

П.Н. Власов¹, В.А. Карлов¹, В.А. Петрухин²

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

Эпилепсия и беременность: современная терапевтическая тактика

Статья посвящена современной тактике ведения эпилепсии во время беременности. Опираясь на данные литературы и собственный обширный опыт, авторы разработали и успешно внедрили схему наблюдения за беременными, страдающими эпилепсией; сформулированы противопоказания для беременности; определены объем клинических, лабораторных и аппаратных методов исследования, а также периодичность наблюдения и состав специалистов. Основное внимание уделено практическим вопросам.

Ключевые слова: эпилепсия, беременность, антиэпилептические препараты, родоразрешение.

Контакты: Павел Николаевич Власов vpn_neuro@mail.ru

Epilepsy and pregnancy: current therapeutic tactics

P.N. Vlasov¹, V.A. Karlov¹, V.A. Petrukhin²

¹Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry;
²Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow

The paper deals with the current tactics for managing epilepsy during pregnancy. Based on the data available in the literature and their extensive experience, the authors have developed and successfully introduced an observation scheme for pregnant women with epilepsy, stated contraindications for pregnancy, and determined the volume of clinical, laboratory, and instrumental studies, as well as observation frequency and the composition of specialists. Emphasis is placed on practical issues.

Key words: epilepsy, pregnancy, antiepileptic drugs, delivery.

Contact: Pavel Nikolayevich Vlasov vpn_neuro@mail.ru

Актуальность проблемы ведения беременности и родов у больных эпилепсией женщин очевидна. Благодаря демократизации общества, доступности информации, включая компьютерные поисковые системы, внедрению новых антиэпилептических препаратов (АЭП), полученных путем направленного синтеза и существенно улучшающих качество жизни больных, обеспеченности современным медицинским оборудованием, позволяющим отслеживать объективные показатели развития беременности, все больше больных эпилепсией женщин интегрированы в активную жизнь общества, имеют семью и стремятся завести детей.

Встречаемость эпилепсии в популяции достигает 1%, от 25 до 40% больных – женщины детородного возраста. По другим данным, около 1% беременных страдают эпилепсией, причем у 13% женщин манифестация заболевания приходится на период беременности и у 14% припадки наблюдаются исключительно во время беременности (так называемая гестационная эпилепсия). Ежегодно около 0,3–0,4% новорожденных рождаются от матерей, страдающих эпилепсией [1, 2].

Спектр вопросов, которые приходится решать врачу, наблюдающему беременную с эпилепсией, чрезвычайно широк: взаимовлияние эпилепсии и беременности, особенности ведения родов, прогноз рождения соматически здорового ребенка, вероятность развития у него эпилепсии, тактика ведения беременности с учетом многофакторности влияний. Невролог должен работать в тесном контакте со

смежными специалистами (акушер, генетик, врач УЗИ-диагностики), пациенткой и ее родственниками [3]. В идеале – это единая команда.

В результате метаанализа данных международных исследований показано, что в настоящее время нет убедительных свидетельств достоверного изменения частоты припадков и повышения частоты эпилептического статуса во время беременности. Установлено также, что частота осложненной беременности у больных эпилепсией, принимающих АЭП, достоверно не отличается от таковой в общей популяции [4]. Большое внимание уделяется изучению тератогенного риска АЭП [5–7].

Наши наблюдения указывают, что за последние десятилетия число беременностей и родов у больных эпилепсией возросло более чем в 4 раза. Эта тенденция подтверждается материалами акушерских клиник МОНИИАГ и специализированных отделений по родовспоможению больным с психической патологией в Москве [2, 8]. Несмотря на частое сочетание эпилепсии и беременности, постоянное обсуждение этой проблемы на российских и международных конференциях, а также в литературе [1, 3], наличие методических указаний Минздрава РФ (2001) [9], вопросы, связанные с ведением беременности у больных эпилепсией, возникают постоянно.

Цель настоящей статьи – краткое изложение основных положений, которых следует придерживаться в практической работе. Заметим, что с грубыми ошибками по веде-

нию беременности у больных эпилепсией за последние 2–3 года мы не сталкивались.

Выбор АЭП у беременных основан на высоких стандартах и этических требованиях, поэтому наши рекомендации относятся исключительно к оригинальным препаратам как к эталонным и соответствующим заявленным фармакокинетическим параметрам [10]. Принимая во внимание сведения о неполном соответствии генериков оригинальным препаратам, отсутствие доказательной базы об эквивалентности (уровень доказательности А), а также принципы биоэтики, мы следуем правилу Максимилиана: при выборе в условиях неопределенности альтернативы ранжируются по наихудшему результату. Для особенно уязвимых групп, к которым относятся беременные, назначение оригинального препарата является безусловным [11]. Согласно рекомендациям Российской противоэпилептической лиги, необходимо избегать любой замены препаратов при достижении ремиссии [12]. Если же ремиссия или стабильное состояние было достигнуто при лечении генерическим препаратом, который пациентка получала длительно, следует вести беременность на данном АЭП.

Ведение беременности

Прегравидарная подготовка. Осуществляется в тесном сотрудничестве невролога, акушера-гинеколога и генетика с больной и ее родственниками. Обсуждение вопросов планирования беременности следует начинать уже в детском и пубертатном возрасте. Основная цель – достижение медикаментозной ремиссии или исключение генерализованных судорожных припадков (считается, что фокальные приступы не оказывают неблагоприятное действие на течение беременности и прогноз рождения ребенка). Оптимальной является монотерапия с применением минимальной дозы АЭП. Для исключения значительных колебаний концентрации препарата в крови рекомендуется более частый, дробный прием либо применение препаратов с контролируемым высвобождением активного вещества.

Всех больных эпилепсией информируют о возможных осложнениях беременности, риске врожденной патологии и вероятности наследования ребенком эпилепсии [13].

Для предотвращения врожденных аномалий показано назначение фолиевой кислоты (по 3–5 мг/сут в 3 приема) до зачатия и на протяжении I триместра беременности (до 13 нед). Хорошо зарекомендовал себя комплекс витаминов Ферро-Фольгамма (1 капсула 1 раз в сутки). Препарат, помимо 37 мг железа, содержит 5 мг фолиевой кислоты и 10 мкг витамина В₁₂. По нашим данным, препараты фолиевой кислоты не влияют на частоту эпилептических припадков.

При приеме препаратов, обладающих энзим-индуцирующими свойствами (карбамазепин, барбитураты, фенитоин, тексамидин), 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 нед).

Акушер-гинеколог проводит терапию, направленную на нормализацию менструальной функции (нарушения длительности и других характеристик менструального цик-

ла имеют 40–60% пациенток), и при необходимости (совместно с терапевтом) – лечение анемии.

Обязательна консультация генетика с целью исключения наследственной патологии у ребенка. При идиопатических формах эпилепсии вероятность наследования достигает 10%, при симптоматических и криптогенных она несколько выше, чем в популяции (2–3%). Если эпилепсией страдают оба родителя, вероятность наследования заболевания достигает 5–20%, она максимальна при наличии у родителей идиопатических форм эпилепсии и минимальна при симптоматических/криптогенных формах.

Противопоказания для вынашивания беременности:

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

Однако противопоказания к вынашиванию беременности являются относительными. Если женщина решила забеременеть, то даже при некомпенсированном течении заболевания и грубых личностных изменениях беременность прерывается только с ее согласия. В этом случае врач обязан сделать запись в амбулаторной карте об относительном противопоказании к сохранению беременности и вероятности наследования эпилепсии, отразить риск врожденных мальформаций (на октябрь 2012 г., по данным Европейского регистра EUREPA, этот показатель для монотерапии составляет 4,8%, для политерапии – 7,2%). Нам приходилось сталкиваться с ситуацией, когда пациентки со сниженным интеллектом беременели и их родители просили врачей сделать все возможное, чтобы сохранить беременность, а заботу о внуках и их воспитание они брали на себя.

Схема наблюдения за беременными. При компенсированном заболевании с ремиссией эпилептических припадков регулярность посещения невролога составляет 1 раз в 2 мес, акушера-гинеколога – согласно нормативам, при парциальных припадках – соответственно 1 раз в месяц и 1 раз в 2 нед. Следует объяснить больной эпилепсией, что при учащении припадков необходимо обращаться к неврологу. 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 для лечения беременной в специализированном неврологическом отделении.

Электроэнцефалограмму (ЭЭГ) и определение концентрации АЭП при компенсированном течении эпилепсии выполняют 1 раз в 2 мес и реже, при припадках – при каждом обращении беременной к неврологу.

Концентрацию гормонов фетоплацентарного комплекса (плацентарный лактоген, прогестерон, эстриол, кортизол) и α -фетопротейна определяют начиная с конца I триместра беременности и в дальнейшем не реже 1 раза в месяц.

Динамическое УЗИ плода проводят при постановке беременной на учет, на 19–21-й (для исключения аномалий развития плода) и на 30–31-й неделе. С 20-й недели беременности, учитывая высокий риск развития фетоплацентарной недостаточности, при УЗИ целесообразно выполнять доплерометрическое исследование кровотока в артерии пуповины, аорте и средней мозговой артерии плода. При проведении УЗ-фетометрии необходимо

учитывать избирательность врожденных аномалий в зависимости от используемых АЭП.

Поскольку все АЭП считаются потенциально тератогенными, обязательной является консультация генетика в сроки, определенные приказом Минздрава РФ, начиная с I триместра беременности. По показаниям дополнительно назначают инвазивные методы генетического исследования.

С 26-й недели беременности проводят кардиоотографическое исследование с объективной оценкой показателей моторики матки и состояния плода.

Используются стандартные схемы диагностики и лечения фетоплацентарной недостаточности. С осторожностью следует назначать пираретам из-за возможного провоцирования припадков. Пираретам не показан при сохраняющихся приступах (за исключением миоклонических). При длительной ремиссии, по нашим наблюдениям, возможно назначение умеренных доз пираретама (до 8 г/сут или 40 мл 20% раствора).

При компенсированном течении эпилепсии проводится обычная пренатальная подготовка. Показаниями к досрочному родоразрешению являются склонность к серийному течению припадков, эпилептический статус.

Особенности ведения родов и послеродового периода:

- 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 для кесарева сечения;
- медикаментозное ведение родов и их обезболивание при эпилепсии не отличаются от обычных.

Противопоказания для эпидуральной анестезии наблюдаются крайне редко, в частности при нарушении циркуляции цереброспинальной жидкости вследствие перенесенной патологии.

В связи с риском обострения эпилепсии в послеродовом периоде пациенткам настоятельно рекомендуется регулярно принимать АЭП и соблюдать режим отдыха.

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

При сохраняющихся парциальных припадках с роженицей должны постоянно находиться родственники.

Отказ от грудного вскармливания совершенно не обоснован, так как во время беременности в кровь ребенка обычно попадает больше АЭП, чем с молоком матери. Кормление грудью осуществляют в положении лежа, чтобы в случае развития припадков избежать травмы.

Особенности противозепилептической терапии

Эпилепсия — хроническое заболевание, при котором жизненно необходим постоянный прием медикаментов, в том числе во время беременности [2].

Существует мнение о потенциальной тератогенности всех АЭП. Основная тенденция в терапии эпилепсии, наблюдающаяся в мире в последние годы, характеризуется предпочтением монотерапии, при этом на первое место выходят такие препараты, как карбамазепин (тегретол), ламотридин (ламиктал) и вальпроат (депакин хроносфера). Значительно реже используются (в порядке убывания, по данным регистра EUREPA) барбитураты (фенобарбитал), окскарбазепин (трилептал), леветирацетам (кеппра), фенитоин, топирамат (топамакс) и в единичных случаях другие АЭП. Наиболее частые сочетания АЭП: депакин+ламиктал, ламиктал+кеппра, карбамазепин+ламотридин, карбамазепин+леветирацетам. Препаратом выбора, по нашему мнению, является тот, при лечении которым удалось добиться ремиссии. Важно учитывать также тератогенный потенциал конкретного АЭП, однако практика показывает, что нет параллелизма между эффективностью и безопасностью АЭП. У беременных с эпилепсией следует руководствоваться положением: потенциальная польза, полученная в результате назначения АЭП, должна преобладать над возможным негативным эффектом; этот вопрос в каждом случае решается индивидуально.

Аспекты применения основных АЭП при беременности и во время вскармливания новорожденного описаны в руководствах [2, 14]. Практика показывает, что длительная стабильная медикаментозная ремиссия эпилепсии (не менее 9 мес) косвенно предполагает стабильность течения заболевания во время беременности (приступы не регистрируются). Необходимость в повышении дозы ламиктала, трилептала, кеппры может возникнуть в конце I триместра беременности (уже с 10-й недели) вследствие увеличения клиренса. В этом случае доза повышается на 30–50%. Что касается базовых препаратов карбамазепина и вальпроата (депакин хроно/хроносфера), их суточная доза при стабильном течении заболевания во время беременности, как правило, не меняется. Ввиду нелинейности фармакокинетики приблизительно у 1/4 — 1/3 пациенток, принимающих барбитураты или фенитоин, может возникнуть необходимость в увеличении суточной дозы во II и III триместрах беременности. В идеале следует проводить мониторинг концентрации АЭП в крови. Прямым признаком снижения эффективности терапии является возникновение/учащение приступов, косвенным — отрицательная динамика на ЭЭГ.

Проблема грудного вскармливания новорожденных на фоне постоянного приема матерью АЭП несколько преувеличивается. Дело в том, что во время беременности в кровь ребенка АЭП поступает в более высокой концентрации. На практике следует руководствоваться правилом: грудное вскармливание показано, если позволяет состояние ребенка. Мы практически не наблюдали синдром передозировки либо отмены АЭП у новорожденного. В незначительном проценте случаев побочные эффекты у новорожденных проявлялись диатезом (кожные высыпания). При развитии побочных явлений следует избегать грудного вскармливания либо прикладывать ребенка к груди перед очередным прие-

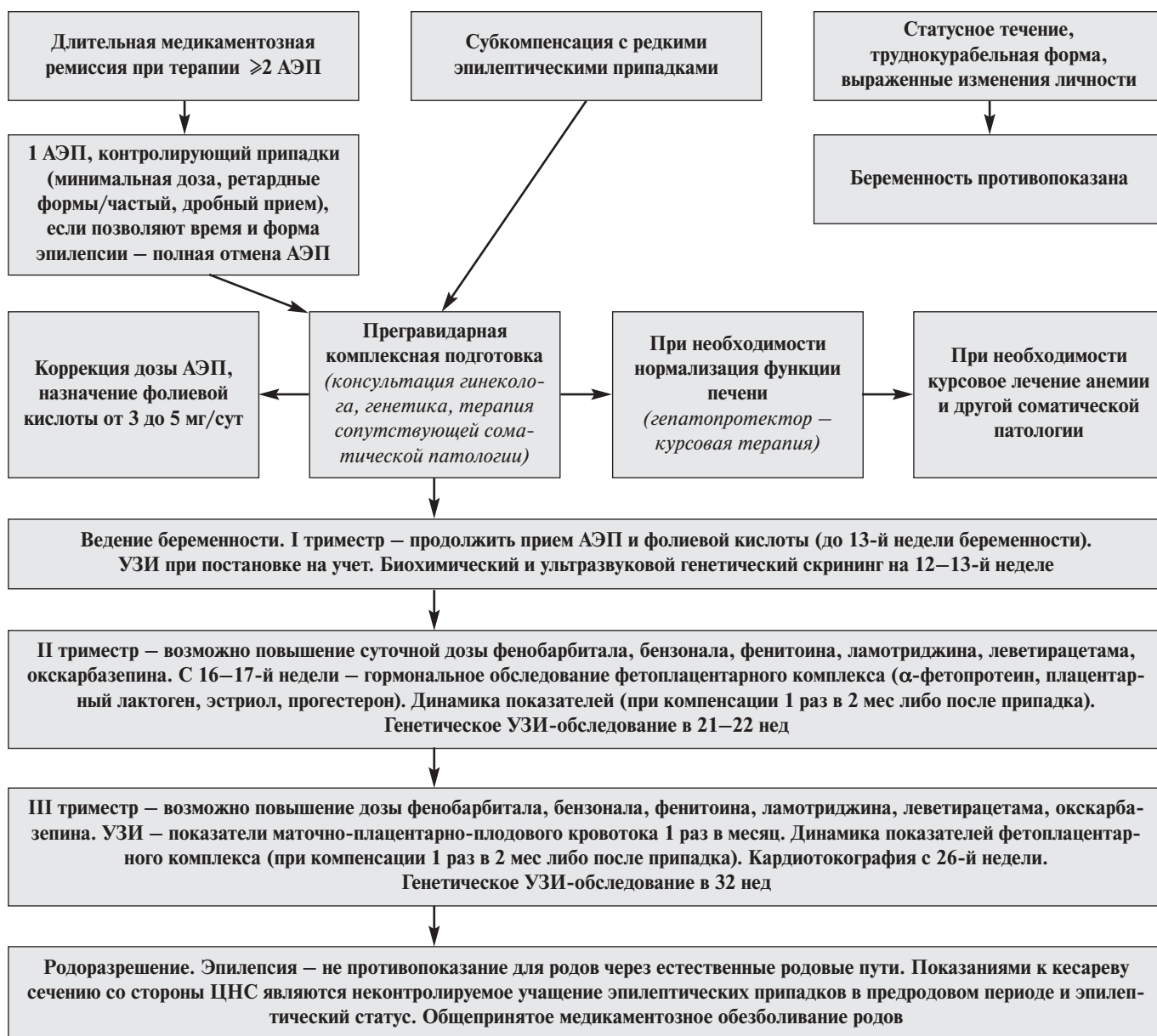
мом АЭП. Процент проникновения АЭП в молоко матери зависит от сродства препарата к транспортным протеинам: у вальпроата (депакин хроно/хроносфера) он максимален и достигает 95–97%, соответственно в материнское молоко проникает всего 3% препарата. У кеппры, наоборот, только 10% активного вещества связывается с транспортными протеинами, и в молоко должно проникать до 90% препарата. Однако фармакокинетические исследования свидетельствуют о том, что в капиллярную кровь ребенка, находящегося на грудном вскармливании, на 36-м часу после родов проникает всего 7% кеппры (уровень, клинически незначимый).

Сопутствующие препараты

Об обоснованности применения фолатов (фолиевая кислота) в ранние сроки беременности для предотвращения дефектов развития нервной трубки уже упоминалось.

В соответствии со сроками эмбриогенеза закрытие нервной трубки происходит к 28-му дню беременности, поэтому прием фолиевой кислоты нужно начинать до наступления беременности. Дозы фолиевой кислоты у беременных колеблются от 0,4 до 4 мг/сут. Государственная служба здоровья США рекомендует всем женщинам детородного возраста принимать фолиевую кислоту в дозе 0,4 мг/сут до беременности, а при отягощенной наследственности (врожденные дефекты спинного мозга) доза увеличивается на порядок (до 4 мг/сут).

Нами проведено изучение концентрации витамина В₁₂ в ранние (до 12 нед) сроки беременности. Во всех случаях монотерапии карбамазепином концентрация витамина В₁₂ была достаточной. При сочетанном применении карбамазепина и фенитоина наблюдалась тенденция к снижению уровня витамина В₁₂, который, однако, находился в пределах терапевтической концентрации. В части наблюдений



Алгоритм подготовки к беременности, ведения беременности и родоразрешения у больных эпилепсией

при битерапии (энзим-индуцируемыми АЭП) до 13-й недели беременности дополнительно к фолиевой кислоте мы назначали витамин В₁₂ в дозе 200–500 мкг/нед (подкожно). Использование витамина В₁₂ не приводило к падению концентрации АЭП в сыворотке крови [8].

Имеются разнообразные рекомендации (сроки, методы введения и дозы) по назначению витамина К. У новорожденных существуют патогенетические предпосылки для дефицита витамина К. Показано, что АЭП, стимулирующие микросомальные ферменты печени (цитохром Р-450), циркулируя в организме ребенка и взаимодействуя 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 повышение скорости деградации витамина К в течение ближайших 24 ч после родов. Международные рекоменда-

ции в случае применения во время беременности карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина заключаются в подкожном введении новорожденному витамина К₁ (Конакон для новорожденных) в дозе 1 мг/кг однократно [15]. 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 [16].

Во всех случаях можно назначать во время беременности *витамины группы В* в составе комплекса витаминов.

Таким образом, эффективность предложенной методики наблюдения за больными эпилепсией во время беременности позволяет рекомендовать ее широкое применение в практическом здравоохранении. Алгоритм подготовки к беременности, ведения беременности и родов представлен на схеме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жидкова И., Карлов В., Адамян Л. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины. Saarbrüi sen: Palmarium academic publishing, 2012;278 с.
2. Карлов В.А., Власов П.Н., Кушлинский Н.Е. и др. Эпилепсия и беременность. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Под ред. В.А. Карлова. М.: Медицина, 2010:543–62.
3. Власов П.Н., Петрухин В.А. Гаспарян Н.Д. Эпилепсия и беременность. В кн.: Экстрагенитальная патология и беременность. Под ред. Л.С. Логутовой. М.: Литтерра, 2012:485–533
4. 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;50:1229–36.
5. 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;50:1237–46.
6. 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;77:193–8.
7. Tomson T., Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet* 2012;11:803–13.
8. Власов П.Н. Эпилепсия у женщин: клинические, электрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2001;48 с.
9. Карлов В.А., Власов П.Н., Краснополянский В.И. и др. Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности. Методические указания МЗ РФ № 2001/130. М., 2001;19 с.
10. Соколов А.В., Белоусов Ю.Б., Тищенко И.Е. Сравнительная фармакокинетика препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением. Ремедиум (спецвыпуск) 2006;4:2–6.
11. Михаловска-Карлова Е.П. Этические аспекты терапии эпилепсии. *Эпилепсия* 2011;4:18–9.
12. Рекомендации Экспертного совета Российской противозепилептической лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии. *Журн неврол и психиатр* 2011;5(2):23–5.
13. Алакова М.А., Котов А.С., Власов П.Н. и др. Эпилепсия и беременность. Пособие для женщин с эпилепсией и их родственников. 2012; 38 с.
14. Власов П.Н. Беременность при эпилепсии. Эпил и пароксизм сост 2009;1:8–13.
15. 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;50:1247–55.
16. Петрухин В.А., Гришин В.Л., Мельников А.П. и др. Система гемостаза у новорожденных, матери которых принимали во время беременности противозепилептические препараты. *Неврол нейропсихиатр психосом* 2011;2:46–9.