

Больные эпилепсией в акушерско-гинекологической практике: современное состояние вопроса, проблемы и пути их решения (обзор литературы)

Ю.Э.Доброхотова¹, Л.А.Хейдар¹, Е.А.Бояр², Т.В.Себко¹, А.А.Гвоздев¹, Л.А.Филатова¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова,
кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва
(зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова);

²Медицинское училище № 30 Департамента здравоохранения г. Москвы
(директор — к.м.н. Е.А.Бояр)

В статье показана необходимость совместного ведения беременной женщины, страдающей эпилепсией, врачами акушерско-гинекологического профиля и неврологами. Подчеркивается важность профилактики пороков развития плода, рациональной терапии эпилепсии во время беременности, а также тератогенной опасности антиэpileптических препаратов.

Ключевые слова: эпилепсия, беременность, антиэpileптические препараты

Patients with Epilepsy in Obstetric Practice: Present State of the Question, Problems and Ways of Their Solution: a Literature Review

Yu.E.Dobrokhotova¹, L.A.Kheidar¹, E.A.Boyar², T.V.Sebko¹, A.A.Gvozdev¹, L.A.Filatova¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow

(Head of the Department — Prof. Yu.E.Dobrokhotova);

²Medical College № 30 of Moscow Health Department
(Director — PhD E.A.Boyar)

The article shows the need for joint management of a pregnant woman suffering from the epilepsy by doctors of an obstetric-gynecologic profile and neurologists. It is emphasized the importance of prevention of fetal malformations, rational therapy of epilepsy during pregnancy and teratogenic hazard of antiepileptic drugs.

Key words: epilepsy, pregnancy, antiepileptic drugs

Ведение беременности и родов у женщин, страдающих эпилепсией, до сих пор остается достаточно сложной проблемой практической медицины, объединяющей интересы акушеров-гинекологов и невропатологов. Несмотря на то, что эпилепсия — это заболевание, при котором предусмотрено прерывание беременности по медицинским показаниям в ранние сроки, почти все женщины, страдающие этой патологией, стремятся родить ребенка. Эпилептический припадок, как проявление высокой нейронной активности, относится к одному из наиболее распространенных проявлений патологии нервной системы и может отмечаться при различных неврологических и соматических заболеваниях.

Эпилепсия — хроническое заболевание головного мозга различной этиологии, характеризующееся повторными приступами, которые возникают в результате чрезмерных нейронных разрядов и сопровождаются разнообразными клиническими и параклиническими проявлениями (определение ВОЗ). Распространенность эпилепсии в разных странах варьирует и составляет в среднем около 0,5–1,0%. Ежегодно эпилепсией заболевают более 100 тыс. человек. Заболеваемость детей в возрасте до 5 лет в 5 раз выше, чем в популяции. Во всем мире адекватную противоэпилептическую терапию получают менее 25% больных.

Возникновение эпилепсии связывают прежде всего с приобретенной предрасположенностью в результате перенесенного органического поражения головного мозга, приводящего к нейродегенеративным изменениям с дальнейшим формированием судорожного синдрома. Известно, что существенную роль в развитии этой патологии играет наследственная предрасположенность. Риск развития эпилепсии у потомства больного, по данным многочисленных авторов, составляет 3–4%, что в 4–6 раз выше, чем в общей попу-

Для корреспонденции:

Хейдар Лейла Абдул Аллах, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8

Телефон: (495) 237-4033

E-mail: zheglov_sv@vitek.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

ляции, у потомства больной матери — 3,6%, отца — 2,1%. Максимальный риск отмечается у дочерей больных матерей (3,9%), а самый низкий (1,4%) — у дочерей больных отцов. Если эпилепсия отмечается у обоих родителей, риск развития этой патологии у потомства составляет 10–15%. Риск особенно высок, если родители страдают ювенильной миоклонической эпилепсией, абсансами или приступами grand mal пробуждения (6,7–15%), при парциальной эпилепсии родителей степень риска для потомства составляет 0,7–5,8% (Вельтищев Ю.В. и др., 1998).

Как правило, у probандов и потомства отмечается один и тот же тип приступов. Современные данные подтверждают значительную роль генетических факторов в генезе эпилепсии и эпилептических синдромов. Скорее всего, это касается не только первичной, но и органической эпилепсии, для развития которой необходимо наличие эпилептоидного гена. Данное предположение подтверждается многочисленными исследованиями (80 281 probанд), проведенными с 1950 по 1985 г. восемнадцатью независимыми авторами (Willey E., 1993). По мнению некоторых авторов, эпилепсия наследуется не как болезнь, а как биохимические сдвиги в ферментативной и метаболической системах, которые и обусловливают судорожную предрасположенность мозга. Известно, что большинство наследственных болезней обмена веществ сочетаются с судорожными синдромами, а именно: фенилкетонурия, некетонемическая гипергликемия, органические ацидурии, болезнь Менкеса, GM1-гангиозиды, болезнь Краббе, болезнь Канавана–Ван-Богарта–Бертрана, адrenomелейкодистрофия, болезнь Тея–Сакса, болезнь Сандахоффа, синдром MELAS (митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды), синдром MERRF (миоклонус-эпилепсия, феномен «рваных» красных волос), болезнь Лафора, липоидный липофусциноз, болезнь Гоше (тип III), сиалидоз (типы I, II), галактосиалидоз.

В максимальную группу риска развития судорожного припадка при беременности, помимо больных, страдающих эпилепсией, входят все беременные, имеющие в анамнезе различные пароксизмальные состояния и судорожные припадки как эпилептического, так и неэпилептического характера (ситуационно обусловленные припадки), основным механизмом возникновения которых могут быть острые токсические (отравления «судорожными ядами») или метаболические энцефалопатии (гипогликемические нарушения, гипер- и гипокальциемия, гиперкалиемия, гипонатриемия и др.), фебрильные судороги, различные синкопальные состояния, особенно с судорожными проявлениями (тепловые обмороки у лиц с вегетососудистой дистонией и температурной неустойчивостью и др.), а также все беременные во II и III триместрах беременности, так как генерализованные судорожные припадки в этих случаях возникают в результате эндотоксических нарушений при развившейся почечной и печеночной недостаточности. В данную группу риска также входят все беременные, у которых когда-либо была выявлена эпилептическая активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) при отсутствии клинических проявлений. Такие беременные нуждаются в обязательном неврологическом обследовании и наблюдении на протяжении всей беременности. В обследование включается повторное ЭЭГ-исследование на электроэнцефалографе (не менее 12 каналов) с минимальной фоновой записью в тече-

ние 20 мин. Проведение ЭЭГ целесообразно при имеющихся в анамнезе беременной снохождениях и сноговорениях,очных миоклонических вздрагиваниях, кошмарных сновидениях стереотипного характера, мигренозных головных болях, задержке психического и физического развития, энурезе и т.п. Для беременных необходимо заключение окулиста (оценка состояния глазного дна), реоэнцефалографическое (РЭГ) и эхоэнцефалографическое (ЭхоЭГ) исследования. Использование в обследовании беременной компьютерной томографии головного мозга нежелательно как из-за рентгеновского облучения, так и недостаточной информативности при эпилепсии (выявляются только опухоли и кальцификаты). Возможно применение магнитно-резонансной томографии (МРТ), которая более информативна в плане выявления вероятной эпикактивности. Важно учитывать, что при проведении МРТ у части больных (до 10%) возможно развитие клаустрофобии, поэтому при беременности предпочтительнее использовать МРТ открытого типа.

Многочисленные данные авторов свидетельствуют о том, что роженицы, страдающие эпилепсией, не нуждаются в обязательном оперативном родоразрешении, кроме случаев выраженного гипертензионно-гидроцефального синдрома, тяжело протекающей преэклампсии, угрозы развития эпистатуса, значительного учащения припадков или возникновения их во время родов. Риск тонико-клонического припадка во время родов или в течение суток после них составляет 2–4% [1]. Осложнение течения беременности не связано с расположением эпилептогенного очага и целиком зависит от частоты приступов и их характера [2]. У беременных, страдающих эпилепсией, чаще бывают преждевременные роды. Учитывая, что при использовании противосудорожной терапии, безусловно, увеличивается риск развития врожденных аномалий, желательно максимально ограничить данный вид терапии в I триместре, а при наличии абсансов, которые не оказывают значимого неблагоприятного влияния на плод и беременную, полностью ее отменить. При больших эпиприпадках, представляющих серьезную угрозу для плода, целесообразны попытки ограничения дозы применяемого препарата или перевод пациентки на менее тератогенный препарат [3]. Риск возникновения пороков развития повышается при использовании антиконвульсантов вследствие их фармакокинетических взаимодействий, поэтому комбинированная терапия не желательна при беременности, особенно в I триместре. Наблюдение за пациентками этой категории показало, что беременность сама по себе редко приводит к значительному учащению эпилептических припадков. По данным литературы, беременность в 50–85% случаев не влияет на частоту припадков, в 5–50% приводит к снижению их частоты, в 10–35% обуславливает учащение припадков [4]. В то же время необоснованная отмена антиконвульсантов и неадекватное снижение их дозы почти всегда заканчивались возобновлением припадков, полностью копированных до беременности (даже в течение нескольких лет), и учащением припадков у пациенток с редкими судорожными пароксизмами.

Всегда необходимо учитывать тератогенность противоэпилептических препаратов, которые умеренно увеличивают риск возникновения мальформаций плода. При этом риск составляет 4–6% по сравнению с 2–3% в неэпилептической популяции. Частота возникновения таких больших мальформаций,

как заячья губа/волчья пасть, возрастает до 1,5–2% по сравнению с 0,15–0,2% в общей популяции, патологии сердца — 0,5–2%, *spina bifida* — 1,5–2% по сравнению с 0,05% в общей популяции [4, 5]. Е.Перусса сообщает о повышении риска возникновения пороков развития плода при монотерапии в 2–3 раза, при полигетерапии риск значительно возрастает [6].

Основными факторами риска формирования пороков развития на фоне приема антиэпилептических препаратов (АЭП) во время беременности являются: высокая доза препарата и его концентрация в плазме, полигетерапия, специфические эффекты определенных АЭП и комбинаций АЭП [7]. Наибольший риск возникновения пороков развития плода существует при приеме АЭП в I триместре беременности [6–7].

Риск возникновения пороков развития плода при использовании некоторых АЭП (особенно это характерно для вальпроатов) в некоторой степени зависит от дозы препарата. Риск существенно повышается при использовании суточной дозы вальпроатов более 1000 мг [8] и полигетерапии (так как некоторые другие АЭП потенцируют тератогенный риск вальпроатов) [8, 9].

Эпилепсия может осложнить течение беременности и приводить к развитию врожденных аномалий у новорожденных. При этом риск внутриутробной и перинатальной смерти в 2–3 раза превышает таковой для населения в целом. Врожденные аномалии различной степени тяжести встречаются у 4–10% детей, матери которых страдают эпилепсией. В настоящее время преобладает точка зрения, согласно которой нарушения, встречающиеся у плода, имеют комплексную этиологию, однако ведущим фактором является тератогенность противосудорожных препаратов. Другими факторами, способствующими развитию врожденных аномалий, считаются дефицит фолиевой кислоты, нарушение обмена гомоцистеина и использование оральных контрацептивов. К черепно-лицевым аномалиям у детей, рожденных от женщин с эпилепсией, относятся микроцефалия, гидроцефалия, миеломенингоцеле, анэнцефалия, дисплазия ушных раковин, гипертelorизм, расщелина губы и/или неба [10, 11]. Деформация конечностей у потомства больных эпилепсией женщин весьма характерна и обусловлена тератогенным эффектом различных противосудорожных препаратов — гидантоина, фенобарбитала и др. [12]. Наиболее часто аномалии конечностей встречаются у детей, матери которых во время беременности принимали гидантоин. Внутриутробная задержка роста детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией, описана многими исследователями. Такие дети рождаются с низкой массой тела, уменьшенной окружностью головы, маленькой длиной тела. В дальнейшем дети также отстают в росте. У беременных женщин, принимающих АЭП, в 9–10% случаев рождаются недоношенные дети, в 7–10% — дети с пониженной массой [13]. По результатам анализа датской фармакоэпидемиологической базы данных, общий риск формирования пороков развития, связанных с применением противосудорожных препаратов в период беременности, составил 2,2, риск повышенной массы у новорожденных — 1,5, у преждевременно рожденных — 1,6 [14]. Правильный выбор и применение АЭП в период беременности должны предотвратить развитие некоторых врожденных дефектов.

Анализ литературных данных не позволяет оценить, какое из основных АЭП обладает наибольшей тератогенностью.

Информация о тератогенном риске более новых АЭП все еще очень ограничена, и результаты исследований на животных не всегда можно соотнести с клинической ситуацией (ламотриджин, тиагабин, фелбамат, вигабатрин, топамакс). Вследствие того, что у большинства пациенток любые серьезные эмбриональные аномалии сформированы к моменту обнаружения беременности, проводить корекцию терапии АЭП в течение беременности не рекомендуют, если это не требуется в связи с изменением клинической картины. В тех случаях, когда приступы нарастают в течение беременности, необходимо учитывать возможные изменения плазменной концентрации АЭП. Одной из проблем изучения сочетания беременности и эпилепсии является определение особенностей фетоплацентарного комплекса, внутриутробного состояния плода [15, 16].

Известно, что применение карbamазепина среди возможных побочных действий может вызывать диплопию, головокружение, сонливость, головную боль, тошноту, сердечную аритмию, гипонатриемию, гипокальциемию. Вероятное развитие агранулоцитоза, апластической анемии, гепатотоксического эффекта, тромбоцитопении и имеющиеся сообщения о достаточно высоком тератогенном действии препарата делают прием карbamазепина во время I триместра беременности опасным. При осложнениях течения беременности на всем ее протяжении использование данного препарата считается также небезопасным из-за определенной несовместимости этого препарата с антикоагулянтами, антибиотиками, макролидами, кортикостероидами и часто применяемым гинекологами аминофиллином [17]. Характерные для данного препарата побочные эффекты (поведенческие отклонения в виде нарушений сна, возбуждение, повышенная раздражительность и лабильность настроения) сами по себе могут осложнить течение беременности.

Во многих странах вальпроат натрия с момента первого клинического применения Д.Каразо в 1964 г постепенно стал основным противосудорожным препаратом, используемым в лечении эпилепсии у 75–95% пациентов [18]. Результаты применения вальпроата натрия показали высокую эффективность препарата (82,5%) в лечении больных как генерализованной, так и парциальной эпилепсией [19]. При его приеме возможно появление тошноты, трепора, увеличение веса, периферические отеки, сонливость, развитие тромбоцитопении, повышение уровня аммиака в крови, также имеются данные об аномалиях развития невральной трубы. В то же время отсутствие энзиматической индукции уменьшает риск гепатотоксической реакции и не приводит к снижению концентрации других совместно принимаемых препаратов. Распределение суточной дозы натрия вальпроата на несколько приемов является обязательным условием использования антиконвульсантов, особенно в период между 20-м и 40-м днями беременности. Это позволяет снизить максимальную концентрацию препарата в плазме, а следовательно, существенно уменьшить риск возникновения пороков развития [20, 21].

С началом применения препаратов фолиевой кислоты случаи формирования дефектов невральной трубы при применении вальпроатов стали более редкими. Согласно последним данным, дозировка вальпроевой кислоты до 1000 мг/сут не оказывает тератогенного действия [22]. Одно из преимуществ вальпроатов перед другими АЭП — отсутствие

противопоказаний к его применению при любых видах эпилептических припадков, тогда как карбамазепин не может применяться при миоклонических припадках и абсанах в связи с риском их учащения. Поведенческие нарушения при приеме валпроата натрия, в отличие от карбамазепина, связаны только с возможной сонливостью. Безусловным преимуществом данного препарата при осложненной беременности можно считать возможное сочетание с антикоагулянтами, антибиотиками, кортикостероидами и аминофиллином. При длительном приеме валпроатов может возникнуть дефицит карнитина, для профилактики которого возможно назначение L-карнитина [23]. В случае бессимптомного изолированного повышения активности печеночных трансаминаз достаточно снизить дозу препарата не менее чем на 10 мг/кг/сут.

Среди препаратов, которые в настоящее время в мировой практике применяются значительно реже, можно отметить фенобарбитал. Он обладает тератогенным действием, может вызывать мегалобластную анемию, корrigирующую приемом фолиевой кислоты и витамина B₁₂, дефицит витамина D и остеомаляцию. Тератогенным действием также обладает фенитоин, который может вызывать мегалобластную анемию, угнетение иммунитета, гипокальциемию, дефицит витамина D из-за ускорения его метаболизма в печени. При идиосинкразии возможна лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия.

Таким образом, вопросы планирования и ведения беременности при сопутствующей хронической соматической и неврологической патологии чрезвычайно актуальны с учетом того, что современный уровень развития медицины позволяет добиться стойкой ремиссии основного заболевания. Благоприятным вариантом можно считать тот случай, при котором напоминанием о заболевании является лишь регулярный прием медикаментов, а клинические проявления патологии практически отсутствуют. На этом фоне больная женщина стремится быть полноправным членом социума и ощутить в полной мере радость материнства.

Литература

1. Доброхотова Ю.И., Гехт А.Б., Локшина О.Б. и др. Некоторые аспекты течения беременности и родов у женщин, страдающих эпилепсией // Ростовский акушера-гинеколог. 2005. №6. С.13–17.
2. Harden C.L. Pregnancy and epilepsy // Semin Neurol. 2007. V.27 (5). P.453–459.
3. Battino D., Tomson T. Management of epilepsy during pregnancy // Drugs. 2007. V.67 (18). P.2727–2746.
4. Weber M. Monoterapie on politerapie chez la femme en age de progrer // Epilepsies. 1992. V.4 (2). P.119–124.
5. Демикова Н.С. Тератогенность антиэпилептических препаратов // Эпилептология детского возраста / Под ред. проф. А.С.Петрухина. М.: Медицина, 2000. С.596–618.
6. Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs // Lancet Neurol. 2005. V.4 (11). P.781–786.
7. Holmes L.B., Harvey E.A., Coull B.A. et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs // N Engl J Med. 2001. V.344 (15). P.1132–1138.
8. Alsdorf R., Wyszynski D.F. Teratogenicity of sodium valproate // Expert Opin Drug Saf. 2005. V.4 (2). P.345–353.
9. Oguni M., Osawa M. Epilepsy and pregnancy // Epilepsia. 2004. V.45 (Suppl 8). P.37–41.

10. Miller M., D'Souza J., Zaninelli R. Major malformations in offspring of women with epilepsy // Neurology. 2003. V.61 (11). P.1631.
11. Diaz-Romero R.M., Garza-Morales S., Mayen-Molina D.G. et al. Facial anthropometric measurements in offspring of epileptic mothers // Arch Med Res. 1999. V.30 (3). P.186–189.
12. Pack A., M.Gidal B., Vazquez B. et al. Bone disease associated with antiepileptic drugs // Cleve Clin J Med. 2004. V.71 (Suppl 2). P.42–49.
13. Hirano T., Fujioka K., Okada M. Physical and psychomotor development in the offspring born to mothers with epilepsy // Epilepsia. 2004. V.45 (Suppl 8). P.53–57.
14. Kulaga S., Sheehy O., Zargarzadeh A.H. et al. Antiepileptic drug use during pregnancy: perinatal outcomes // Seizure. 2011. V.20 (9). P.667–672.
15. Morrell M.J. Epilepsy in women the science of why it is special // Neurology. 1999. V.53 (Suppl 1). P.S42–48.
16. Yerby M.S., Kaplan P., Tran T. Risk and management of pregnancy in women with epilepsy // Cleve Clin J Med. 2004. V.71 (Suppl 2). P.25–37.
17. Brodie M.J., Johnson F.N. Carbamazepine in the treatment of seizure disorders: efficacy, pharmacokinetics and adverse event profile // Rev Contemp Pharmacother. 1997. V.8. P.87–122.
18. Wyszynski D.F., Nambisan M., Surve T. et al. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy // Neurology. 2005. V.64 (6). P.961–965.
19. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? // Reprod Toxicol. 2009. V.28 (1). P.1–10.
20. Kaplan P.W. Reproductive health effects and teratogenicity of antiepileptic drugs // Neurology. 2004. V.63 (Suppl 4). P.13–23.
21. Browne T., Gregory L., Holmes G., Montouris G. Special considerations in women // Handbook of Epilepsy / Ed. by T.Browne, G.Holmes. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. 216 p.
22. Tomson T., Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs // Lancet. 2012. V.11. P.803–813.
23. Vajda F.J., Eadie M.J. Maternal valproate dosage and foetal malformations // Acta Neurol Scand. 2005. V.112. P.137–143.

Информация об авторах:

Доброхотова Юлия Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, заслуженный врач РФ
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8
Телефон: (495) 237-4033
E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Бояр Елена Александровна, кандидат медицинских наук, директор Медицинского училища Департамента здравоохранения г. Москвы № 30
Адрес: 105118, Москва, 9-я ул. Соколиной горы, ЗА
Телефон: (495) 365-1985
E-mail: mmu30@mosgorzdrav.ru

Себко Татьяна Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8
Телефон: (495) 237-4033
E-mail: obs_gvozdev_g@mail.ru

Гвоздев Александр Александрович, студент Московского факультета Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8
Телефон: (495) 237-4033
E-mail: obs_gvozdev_g@mail.ru

Филатова Лариса Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8
Телефон: (495) 237-4033
E-mail: filatovalarisa@list.ru