

Одинцова Галина Вячеславовна

канд. мед. наук, старший научный сотрудник

Абрамов Константин Борисович

аспирант

Чугунова Анастасия Александровна

канд. мед. наук, научный сотрудник

ФГБУ «Северо-Западный федеральный

медицинский исследовательский

центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России

г. Санкт-Петербург

ЭПИЛЕПСИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ: ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Аннотация: в статье рассмотрена проблема беременности при эпилепсии. Обоснована актуальность исследуемой проблемы. Проанализированы основные направления исследований по теме беременности при эпилепсии. Представлены обобщенные результаты проведенных исследований. Сделан вывод о перспективности комплексного медико-социального подхода к исследованию проблемы планирования, ведения и исходов беременности при эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, женщины, репродуктивная нейроэндокринология, беременность, антиэпилептические препараты, тератогенез, репродуктивные потери.

Актуальность проблемы беременности при эпилепсии определяется большой социальной значимостью демографических проблем в целом, конфликтом интересов между растущими практическими клиническими потребностями и отставанием научных разработок по проблеме репродуктивного здоровья при женской эпилепсии. Проблема репродуктивного здоровья вышла за рамки медицинской науки и приобрела большое социальное значение в связи с обострившейся ситуацией с количественным и качественным воспроизводством населения во

всем мире [2]. По прогнозам Министерства труда и соцзащиты потенциал рождаемости в стране почти исчерпан и не приходится ждать дальнейшего роста, поскольку достигнутый уровень практически приблизился к «репродуктивным установкам населения» (1,91 ребенка на одну женщину репродуктивного возраста). Эпилепсия относится к числу наиболее распространенных неврологических заболеваний [3]. До 1% населения поражает заболевание, 250 миллионов женщин в мире, большинство в репродуктивном возрасте, страдает эпилепсией [1]. За последние годы благодаря внедрению новых препаратов достигнуты огромные успехи в лечении эпилепсии, люди с этим заболеванием в 85% могут жить полноценной жизнью. Однако, несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении эпилепсии сохраняется необходимость длительного приема одного или нескольких антиэпилептических препаратов (АЭП) с различным спектром побочных действий (Г.Э. Меликян, А.Б. Гехт, 2011). У женщин эпилепсия сопряжена с разнообразной эндокринно-гинекологической патологией, которая осложняет течение эпилепсии, затрудняет выполнение детородных функций (С.Л. Harden, 2015; П.Н. Власов, 20015). В таких условиях большое внимание в современных исследованиях уделяется вопросам беременности при эпилепсии.

Целью работы явилось исследование современных направлений изучения проблем беременности при эпилепсии.

Материал и методы: Проведен поиск публикаций по теме «эпилепсия, беременность» за период 2006–2016 гг. в базах данных РИНЦ, Scopus. Проведен анализ основных направлений исследований и представлены основные результаты научных работ.

Результаты

Современные исследования по проблеме беременности при эпилепсии концентрируются на изучении последствий воздействия антиэпилептических препаратов: тератогенеза, нейроповеденческой токсичности, так же осложнений беременности при эпилепсии и изменении течения заболевания на фоне беременности. Тератогенность антиэпилептических препаратов остается одной из главных

проблем [6; 9]. Результаты современных исследований позволяют дифференцировать риски различных типов врождённых пороков развития и доз антиэпилептических препаратов (АЭП) [4; 7]. В дополнение к тщательному выбору препарата при беременности, дозировка АЭП как количество фетального воздействия на момент зачатия и в первом триместре беременности, имеет значение для всех АЭП. (P.B. Pennell, 2016; K. Menzler, 2016), однако степень этого влияния различна у разных лекарственных средств. Meador Kimford, Reynolds Matthew W., Crean Sheila et al. 2008, приводят результаты обзора, включающего данные 59 исследований по 65533 беременностям у женщин с эпилепсией и 1817024 у здоровых женщин. Рассчитана частота рождений детей с врожденными мальформациями, которая составила 7,08%, что было выше, чем у здоровых женщин – 2,28%. Частота мальформаций была наиболее высокой при политерапии АЭП – 16,78%. При монотерапии вальпроатами составила 10,73%. Авторы делают заключение, что применение фенитоина, вальпроатов, карбамазепина во время беременности больными эпилепсией женщинами ассоциируется с повышенным риском пороков развития и аномалий плода. В последнее время продолжают исследования по применению ламотриджина (ламиктала) у беременных женщин, страдающих эпилепсией. Представляет интерес исследование P. Tennis и соавт., 2012 г. с оценкой влияния ламиктала на плод в I триместре беременности. При этом учитывались все дефекты, выявленные у новорожденных, а также случаи спонтанных и индуцированных аборт у женщин, получавших в период беременности монотерапию ламикталом или битерапию (политерапию) ламикталом в комбинации с другими АЭП. Степень риска определялась по совокупности данных о врожденных дефектах, обнаруженных как у новорожденных, так и при абортах. Были установлены различия в степени риска в зависимости от того, применялась ли монотерапия или политерапия. При монотерапии ламикталом степень риска составила 3,8%, при политерапии – 7,9%. При сравнении этих данных с тератогенным эффектом при комбинированной терапии антиконвульсантами без ламиктала, но с включением препаратов вальпроевой кислоты показатель риска

был почти в 3 раза выше, чем при политерапии с ламикталом (21,1%). Что касается тяжелых аномалий развития плода, то они имели место при политерапии; при монотерапии часть дефектов оказалась легко устранимой. Таким образом, значительно более безопасной во время беременности является монотерапия. В работах Р. Pennel последних лет были подтверждены достоверные различия в частоте разных мальформаций у плодов женщин с эпилепсией. Так, пороки развития сердечно-сосудистой системы плода у этих больных встречаются в 3–4 раза чаще, чем в общей популяции (1,5–2 и 0,5% соответственно); пороки развития лицевого черепа – более чем в 9 раз (1,4 и 0,15%); урогенитальные дефекты – у 1,8 и 0,1%, нарушения формирования различных структур головного и спинного мозга наблюдаются значительно чаще при лечении матерей вальпроатами (в 1–3,8% случаев), карбамазепином (в 0,5–1%), при показателе в общей популяции 0,1%. Исследования подтверждают, что более безопасной для плода является монотерапия. Еще более значительные различия отмечены в одном из американских исследований – L. Holmes, где приводятся цифры 8,5 и 20,6% соответственно при монотерапии и при политерапии. Пациентки с эпилепсией имеют несколько более высокий риск для некоторых осложнений беременности и родов, включая самопроизвольный аборт, дородовое и послеродовое кровотечение, индукцию родов. Следует отметить, что сам факт наличия эпилепсии не является показанием к кесареву сечению (K. Menzler, S. Fuest, 2016). В последние годы много работ посвящено изучению влияния пренатального воздействия АЭП на когнитивные функции при монотерапии леветирацетамом, топираматом и вальпроатом (Martines Ferri M., Pena Mayor, 2016, RL Bromley, 2016). Показано, что пренатальное воздействие леветирацетама и топирамата, в ряде случаев приводящее к снижению когнитивных способностей детей, а также неблагоприятным исходам, не было связано с увеличением дозы препарата. Однако, увеличение дозы вальпроата более отчетливо приводило к снижению вербальных и невербальных способностей (RL Bromley, R. Calderbank, 2016). Большинство исследователей на сегодняшний день не находят прямой связи между пренатальной мо-

нотерапией карбамазепином, ламотриджином или фенитоином и неврологическим исходом по сравнению с контрольной группой детей, при этом отмечается более высокий уровень когнитивных функций по сравнению с детьми, подвергшимися воздействию вальпроата (R. Bromley 2016). Консультирование пациенток накануне зачатия должно включать обсуждение вариантов нейроразвития для конкретных процедур и назначения оптимальных дозировок противоэпилептических препаратов. Женщины должны быть осведомлены об ограниченном характере доказательной базы для новых противоэпилептических средств (RL Bromley, R. Calderbank, 2016; AH Farmen, JH Grundt, 2016, Brailon, 2016). Очень важное значение имеет индивидуальный подход к назначению АЭП с учетом типа припадков. В частности, для женщин с юношеской миоклонической эпилепсией (ЮМЭ) с выраженными миоклоническими припадками леветирацетам (LEV) является более предпочтительным вариантом, в сравнении с вальпроевой кислотой (VPA) (J. Sala-Padro, M. Toledo, 2016). При этом необходимо учитывать, что переход от VPA во время первого триместра беременности может привести к потере контроля над приступами (T. Tomson, D. Battino, 2016; Torbjorn Tomson, Anthony Marson, 2013, 2015).

Во время беременности, а также в послеродовой период происходят существенные фармакокинетические изменения со многими антиконвульсантами [10]. Во время беременности необходимо проведение тщательного мониторинга внутриутробного развития плода, акушерских и неонатальных осложнений [12; 13]. Кормление грудью может обеспечить дополнительную выгоду – это должно быть одним из вариантов защиты для женщин, принимающих АЭП. Знание этих ключевых принципов усиливает значимость рекомендаций по лечению во время беременности с целью улучшения прогноза для матери и ребенка (M. Divers, 2016; S. Bangar, A. Shastri, 2016). Дополнительные перспективные исследования необходимы для дальнейшего определения соотношения риска и пользы применения различных лекарственных средств и стратегий дозирования (P.B. Pennell, 2016; UK Syam, SV Thomas, 2016).

Выводы

Таким образом, обобщая данные по обзору научной литературы, посвященной беременности при лечении антиэпилептическими препаратами эпилепсии у женщин, можно выделить основные характеристики проводимых исследований. Большое внимание по-прежнему уделяется тератогенному эффекту антиэпилептических препаратов. Однако преобладает наблюдательная позиция, недостаточно внимания уделяется активной тактике предгравидарной подготовки. Комплексный медико-социальный подход к исследованию проблемы планирования, ведения и благоприятных исходов беременности при эпилепсии является актуальным и перспективным научным направлением.

Список литературы

1. Власов П.Н. Беременность при эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2009. – Т. 1. – №1. – С. 8–13.
2. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе, 2009 г. // Здоровье и системы здравоохранения. – ВОЗ, 2009. – 205 с.
3. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. – М., Медицина. – 2010. – 718 с.
4. Christensen J. Oxcarbazepine concentrations during pregnancy: A retrospective study in patients with epilepsy / J. Christensen, A. Sabers, P. Sidenius // Neurology. – 2006; 106:67:1497–1499.
5. Harden C.L. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidencebased 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 / C.L. Harden, J. Hopp, T.Y. Ting [et al] // Epilepsia. – 2009; 50: 1229–1236.
6. Harden C.L. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidencebased 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 / C.L. Harden, K.J. Meador, P.B. Pennell [et al] // *Epilepsia*. – 2009; 50: 1237–1246.

7. Meador Kimford Pregnancy outcomes in women with epilepsy: A systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts / Kimford Meador, Matthew W. Reynolds, Sheila Crean [et al] // *Epilepsy Research*. – Vol. 81. – Issue 1. – 2008. – P. 1–13.

8. Montouris G. Bassel Abou-Khalil. The first line of therapy in a girl with juvenile myoclonic epilepsy: Should it be valproate or a new agent? / Montouris G. // *Epilepsia*. – 2009. 50 (Suppl. 8). – P. 16–20.

9. Pennell P.B. Antiepileptic drug therapy in pregnancy I: gestation-induced effects on AED pharmacokinetics / P.B. Pennell, CA. Hovinga // *Int Rev Neurobiol*. – 2008; 83:227.

10. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry // *Neurology*. – 2006; 66:354.

11. Одинцова Г.В. Побочное действие антиэпилептических препаратов на репродуктивное здоровье / Г.В. Одинцова, Л.А. Сайкова // *Фарматека*. – 2012. – №4. – С. 60–64.

12. Мониторинг побочных эффектов антиэпилептических препаратов на репродуктивное здоровье при женской эпилепсии / Г.В. Одинцова, Н.Ю. Королева, А.А. Чугунова, Л.А. Сайкова / *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. – 2014. – Т. 6. – №2. – С. 12–18.

13. Odintsova G. Women with epilepsy: fertility rate, reproductive endocrine complications / G. Odintsova, A. Chugunova, W. Khachatryan, V. Guzeva, L. Saykova // *Journal of the neurological sciences. Supplement 1, Abstracts from the World Congress of Neurology (WCN 2015)*. – Vol. 357. – P. 12.