

ОТМЕНА ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ЗА И ПРОТИВ

Г.И. Наумова

УЗ «Витебский областной диагностический центр» центр пароксизмальных состояний

VALPROIC ACID WITHDRAWAL DURING PREGNANCY: PRO ET CONTRA

G. I. Navumava

Health Care Institution "Vitebsk Regional Diagnostic center" center of paroxysmal condition

Реферат

Основываясь на собственных данных и данных Европейского регистра беременных, учитывающих лечение ПЭП и беременность, мы оценили изменения в контроле припадков и последующие изменения в лечении ПЭП у женщин, которым пытались отменить вальпроевую кислоту во время беременности. Женщины, которым лечение вальпроевой кислотой отменяли или заменяли на лечение другим препаратом в первом триместре беременности, подвергались более высокому риску развития ГТКП по сравнению с теми, кто продолжил лечение на протяжении первого триместра. Более того, почти в 20% случаев отмены вальпроевой кислоты в первом триместре беременности, позже ее пришлось назначить повторно или заменить на другой ПЭП в течение этого же триместра. Исходя из вышеизложенного, отмена или замена вальпроевой кислоты в первом триместре беременности может привести к ухудшению контроля припадков.

Ключевые слова: вальпроевая кислота, беременность, эпилепсия, противоэпилептические препараты.

Abstract

Based on our data and the data from the EURAP observational International registry of antiepileptic drugs (AEDs) and pregnancy, we have assessed the changes in seizure control and the subsequent AED changes in women who underwent the attempts to withdraw valproic acid (VPA) during their pregnancy. If VPA was withdrawn or switched to another AED during the first trimester, pregnant women were subjected to a higher risk of generalized tonic-clonic seizures (GTCS) as compared with those who kept taking the drugs during the first trimester. Furthermore, after the withdrawal of VAP it was administered again or changed to another AED during the same trimester for nearly 20% of the group which had previously discontinued it. Based on the above the VAP withdrawal or change to another medication during the first trimester of pregnancy may lead to the deterioration of seizures control in pregnant women.

Key words: valproic acid, pregnancy, epilepsy, antiepileptic drugs.

Актуальность проблемы ведения беременности и родов у больных эпилепсией женщин обусловлена тем, что с одной стороны, судороги могут являться симптомом эклампсии, одного из самых опасных осложнений беременности. С другой стороны, такие осложнения эпилепсии, как увеличение частоты припадков, кластер или серия эпилептических припадков, эпилептический статус, требуют неотложной терапии и потенцируют летальный исход в данной группе пациентов. У беременных указанные факторы могут стать одной из причин гибели плода.

Возросшая доступность информации любой направленности для населения, внедрение новых противоэпилептических препаратов (ПЭП), существенно улучшающих качество жизни пациентов, обеспеченность современным медицинским оборудованием, позволяющим отслеживать комплекс объективных показателей развития беременности, привели к тому, что все больше женщин, больных эпилепсией, планируют иметь детей [16, 18, 19]. Поскольку в последнее время появилось много сообщений о риске применения вальпроевой кислоты беременными женщинами, это может подтолкнуть некоторых врачей к отмене или замене вальпроевой кислоты во время беременности.

Такая стратегия весьма сомнительна, поскольку по поводу возможной пользы от уменьшения тератогенного воздействия вальпроевой кислоты полной ясности нет, в то время как риск потери контроля над судорогами может оказаться фатальным и внести свой вклад в материнскую смертность, связанную с эпилепсией [14].

В настоящее время риски для плода, связанные с лечением вальпроевой кислотой во время беременности, документально подтверждены и включают повышение частоты крупных врожденных пороков развития [11, 18], нарушение умственного развития ребенка, внутриутробно подвергшегося действию ВК [7, 1, 2, 18] и, возможно, учащение расстройств аутистического спектра [3, 15, 18]. Эти наблюдения привели к единому мнению о том, что следует по возможности избегать назначения вальпроевой кислоты женщинам детородного возраста [12]. В идеале все изменения в лечении женщин, принимающих вальпроевую кислоту, рекомендуется завершать и оценивать за 6 месяцев до зачатия [12]. Однако аргументированные предупреждения об опасности использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин, декларированные Европейским агентством по лекарственным средствам, все же могут подтолкнуть врачей к отмене вальпроевой кислоты или ее замене на

другой препарат во время беременности. Эта стратегия спорная, так как возможные преимущества сокращения сроков тератогенного действия сомнительны, в то время как риск потери контроля над припадками может оказаться значительным [11]. В недавних исследованиях акцентируется внимание на рисках для матери, связанных с эпилепсией во время беременности, которые могут включать связанную с эпилепсией смерть [4, 6]. Однако при рассмотрении вопроса в таком контексте сведений по исходам беременностей, во время которых вальпроевая кислота была отменена, к настоящему времени недостаточно.

Основываясь на собственных данных и данных Европейского регистра беременных, учитывающих лечение ПЭП и беременность, мы оценили изменения в контроле припадков и последующие изменения в лечении ПЭП у женщин, которым пытались отменить вальпроевую кислоту во время беременности.

Т.Томсон и др.[14], проанализировав EURAP (Европейский регистр беременности при эпилепсии) с 1999 по 2013 гг. с использованием Байесовской статистики, сравнили контроль судорог у беременных при отмене вальпроевой кислоты (группа отмены, n=93), замене ее на другой ПЭП (группа замены, n=38) и у продолживших лечение (группа продолжения, n=1 588) в течение первого триместра.

38 женщинам группы замены в первом триместре вальпроевая кислота была заменена на другие препараты по усмотрению лечащего врача (2 – барбексаклон, 4 – карбамазепин, 4 – клобазам, 6 – клоназепам, 1 – габапентин, 7 – ламотриджин, 1 – леветирацетам, 11 – фенобарбитал, 1 – топирамат, 1 – окскарбамазепин). При этом обращает на себя внимание тот факт, что у 11 (29%) из них вальпроевая кислота была заменена на фенобарбитал, тератогенное действие которого, включая нарушение умственных способностей ребенка, статистически превышает действие вальпроевой кислоты.

Контроль припадков, т.е. развитие первично или вторично генерализованных тонико-клонических припадков, в каждой из трех групп оценивалось для каждого триместра и для всей беременности в целом по данным EURAP.

Более подробно данные этого анализа представлены в **таблице 1**.

К моменту зачатия вальпроевая кислота в качестве монотерапии применялась у 39 (41,9%) из 93 беременных, продолживших терапию. В группе из 38 беременных, получавших политерапию, вальпроевая кислота была заменена на другой препарат. Средняя доза вальпроевой кислоты в момент зачатия была ниже в группе отменивших лечение (688,1 мг/сут), чем в группе заменивших ее на другой препарат (830,3 мг/сут). Женщин с ювенильной миоклонической эпилепсией в группе отмены было значительно меньше: 12 (12,9%), 10 (26,3%) и 395 (24,9%) соответственно [14].

По данным EURAP генерализованные тонико-клонические припадки как в первом триместре, так и на протяжении всей беременности, достоверно реже встречались в группе продолживших принимать вальпроевую

кислоту. При оценке на протяжении всей беременности частота генерализованных тонико-клонических припадков оказалась в два раза выше в группах ее отмены и замены на другой препарат. Пропорция женщин с ГТКП в группе продолживших лечение вальпроевой кислотой была ниже, чем в группе прекративших лечение во втором триместре, и ниже, чем в группе замены препарата в течение третьего триместра, с высокой вероятностью того, что эти изменения были достоверными и неслучайными [14].

По данным EURAP в группе отмены прием вальпроевой кислоты был возобновлен по прошествии первого триместра у 13 (14%) из 93 беременных, у 4, находящихся на политерапии, и у 9 на монотерапии, в то время как другой ПЭП был назначен 5 (5,4%) беременным из 93. В группе замены вальпроевая кислота была повторно назначена по прошествии первого триместра 3 (7,9%) из 38 беременных. Изменения в лечении вальпроевой кислотой после первого триместра в группе продолживших лечение были редкими. Они заключались в отмене вальпроевой кислоты у 7 (0,5%) из 1 588 беременных и замене вальпроевой кислоты на другой ПЭП у 2 (0,1%) из 1 588 беременных [14].

Эпилептический статус (по данным EURAP) развился у 2 из 93 в группе отменивших вальпроевую кислоту (2,2%, оба случая бессудорожные) и у 8 из 1588 беременных, продолживших лечение (0,5%, 3 судорожных и 5 бессудорожных). Ни у кого из 38 беременных из группы замены эпилептический статус не наблюдался [14].

В центре пароксизмальных состояний учреждения здравоохранения «Витебский областной диагностический центр» в 2018 году под наблюдением было 46 беременных у женщин, страдающих эпилепсией, благополучно завершившихся родами. Из них 42 женщины (91%) получали монотерапию (карбамазепин – 10 (24%); ламотриджин – 3 (7%); топирамат – 2 (5%); бензонал – 1 (2%), вальпроевая кислота – 26 (62%)) и 4 (9%) – политерапию (вальпроевая кислота и ламотриджин – 2 (50%); вальпроевая кислота и карбамазепин – 1 (25%) и вальпроевая кислота и топирамат – 1 (25%)).

Вальпроевой кислотой лечились 30 (65%) беременных женщин. Все они в структуре типов припадков имели ГТКП. Из них 7 (23%) пациенток получали вальпроевую кислоту в дозировке <700 мг/сут; 700-1000 мг/сут – 10 чел. (33%), 1000-1500 мг/сут – 13 чел. (44%).

Из 30 беременных, принимавших вальпроевую кислоту, 10 обратились за консультацией в другие учреждения. Восемью из них (80%) было рекомендовано продолжить терапию вальпроевой кислотой в прежних дозировках. Двум пациенткам (20%), получавшим небольшую дозу вальпроевой кислоты (600 мг/сут), из-за возможного негативного действия на плод и с учетом отсутствия отрицательной динамики на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и характера приступов (редкие тонико-клонические -1 и редкие типичные простые абсансы, миоклонические, тонико-клонические – 1 пациентка) было рекомендовано воздержаться от терапии препаратами вальпроевой кислоты. Рекомендации были даны в сроках 17 и 16-17 недель соответственно. Обе

Таблица 1. Демографические данные и контроль припадков

Три наиболее часто используемых ПЭП	Вальпроевая кислота отменена без замены на другой препарат в течение первого триместра (n=93)		Вальпроевая кислота заменена на другой ПЭП в течение первого триместра (n=93)		Лечение вальпроевой кислотой продолжалось в течение первого триместра (n=1 588)	
	Ламотриджин, карбамазепин, леветирацетам	Фенобарбитал, ламотриджин, клоназепам	Ламотриджин, карбамазепин, фенобарбитал	Среднее значение	Границы	Среднее значение
Возраст матери на момент включения в исследование	26,9	(15,1-38,1)	26,4	(17,8-38,9)	28,9	(14,1-45,8)
Срок беременности на момент включения в исследование	8	(3-16)	7	(4-13)	8	(2-16)
Суточная доза вальпроевой кислоты в момент зачатия (мг)	688,1	(100-2,000)	830,6	(266-3,000)	845,3	(100-3,000)
Длительность приема вальпроевой кислоты с момента зачатия (дней)	45,1	(4-92)	45,6	(7-87)	Вальпроевая кислота в течение всей беременности	
Тип эпилепсии	N	процент	n	процент	n	процент
Другие виды идиопатической генерализованной эпилепсии (кроме ювенильной)	39	41,9	12	31,6	710	44,7
Ювенильная миоклоническая эпилепсия	12	12,9	10	26,3	395	24,9
Фокальная эпилепсия	27	29,1	13	34,2	323	20,3
Недетерминированная/Неклассифицированная	15	16,1	3	7,9	160	10,1
Дозы вальпроевой кислоты						
<700 мг	55	59,1	16	42,1	648	40,8
≥700 мг	34	36,6	19	50,0	755	47,5
≥1500 мг	4	4,3	3	7,9	185	11,7
Количество ПЭП, принимавшихся в первом триместре						
1	39	41,9	-	-	1,224	77,1
2	40	43,0	33	86,9	364	22,9
3 или более	14	15,1	5	13,1	-	-
Количество родов						
0	65	69,9	27	71,1	1,007	63,4
1	21	22,6	6	15,8	451	28,4
2 или больше	7	7,5	5	13,1	130	8,2
Способ родоразрешения						
Кесарево сечение	27	29,7	21	55,3	495	31,7
Другие инструментальные вмешательства	9	9,9	2	5,2	103	6,6
Неинструментальные пособия	55	60,4	15	39,5	956	61,1
Отсутствие информации	-	-	-	-	9	0,6
	Медиана (ДИ95%)		Медиана (ДИ95%)		Медиана (ДИ95%)	
Доля женщин с ГТКП в 1 триместре	0,235 (0,156-0,328) [22/93]		0,179 (0,080-0,320) [7/38]		0,083 (0,07-0,097) [132,1/1,588]	
Доля женщин с ГТКП во 2 триместре	0,172 (0,104-0,257) [16/92]		0,125 (0,046-0,254) [5/38]		0,075 (0,063-0,089) [120/1,586]	
Доля женщин с ГТКП в 3 триместре	0,118 (0,063-0,195) [11/91]		0,179 (0,080-0,320) [7/38]		0,086 (0,072-0,1) [133/1,550]	
Доля женщин с ГТКП в течение всей беременности	0,322 (0,242-0,432) [31/93]		0,286 (0,159-0,441) [11/38]		0,163 (0,145-0,181) [257/1,580]	
Доля женщин с ГТКП в течение всей беременности по отношению к тем, у кого не было припадков в первом триместре	0,125 (0,062-0,216) [9/70]		0,121 (0,038-0,266) [4/31]		0,088 (0,074-0,103) [125/1,424]	

n = 1 719

^aВальпроевая кислота была отменена после первого триместра у 7 из 1 719 беременных и заменена другим ПЭП у 2 из 1 588.^bМедиана и 95% Байесовский доверительный интервал в скобках получены методом логистической регрессии (т.е. количество женщин с ГТКП/общее количество женщин с доступной информацией в соответствующей подгруппе).

ГТКП – генерализованные тонико-клонические припадки.

беременные, страдающие эпилепсией, самостоятельно отменили ПЭП сразу же после консультации, без уведомления лечащего врача.

У пациентов, отменивших вальпроевую кислоту, отмечались следующие осложнения:

- отрицательная динамика по результатам ЭЭГ (увеличился индекс эпилептиформной активности) в сроке 37 недель беременности;

- возобновились ГТКП, миоклонии и абсансы в сроке 32-33 недели беременности.

Им пришлось вернуться к терапии лекарственными средствами вальпроевой кислоты в прежней или даже более высокой дозировке (750 мг в сроке 37 нед. и 1000 мг в сроке 32 нед.).

Таким образом, в обоих случаях при отмене вальпроевой кислоты наблюдалось ухудшение клинико-нейрофизиологической картины.

У 19 (68%) из 28 пациенток, продолжавших получать лечение вальпроевой кислотой в дозах <700 мг/сут – 6 (19,31%); 700-1000 мг/сут – 10 (52,6%), 1000-1500 мг/сут – 3 (15,8%), припадков в течение беременности не отмечалось.

У 9 (32%) пациенток приступы повторялись, либо была отрицательная динамика по результатам ЭЭГ, из-за чего дозу вальпроевой кислоты пришлось увеличить. Одной из них - в I триместре, в сроке 5 недель беременности – до 1000 мг/сут, второй – во II триместре, в сроке 27 недель – до 1250 мг/сут. В III триместре доза вальпроевой кислоты была увеличена шести беременным: двум

в сроке 32 и 34 недели до 900 и до 1250 мг/сут соответственно; еще двум – в 35 недель до 1000 и 1250 мг/сут; одной – в 36 недель до 1000 мг/сут и еще одной – в 39 недель до 1500 мг/сут.

Основываясь на этом анализе, можно сделать вывод, что у женщин, которым лечение вальпроевой кислотой было прекращено или заменено другим ПЭП в первом триместре, ГТКП во время беременности развивались чаще по сравнению с продолжившими лечение вальпроевой кислотой на протяжении первого триместра. Более того, почти у 20% беременных, прервавших лечение вальпроевой кислотой в первом триместре, она была вновь назначена позже или был добавлен другой ПЭП [14].

Воздействие различных типов припадков на мать и ребенка представлено в **таблице 2**.

Таким образом, женщины, которым лечение вальпроевой кислотой отменяют или заменяют на лечение другим препаратом в первом триместре беременности, подвергаются более высокому риску развития ГТКП по сравнению с теми, кто продолжил лечение на протяжении первого триместра. Более того, почти в 20% случаев отмены вальпроевой кислоты в первом триместре беременности, позже ее пришлось назначить повторно или заменить на другой ПЭП в течение этого же триместра. Исходя из вышеизложенного, отмена или замена вальпроевой кислоты в первом триместре беременности может привести к ухудшению контроля припадков [14].

Таблица 2. Клиническое проявление различных типов припадков и их воздействие на мать и ребенка [5]

Типы эпилепсии/припадков	Клиническое проявление	Воздействие на мать и ребенка
Тонико-клонические припадки (ранее известные как <i>grand mal</i>)	Пугающее окружающих событие с тоническим напряжением, последующим клоническим двусторонним сокращением мышц и постприпадочным помрачением сознания и сном.	Внезапная потеря сознания с неконтролируемым падением без предупреждения. Сопровождается различными по длительности периодами гипоксии плода [10]. Этот тип судорог среди всех других чаще приводит к синдрому внезапной смерти.
Абсансы	Генерализованные припадки кратковременного прерывания двигательной деятельности с отключением сознания, с последующим быстрым восстановлением.	Происходит кратковременная потеря сознания, однако пациент припадки амнезирует, а окружающие не замечают.
Ювенильная миоклоническая эпилепсия	Миоклонические припадки – ключевой признак этой формы эпилепсии и часто прешествуют тонико-клоническим припадкам. Эти судороги представляют собой внезапные и непредсказуемые мышечные сокращения и являются генерализованным припадком.	Развиваются чаще всего на фоне депривации сна вскоре после пробуждения и при переутомлении. Во время внезапного припадка пациентка может упасть или уронить какой-либо объект, в том числе и ребенка.
Фокальные припадки (ранее определялись как «сложные парциальные», если судороги протекали с нарушением сознания и «простые парциальные», если сознание было сохранено)	Симптомы различны, в зависимости от локализации очага поражения ткани мозга и нейрональной сети. Пациент припадки осознает, по клинической картине они обычно стереотипны. Припадки могут нарушать сознание. Первичные фокальные припадки могут подвергаться вторичной генерализации. Аура – это первичный фокальный припадок.	Нарушение сознания повышает риск повреждений, таких как переломы длинных костей, повреждения зубов или головы, поражения электрическим током или ожоги. В этом случае припадок сопровождается различным по длительности периодом гипоксии плода и риском внезапной смерти.

Поэтому в настоящее время среди эпилептологов Международной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE) достигнут консенсус о том, что отменять вальпроевую кислоту или заменять ее на другой препарат необходимо до наступления беременности.

С позиций доказательности основное положение и рекомендация по ведению беременных, страдающих эпилепсией, выражается в следующем: не переходить на другой противоэпилептический препарат во время беременности с единственной целью – уменьшить риск его тератогенного действия (I) [13].

Необходимо помнить, что эпилепсия относится к группе хронических заболеваний (наряду с сахарным диабетом, бронхиальной астмой, артериальной гипертензией, тромбоцитопенической пурпурой, системной красной волчанкой и др.), при которых постоянный прием медикаментов бывает жизненно необходим, в том числе и во время беременности [9].

По мнению всех специалистов, занимающихся лечением беременных женщин, страдающих эпилепсией, при выборе препарата надо руководствоваться общими положениями эпилептологии, т.е. рекомендуется тот препарат, который наиболее эффективен для данного вида припадков и формы эпилепсии, поскольку потенциально тератогенными являются все ПЭП. Хотя вальпроевая кислота во многих случаях является наиболее удобным ПЭП для всех женщин детородного возраста, страдающих эпилепсией, риск и преимущества ее применения необходимо тщательно обсудить с каждой пациенткой (C) [8].

Стратегия ведения беременности по-прежнему основывается на предположении о том, что припадки, особенно судорожные, являются более опасными для матери и плода, чем тератогенное действие противоэпилептических препаратов, так как имеются единичные сообщения о внутричерепном кровоизлиянии у плода и внутриутробной смерти плода после единичного ГТКП у матери [17].

ЛИТЕРАТУРА

- Baker GA, Bromley RL, Briggs M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology*. 2015; 84: 382-390.
- Bromley R, Weston J, Adab N, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD010236. DOI: 10.1002/14651858.CD010236.pub2
- Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013; 309 (16): 1696-1703. doi:10.1001/jama.2013.2270
- Edey S, Moran N, Nashif L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia*. 2014 Jul;55(7):e72-74. doi: 10.1111/epi.12621
- Epilepsy in Pregnancy. Green-top Guideline No. 68. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. 2016. Available at: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg68_epilepsy.pdf
- MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, et al. Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States. *JAMA Neurol*. 2015; Sep;72(9):981-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1017
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013; Mar;12(3):244-52. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70323-X
- O'Brien M, Gilmour-White S. Management of epilepsy in women. *Postgrad Med J*. 2005; May; 81(955): 278-285. doi: 10.1136/pgmj.2004.030221
- Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsia*. 1998; Nov; 39(11):1226-1231.
- Teramo K, Hiilesmaa V, Bardy A, Saarikoski S. Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure. *J Perinat Med*. 1979; 7(1):3-6.
- Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol*. 2016; Feb; 15(2):210-218. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00314-2
- Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. 2015; Jul; 56(7):1006-1019. doi: 10.1111/epi.13021
- Ohman I, Vitols S, Luef G, et al. Topiramate kinetics during delivery, lactation, and in the neonate: preliminary observation. *Epilepsia*. 2002; Oct; 43(10):1157-1160.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: Observations from EURAP. *Epilepsia*. 2016; Aug;57(8):e173-177. doi: 10.1111/epi.13437
- Wood AG, Nadebaum C, Anderson V, et al. Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia*. 2015; 56:1047-1055. doi: 10.1111/epi.13007
- Власов П.Н. Алгоритм применения препаратов вальпроевой кислоты у женщин. *Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова*. 2015; 4:36-40.
- Власов П.Н. Роль вальпроатов в терапии эпилепсии сегодня. *Consilium medicum*. 2014; 9:104-109.
- Наумова Г.И., Прусакова О.И., Пашков А.А., Власов П.Н., Занько С.Н. Особенности ведения беременности у женщин, страдающих эпилепсией. *Витебск*. 2007.
- Томсон Т. Лечение эпилепсии у мужчин и женщин. *Материалы сателлитного симпозиума 7-го Европейского конгресса по эпилепсии*. Санкт-Петербург. 2006. С.164-168.