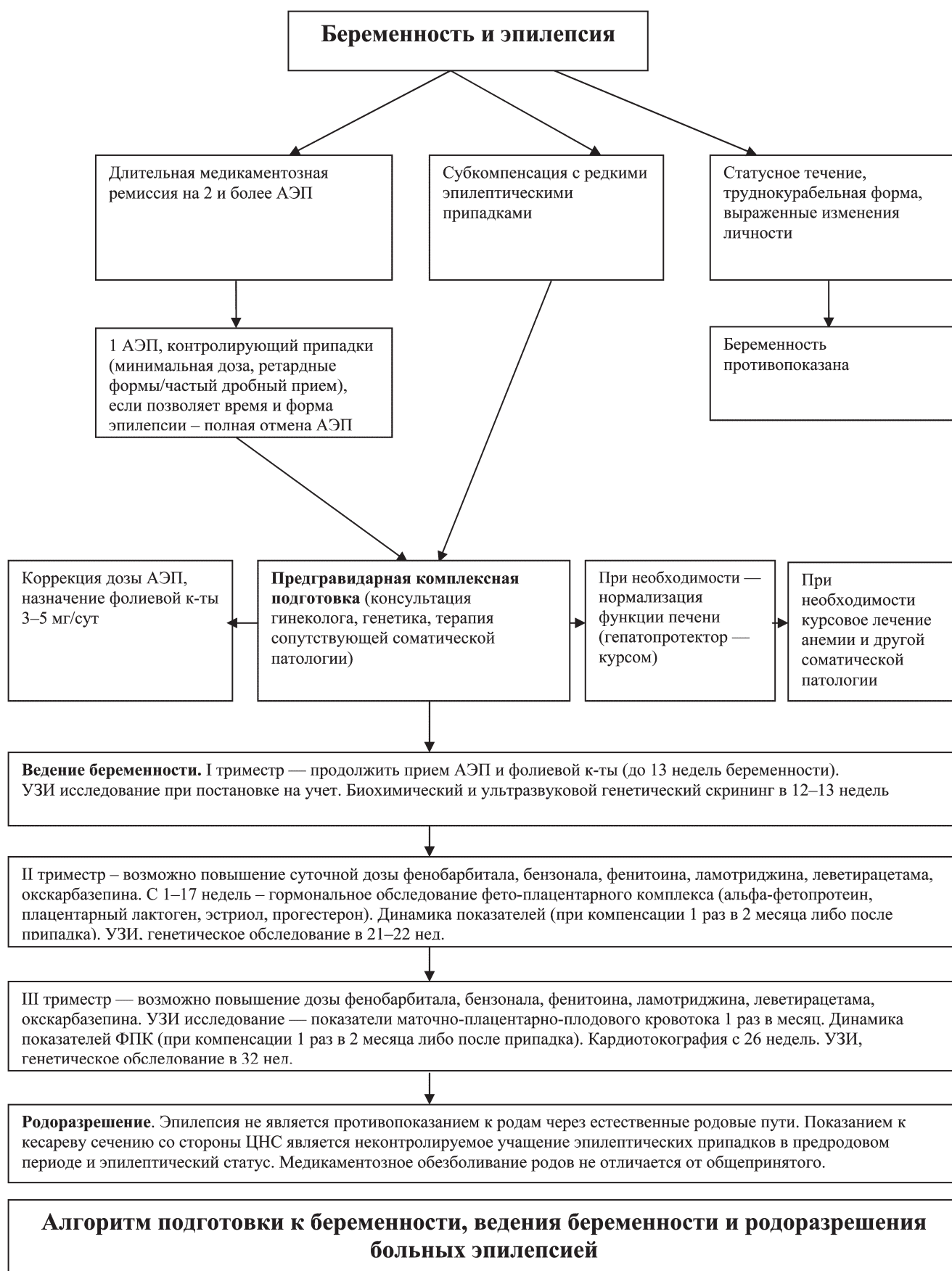
Витамин К

Рекомендации по назначению витамина К разнообразны по срокам, методам введения и дозировкам. Патогенетические предпосылки дефицита витамина К у новорожденных существуют: показано, что АЭП, стимулирующие микросомальные ферменты печени (цитохром Р-450), циркулируя в организме ребенка, взаимодействуют с витамином К, снижают его эффективность. Витамин К играет решающую роль в гамма-карбоксилировании глутаминовой кислоты и дальнейшем К-зависимом каскаде реакций (протромбин, факторы II, VII, IX, X). Отмечено также повышение скорости деградации витамина К в течение ближайших 24 часов после родов. Международные рекомендации в случае применения во время беременности карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина заключаются в подкожном введении новорожденному витамина K_1 (Konakon для новорожденных) в дозе 1 мг/кг однократно [11]. Наши исследования свидетельствуют о сбалансированности показателей системы гемостаза в группе новорожденных, матери которых принимали во время беременности АЭП. Соответственно медикаментозная коррекция системы гемостаза не требовалась [8].

Во всех случаях можно рекомендовать применение во время беременности витаминов группы В в составе комплекса витаминов.

Эффективность предложенной методики наблюдения за больными эпилепсией беремен-

ными позволяет рекомендовать ее к широкому применению в практическом здравоохранении. Алгоритм подготовки к беременности, ведения беременности и родов графически представлен на схеме.



Литература

1. Алакова М.А., Котов А.С., Власов П.Н., Петрухин В.А., Елисеев Ю.В. Эпилепсия и беременность. Пособие для женщин с эпилепсией и их родственников. — М., 2012. — 38 с.
2. Власов П.Н. Эпилепсия у женщин: клинические, электрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. — М., 2001. — 48 с.
3. Власов П.Н. Беременность при эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2009. — № 1. — С. 8–13.
4. Власов П.Н., Петрухин В.А., Гаспарян Н.Д. Эпилепсия и беременность / Экстрагенитальная патология и беременность / Под ред. Л.С. Логутовой. — М.: Литтерра, 2012. — С. 485–533.
5. Жидкова И., Карлов В., Адамян Л. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины // *Palmarium academic publishing*. 2012. 278 с.
6. Карлов В.А., Власов П.Н., Краснополяский В.И., Петрухин В.А. Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности. Методические указания № 2001/130. — М., 2001. — 19 с.
7. Карлов В.А., Власов П.Н., Кушлинский Н.Е., Петрухин В.А. Эпилепсия и беременность. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин / Под ред. В.А. Карлова. — М.: Медицина, 2010. — С. 543–562.
8. Петрухин В.А., Гришин В.Л., Мельников А.П., Власов П.Н., Дрожжина Г.Р. Система гемостаза у новорожденных, матери которых принимали во время беременности противосудорожные препараты // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2011. — № 2 –С. 46–49.
9. Harden C.L., Hopp J., Ting T.Y., et al. Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency : Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Epilepsia*, 2009; 50: 1229–1236.
10. Harden C.L., Meador K.J., Pennell P.B., et al. Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes : Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Epilepsia*, 2009; 50: 1237–1246.
11. Harden C.L., Pennell P.B., Koppel B.S., et al. Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding : Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Epilepsia*, 2009; 50: 1247–1255.
12. Morrow J., Russell A., Guthrie E., et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006; 77: 193–198.
13. Tomson T., Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs // *Lancet*. 2012; 11: 803–813.

Therapy of epilepsy in preparation for pregnancy and its maintenance

P.N. Vlasov, V.A. Petrukhin

The article is devoted to modern tactics of epilepsy during pregnancy. Basing on the literature data and own extensive experience, the authors have developed and successfully introduced a scheme for surveillance of pregnant women, patients with epilepsy; formulated relative contraindications to pregnancy; determine the volume of clinical, laboratory and instrumental methods of research, as well as the periodicity and structure of experts. The main attention is given to practical issues.

Key words: epilepsy, pregnancy, AEP, delivery of the baby.