

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЭПИЛЕПСИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Филиппова Л. В. СТГМУ, студентка, Шевченко П.П. СТГМУ, доцент, кандидат медицинских наук

Проблемы ведения беременности 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. Актуальным является то, что 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. в условиях современных возможностей медицины, правильное ведение и подготовка к беременности женщин, страдающих эпилепсией, приводит к рождению жизнеспособных детей, позволяет контролировать частоту возникновения и возможность купировать приступы в зависимости от периода беременности. Так если приступы учащаются в первой половине, то показан медицинский аборт по жизненным показаниям. Если же приступы учащаются во второй половине – на фоне противосудорожной терапии беременность сохраняется и ее нужно довести до 37 недель, затем вызвать преждевременные роды - кесарева сечения.

Ключевые слова: беременность, эпилепсия, родоразрешение

PREGNANCY AND EPILEPSY: CURRENT METHODS OF DIAGNOSIS AND DRUG THERAPY

Filippova L.V., student, Shevchenko P.P., assistant professor

the problem of pregnancy in patients with epilepsy of women is obvious. Thanks to the democratization of society, the availability of information, including computer search engines, the introduction of new anti-epileptic drugs (AEDs), obtained by the directed synthesis and significantly improve the quality of life of patients, provision of modern medical equipment, which allows to monitor objective indicators of pregnancy, more and more patients with epilepsy women are integrated into an active social life, have a family and tend to have children. Urgent is that the range of issues that have to solve the doctor, there has been pregnant with epilepsy is very wide: the mutual influence of epilepsy and pregnancy, especially labor management, forecast Birthday physical health of the child, the probability of his epilepsy, tactics of pregnancy based on multifactorial influences. in the conditions of modern medicine capabilities, proper management and preparation for pregnancy in women with epilepsy, leading to the birth of a viable child, it allows you to control the frequency and the ability to stop attacks, depending on the gestation period. So if the attacks are becoming more frequent in the first half, it shows a medical abortion for health reasons. If the attacks are becoming more frequent in the second half - on a background of anticonvulsant therapy pregnancy is maintained and it must be brought up to 37 weeks, and then cause premature birth - Caesarean section.

keywords : pregnancy, epilepsy, delivery is

Актуальность: проблемы ведения беременности 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 [1]. Актуальным является то, что 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.

Цель: провести анализ по литературным данным, по современным методам диагностики и медикаментозной терапии у беременных, страдающих эпилепсией.

Результаты: 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. в настоящее время с внедрением новых нейровизуализационных методов диагностики (КГ, МРТ, ОФЭТ. ПЭТ), ЭЭГ-видеомониторинга изменилась диагностика эпилепсии. Внедрение новых антиэпилептических препаратов позволило совершить определенный прорыв в лечении эпилепсии. В настоящее время эпилепсия является потенциально излечимым заболеванием. Современная стратегия терапии эпилепсии позволяет добиться полной ремиссии эпилептических приступов у 70-80 % больных с хорошей социальной адаптацией и высокими стандартами жизни[2].

Эпилепсия - это хроническое заболевание нервной системы, проявляющееся приступами, которые являются результатом чрезмерной гиперсинхронной активности нейронов головного мозга. Название заболевания происходит от греческого слова – *epilepsia*, означающего схватываю, овладеваю. Эпилепсия - относится к сборному понятию, включая различные синдромы, которые имеют различную этиологию, проявления. Является тяжелыми распространенным заболеванием (от 0,6 до 1,3%), которое несет не только медицинские, а так же социальные проблемы. Существует также понятие об эпилептическом статусе, о котором говорят, когда приступы следуют настолько часто, что пациент не приходит между ними в сознание, или при продолжительности припадка более 30 мин. Судорожный статус относится к ургентным состояниям, такое состояние может закончиться летально.

Проявления эпилептических припадков варьируют от генерализованных судорог до едва заметных окружающим людям изменений внутреннего состояния пациента.

Выделяют очаговые приступы, связанные с возникновением электрического разряда в определенном ограниченном участке коры головного мозга и генерализованные приступы, при которых в разряд одновременно вовлекаются оба полушария мозга. При очаговых приступах могут наблюдаться судороги или своеобразные ощущения (например, онемение) в определенных частях тела (лице, руках, ногах и др.). Также очаговые приступы могут проявляться короткими приступами зрительных, слуховых, обонятельных или вкусовых галлюцинаций. Сознание при этих приступах может быть сохранено, в таком случае пациент детально описывает свои ощущения. Продолжительность парциальных приступов обычно не более 30 сек. Генерализованные приступы разделяют на судорожные и бессудорожные (абсансы).

Для окружающих наиболее пугающими являются генерализованные судорожные приступы. В начале приступа (тоническая фаза) возникает напряжение всех мышц, кратковременная остановка дыхания, часто наблюдается пронзительный крик, возможно прикусывание языка. Спустя 10-20 сек. наступает клоническая фаза, когда сокращения мышц чередуются с их расслаблением. В конце клонической фазы часто наблюдается недержание мочи. Такие припадки могут стать причиной прерывания беременности или кислородной недостаточности плода (гипоксии)[3,4].

Прегавидарная 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 [5,6].

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, фени-тоин, 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

нед). Акушер-гинеколог проводит терапию, направленную на нормализацию менструальной функции (нарушения длительности и других характеристик менструального цикла 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.

Противопоказанием вынашивания беременности является:

- 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 ЕИЯЕРА, 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[7]. 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 -фетопротеина 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 кардиотокографическое исследование с объективной оценкой показателей моторики матки и состояния плода. Используются стандартные схемы диагностики и лечения фетоплацентарной недостаточности. С осторожностью следует назначать пирарцетам из-за возможного провоцирования припадков. Пирарцетам не показан при сохраняющихся приступах (за исключением миоклонических). При длительной ремиссии, по нашим наблюдениям, возможно назначение умеренных доз пирарцетама (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 роженицы в раннем послеродовом периоде явлений передозировки АЭП в виде сонливости, нистагма, атаксии, которые потребовали уменьшения суточной дозы и срочного исследования концентрации АЭП [8]. 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 припадка избежать травмы.

Эпилепсия — хроническое заболевание, при котором жизненно необходим постоянный прием медикаментов, в том числе во время беременности. 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), ламо-триджин (ламиктал) и вальпроат (депакин хроносфера). Значительно реже используются (в порядке убывания, по данным регистра ЕИЯЕРА) барбитураты (фенобарбитал), окскарбазепин (трилептал), леветирацетам (кеппра), фенитоин, топирамат (топамакс) и в единичных случаях другие АЭП. Наиболее частые сочетания АЭП: депакин+ламиктал, ламиктал+кеппра, карбамазепин+ламотриджин, карбама-зепин+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. 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 приемом 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[9]. 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. Общественная 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 B12 в ранние (до 12 нед) сроки беременности. Во всех случаях монотерапии карбамазепином концентрация витамина B12 была достаточной. При сочетанном применении карбамазе-пина и фенитоина наблюдалась тенденция к снижению уровня витамина B12, который, однако, находился в пределах терапевтической концентрации в части наблюдений. Алгоритм подготовки к беременности, ведения беременности и родоразрешения у больных эпилепсией при битерапии (энзим-индуцирующими АЭП) до 13-й недели беременности дополнительно к фолиевой кислоте мы назначали витамин B12 в дозе 200—500 мкг/нед (подкожно). Использование витамина B12 не приводило к падению концентрации АЭП в сыворотке крови. Имеются разнообразные рекомендации (сроки, методы введения и дозы) по назначению витамина K. У новорожденных существуют патогенетические предпосылки для дефицита витамина K. Показано, что АЭП, стимулирующие микросомальные ферменты печени (цитохром P-450), циркулируя в организме ребенка и взаимодействуя с витамином K, снижают его эффективность. Витамин K играет решающую роль в гамма-карбоксилировании глютаминовой кислоты и дальнейшем K-зависимом каскаде реакций (протромбин, факторы II, VII, IX, X). Отмечено повышение скорости деградации витамина K в течение ближайших 24 ч после родов. Международные рекомендации в случае применения во время беременности карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина заключаются в подкожном введении новорожденному витамина K1 (Копакон для новорожденных) в дозе 1 мг/кг однократно[10]. 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. Во всех случаях можно назначать во время беременности витамины группы B в составе комплекса витаминов. Таким образом, эффективность предложенной методики наблюдения за больными эпилепсией во время беременности позволяет рекомендовать ее широкое применение в практическом здравоохранении.

Вывод: правильное ведение и подготовка к беременности женщин, страдающих эпилепсией, в условиях современных возможностей, приводит к рождению жизнеспособных детей. Для выбора правильного медикаментозного лечения нужно уточнить частоту возникновения приступов в течении беременности. Так, если приступы учащаются в первой половине беременности, то показан медицинский аборт по жизненным показаниям. Если же приступы учащаются во второй половине - на фоне противосудорожной терапии беременность сохраняется и ее нужно довести до 37 недель, затем вызвать преждевременные роды методом кесарева сечения. На период беременности больная постоянно принимает противосудорожные препараты, но с уменьшением дозы в 2 раза. В случае развития во время родоразрешения эпилептического статуса, беременной вводится реланиум (сибазон) в количестве 10кубов в течении часа(через каждые 20 минут)[11].

Литература:

1. <http://www.newneuro.ru/epilepsiya> - медицинский журнал: « Неврологический вестник»
2. Власов П.Н., Петрухин В.А.
Гаспарян Н.Д. Эпилепсия и беременность. М.: Литтерра, 2012:485-533
3. <http://www.neurology.ru>
4. <http://cyberleninka.ru>.
5. Жидкова И., Карлов В., Адамян Л. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины. Saarbru sen: Palmarium academic publishing, 2012;278 с.
6. 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.
7. Рекомендации Экспертного совета Российской противоэпилептической лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии. Журн неврол и психиатр 2011;5(2):23-5.
8. Карлов В.А., Власов П.Н., Краснопольский В.И. и др. Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности. Методические указания МЗ РФ № 2001/130. М., 2001;19 с.
9. Современные методы купирования эпилептического статуса. Аскарлова А.Т., Вардак З., Шевченко П.П., Карпов С.М. Международный студенческий научный вестник. 2015. №2. С. 86-87
10. 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.
11. Современные представления об эпилепсии в период беременности. Карпов С.М., Шевченко П.П., Усачева М.Н., Цыганова В.Г. Успехи современного естествознания 2013. №9. С. 126-127.

