

Ведение беременности и родов у женщин с эпилепсией

М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, Н.Н. Денисенко, О.К. Попель, О.Н. Сыса, Е.Н. Тимофеева
Киевский городской родильный дом № 5

Ведение беременности и родов у пациенток с эпилепсией – процесс, который требует слаженных действий акушера-гинеколога и узких специалистов. В статье представлены алгоритмы прегравидарной подготовки, ведения беременности и родов, а также данные об особенностях антиэпилептических препаратов, которые позволяют выработать лечашему врачу оптимальную стратегию и тем самым минимизировать риск для матери и плода.

Ключевые слова: эпилепсия, беременность, антиэпилептические препараты.

Эпилепсия – четвертое по частоте встречаемости неврологическое заболевание при беременности. Около 1% беременных страдают эпилепсией, у 13–14% из них заболевание манифестирует во время беременности [3].

Возникновение эпилептического припадка у беременной всегда является риском для плода, в особенности при их генерализованном тонико-клоническом варианте. Они могут привести к дистрессу плода, отслойке плаценты, нарушениям кровообращения, гипоксии и развитию ацидоза. Перинатальная смертность в этой группе в 1,2–2 раза превышает среднестатистический уровень [1]. Поэтому необходим строгий контроль эпилептических приступов при беременности. Согласно данным международного реестра беременных с эпилепсией в 66% случаев удается добиться стойкой ремиссии эпилептических припадков [5], но большинство применяемых препаратов имеют тератогенный эффект. В этом контексте необходимо выработать наилучшую, базирующуюся на доказательствах, стратегию применения антиэпилептических препаратов (АЭП) при беременности, а тщательное ее планирование минимизирует риск для матери и плода.

Контрацепция у пациенток с эпилепсией

Обсуждение вопросов эффективной контрацепции, фертильности следует проводить на протяжении всего репродуктивного периода жизни женщины. Препараты, обладающие энзиминдуцирующими свойствами (карбамазепин, фенобарбитал, примидон, бензобарбитал, дифенин, этосуксимид), снижают эффективность гормональных контрацептивов, поэтому одновременный прием АЭП и комбинированных эстроген-гестагенных контрацептивов в 8–10% случаев может приводить к возникновению нежелательной беременности. Следует рекомендовать барьерный метод контрацепции либо применять гормональные препараты с повышенным содержанием эстрогенов. Не снижают эффективность оральных контрацептивов такие препараты, как бензодиазепины, вальпроевая кислота, леветирацетам, ламотриджин, топирамат (последний в дозе до 200 мг/сут).

Прегравидарная подготовка

1. С целью предотвращения врожденных аномалий показано назначение фолиевой кислоты (доза по 3–5 мг/сут в 3 приема) до зачатия и на протяжении I триместра беременности. Американская Ассоциация Невропатологов рекомен-

дует применять поддерживающие дозы фолиевой кислоты на протяжении всего репродуктивного периода жизни (0,4 мг/сут) [7]. Данные литературы свидетельствуют об отсутствии влияния препаратов фолиевой кислоты на частоту эпилептических припадков [3].

2. Подбор АЭП нужно осуществлять до оплодотворения, чтобы не было необходимости менять терапию при беременности. Оптимальным является монотерапия с использованием минимально эффективной дозы. Для поддержания постоянной концентрации препарата в крови рекомендуется более частый дробный прием препаратов либо применение ретардных форм [2].

3. Определить индивидуальную исходную концентрацию АЭП в плазме.

Беременность не противопоказана при стойкой медикаментозной ремиссии заболевания, субкомпенсации заболевания с редкими эпилептическими припадками.

Противопоказания к планированию беременности: эпилепсия с частыми эпилептическими припадками; статусное течение эпилепсии; выраженные изменения личности женщины.

Период гестации

1. Учитывая потенциально тератогенный эффект АЭП, обязательным является консультация генетика до 12-й недели беременности. При показаниях дополнительно проводят биопсию хориона, амниоцентез с определением концентрации альфа-фетопротеина в амниотической жидкости и цитогенетическим исследованием. Наиболее часто встречаемые пороки развития у новорожденных, матери которых принимали АЭП: внутриутробные пороки развития сердечно-сосудистой системы, расщепление верхнего неба и губы, дефекты мочеполовой системы, дефекты нервной трубки [6]. Что касается вероятности заболевания новорожденного эпилепсией, при идиопатических генерализованных эпилепсиях вероятность наследования ребенком эпилепсии достигает 10%, при симптоматических парциальных – чуть выше среднего, чем в популяции (2–3%) [3].

2. Регулярность наблюдения неврологом при компенсированном течении эпилепсии составляет 1 раз в 2 мес, акушером-гинекологом – согласно приказам МОЗ. При наблюдающихся парциальных припадках регулярность наблюдения неврологом 1 раз в месяц; акушером-гинекологом – 1 раз в 2 нед. Следует рекомендовать беременным обращаться к эпилептологу при любом учащении эпилептических припадков. Разнообразные физиологические изменения в концентрации половых гормонов, изменение метаболизма АЭП, стрессовые ситуации могут провоцировать эпилептические припадки. Иногда пациенты дезинформированы относительно угрозы АЭП при беременности, вследствие чего резко прекращают их прием, что в свою очередь учащает частоту припадков. Это еще раз подчеркивает важность прегравидарной подготовки, медицинского мониторинга и осведомленности родственников пациентки.

3. ЭЭГ-исследование и определение концентрации АЭП проводят при компенсированном течении эпилепсии 1 раз в

2 мес, при наблюдающихся припадках – при каждом обращении беременной к неврологу.

4. Концентрации гормонов фетоплацентарного комплекса (плацентарный лактоген, прогестерон, эстриол, кортизол) и альфа-фетопротеин исследуют начиная с конца I триместра беременности и в дальнейшем не реже 1 раза в месяц.

5. Динамическое УЗИ плода проводят в стандартные сроки (11 нед 1 день – 13 нед 6 дней, 18–21 нед), в 28 нед и после 1 раз в 4 нед. Начиная с 28-й недели беременности, учитывая высокий риск развития фетоплацентарной недостаточности, при УЗИ целесообразно проводить доплерометрическое исследование кровотока в артерии пуповины, аорте и средней мозговой артерии плода.

6. Начиная с 30-й недели беременности показано проведение кардиоотографического исследования.

7. Определение уровня АЭП в плазме необходимо проводить ежемесячно, так как повышение клиренса АЭП возрастает со сроком гестации. Это обусловлено многими факторами, в том числе – изменением абсорбции, протеин-зависимого транспорта, ускорением метаболизма в печени и экскреции почками. Согласно данным Американской Ассоциации Невропатологов и Американского общества Эпилепсии за 2009 год беременность приводит к повышению клиренса и уменьшению концентрации таких АЭП, как ламотриджин, фенитоин, в меньшей степени – карбамазепина и левитирацетама [6]. Для оптимизации контроля над припадками при беременности дозу АЭП следует подбирать согласно концентрации его в плазме крови.

Особенности течения родов

1. Показания к проведению досрочного родоразрешения оперативным путем являются: эпилептический статус; серийное течение припадков, дистресс плода.

2. Эпилепсия не является противопоказанием для родов через естественные родовые пути.

3. Медикаментозное ведение родов и их обезболивание не отличаются от обычного. Противопоказания к проведению эпидуральной анестезии редки, в частности, нарушение циркуляции спинномозговой жидкости вследствие перенесенной патологии с вовлечением ликворциркуляторных пространств.

4. Во время родов роженица должна принимать антиконвульсанты в обычные часы. Риск судорог во время родов при правильном лечении – 1–2%.

Послеродовой период

1. В послеродовой период в связи с риском обострения эпилепсии необходимо соблюдать регулярность приема АЭП и режим отдыха.

2. Снижение потребности в АЭП после родов обуславливает возможность их передозировки вплоть до развития интоксикации. Появление у роженицы сонливости, нистагма, атаксии требует срочного исследования концентрации АЭП. Интоксикация АЭП обусловлена относительным повышением концентрации АЭП вследствие снижения общей массы тела роженицы, кровопотери в родах, изменения абсорбции препаратов. Обычно достаточно в послеродовой период возвратиться к суточной дозе АЭП, применявшейся до беременности (в случаях, если суточная доза АЭП во время беременности повышалась) [1].

3. Согласно рекомендациям международных экспертов сразу после рождения ребенку необходимо внутримышечно ввести витамин К в дозе 1 мг/кг.

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

5. Отказ от грудного вскармливания новорожденного со-

вершенно 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 припадков избежать травмы новорожденного.

6. Контроль уровня АЭП через 6–12 мес.

7. Обсуждение вопроса послеродовой депрессии, контрацепции.

Обзор основных препаратов, применяемых при эпилепсии

Пути элиминации АЭП:

1. Печень, цитохром P450 – фенитоин, фенobarбитал, карбамазепин, зонисамид.

2. Глюкоронидация – ламотриджин, вальпроевая кислота (ВК).

3. Экскреция почками – левитирацетам, прегабалин, вигабатрин, топирамат [8].

Карбамазепин

Взрослым карбамазепин обычно назначают по 0,4–2,4 г/сут (8–20 мг/кг в сутки). Во время беременности минимально эффективную дозу распределяют на 3–4 приема либо используют препараты пролонгированного действия.

Дозы карбамазепина до 10 мг/кг в сутки достаточны для компенсации эпилепсии и в то же время не ухудшают показатели фетоплацентарного комплекса. Более высокие дозы могут нарушать гормональный профиль фетоплацентарного комплекса, в частности, повышать концентрации прогестерона и альфа-фетопротеина.

Прием карбамазепина во время беременности может вызывать пороки развития: врожденный вывих бедра, паховую грыжу, гипоспадию, пороки сердца и спинного мозга (spina bifida).

Фетальный «карбамазепиновый синдром» (комплекс малых аномалий), характеризуется удлинением носогубной складки, овальным разрезом глаз, микроцефалией, задержкой психического развития, гипоплазией ногтей, уплощенным носом, эпикантом.

У новорожденных, матери которых при беременности принимали карбамазепин, отмечено уменьшение окружности черепа, роста и массы тела; выявлялся дефицит витамина К. В материнском молоке концентрация карбамазепина достигала 45% от его содержания в крови.

Свободная фракция карбамазепина в крови во время беременности относительно стабильна при снижении общей концентрации карбамазепина (так как изменяются пути биотрансформации АЭП при беременности), поэтому его дозу в большинстве случаев повышать не приходится. Если снижение общей концентрации карбамазепина сопровождается учащением припадков, его суточную дозу приходится повышать и назначать более частый прием препарата либо использовать его пролонгированные формы. Показанием к повышению дозы является снижение концентрации карбамазепина более чем на 50% по сравнению с концентрацией до беременности при повторном (в течение 1–2 дней) исследовании на фоне припадков (абсолютное показание к повышению дозы) или существенного повышения индекса специфической и/или условной эпилептической активности на ЭЭГ.

Фенобарбитал

Хотя фенобарбитал является самым старым АЭП, его продолжают широко применять при эпилепсии, в том числе из-за его дешевизны. Суточные дозы обычно составляют 60–240 мг (1–3 мг/кг в сутки) в 2 приема.

Поскольку фенобарбитал индуцирует систему цитохро-

ма Р450, он снижает эффективность гормональных контрацептивов. По этой же причине фенobarбитал может вызвать дефицит витамина К у новорожденного.

По некоторым данным, при монотерапии фенobarбиталом во время беременности его концентрация снижается у 30–50% больных. Напротив, в послеродовой период концентрация препарата может существенно возрастать, поэтому в это время рекомендуется мониторинг концентрации фенobarбитала. Учащение припадков, появление признаков передозировки либо побочных эффектов требует немедленной коррекции дозы.

Фетальный «фенobarбиталовый синдром» включает седловидный нос, гипертелоризм, эпикант, птоз, низко расположенные уши, широкий рот, выступающие губы, прогнатизм, дистальную гипоплазию пальцев и задержку развития.

В материнское молоко из крови поступает около 40% фенobarбитала, циркулирующего в крови матери. У новорожденного вследствие слабости ферментных систем печени $T_{1/2}$ фенobarбитала колеблется от 75 до 275 ч. Поэтому на фоне применения этого АЭП во время беременности и грудного вскармливания у новорожденного возможны сонливость, слабое сосание груди, мышечная гипотония. Если грудное вскармливание не проводится либо прерывается, возможен синдром отмены.

Фенитоин

В последние годы фенитоин стали применять значительно реже. Суточная доза составляет 0,2–0,6 г (4–7 мг/кг в сутки) в 2–3 приема.

Фенитоин индуцирует систему цитохрома Р450, снижает эффективность гормональных контрацептивов и может вызвать дефицит витамина К у новорожденного.

В III триместре концентрация фенитоина в крови снижается, особенно при сочетании с другими АЭП, поэтому может возникнуть необходимость повышения дозы. В послеродовой период дозу препарата следует снизить до исходной.

Частота мальформаций, в том числе faciальных, урогенитальных и кардиальных, при применении фенитоина достигает 9%. Фетальный «фенитоиновый синдром» включает седловидный нос, низко расположенные уши, гипертелоризм, эпикант, широкий рот, выступающие губы, птоз или страбизм, дистальную гипоплазию пальцев и задержку развития. В материнское молоко поступает до 20% фенитоина, циркулирующего в крови.

Вальпроевая кислота (ВК)

Суточная доза колеблется от 0,6 до 3 г (15 мг/кг и более) в 3 приема. Использование препаратов с контролируемым высвобождением ВК позволяет сократить число приемов до 1–2 раз в сутки.

ВК не активирует ферменты печени и, следовательно, не снижает эффективности гормональных контрацептивов при их одновременном применении. Поскольку ВК прочно связывается с сывороточными транспортными белками, ее концентрация в материнском молоке достигает всего 3% от уровня в плазме крови (самый низкий показатель среди известных АЭП).

Во время беременности суммарная концентрация ВК в крови существенно не меняется, однако свободная фракция возрастает до 25%. Поэтому необходим мониторинг ее концентрации. Концентрация свободной ВК в крови новорожденного выше, чем у матери, что обусловлено слабой метаболической функцией печени ребенка.

Фетальный «вальпроатный синдром» характеризуется краниофациальными аномалиями, укорочением носогубной складки, эпикантом, длинной нижней губой, седловидной деформацией носа, опущенными углами рта. Прием ВК во время беременности может приводить к дефектам нервной труб-

ки (spina bifida aperta) у 1–2% плодов, а по некоторым данным частота этой патологии достигает 2,5%. Из-за угрозы дефектов ЦНС в I триместре ВК назначают с осторожностью.

Ламотриджин

Сегодня ламотриджин позиционируется как препарат выбора для лечения генерализованной и парциальной эпилепсии у женщин, поскольку он имеет ряд важных свойств: не взаимодействует с женскими половыми гормонами, не влияет на концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны, и не влияет на уровни гормональных контрацептивов. Суточные дозы препарата составляют 200–500 мг.

Однако линейная фармакокинетика ламотриджина при использовании его в качестве монотерапии становится нелинейной во время беременности. Ретроспективный анализ по применению ламотриджина во время беременности выявил существенное повышение его клиренса (более чем на 65%) начиная с ранних сроков гестации и полное восстановление исходных показателей в ранний послеродовой период, что требовало возвращения суточной дозы к исходной. Колебания концентрации ламотриджина в крови во время беременности были более значительными, чем у других АЭП, что в идеале требует мониторингования. Ламотриджин практически не задерживается фетоплацентарным барьером: его концентрации в пупочной вене в ранний послеродовой период и в крови матери были одинаковы. Тератогенез при применении ламотриджина не превышает популяционный уровень. Примерно 50% препарата связывается с сывороточными белками и соответственно около 50% поступает в материнское молоко. Применение ламотриджина у беременных не влияет на уровень витамина К у новорожденных.

Таким образом, ламотриджин характеризуется низким уровнем тератогенности и показан для терапии эпилепсии у беременных. Однако снижение концентрации препарата в сыворотке крови во время беременности и драматическое ее повышение после родов требует соответствующих корректирующих мер.

Топирамат

Являясь достаточно эффективным средством лечения генерализованных и парциальных форм эпилепсии в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии, топирамат все чаще будет входить в анализ по изучению тератогенного действия АЭП. Эффективная доза препарата при использовании его у взрослых в виде монотерапии составляет 100–500 мг/сут, однако максимальная суточная доза может достигать 1600 мг.

В настоящее время имеются сведения относительно тератогенных свойств высоких доз препарата в отношении костной системы (конечности, пальцы) в эксперименте, но истинный риск его тератогенности неизвестен. Учитывая, что только 13–17% препарата связывается с белками крови, можно предположить, что до 80% его количества может проникать в молоко матери. Данных по влиянию топирамата на концентрацию витамина К найти не удалось.

Леветирацетам

Леветирацетам активно используют на протяжении последних лет благодаря целому ряду его положительных свойств, таких, как высокая эффективность в отношении парциальных и генерализованных форм эпилепсии, линейная фармакокинетика, отсутствие взаимодействия с другими АЭП и гормональными контрацептивами. Являясь «неметаболизирующимся» АЭП, леветирацетам на 66% выводится в неизменном виде, а остальная его часть – в виде неактивного гидролизованного вне печени метаболита. Леветирацетам не влияет на массу тела, не снижает показатель фертильности, не вызывает остеопороз. Среднесуточ-

ные дозы препарата у взрослых составляют 1000–3000 мг при двукратном приеме. В настоящее время леветирацетам применяют в качестве дополнительного АЭП при комбинированной терапии эпилепсии, однако в целом ряде исследований его эффективность доказана и при использовании в качестве монотерапии.

До 10% леветирацетама связывается с белками крови, соответственно свободная фракция (до 90%) может поступать в молоко кормящей матери.

Таким образом, использование леветирацетама в терапии эпилепсии во время беременности, согласно предварительным данным, не имеет неблагоприятных последствий. Подтверждением этого является широкое использование акушерами пираретама во время беременности.

Сопутствующие лекарственные средства

Дефицит витамина К у детей, матери которых получали

Ведення вагітності і пологів у жінок з епілепсією

М.В. Макаренко, Д.О. Говсєєв, Н.М. Денисенко, О.К. Попель, О.М. Сиса, О.М. Тимофєєва

Ведення вагітності і пологів у пацієнток з епілепсією – процес, який вимагає злагоджених дій акушера-гінеколога і вузьких фахівців. У статті представлені алгоритми прегравідарної підготовки, ведення вагітності і пологів, а також дані про особливості антиепілептичних препаратів, які дозволяють виробити лікарю оптимальну стратегію і тим самим мінімізувати ризик для матері і плода.

Ключові слова: епілепсія, вагітність, антиепілептичні препарати.

АЭП, связан с тем, что АЭП, индуцирующие систему цитохрома Р450, попадают в организм ребенка и взаимодействуют с витамином, снижая его эффективность.

Витамин К играет ключевую роль в гамма-карбоксилировании глутаминовой кислоты и дальнейшем зависимом от этого витамина каскаде реакций свертывания крови. Отмечено также повышение скорости деградации витамина в ближайшие 24 ч после родов. Согласно общепринятым рекомендациям, в случае применения АЭП во время беременности новорожденному необходимо однократно ввести витамин К в дозе 1 мг/кг подкожно.

ВЫВОДЫ

Знания о различных АЭП и изменении их метаболизма при беременности помогают лечащему врачу подобрать адекватную дозу АЭП для минимизации эпилептических припадков и улучшения исходов для матери и плода.

Management of pregnancy and delivery in patients with epilepsy

Makarenko M.V., Govseev D.A., Denysenko N.M., Popel O.K., Sysa O.N., Timofeeva O.N.

Management of pregnancy and delivery in patients with epilepsy is very difficult process, which requires both obstetention and other expert. In article are given data of preconceptual, gestational period, delivery. Also presented information about AEDs, their metabolism, that allows healthcare professionals to make treatment decisions and to reduce the maternal and child risk.

Ключевые слова: epilepsy, pregnancy, anti-epileptic drugs.

Сведения об авторах

Макаренко Михаил Васильевич – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел.: (096) 457-03-03

Говсєєв Дмитрій Александрович – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел.: (096) 457-03-03

Денисенко Наталья Николаевна – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел.: (096) 457-03-03

Попель Ольга Казимировна – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел.: (050) 560-35-48

Сиса Оксана Николаевна – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел.: (050) 633-11-95

Тимофєєва Елена Николаевна – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел.: (067) 704-86-66

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.В., Карлов В.А., Жидкова И.А., Брагинская С.Г., Златорунская М.А., Кунькина Ю.Б., Иванов А.Е. Особенности ведения беременности и родов у женщин, страдающих эпилепсией // Проблемы репродукции. Спец. выпуск. Материалы III Международного Конгресса по репродуктивной медицине. – 2009. – С. 54.
2. Власов П.Н. Беременность при эпилепсии, проблемы и перспективы // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2011. – Том 3, № 4. – С. 45–46.

3. Демина Т.Н., Алипова Н.Ф. Ведение беременности и родов у женщин с эпилепсией // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 296.
4. Златорунская М.А. Оптимизация ведения беременности, родов и послеродового периода у женщин с эпилепсией: Дис. ... канд. мед. наук. – 2014.
5. Battino D, Tomson T, Bonzoni E et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy

registry. *Epilepsia* 54(9), 1621–1627 (2013).
6. Fried S, Kozler E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf.* 27(3), 197–202 (2004).
7. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidencebased review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the

Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 73(2), 142–149 (2009). Rigorous evidencebased review.
8. Johannessen Landmark C, Johannessen SI, Tomson T. Host factors affecting antiepileptic drug delivery pharmacokinetic variability. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64(10), 896–910 (2012).

Статья поступила в редакцию 02.07.2015