

EPILEPSIA ȘI SARCINA
Valeriu Ivanenco, Alexandru Socrovișciuc
IMSP SCP, Secția epileptologie feminină

Sammary

Epilepsy and pregnancy

The problem of pregnant women epilepsy treatment is becoming more and more important. Drug therapy of pregnant women suffering from epilepsy faces many problems such as: interrelation between epilepsy and pregnancy, particularities of the delivery period, birth of the healthy child and risk of the development of epilepsy in the new born.

Rezumat

Problema conduitei terapeutice la femei cu epilepsie în perioada sarcinii și la naștere devin tot mai actuale. Tratamentul femeilor gravide, care suferă de epilepsie, întâlnește un șir de probleme: ca interacțiunea reciprocă între epilepsie și sarcină, particularitățile conduitei la naștere, nașterea copilului sănătos sau riscul apariției epilepsiei la nou născut.

Formarea familiei și nașterea copilului este un aspect important a vieții normale, adaptării sociale a femeii bolnave de epilepsie. Problema conduitei sarcinii și nașterii la paciente devine tot mai actuală. Se socrate că reducerea fertilității la bolnave de epilepsie mai mult este legată cu anumiți factori individuali și sociali (de exemplu, teamă de a mărita, decît cu alte cauze) [2]. Pînă la 1% de femei însărcinate suferă de epilepsie. Anual de la ele se naște 0.3-0.4% de copii pe globul pămîntesc [13, 14]. La 13% de bolnave cu epilepsie debutul a fost în perioada sarcinii, la 14% crizele se repetau numai pe fondalul sarcinii. Conform datelor statistice, acutizarea epilepsiei în perioada sarcinii se întîmplă la 10% de femei, la 5% - frecvența crizelor a scăzut, iar la 85% - a fost fără schimbări.

Imaginea problemelor care pot apărea în caz de sarcină la bolnave cu epilepsie și rezolvarea lor în fiecare caz individual permit a aprecia pronosticul și a ajuta femeii și familiei în depășirea acestor probleme.

Necesită de ținut minte că:

1. Sarcina și nașterea la femei cu epilepsie pot evalua cu mai multe complicații decît la femei sănătoase [3, 19]
2. Folosirea preparatelor antiepileptice majorează riscul anomaliilor congenitale a fătului și nou născutului.
3. Sarcina poate influența asupra evaluării procesului epileptic.
4. Există riscul moștenirii nou născutului a maladii mamei sale.
5. Folosirea preparatelor antiepileptice (PAE) pot modifica funcția reproductivă a femeii (deregări a ciclului menstrual, dereglarea ovulației, alte deregări endocrine).

Așadar, reeșind din multitudinea problemelor numite, rezolvarea lor necesită forțe comune a medicului epileptolog (neurolog sau psihiatru), psihologului, obstetrician-ginecologului, geneticului și altor.

Conform datelor statistice, la femei, bolnave de epilepsie mai frecvent decît în populația generală în timpul sarcinii și nașterii posibilitatea anumitor complicații ca: avorturi spontane, reținerea dezvoltării fătului și asfixie perinatală, nașterea nou născutului cu masa corporală mai puțin de 2500, riscul crescut a hemoragiilor, preeclampsia (riscul ultimii este mai înalt de două ori decît în populația generală). Crește riscul detașării placentei și nașterilor precoce (4-11%) [24]. Nașterile de două ori mai frecvent cu vacuum-extracție sau operație cezariană. Mortalitatea perinatală este de la 1.2-2 ori mai înaltă în comparație cu datele medii statistice.

Asupra fătului influențează factorii metabolici, PAE și metabolitele lor, acțiune distructivă a crizelor tonico-clonice generalizate. Ultimele pot provoca hemoragii intracerebrale, hidrocefalie [8]

Cantitatea morți-născuților la paciente cu crize (excepția eclampsie) se întâmplă în 5.14% de cazuri, ce este de două ori mai mult decât la bolnave cu epilepsie, dar fără crize în perioadă sarcinii – 2.4% cazuri [8, 17]

O deosebită atenție necesită problemele tratamentului medicamentos în perioada sarcinii și riscul anomaliilor de dezvoltare a fătului la paciente cu epilepsie [5, 8]. La apariția malformațiilor fătului influențiază așa factori ca: maladia mamei, forma ei (mai frecvent la forme idiopatice), frecvența crizelor, care la 1/3 din paciente crește în perioada sarcinii, folosirea medicamentelor. Malformația fătului la paciente cu epilepsie care n-au folosit PAE apare în 2.8% de cazuri (ce nu se deosebește de indicii femeilor din populație generală). La bolnave de epilepsie, care foloseau PAE, acest indice crește mai mult de două ori – până la 7.56% [6]. Alți autori [4] prezintă indici până la 18.6 %. Riscul crește în caz de poliprogramă cu PAE: până la 3% tratamentul cu 1 preparat, până la 5% - cu 2 preparate, până la 10% - 3 preparate, și mai mult de 20% - dacă s-au folosit mai mult de 3 preparate [7, 16]

Mecanismele biochimice apariției malformațiilor se realizează prin diferite căi. Principală cale este dereglarea metabolismului a folatelor în mod de deficitul Acidului folic [1] la care pot aduce toate preparatele enziminductive (Carbamazepinele (CB), Fenitoina, Fenobarbitala) și derivatele Acidului Valproic (AV). Alt mecanism este legat cu activarea metabolitelor PAE – epoxidelor.

Se presupun și alte mecanisme ca:

1. Dereglări ale metabolismului vitaminei A.
2. Dereglări ale metabolismului de potasiu (vit K). Ultimul influențează asupra cordului embrionului, ce duce la hipoxie intrauterină și ischemie [5]

Există mecanisme moleculare teratogene cauzate de influența PAE (de pildă Fenitoina: dereglări genetice care răspund de dezvoltare cranio-facială și tubului neural embrional) [10].

Dintre anomaliile fătului și nou născutului care pot apărea la bolnave cu epilepsie, se întâlnesc anomaliile „mari” (care necesită corecție chirurgicală), și anomaliile „mici”, care includ deformațiile scheletului facial, degetelor, și alte anomaliile a scheletului. Este descris așa numit „Embrional PAE Sindrom” la nou născuți de la pacinte cu epilepsie [4]. Acest sindrom include hipertelorismul – sindromul Greig, când este mărită distanța între globii oculari, strabismul, ptoză, epicantusul, hipoplazia degetelor și/sau a unghiilor.

Până în prezent nu există o opinie comună, care PAE este mai puțin dăunător în perioada sarcinii. Practic toate sunt teratogene [7, 23].

Pentru Carbamazepine (CB) sunt specifice defectele tubului neural (spina bifida – 0.5-1%), ce este de 2 ori mai frecvent, decât în populație [20], sunt posibile hidromicrocefalia, defectele cranio-faciale, hipoplazia unghiilor și altele.

Pentru preparatele acidului valproic (AV), tot sunt caracteristice anomaliile ale tubului neural, dar riscul apariției este mai înalt decât la CB, și folosirea lor aduce la 2-5% de anomaliile, iar întrebuințarea în primele luni de sarcină – până la 12.3%. AV pot aduce la malformații cardiovasculare și urogenitale. Se menționează, că malformațiile mult depind de dozele AV [21].

Pentru Fenobarbitala și Fenitoina sunt caracteristice malformațiile cardiovasculare (2%), dehiscenta palatului osos și buzei superioare („buza de iepure” și „gura lupului”) (1.8%). Unii autori spun că potențialul teratogen al Fenitoinii poate fi foarte înalt (până la 27.3%) [8] și spun că sunt specifice așa anomaliile ca dehiscenta buzei superioare și hipospadia.

Anomaliile „mari” de obicei includ microcefalia, reținere creșterii a corpului, retardarea mintală. Anomaliile „mici” includ strabismul, ptoza, hipertelorismul, afecțarea degetelor, displazia unghiilor, hernie inghinală sau umbilicală. Multe din sus numite anomaliile se întâlnesc după folosirea Barbituratelor [12, 22].

Benzodiazepinele (în politerapie) pot aduce la dehiscenta orofaciale.

Preparatele din ultima generație încă nu destul sunt studiate, dar a apărut informație, că Lamotrigina în I trimestru de sarcină poate aduce la anomaliile „mari”, în monoterapie până la 1.8%, iar în politerapie cu valproate până la 10%.

Așa performante preparate ca Gabapentina, lamotrigina, Leveteracetama, Tiagabina, Topiramatul se cunosc ca preparate care nu a avut efecte teratogene în experimente cu animale, dar încă foarte puțină informație există despre folosirea lor în perioada sarcinii la femei. [8]

Reeșind din cele susnumite apare întrebare, cum de micșorat riscul malformațiilor la făt și nou născut de la pacientă cu epilepsie, și care va fi tactica conduitei terapeutice și supravegherea în perioada sarcinii.

În primul rînd necesită înștiințarea așa momentelor, ca: statutul social-economic a femeii, prezența deprinderilor dăunătoare, Gătirea fiziologică și psihologică către sarcina, particularitățile evoluției procesului epileptic și starea psihică a femeii. Se apreciază prezența sau lipsa predispușerilor genetice către dezvoltarea malformațiilor în familie ambelor viitorilor părinți. Femeia și familia ei necesită să fie informată despre planificarea sarcinii, ceea ce va permite de a aprecia toate „pro” și „contra”, de coordonat la necesitate interacțiunile medicului epileptolog, ginecolog, și, dacă necesită, și altor specialiști. Este necesar de discutat cu pacienta și familia ei despre posibilitatea agravării procesului epileptic, posibilitatea de a pierde fătul, anomaliilor nou născutului, posibilitatea retardării în dezvoltarea copilului și posibilitatea apariției epilepsiei la copil. Riscul ultimii este de 3 ori mai mare la paciente cu epilepsie.

Indicațiile către păstrarea sarcinii:

1. În caz de remisie medicamentoasă stabilă.
2. Stare de subcompensare a maladiei cu crize de frecvență joasă.

Contraindicațiile sunt:

1. Epilepsie medicamentos rezistentă cu crize frecvente.
2. Răul epileptic
3. Modificările pronunțate de personalitate a pacientei care pot prezinta pericol pentru sănătatea pacientei și pentru făt.

Sarcina obstetricianului-ginecolog constă în normalizarea dereglărilor ciclului menstrual, care se întîmplă la 40 % de bolnave. Împreună cu internistul se tratează anemia, care se întîmplă la 37.2%. Pentru a preveni anomaliile congenitale, înainte de sarcină și în primul trimestru a ei se indică Acidul folic. Epilepsie nu este o contraindicație pentru naștere în mod obișnuit. Rău epileptic, creșterea frecvenței crizelor înainte de naștere sunt indicații pentru operație cezariană.

Necesită de ținut minte, că tratamentul cu PAE în perioada sarcinii necesită de continuat. Anularea treptată a PAE este posibilă numai după o remisie de 2-5 ani, și anularea să fie cu 6 luni înainte de sarcină planificată [19]. Crizele convulsive în perioada sarcinii aduc la dereglări vasculare grave, la hipoxia fătului pînă la decesul lui. De aceea tratamentul anticonvulsivant trebuie să aibă un control optimal asupra crizelor. Apare necesitatea deseori de corectat tratamentul cu trecere la monoterapie și micșorarea dozelor, mai ales în I trimestru a sarcinii.

Pentru fiecare tip de crize există preparatele de prima linie. După posibilitate se recomandă de evitat poliprogrmazie cu CB, AV și Pfenobarbitala [9]. Conform ultimelor date din literatură în monoterapie cu PAE se preferă grupa carbamazepinei, care se socoate mai puțin dăunătoare. Dacă tipul de crize necesită administrarea AV, atunci se recomandă, ca doza zilnică să fie împărțită în multe prize.

În caz de Rău Epileptic se recomandă administrarea Phosphenitoinei în doza 20 mg/kg, iar pentru Phenitoin - 10 mg/kg și repetată întroducerea peste 2-6 ore, cîte 5 mg/kg [11]. Dacă va lipsi efectul – Phenobarbital i/v 10-20 mg. În caz de eclampsie se recomandă Magneziu. [13]. Diazapama se recomandă în doza 10 mg (nu mai mult de 2 doze) [11]. La femei cu epilepsie la care anamnetic s-a depistat defectul tubului neural, și la paciente care folosesc PAE din grupa CB și/sau AV, înainte de sarcină și în perioada ei timp de 12 săptămîni se indică Acid Folic (4-5 mg pe zi) [8]. La paciente fără riscul sus numit, și care primeau alte PAE se recomandă Acid Folic 0.4 mg/zi [19]. Cu scop profilactic a hemoragiilor la nou născuți, pacientele, care folosesc CB în perioada 28-40 săptămîni de sarcină se indică vitamina K în doză 10 mg/zi. Paciente care primesc Phenobarbitala, Phenitoina, vitamina K se indică cîte 20 mg/zi.

Pacientelor cu sarcină se recomandă supravegherea bună, inclusiv și examenul cu ultrasunete. În toate cazurile de suspecția prognosticului nefavorabil, se recomandă examenarea

prenatală α -fetoproteinei prin amniocenteza în perioada 12-16 săptămîni pentru diagnosticarea defectului Tubului neural a fătului. În primul rînd această exameniarea este indicată în cazurile de tratament cu CB și AV. Examenul ultrasonografic la 18-20 săptămîni permite diagnosticarea dehiscentei palatului osos și anomaliilor cardiace [19].

Așadar, epilepsie nu trebuie să fie o piedică pentru femei de a construi o familie adevărată. Hotărîrea de a însărcina, necesită se fie luată de pacientă bine gîndit, iar întrebările de planificare a sarcinii și supravegherea femeii și nou născutului necesită soluționarea individuală, luînd în considerație toți factorii medicali, sociali și psihologici.

Bibliografie

1. Вайнтруб М. Я. «Эпилепсия: многолетнее медикаментозное лечение и его осложнения». - М.: «Аслан», 1995 г. – 191с.
2. Казаковцев Б. А.. Психические расстройства при эпилепсии. – М., 1999, - 416 с.
3. Карлов В. А. Эпилепсия. М., Медицина, 1990. – 336 с.
4. Ben-Menachem E. Women with epilepsy: must contraception and pregnancy add to the burden of epilepsy? // *Epilepsia*. – 1997. – Vol. 38 – S 13 – 18.
5. Betts T., Crawford P. Women and epilepsy. – Martin Dunitz, 1998. – 84 p.
6. Brodie M., Johnson F. Carbamazepine in treatment of seizure disorders: efficacy, pharmacokinetics and adverse event profile// *Rev. Contemp. Pharmacother.* – 1997. – Vol. 8 , N2. – p. 87-122.
7. Brodie M., Schacter S. *Epilepsy* (second edition). – Health Press, Oxford, 2001.- p 82.
8. *Contemporary Diagnosis and management of the patient with epilepsy. (50th edition)*/ Ed. by I. E. Leppik. – Handbooks in Health care, Newtown, Pennsylvania, USA, 2001. – 224 p.
9. *Epilepsy and pregnancy* / Ed. by T. Tomson, L. Gram, et all. – Wrightson biomedical publishing LTD:Petersfield, UK and Bristol, USA - 1997- p 215.
10. Gelineau-van Waes J., Bennett G.D., et all. Molecular mechanisms of phenytoin teratogenicity in a murine model system / Abstracts from the Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Boston, Massachusetts, December 7-10, 1997 // *Epilepsia*. – 1997. – vol. 38, suppl.8. – p 133.
11. Guberman A.H. Bruni J. *Essentials of clinical epilepsy* (second edition). – Butterworth Heinmann, 1999. – 207 p.
12. Hanson J.W. Myrianthopolus N.C., Sedgwick-Harvey M.A. et al. Risks of the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants with emphasis on the fetal hydantoin syndrome // *J. Pediatr.* – 1976. Vol. 89. – p. 662-668.
13. Lucas M. J. Leveno K. J., Cunningham F. C. A comparison of magnesium sulfate with phenitoin for the prevention of eclampsia // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol 333. – P. 201 – 205.
14. Marson A. G. Drug treatment of epilepsy // *British Medical Journal*.- 1996. – V. 313., P 1169- 1174.
15. Morgan F. Drug treatment of epilepsy // *British Medical Journal*.- 1999. – V. 318., P 106-109.
16. Nakane Y., Okuma T. , Takahasaki R. et al. Multi-institutional study of the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs: a report of a collaborative study group in Japan // *Epilepsia*. – 1980. – V. 21(6). P. 663-680.
17. Nelson K. B. Ellenberg J.H. maternal seizure disorder, outcome of pregnancy, and neurologic abnormalities in children // *Neurology*. – 1982. Vol. 32 (11). – P. 1247-1254.
18. Olafsson E. Hallgrimsson J.T., Hauser W.A, Ludvigsson et al. Pregnancies of women with epilepsy: a population – based study in Iceland // *Epilepsia*. – 1998. – V. 39., N8. – 882-892.
19. Perucca E. The treatment of epilepsy and pregnancy // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – V. 324. – P. 674-677.

20. Rosa F.W. Spina bifida infants of women treated with carbamazepine during pregnancy // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – V. 324. – P. 674-677.
21. Samren E., Van Duijin C., Christaens G. et al. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring // *Ann Neur.* – 1999. – Vol. 46(5). P. 739-746.
22. Seip M. retardation dysmorphic facies and minor malformations following massive exposure to Phenobarbital in utero // *Acta Paediatr scand.* – 1976.- V. 65. P. 617-621.
23. Tennis P., Eldridje R., and the International Lamotrigine pregnancy registry scientific advisory committee. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine // *Epilepsia* . – 2002. – V. 43, N 10. – P. 1161- 1167.
24. Teramo K., Hiilesmaa V. K. Pregnancy and fetal complication in epileptic pregnancies: Review of the literature // In: *Epilepsy, pregnancy and the child* / Ed. by Janz D., Bossi L., Dam M. et al. – New York, Raven Press, 1982. – P. 53-59.