

Эпилепсия и беременность. Клиническая лекция

Д.м.н. А.С. Котов, к.псих.н. К.В. Фирсов

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

РЕЗЮМЕ

Эпилепсия не является заболеванием, препятствующим беременности и родам. При полном контроле над приступами возможно физиологическое протекание беременности и родов. Существует ряд факторов, которые следует учитывать эпилептологу, терапевту, гинекологу, генетику, акушеру и педиатру, который будет наблюдать родившегося младенца. Способность иметь детей при эпилепсии у женщин снижена в среднем в 2 раза по сравнению с общей популяцией. Это объясняется как социальными, так и органическими причинами. Антиэпилептические препараты (АЭП) могут нарушать функции эндокринной системы и провоцировать развитие сексуальных нарушений (гипо- или гиперсексуальности), ожирения, гипотиреоза, поликистоза яичников, задержки полового развития, менструальной дисфункции и нарушений овуляции. Беременность противопоказана только женщинам с тяжелой эпилепсией, когда прием АЭП не позволяет избежать частых генерализованных приступов, кроме того, имеются выраженные психические отклонения у матери. Эпилепсия не является противопоказанием к ЭКО, хотя не следует забывать о том, что для стимуляции выработки яйцеклетки женщинам — кандидатам на ЭКО — проводят массивное введение гормональных препаратов. Это может иногда послужить провокацией приступов. В статье рассмотрены особенности ведения беременных женщин, страдающих эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия, беременность, роды, эклампсия, тератогенез.

Для цитирования: Котов А.С., Фирсов К.В. Эпилепсия и беременность. Клиническая лекция. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;11(1):25–30.

ABSTRACT

Epilepsy and pregnancy (clinical lecture)

A.S. Kotov, K.V. Firsov

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute

Epilepsy does not prevent pregnancy and childbirth. Complete epileptic seizure control provides normal pregnancy and childbirth. There are several factors to be considered by epileptologist, therapist, gynecologist, geneticist, obstetrician, and pediatrician which will monitor baby's health. In epilepsy, woman's ability to have children is reduced twice as compared with general population. This is accounted for by social and organic causes. Anti-epileptic drugs (AEDs) can affect the functions of endocrine system and provoke sexual disorders (i.e., hyposexuality or hypersexuality), obesity, hypothyroidism, polycystic ovaries, delayed sexual maturation, menstrual dysfunction, and ovulatory failure. Pregnancy is contraindicated for women with severe epilepsy when AEDs do not prevent frequent generalized seizures as well as severe mental illness. Epilepsy itself is not a contraindication for in vitro fertilization (IVF). However, one should remember that hormone injections are required to stimulate the ovaries to produce more follicles. These injections can trigger seizures. This paper discusses the management of pregnant women with epilepsy.

Keywords: epilepsy, pregnancy, delivery, eclampsia, teratogenesis.

For citation: Kotov A.S., Firsov K.V. Epilepsy and pregnancy (clinical lecture). RMJ. Medical Review. 2019;11(1):25–30.

ВВЕДЕНИЕ

Наступление беременности у женщины, больной эпилепсией, это не только желаемый, но и весьма ответственный этап жизни. Поэтому пациентке фертильного возраста необходимо сразу же при ее первом обращении к эпилептологу объяснить, что данное мероприятие, как и всякий хороший экспромт, должно быть запланированным.

Способность иметь детей при эпилепсии у женщин снижена в среднем в 2 раза по сравнению с общей популяцией. Это объясняется как социальными, так и органическими причинами. Антиэпилептические препараты (АЭП) могут нарушать функции эндокринной системы и провоцировать развитие сексуальных нарушений (гипо- или гиперсексуальности), ожирения, гипотиреоза, поликистоза яичников, задержки полового развития, менструальной дисфункции и нарушений овуляции.

Беременность противопоказана только женщинам с тяжелой эпилепсией, когда прием АЭП не позволяет избежать частых генерализованных приступов, кроме того, у женщины имеются выраженные психические отклонения.

Эпилепсия не является противопоказанием к ЭКО, хотя не следует забывать о том, что для стимуляции выработки яйцеклетки женщинам — кандидатам на ЭКО — проводят массивное введение гормональных препаратов. Это может иногда провоцировать приступы.

ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Прегавидарная (от лат. *gravida* — беременная) подготовка — комплекс профилактических, диагностических и лечебных мероприятий, результатом которых является

ся готовность будущих родителей к полноценному зачатию, вынашиванию и рождению здорового ребенка. Планирование беременности не сводится к тому, чтобы попринимать витамины, бросить пить и курить за 1–2 мес. до зачатия. Прегравидарная подготовка начинается за 6–10 мес. до желаемой беременности и включает определенный перечень процедур.

Прегравидарная подготовка проходит в несколько этапов:

1. Медицинское обследование супругов.
2. Подготовка пары к зачатию, женщины — к вынашиванию ребенка.
3. Определение благоприятных дней для зачатия.

Количество и объем исследований до планируемой беременности определяются для каждой пациентки индивидуально терапевтом, гинекологом, генетиком. С точки зрения эпилептолога, необходимо определить концентрации АЭП в плазме крови; выполнить общий анализ крови с определением уровня тромбоцитов; биохимический анализ крови с определением уровня АЛТ, АСТ, билирубина, щелочной фосфатазы; сделать электроэнцефалограмму (ЭЭГ) или провести видео-ЭЭГ-мониторинг. В некоторых случаях при планировании беременности целесообразным является проведение ультразвукового исследования матки и ее придатков, а также ряда гормональных исследований, отражающих функцию репродуктивной системы женщины. Для подбора дозы АЭП показано регулярное исследование концентрации препарата в крови, а для поддержания постоянной концентрации желательнее использовать лекарственные формы с замедленным высвобождением (дюранные формы).

Показанием к внеплановому определению концентрации АЭП в крови до беременности служит учащение/утяжеление приступов или появление симптомов интоксикации.

В прегравидарный период рекомендуется провести консультацию генетика для определения риска возникновения эпилепсии у будущего ребенка. Эпилепсия не является наследственным заболеванием, но в некоторых случаях может передаваться по наследству. Риск передачи эпилепсии ребенку от матери при генетических эпилепсиях составляет в среднем 10%, при неизвестной этиологии и структурной эпилепсии — 3%. Риск передачи эпилепсии от отца составляет в среднем 2,5%. Если эпилепсией страдают оба родителя, то риск наследования эпилепсии ребенком увеличивается до 10–12%. Если женщина страдает структурной или эпилепсией неизвестной этиологии, риск для будущего ребенка возрастает втрое по сравнению с общей популяцией, в случае же генетической генерализованной или фокальной эпилепсии — в 10 раз.

Пройти генетическое обследование нужно, если:

- ♦ в паре больны эпилепсией оба партнера;
- ♦ в паре уже есть ребенок с эпилепсией;
- ♦ в роду у одного или у обоих родителей были случаи эпилепсии, пороков развития (врожденная расщелина верхнего неба или «заячья губа», деформации пальцев и др.) и наследственных заболеваний;
- ♦ у пациентки было 2 и более самопроизвольных выкидыша, случаи гибели плода или новорожденного.

Основной задачей врача является достижение полного контроля над приступами до наступления желаемой беременности. Важным показателем является длительность отсутствия приступов у пациентки до беременности: если на протяжении 9 мес. приступы отсутствуют, то очень высока вероятность того, что во время беременности присту-

пов также не будет. Однако предсказать течение каждой конкретной беременности затруднительно.

Отменять прием АЭП на период зачатия нецелесообразно. Женщину следует предупредить о том, что риск развития врожденных аномалий плода на фоне приема АЭП у нее повышается втрое, но что отказ от приема препарата чреват еще более серьезными последствиями — травмированием или гибелью плода в случае развития эпилептического приступа. Необходимо объяснить пациентке, что внезапное прекращение приема АЭП резко повышает риск возникновения приступов, может привести к срыву ремиссии, увеличить частоту имеющихся приступов.

Назначение фолиевой кислоты показано с целью профилактики патологического влияния на плод и снижения риска невынашивания беременности (самопроизвольных выкидышей). Препараты фолиевой кислоты необходимо назначать еще до того, как пациентка забеременеет, т. к. для большинства женщин сама беременность является неожиданностью. Рекомендуется начать прием препаратов фолиевой кислоты за 3 мес. до предполагаемой беременности в дозировке 3–5 мг/сут и продолжать прием до 14 нед. беременности. Помимо фолиевой кислоты, также показано применение комплексных витаминных препаратов, рекомендуемых беременным. Терапия анемии проводится до беременности с применением препаратов, содержащих железо и фолиевую кислоту.

Поскольку вальпроат натрия чаще, чем карбамазепин, оказывает тератогенный эффект, а комбинация вальпроата и ламотриджина особенно опасна, то препаратом выбора является карбамазепин, однако лишь в том случае, если отсутствуют противопоказания к его применению (большинство форм генетической генерализованной эпилепсии, вторичная билатеральная синхронизация на ЭЭГ у больных фокальными эпилепсиями). Сведения о влиянии «новых» АЭП на внутриутробное развитие плода пока недостаточны, поэтому без острой необходимости от их введения в терапию в период подготовки к беременности лучше воздержаться.

Врач находится в очень невыгодном положении. Решая женщине забеременеть и родить ребенка, он берет на себя дополнительную ответственность и новые риски. При возникновении тератогенных последствий большая и ее родственники отнесут это на счет АЭП, назначенных доктором; при эксацербации болезни причиной страдания будет считаться неправильно подобранная терапия, а не долгожданная беременность. К тому же вопрос о рождении ребенка у больных эпилепсией, в силу разных причин, возникает не в самом юном возрасте.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

На данный период жизни ведущим врачом является акушер-гинеколог, у которого пациентка должна регулярно наблюдаться. До 28-й нед. осмотры проводят 1 р./мес., с 28-й по 36-ю нед. — 1 раз в 2 нед., а после 36-й нед. — каждую неделю. В течение всего срока беременности женщина должна наблюдаться у эпилептолога: при полном контроле приступов — 1 раз в 2 мес., при повторяющихся парциальных приступах — 1 р./мес. Следует предупредить пациентку о необходимости обращаться к врачу при учащении приступов. Если имеется какая-то сопутствующая патология: сахарный диабет, анемия, артериальная ги-

пертензия, заболевания почек и др., — требуется наблюдение смежных специалистов. Большинство гинекологов, неонатологов и педиатров очень опасаются негативного воздействия АЭП на организм матери и плода, в то же время не придают такого значения назначаемым ими самими препаратам. Однако назначение АЭП — компетенция эпилептолога, изменение схемы лечения возможно только при согласовании с ним. Если другие специалисты вносят коррективы в терапию или настаивают на отмене АЭП, то нужно сообщить об этом эпилептологу.

В настоящее время нет достоверных данных о повышении частоты осложнений беременности (преэклампсии, артериальной гипертензии, спонтанных аборт, изменения частоты приступов, эпилептического статуса) у больных эпилепсией женщин, принимающих АЭП, по сравнению с общей популяцией.

В период беременности следует использовать минимальные эффективные дозы АЭП, желательно в монотерапии [1]. Прием одного препарата снижает риск возможных дефектов развития плода. Доза АЭП должна быть как можно ниже, однако такой, на которой не возникают генерализованные судорожные приступы. Смена препарата на аналог может приводить к учащению приступов. Рекомендуется продолжать прием одного и того же препарата одного и того же производителя.

Немаловажным фактором безопасности является применение препаратов с контролируемым высвобождением активного вещества, которые можно применять 2 р./сут. Это позволяет исключить пики концентрации, особенно неблагоприятно влияющие на плод.

Тошнота и рвота при токсикозе могут существенно затруднять прием АЭП. Чтобы избежать снижения концентрации препаратов в крови, можно воспользоваться внутривенными или ректальными их формами. При частой рвоте (до 20 и более раз в сутки) показана госпитализация.

К сожалению, в России не зарегистрирован ни один из препаратов «скорой помощи при приступах». Единственным доступным способом предотвратить приступ в российских условиях является применение таблеток диазепам под язык при предчувствии приступов. Прием дополнительных доз АЭП, как правило, не имеет смысла, т. к. период всасывания у них достаточно длительный.

Беременным противопоказан прием психотропных препаратов и сильных снотворных. Расстройства сна нужно лечить немедикаментозными методами: фитотерапией (отвар аира, иван-чая, душицы, ромашки, мяты, липы, пиона и др.); психотерапией (прослушивание перед сном негромкой расслабляющей музыки); ароматерапией; соблюдением гигиены сна, а также режима труда и отдыха.

Фторхинолоны противопоказаны при эпилепсии. Применение некоторых других групп антибиотиков и противомикробных препаратов: макролидов, высоких доз пенициллинов также следует по возможности избегать. Однако если имеется воспаление, польза от антибактериальной терапии может превышать риск.

Беременным с эпилепсией противопоказано проведение физиотерапии в области головы и шеи.

Прием вальпроатов ассоциируется с увеличением массы тела. Однако увеличение массы тела происходит и при беременности. Однозначно сказать, чем объясняется прибавка в весе — приемом вальпроатов или неправильным течением беременности — в большинстве случаев невозможно. Для коррекции массы тела показано наблюдение

у гинеколога-эндокринолога и соблюдение диеты. Замена вальпроатов на другой АЭП во время беременности не обоснована, может привести к появлению/учащению приступов и допустима только в случае крайней необходимости.

У 15–20% женщин может увеличиваться количество приступов, чаще в I или III триместре беременности. Увеличение частоты приступов нельзя прогнозировать исходя из типа приступов, длительности эпилепсии или учащения приступов во время предыдущей беременности. Даже наличие гормонально-зависимой эпилепсии не является прогностическим фактором учащения эпилептических приступов во время беременности. Возобновление приступов может быть обусловлено особенностями фармакокинетики АЭП во время беременности.

Самыми частыми провокаторами приступов во время беременности являются эмоциональный стресс и депривация сна. Повышение температуры тела может провоцировать приступы и ускорять выведение АЭП. Гипогликемия (снижение уровня глюкозы в крови) и употребление алкоголя также могут привести к появлению/учащению приступов. Приступы могут участиться после черепно-мозговой травмы. Поэтому нужно вести правильный образ жизни, тщательно следить за состоянием здоровья, соблюдать режим труда и отдыха. Однако достаточно часто приступы происходят совершенно непредсказуемо, и «здоровый образ жизни» не позволяет их предотвратить. Поэтому надо принимать достаточную дозу АЭП, а не только исключить провоцирующие факторы.

Тяжелые и среднетяжелые формы ОРВИ или гриппа отягощают течение эпилепсии и могут спровоцировать появление/учащение судорог. Несмотря на это, проведение специфической профилактики (вакцинации) не рекомендуется, т. к., во-первых, влияние ряда вакцин на плод не изучено в должной мере, а значит, они потенциально опасны для плода, а во-вторых, побочной реакцией на их введение является повышение температуры. Для профилактики гриппа у беременных применяют природные иммуномодуляторы («народные средства»), а также гигиенические мероприятия (избегать мест большого скопления людей, мыть руки и лицо, промывать нос и глаза после возвращения с улицы).

Генерализованные судорожные приступы считаются наиболее опасными как для матери, так и для ребенка. При их развитии очень многие факторы оказывают отрицательное влияние на организм матери и ребенка. Фокальные приступы условно можно считать не оказывающими влияния, но важно помнить, что они могут принимать генерализованную форму.

Исследование концентрации АЭП в крови в течение беременности следует проводить неоднократно, не менее 1 раза в 2 мес., а в случае повторяющихся приступов — ежемесячно. Это необходимо делать не только потому, что в процессе течения беременности возможно изменение метаболизма АЭП или концентрации препарата в связи с прибавкой веса, но и для контроля комплаентности.

Концентрация в плазме ламотриджина может существенно снижаться во время беременности. Также в конце I триместра в связи с повышением клиренса может возникнуть необходимость в повышении суточной дозировки левитирацетама.

Для оценки полноценности функционирования плаценты и ранней диагностики фетоплацентарной недостаточности целесообразно исследование гормонов фетоплацент-

тарного комплекса (плацентарный лактоген, прогестерон, эстриол, кортизол) ежемесячно с конца I триместра беременности.

Особое внимание уделяется исследованию альфа-фетопротеина. В конце прошлого века было установлено, что при дефектах нервной трубки у плода (анэнцефалия и позвоночная расщелина) в сыворотке крови матери повышается содержание альфа-фетопротеина, белка, который синтезируется в печени плода. При дефектах нервной трубки альфа-фетопротеин проникает сквозь стенку капилляров в области дефекта в околоплодные воды, а оттуда в кровоток матери. С внедрением в клиническую практику методики определения уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови матери удалось повысить точность диагностики дефектов нервной трубки плода. Так, с помощью этого метода выявляется до 97–98% случаев анэнцефалии. Определение уровня альфа-фетопротеина в сыворотке также используют для диагностики многоплодной беременности, дефектов передней брюшной стенки и других пороков развития плода. Установлено, что при синдроме Дауна у плода содержание альфа-фетопротеина в сыворотке крови матери снижается. Определение уровня альфа-фетопротеина проводят на 15–20-й нед. беременности, наиболее информативно исследование на 16–18-й нед., повторно оно проводится при обнаружении изменений при УЗИ.

УЗИ плода проводят на 19–21-й нед. беременности для исключения аномалий развития. Высокий уровень альфа-фетопротеина в сыворотке крови матери является абсолютным показанием к проведению УЗИ плода.

Важным диагностическим методом является кардиотокография. Этот метод позволяет получать более объективную информацию о состоянии сердечно-сосудистой системы плода по сравнению с аускультацией сердцабиений. При кардиотокографии оценивают сердечный ритм плода, его вариабельность, наличие акцелераций (учащение сердцабиений на 15–25 ударов в минуту при движениях плода) и децелераций (урежение сердцабиений не более чем на 30 секунд в период схваток). Нормальному состоянию плода соответствует частота сердечных сокращений 120–160 в минуту, хорошая вариабельность сердечного ритма (в основном за счет акцелераций) и отсутствие высокоамплитудных децелераций. Ценность данного метода исследования заключается в одновременном определении сердцабиений плода и моторики матки. Метод позволяет диагностировать внутриутробную гипоксию плода вследствие фетоплацентарной недостаточности.

Пациентка должна предупредить акушера, что ряд лекарственных препаратов ей противопоказан: ноотропные, аналептики, психотропные препараты (за исключением дробного введения малых доз бензодиазепинов с целью потенцирования обезболивания в родах).

В связи с потенциальной возможностью возникновения дефицита витамина К при приеме энзим-индуцирующих АЭП (карбамазепин) в последние недели беременности целесообразно назначить женщине, использующей эти АЭП, витамин К в дозе 10–15 мг/сут.

Особенности родового периода у женщин с ЭПИЛЕПСИЕЙ

У женщин, больных эпилепсией, выше риск кровотечений, слабости родовой деятельности и преэклампсии (риск последней в 2 раза выше, чем в популяции), отслой-

ки плаценты, преждевременных родов, родовспоможение в 2 раза чаще осуществляется путем вакуум-экстракции плода или кесарева сечения. Для снижения риска осложненной необходимо установление полного контроля над приступами.

Вероятность эпилептического приступа во время родов и в течение 24 ч после родов выше, чем вероятность эпилептического приступа в другие периоды беременности. Прежде всего это связано с пропуском приема АЭП.

Эпилепсия не является противопоказанием для естественного родоразрешения, при этом медикаментозное ведение родов и обезболивание не отличаются от общепринятых стандартов. В большинстве случаев возможно применение длительной эпидуральной анальгезии.

Показаниями к кесареву сечению являются учащение эпилептических приступов, судорожные приступы чаще 1 р./нед. в последнем триместре беременности, серийное или статусное течение эпилепсии в предродовом периоде, гипоксия плода, слабость родовой деятельности, судорожный приступ во время родов.

ВЕДЕНИЕ ПОСЛЕРОВОДОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Следует предупредить пациентку о необходимости тщательно соблюдать режим приема АЭП в этот период, поскольку имеется риск декомпенсации эпилепсии в послеродовом периоде вследствие физического перенапряжения, стресса, возросшей лекарственной нагрузки, повышения активности эстрогенов.

Также после родоразрешения возможно появление симптомов передозировки АЭП вследствие снижения массы тела роженицы, кровопотери в родах, изменений метаболизма. В случае появления симптомов нейротоксичности — сонливости, диплопии, нистагма, атаксии необходимо срочное исследование концентрации АЭП в крови. Если дозировка препарата повышалась во время беременности, то целесообразно возвратиться к суточной дозе, применявшейся до беременности. Если у матери нет приступов, а у ребенка — побочных эффектов АЭП, изменение дозы нецелесообразно. Еще одна опасность кроется в учащении приступов вследствие ухода за ребенком, ночных пробуждений.

Грудное вскармливание новорожденного вполне возможно, поскольку доза АЭП, попадающая в организм ребенка с молоком, несравнима с количеством препарата, поступающим в организм плода через плаценту. Исключение следует сделать для фенobarбитала и ламотриджина. Механизмы их выведения из организма новорожденного несформированы, что может привести к аккумуляции препарата [1].

АЭП действовали на плод на протяжении всей беременности, а содержание их в грудном молоке значительно ниже, чем в крови беременной. Кроме того, можно снизить количество препарата в молоке, принимая АЭП после кормления.

Наиболее частым осложнением у новорожденных являются кожные проявления в виде аллергических реакций. Описаны случаи геморрагических осложнений (увеличение кровоточивости). Применение фенobarбитала во время беременности может приводить как к седативным проявлениям (сонливость, слабое сосание, мышечная слабость, вялость, заторможенность), так и к синдрому отмены

(двигательное возбуждение, беспокойный сон, частый беспричинный плач), если по каким-либо причинам вскармливание грудным молоком прекращается.

Если у новорожденного обнаруживаются низкая активность, вялость при кормлении, желудочно-кишечные нарушения и другие симптомы, подозрительные на интоксикацию, то лучше перейти на искусственное вскармливание.

Определение концентрации препарата в грудном молоке не имеет практического смысла. Гораздо важнее наличие у ребенка клинических проявлений эффектов АЭП. Доза препарата, которая попадает ребенку с грудным молоком, зависит от количества высасываемого молока. У детей старше 6 мес., которым уже ввели прикорм, доза получаемого препарата уменьшается по мере роста ребенка.

Для детей с высоким риском судорожных приступов предусмотрен отвод от профилактических прививок. Вакцинация нежелательна в острой фазе инфекционных заболеваний, сопровождающихся повышением температуры тела. Плановая вакцинация откладывается до окончания острых проявлений заболевания. Возможен отвод от прививки АКДС или ее замена на АДСМ.

Женщинам с эпилепсией кормление грудью необходимо осуществлять в положении лежа на кровати или сидя на полу, желательна в присутствии родственников. Это позволит свести к минимуму риск травмы матери и/или ребенка во время приступа.

ПРЕЭКЛАМПСИЯ И ЭКЛАМПСИЯ У ПАЦИЕНТОК С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Эклампсия рассматривается как состояние, характеризующееся развитием одного и более генерализованного судорожного приступа у женщины с преэклампсией. В половине случаев эклампсия развивается до родов, частота ее появления в период родов и в послеродовом периоде примерно одинакова.

Преэклампсия характеризуется артериальной гипертензией с протеинурией и отеками во второй половине беременности. Диагноз тяжелой преэклампсии ставят при наличии одного из следующих критериев:

- 1) повышение систолического АД более 160 мм рт. ст. либо диастолического АД более 110 мм рт. ст., зарегистрированное дважды с интервалом более 6 ч;
- 2) потеря белка с мочой более 5 г/сут или резко положительный результат экспресс-анализа мочи на белок;
- 3) олигурия (количество мочи ниже 400 мл/сут);
- 4) сильная головная боль (вследствие отека мозга) или нарушение зрения (вследствие отека сетчатки или спазма артерий сетчатки);
- 5) признаки отека легких и цианоз.

Тяжелая преэклампсия — показание к немедленному родоразрешению. Судороги при эклампсии следует расценивать как спровоцированные, возникающие на фоне острого повреждения головного мозга. Энцефалопатия при эклампсии развивается вследствие нарушения ауторегуляции мозгового кровотока и повышения проницаемости капилляров. Это приводит к отеку головного мозга, развитию множественных микрогеморрагий и диссеминированного внутрисосудистого свертывания, что и служит причиной приступов. Риск эклампсии не всегда пропорционален тяжести артериальной гипертензии. У молодых первородящих с исходной артериальной гипотензией эклампсия может развиваться при среднем

АД 120–130 мм рт. ст. Поэтому во всех случаях преэклампсии требуется эффективная гипотензивная терапия, несмотря на то, что это не оказывает существенного влияния на переход в эклампсию. Из гипотензивных препаратов не следует назначать вазодилататоры, поскольку они обладают способностью усиливать нарастание перфузионного отека мозга.

Другое направление терапии — контроль над приступами. В прошлом с целью купирования приступов использовали бензодиазепины, фенитоин. В настоящее время наиболее эффективным средством считается раствор сульфата магния. В качестве профилактического средства при тяжелой преэклампсии в родовом периоде сульфат магния можно вводить внутримышечно, при наличии судорог — внутривенно. Препарат вводят внутривенно струйно медленно в дозе 4 г (16 мл 25% раствора), а затем — по 1 г (4 мл 25% раствора) каждый час в течение суток. В первые сутки может потребоваться дополнительное введение 2–4 г сульфата магния при продолжении приступов. В дальнейшем переходят на внутримышечное введение препарата.

При проведении терапии следят за уровнем выделения мочи (более 100 мл/ч), частотой дыхательных движений (более 12 в мин) и сохранностью сухожильных рефлексов. Изменение этих показателей свидетельствует о токсическом действии сульфата магния. Для коррекции дозировки используют внутривенное струйное введение 10 мл 10% раствора глюконата кальция. Не следует вместе с сульфатом магния назначать блокаторы кальциевых каналов (нифедипин) в связи с общностью механизмов действия этих препаратов.

При неэффективности терапии сульфатом магния используют дополнительное введение раствора диазепама 10 мг 1–2 р./сут. Отсутствие эффекта такой терапии свидетельствует о необходимости применения внутривенного барбитурового наркоза.

ТЕРАТОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ АЭП

Риск аномалий развития плода повышается с увеличением количества принимаемых АЭП. Увеличение количества врожденных аномалий не пропорционально количеству используемых АЭП: если женщина лечится одним АЭП, риск аномалий развития у плода не превышает 3%, двумя — 5%, тремя — 10% и составляет более 20%, если женщина принимает 4 АЭП и больше. Прямая зависимость аномалий развития от увеличения дозы установлена для вальпроатов, карбамазепина и ламотриджина. Аномалии развития плода, обусловленные приемом АЭП, могут возникать только в первые недели беременности, когда происходит закладка всех систем и органов плода. Изменение терапии АЭП на поздних сроках беременности (после I триместра) никак не влияет на риск врожденных аномалий развития.

Единого мнения о том, какой из АЭП наиболее безопасен, не существует.

Прием АЭП в период беременности жизненно необходим, поскольку даже в случае полноценного контроля над приступами, изменения образа жизни водно-солевого дисбаланса, изменения метаболизма, увеличение массы тела, взаимодействие организма матери и плода, гормональная перестройка и другие факторы увеличивают риск возобновления хорошо контролируемых до беременности приступов. Особое беспокойство вызывает риск возникновения у матери тонико-клонических судорог, которые могут

привести к существенным неблагоприятным последствиям для здоровья плода, в т. ч. к внутричерепным кровоизлияниям, транзиторной брадикардии и нарушению сердечбиения [2]. Назначая противозепилептическую терапию женщинам, имеющим высокий детородный потенциал, следует учитывать возможный тератогенный эффект АЭП. Статистический анализ свидетельствует о том, что монотерапия АЭП увеличивает вдвое риск крупных врожденных пороков развития, а политерапия — втрое [3]. С другой стороны, течение беременности у женщин с эпилепсией достаточно разнообразно, при этом большинство детей рождаются без структурных или поведенческих отклонений. Таким образом, вопрос о возможности и необходимости отмены АЭП на данном этапе остается спорным.

Приведем данные о тератогенном эффекте наиболее изученных АЭП. Некоторые наблюдения не смогли выявить достоверное увеличение риска развития пороков под воздействием карбамазепина [4, 5]. Другие исследования, наоборот, показали, что использование карбамазепина во время беременности связано с повышенным риском основных пороков развития у незащищенного потомства [6]. Hernandez-Diaz et al. обнаружили 24-кратное повышение частоты развития орофациальных расщелин при приеме карбамазепина [7]. Увеличивается риск аномалий строения сердца [8].

Действие ламотриджина, леветирацетама и топирамата на плод также мало изучено. Есть данные, свидетельствующие о том, что внутриутробное воздействие ламотриджина и топирамата может увеличить риск черепно-лицевых дефектов [9, 10], однако для таких выводов выборка слишком мала.

Вальпроевая кислота вызывает значительное дозозависимое повышение риска анатомических и поведенческих тератогенных эффектов у развивающегося плода. Предполагается, что риск развития пороков увеличивается при дозировке 600 мг/сут и наиболее существен при дозах, превышающих 1000 мг/сут, хотя, как и в случае со всеми АЭП, играет роль индивидуальная предрасположенность [3].

Существенным фактором, уменьшающим тератогенный риск АЭП, является применение женщиной в I триместре беременности препаратов фолиевой кислоты. Карбамазепин снижает ее концентрацию в крови, в то время как дефицит этого витамина является фактором риска больших аномалий развития центральной нервной системы.

Для снижения риска возникновения АЭП-индуцированных врожденных аномалий плода целесообразно планирование беременности, если возможно — назначение женщинам детородного возраста АЭП, обладающих ми-

нимальной тератогенной агрессивностью (карбамазепин, ламотриджин в дозе до 200 мг/сут), использование минимально эффективных доз препаратов и режимов монотерапии, назначение за несколько месяцев до планируемого зачатия и в I триместре беременности фолиевой кислоты в дозе 3–5 мг/сут. Однако при выборе АЭП всегда следует руководствоваться общими правилами: выбор должен осуществляться строго в соответствии с формой эпилепсии и типом приступов из АЭП первой очереди выбора для данной формы заболевания, поскольку агрессивное течение эпилепсии во время беременности, обусловленное неадекватным лечением, не менее опасно, чем тератогенный риск, и несет в себе угрозу благополучию не только матери, но и развивающегося плода.

Действия врачей и больных эпилепсией женщин, связанные со страхом развития тератогенных эффектов от принимаемых АЭП, нередко опасны и могут привести к тяжелым последствиям. В частности, недопустимо на основании подобных мотиваций снижать эффективные дозы АЭП или отменять антиэпилептическую терапию, производить смену эффективного АЭП на менее эффективный, но более безопасный. Это может привести к развитию тяжелой декомпенсации заболевания вплоть до эпилептического статуса.

Литература

1. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(9):117–124.
2. Meador K.J., Pennell P.B., Harden C.L. et al. Pregnancy registries in epilepsy: a consensus statement on health outcomes. *Neurology*. 2008;71(14):1109–1117. DOI: 10.1212/01.wnl.0000316199.92256.af.
3. Hill D.S., Wlodarczyk B.J., Palacios A.M., Finnell R.H. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(6):943–959. DOI: 10.1586/ern.10.57.
4. Morrow J., Russell A., Guthrie E. et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):193–198.
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(5):1237–1246.
6. Matalon S., Schechtman S., Goldzweig G., Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol*. 2002;16(1):9–17.
7. Hernandez-Diaz S., Smith C.R., Wyszynski D.F., Holmes L.B. Risk of major malformations among infants exposed to carbamazepine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007;17:357.
8. Thomas S.V., Ajaykumar B., Sindhu K. et al. Cardiac malformations are increased in infants of mothers with epilepsy. *Pediatr Cardiol*. 2008;29(3):604–608. DOI: 10.1007/s00246-007-9161-4.
9. Holmes L.B., Baldwin E.J., Smith C.R. et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*. 2008;70(22):2152–2158. DOI: 10.1212/01.wnl.0000304343.45104.d6.
10. Hunt S., Russell A., Smithson W.H. et al. UK Epilepsy and Pregnancy Register. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*. 2008;71(4):272–276. DOI: 10.1212/01.wnl.0000318293.28278.33.