



¹ ФГБУ «НЦАГиП
им. В.И. Кулакова»
Минздрава
развития России

² Центр внедрения
передовых
медицинских
технологий
«Планета Мед»

Противосудорожная терапия у женщин с идиопатической эпилепсией. Применение препаратов вальпроевой кислоты при беременности: pro et contra

Д. м. н. В.О. ГЕНЕРАЛОВ¹, к. м. н. И.А. УШАКОВА¹,
к. м. н. Е.В. ЦАЛАГОВА¹, Т.Р. САДЫКОВ², Ю.В. КАЗАКОВА²

В статье проанализирована обоснованность перевода пациенток с различными формами идиопатической генерализованной эпилепсии, находящихся в клинической ремиссии на препаратах вальпроевой кислоты, на более современные препараты: ламотриджин, топирамат, леветирацетам. Исследованы данные 25 пациенток, средний возраст которых составил $24,6 \pm 4,2$ года. У всех пациенток ($n = 10$), продолживших принимать препараты вальпроевой кислоты во время беременности, рецидива приступов не отмечено, пороки развития у родившихся детей отсутствовали.

У 7 из 15 пациенток, переведенных на другие препараты, зарегистрирован рецидив эпилептических приступов, у 2 пациенток из 15 отмечались неустраняемые побочные эффекты, потребовавшие возврата к приему препаратов вальпроевой кислоты.

Таким образом, выявлена нецелесообразность замены препаратов вальпроевой кислоты у пациенток, находящихся в клинической ремиссии идиопатических генерализованных форм эпилепсии.

Введение

В последние годы лечение эпилепсии у женщин выделилось в отдельное направление эпилептологии. Необходимость гендерной дефиниции терапии эпилепсии связана с влиянием как препаратов на гормональный статус, так и меняющегося гормонального статуса на лекарственный метаболизм и собственно эпилептогенез [1]. Еще одним важным фактором является ведение беременности у женщин с эпилепсией. Во время беременности и в послеродовом периоде повышен риск рецидива приступов при меняющемся гормональном фоне, также следует учитывать потенциальное тератогенное действие противосудорожных средств [1, 2]. Безусловно, правильная соотносительная оценка рисков развития приступов во время



беременности и возможного тератогенного действия препарата позволит выбрать оптимальную терапию, что, в свою очередь, станет залогом успешного ведения беременности и рождения здорового ребенка.

Риски развития приступов во время беременности и послеродовом периоде

Основой успеха ведения беременности является сохранение ремиссии эпилепсии, при этом беременность должна быть плановой, а срок ремиссии на подобранной схеме терапии составлять не менее одного года. При выборе терапии необходимо помнить: даже если мы назначаем терапию девушке-подростку, высока вероятность, что беременность и роды будут вестись на противосудорожной терапии, а значит, уже на стартовом этапе мы должны сделать оптимальный выбор, с учетом влияния препарата на фертильность и его потенциальной тератогенности. Однако в этом случае безусловен приоритет фактора терапевтической эффективности, поскольку терапия хорошо переносимым, но неэффективным препаратом не имеет смысла. Приступы во время беременности могут не только привести к спонтанным абортam, выкидышам, преждевременным родам, но и являются жизнеугрожающим для матери состоянием. Кроме этого, доказано неблагоприятное влияние перенесенных судорожных приступов на плод, ведущим механизмом является развивающаяся во время приступа гипоксия и механическое действие спазмированной мускулатуры на плод [1, 2]. Женщину, желающую забеременеть, следует рассматривать не только как «биологический инкубатор» для вынашивания будущего человека, но и как будущую мать, которая весь первый год жизни проведет с младенцем на руках. Недопонимание этого обстоятельства привело к появлению в литературных источниках таких формулировок, как «бессудорожные приступы не опасны

для матери и плода», «при бессудорожной эпилепсии имеет смысл отменить терапию, чтобы не создавать излишних угроз для будущего ребенка» и пр. Результатом таких «гуманных» измышлений является травматизация во время приступа молодых матерей, а также получение травм ребенком в случае развития у матери бессудорожного приступа (в неконтролируемом состоянии) или даже его удушение во время судорожного припадка у матери.

Выбор терапии при идиопатической генерализованной эпилепсии

Идиопатическая генерализованная эпилепсия (ИГЭ) – наиболее часто встречаемая форма эпилепсии с дебютом в подростковом возрасте. Основными синдромами ИГЭ являются юношеская миоклоническая эпилепсия, юношеская абсансная эпилепсия и эпилепсия с изолированными судорожными приступами пробуждения. Характерными чертами этих форм являются сохраненный интеллект, высокая степень достижения медикаментозной ремиссии (80–100%), неблагоприятный прогноз при отмене терапии (95–100% рецидивов при снижении или отмене терапевтически успешной дозы), что определяет пожизненный прием терапии, а значит, ведение беременности и родов на фоне назначенной в подростковом возрасте схемы лечения.

Несмотря на ежегодно растущий список противосудорожных средств, выбор препаратов для лечения идиопатической эпилепсии весьма ограничен. Согласно рекомендациям ILAE (Международной антиэпилептической лиги), базовым препаратом первого выбора является вальпроевая кислота и ее соли, которые позволяют достичь ремиссии у большинства пациентов. Препаратами выбора и дополнительной терапии при идиопатической эпилепсии могут являться левитирацетам, топирамат, ламотриджин и бензодиазепины. Решение

о выборе препарата дополнительной терапии или замене вальпроевой кислоты принимается в зависимости от ее эффективности и переносимости у конкретного пациента.

Безусловно, более чем полувековой опыт применения вальпроевой кислоты помимо нежелательных явлений, характеризующихся влиянием на инсулинзависимый обмен глюкозы, ведущих к набору избыточного веса и нарушениям менструального цикла, обнаружил наличие потенциальных тератогенных эффектов, среди которых наиболее часто упоминаемыми являются spina bifida, пороки сердца, гипоспадия [3, 4]. Ряд исследователей выявили отсроченное неблагоприятное действие вальпроевой кислоты на интеллект младенцев [5, 6].

Эти данные послужили основанием для поиска вариантов базовой терапии с использованием новых противосудорожных средств. Однако по мере накопления опыта необоснованный оптимизм исследователей был несколько скорректирован. Можно проследить в динамике, как менялась эмоциональная окраска публикаций. В первых исследованиях, оценивавших действие топирамата, ему была дана высшая оценка как в отношении эффективности, так и переносимости и тератогенных рисков [7]. Более того, именно хорошая переносимость препарата легла в основу его продвижения в ряд базовой терапии идиопатической эпилепсии. Однако в дальнейшем были выявлены следующие особенности топирамата: его эффективность значительно уступает таковой вальпроевой кислоты [8], для него характерны депрессия, галлюцинации, парестезии, снижение массы тела, нефролитиаз и другие нежелательные явления. Кроме этого, были описаны тератогенные эффекты топирамата, а именно: костные дефекты, гипоспадия, незаращение неба [4, 9].

Ламотриджин, так же как и топирамат, позиционируется в качестве замены препаратам валь-

акушерство

проевой кислоты в лечении ИГЭ в силу, как полагают, меньшего количества побочных эффектов и менее выраженного тератогенного влияния, хотя при сравнении эффективности лечения данных форм эпилепсии ламотриджин уступает вальпроатам [8, 10]. Однако при применении ламотриджина значительно чаще, чем при приеме вальпроевой кислоты, развиваются тяжелые аллергические реакции [11]. Более того, несмотря на то что ламотриджин считается полностью безопасным для плода, в действительности для него также характерен тератогенный эффект. В частности, среди дефектов плода наиболее часто встречаются гипоспадия и гастроинтестинальные атрезии [4].

Тератогенность леветирацетама при использовании в качестве монотерапии не выявлена, однако известно, что при добавлении леветирацетама к другим противоэпилептическим препаратам увеличивается риск развития врожденных дефектов, чаще всего пороков развития скелета [12]. Замена вальпроевой кислоты на леветирацетам также не может считаться полноценной в силу меньшей эффективности последнего в лечении ИГЭ [8].

Несмотря на наличие выше приведенных данных, мы до сих пор сталкиваемся с ситуациями необоснованного перевода планирующих беременность пациенток, находящихся в состоянии ремиссии на препаратах вальпроевой кислоты, на препараты других групп. Результаты ретроспективного анализа таких случаев приведены ниже.

Материалы и методы

Нами было проведено катamnестическое исследование пациенток, страдавших идиопатическими генерализованными формами эпилепсии, достигших клинической ремиссии при приеме препаратов вальпроевой кислоты и забеременевших на фоне применения антиконвульсанта. По результатам обследования

25 пациенток с ИГЭ, находившихся на момент наступления беременности в стойкой медикаментозной ремиссии на препаратах вальпроевой кислоты, были диагностированы следующие формы эпилепсии: идиопатическая генерализованная эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами у 11 пациенток, ювенильная миоклоническая эпилепсия у 8 пациенток, ювенильная абсансная эпилепсия у 6 пациенток. В группу были включены пациентки в возрасте от 18 до 33 лет, средний возраст составил $24,6 \pm 4,2$ года.

У всех обследованных беременность велась согласно международным протоколам ведения беременности у пациенток с эпилепсией: каждый триместр проводился контрольный видеоэнцефалографический мониторинг, исследование концентрации антиконвульсанта, ультразвуковое исследование плода. Все пациентки получали препараты фолиевой кислоты в дозе 4 мкг/сут.

Результаты исследования

В зависимости от тактики подготовки к беременности пациентки были разделены на 2 подгруппы. В первую подгруппу включены пациентки, продолжающие принимать препараты вальпроевой кислоты. Во вторую – пациентки, которые настояли на замене противосудорожного препарата по причине опасений развития тератогенных эффектов.

Подгруппа 1

Десять пациенток продолжили прием препаратов вальпроевой кислоты: из них 5 пациенток страдали ИГЭ с изолированными генерализованными судорожными приступами, 3 пациентки – ювенильной миоклонической эпилепсией, 2 пациентки – ювенильной абсансной эпилепсией. Средний возраст пациенток в подгруппе 1 составил $23,9 \pm 4,4$ года.

Суточные дозы препарата составили от 600 до 1200 мг, концентрация в крови – от 45 до 84 мкг/мл. Клинически значимых жалоб на

переносимость терапии в данной подгруппе не отмечено.

Все пациентки находились в состоянии клинической ремиссии сроком от 1 до 7 лет. У 7 пациенток на момент зачатия отмечалась клиничко-энцефалографическая ремиссия, у 3 пациенток на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) сохранялись единичные abortивные паттерны эпилептической активности в виде одиночных бифронтальных комплексов «острая – медленная волна». Фотопароксизмальная реакция и провоцирующее влияние гипервентиляции не отмечены ни у одной из пациенток.

На момент окончания I триместра беременности рецидивов эпилептических приступов не отмечено ни у одной из пациенток. При проведении контрольного видеоэнцефалографического мониторинга индекс пароксизмальности эпилептической активности не увеличился ни у одной из пациенток, не отмечено и появления фотопароксизмальной реакции и провоцирующего влияния гипервентиляции. Концентрация вальпроевой кислоты по сравнению с инициальными (на момент зачатия) уровнями значимо не менялась. Проведенное ультразвуковое исследование (УЗИ) плода патологии не выявило.

В течение II триместра беременности эпилептические приступы не зарегистрированы ни у одной из пациенток. Отрицательная энцефалографическая динамика и снижение уровня концентрации вальпроевой кислоты в крови не отмечены. Ультразвуковое исследование плода не обнаружило нарушений развития.

В течение III триместра рецидива эпилептических приступов также не отмечено. Индекс пароксизмальности эпилептической активности у 9 пациенток не увеличился. У 1 пациентки отмечалось появление паттернов эпилептической активности на ЭЭГ, снижение концентрации вальпроевой кислоты в крови, что вызвало необходимость повышения дозы противосудорожного препарата.



Контрольный ВЭЭГ-мониторинг, проведенный после коррекции противосудорожной терапии, выявил отсутствие эпилептической активности. У остальных обследованных концентрация антиконвульсанта в крови была стабильной. УЗИ плода не выявило патологии ни в одном из случаев.

В период родов у пациенток первой подгруппы эпилептических приступов зарегистрировано не было.

Подгруппа 2

В данную подгруппу были включены 15 пациенток с идиопатической эпилепсией, которым их лечащими врачами была проведена смена антиконвульсанта. У пациенток диагностированы следующие формы ИГЭ: идиопатическая генерализованная эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами у 6 пациенток, ювенильная миоклоническая эпилепсия у 5 пациенток, ювенильная абсансная эпилепсия у 4 пациенток. Средний возраст пациенток второй подгруппы составил $25,3 \pm 4,5$ года. Срок ремиссии на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты составлял от 2 до 7 лет. Суточная доза препарата составила 975 мг, концентрация в крови – 79 мкг/мл. Жалоб на переносимость препаратов вальпроевой кислоты в этой подгруппе не зафиксировано.

Замена препарата проводилась после сообщения пациентки о желании забеременеть. Мотивом для замены препарата являлось опасение развития тератогенных эффектов на фоне приема вальпроатов.

Семь пациенток были переведены на ламотриджин, 6 пациенток – на топирамат, 2 пациентки – на леветирацетам.

В результате отмены препаратов вальпроевой кислоты у 6 из 15 пациенток констатирован рецидив эпилептических приступов до наступления беременности, что потребовало обратной замены препаратов и возвращения к те-

рапии препаратами вальпроевой кислоты.

У 2 пациенток из 15 возврат к терапии вальпроевой кислотой был обусловлен развитием нежелательных эффектов на фоне альтернативной терапии.

У 2 пациенток из 15 наступление беременности произошло в срок менее одного года после смены препарата. С учетом ухудшения энцефалографических показателей прогнозировался риск рецидива приступов во время беременности. При дальнейшем наблюдении рецидив отмечен у 1 из 2 пациенток.

У 5 пациенток из 15 перевод на альтернативную терапию не привел к ухудшению состояния, и ведение беременности осуществлялось на препаратах замены: 3 пациентки получали топирамат, 1 – ламотриджин, 1 – леветирацетам. Ни у одной из 5 пациенток приступов во время родов не отмечалось.

Обсуждение

Проведенный ретроспективный анализ историй болезни пациенток с идиопатической эпилепсией показал высокий риск развития рецидива приступов при переводе пациенток, находящихся в ремиссии на препаратах вальпроевой кислоты, на препараты выбора – топирамат, ламотриджин, леветирацетам. Возобновление приступов отмечено у 7 из 15 пациенток. Перевод на другой препарат сопряжен с риском развития нежелательных явлений на фоне терапии препаратом замены, что было отмечено у 2 из 6 пациенток, сохранивших ремиссию на новой терапии. Таким образом, только 7 из 15 пациенток продолжили терапию препаратом замены.

Отметим, что рецидив приступов после длительной ремиссии, тем более ятрогенно-индуцированный, – это еще и психологическая травма для женщины, которая уже ощутила себя здоровой, организовала свою личную жизнь и планирует беременность. Возобновление приступов приводит к обратной

замене схемы лечения на базовую терапию вальпроевой кислотой, что, в свою очередь, сопряжено с проведением дополнительных ЭЭГ-тестов и лекарственным мониторингом. Кроме того, пациентки нуждаются в проведении психотерапевтической коррекции с целью восстановления уверенности в благоприятном исходе потенциальной беременности.

Все эти медицинские, социальные и экономические риски, на наш взгляд, несопоставимы с преувеличенной значимостью потенциальных тератогенных эффектов препаратов вальпроевой кислоты, особенно если учесть, что аналогичные риски характерны для любого противосудорожного препарата, в том числе для леветирацетама, топирамата и ламотриджина.

Заключение

Залогом успешной беременности и рождения здорового ребенка является устойчивая ремиссия эпилепсии сроком не менее 1 года, хорошая переносимость терапии. При выборе препарата необходимо учитывать форму эпилепсии, индивидуальную эффективность и переносимость лечения – именно эти факторы являются приоритетными. Следует помнить, что тератогенные риски имеются у всех антиэпилептических препаратов. В этой связи требуется регулярный ультразвуковой и генетический скрининг плода в течение всего периода беременности.

Существует мнение, что новые противосудорожные средства имеют более высокий профиль безопасности, чем препараты второго поколения (включая вальпроевую кислоту и ее производные). Однако это убеждение, по всей видимости, объясняется менее длительным опытом применения новых антиэпилептических препаратов по сравнению с вальпроатами, которые в настоящее время остаются базовой терапией первого выбора в лечении идиопатических генерализованных эпилепсий. ❖

акушерство

Реабилитация репродуктивной функции у больных после оперативных вмешательств на органах малого таза

Д. м. н., проф. И.Б. МАНУХИН, к. м. н. А.А. КОЛЕСОВ,
к. м. н. Т.В. СИМОНОВА, к. м. н. А.Г. ЧОБАНЯН

В статье представлены данные, полученные при обследовании 72 пациенток после лапароскопических вмешательств на яичниках или маточных трубах. На основании данных лапароскопического исследования и УЗИ отмечено: на фоне иммуноферментной терапии по сравнению с базисным лечением (антибактериальная + физиотерапия) значительно снизились частота и тяжесть спаечного процесса и, как следствие, уменьшилось количество повторных эндоскопических вмешательств. Показано, что включение в программу послеоперационного ведения гинекологических больных препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием и пролонгированной гиалуронидазной активностью, позволяет предотвратить развитие спаечного процесса, что приводит к восстановлению репродуктивной функции женщин.

Вопрос профилактики послеоперационного спаечного процесса представляется актуальным как с медицинской, так и социальной точки зрения [1, 2]. Послеоперационная интраперитонеальная адгезия значительно снижает эффективность оперативного вмешательства. Развитие спаек является причиной широкого спектра осложнений, в ряде случаев угрожающих жизни пациентки, и остается одной из частых причин послеоперационной летальности. Формирование спаечного процесса после абдо-

минальных вмешательств наряду с риском развития кишечной непроходимости сопряжено с нарушениями функции органов, покрытых брюшиной [3].

Так, послеоперационный спаечный процесс является одной из наиболее распространенных причин трубно-перитонеального бесплодия. Особенно часто спайкообразование отмечается после аппендэктомии по поводу деструктивных форм аппендицита, резекции яичников, тубэктомии в связи с трубной беременностью [4].

Основным пусковым механизмом спайкообразования является воспалительная реакция брюшины с последующими деструктивными изменениями вследствие различных интраоперационных воздействий (механических, термических, химических и др.) на брюшину и органы брюшной полости. В формировании ответной реакции брюшины и тканей на травму определяющую роль играет иммунная система, включая как клеточный, так и гуморальный компоненты.

Наряду с грубыми деструктивными изменениями, даже при отсутствии спаечного процесса после оперативных вмешательств, возможно развитие функциональных расстройств органов малого таза, проявляющихся в дисбалансе цилиарной, секреторной и мышечной деятельности [5].

Образование послеоперационных спаек обусловлено действием трех групп факторов: механических, адгезивных и гуморальных.

Учитывая роль воспаления в реализации адгезивного процесса, для профилактики образования спаек в послеоперационном периоде наряду с антибактериальным лечением широко применяются различные методы физиотера-