

Опыт применения прогестерона во время беременности у женщин с эпилепсией

Е.В.Цаллагова^{✉1}, В.О.Генералов¹, О.Л.Полянчикова², Т.Р.Садыков³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №15 им. О.М.Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы. 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23;

³Центр диагностики и лечения эпилепсии ООО «Центр внедрения передовых медицинских технологий "ПланетаМед"». 117105, Россия, Москва, Варшавское ш., д. 13

В статье рассматривается зависимость течения эпилепсии от концентрации прогестерона в сыворотке крови во время беременности. Описывается история болезни и ведения беременности пациентки 36 лет с симптоматической фокальной затылочной эпилепсией на фоне новообразования головного мозга. На 11-й неделе беременности у нее было обнаружено снижение уровня прогестерона до 21,7 нмоль/л при концентрации левитирацетама 31,2 мкг/мл. Добавление в терапию препарата прогестерона 600 мг/сут позволило постепенно повысить концентрацию прогестерона до достаточного уровня 440 нмоль/л, что сопровождалось повышением концентрации левитирацетама в крови до 49,8 мкг/мл без увеличения дозы противосудорожного препарата. В качестве практического вывода рекомендуется использование во время беременности коррекции уровня прогестерона в крови с целью профилактики рецидива эпилептических приступов.

Ключевые слова: прогестерон, беременность, эпилепсия, приступы.

✉ gogayeva@mail.ru

Для цитирования: Цаллагова Е.В., Генералов В.О., Полянчикова О.Л., Садыков Т.Р. Опыт применения прогестерона во время беременности у женщин с эпилепсией. Гинекология. 2017; 19 (5): 40–43. DOI: 10.26442/2079-5696_19.5.40-43

The experience of using progesterone during pregnancy in women with epilepsy

E.V.Tsallagova^{✉1}, V.O.Generalov¹, O.L.Polyanchikova², T.R.Sadykov³

¹V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4;

²O.M.Filatov City Clinical Hospital №15 of the Department of Health of Moscow. 111539, Russian Federation, Moscow, ul. Veshniakovskaia, d. 23;

³Center of Diagnostics and Treatment for Epilepsy "PlanetaMed". 117105, Russian Federation, Moscow, Varshavskoe sh., d. 13

The article examines the dependence of the course of epilepsy on the concentration of progesterone in the blood serum during pregnancy. A case history of 36-year-old patient with symptomatic focal occipital epilepsy on the background of neoplasm of the brain is described. At 11 weeks of pregnancy, she was found to have a decrease in the level of progesterone to 21.7 nmol/l at a concentration of levetiracetam 31.2 µg/ml. The addition of progesterone to the therapy of 600 mg/day allowed to gradually increase the concentration of progesterone to a sufficient level of 440 nmol/l, which was accompanied by an increase in the concentration of levetiracetam in the blood to 49.8 µg/ml without increasing the dose of the anticonvulsant drug. As a practical conclusion, it is recommended to use during pregnancy correction of the level of progesterone in the blood as a measure to prevent the recurrence of epileptic seizures.

Key words: progesterone, pregnancy, epilepsy, seizures.

✉ gogayeva@mail.ru

For citation: Tsallagova E.V., Generalov V.O., Polyanchikova O.L., Sadykov T.R. The experience of using progesterone during pregnancy in women with epilepsy. Gynecology. 2017; 19 (5): 40–43. DOI: 10.26442/2079-5696_19.5.40-43

Введение

Лечение эпилепсии у женщин является отдельной проблемой эпилептологов. Это связано с многогранностью взаимодействия эпилептического очага, принимаемых противоэпилептических препаратов и гормонального статуса. Каждый из этих факторов способен оказывать влияние на другой, меняя течение эпилепсии и репродуктивную функцию пациентки. Примерами данных взаимоотношений являются изменение гормонального статуса под влиянием очага патологического возбуждения в головном мозге или в результате действия противоэпилептической терапии, учащение приступов в предменструальный период, связь нестабильности концентрации препаратов и гормональных колебаний. Многие из данных аспектов взаимодействия подробно освещены в литературе.

При этом существенную сложность представляет коррекция изменений состояния пациентки на фоне меняющегося гормонального фона, в частности в рамках различных фаз менструального цикла (МЦ) и процессе беременности. Механизмы ухудшения состояния могут реализовываться как через снижение концентрации противосудорожных препаратов, так и через проэпилептогенное действие эстрогенов. К сожалению, при декомпенсации эпилепсии коррекция дозы противосудорожных препаратов в большинстве случаев не оказывает должного стабилизирующего эффекта. Разработка новых патогенетически обусловленных алгоритмов не только остается важнейшей клинической задачей, позволяющей по-новому взглянуть на процессы эпилептогенеза, но и имеет важнейшую практическую значимость.

Влияние гормональных колебаний на частоту эпилептических приступов

Изменение гормонального статуса во время беременности может повлиять на увеличение частоты эпилептических приступов. Так, в период беременности их учащение отмечается в 16–32% случаев [1, 2].

В большинстве случаев учащение приступов во время беременности объясняется следующими факторами:

- 1) повышением интенсивности обменных процессов в организме, приводящим к снижению концентрации противоэпилептических препаратов в крови;
- 2) увеличением массы тела женщины, в том числе увеличением объема циркулирующей крови в ее организме на 30–35%, что, безусловно, приводит к снижению концентрации противоэпилептических препаратов;
- 3) снижением активности связывающей способности белков;
- 4) уменьшением активности процесса всасывания препаратов из желудочно-кишечного тракта;
- 5) низкой комплаентностью беременных пациенток.

Вместе с тем среди данных причин нет зависимости частоты приступов от изменения концентрации прогестерона в виде снижения его уровня в течение беременности либо его исходного дефицита. А с учетом действия метаболитов прогестерона на ГАМКергическую рецепторную систему игнорировать данный фактор нельзя. При этом, по нашему опыту, колебания концентрации прогестерона могут оказывать существенное влияние на течение эпилепсии.

Наиболее часто эпилептические приступы при беременности учащаются в I и III триместре, однако причины дан-

Рис. 1. Динамика уровня прогестерона в течение беременности.

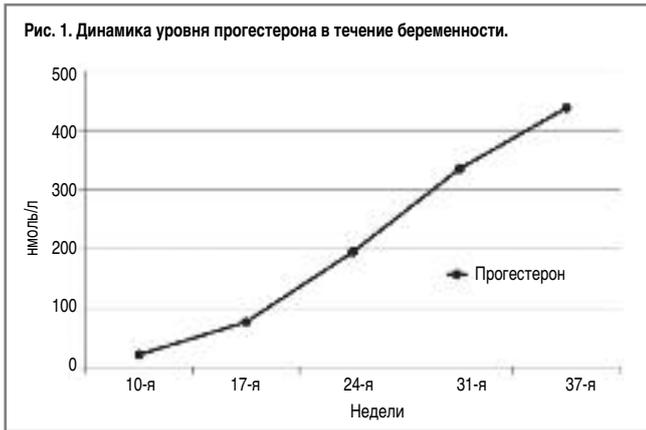


Рис. 2. Динамика уровня леветирацетама в течение беременности.



ного ухудшения различаются. И если в III триместре декомпенсация состояния происходит вследствие падения концентрации противосудорожных препаратов, то в I большую роль играет именно изменение соотношения прогестерон/эстрогены в пользу последних [3].

Тем не менее влияние колебаний уровня прогестерона на эпилептическую систему мозга не ограничивается только начальным этапом беременности, но имеет свое немаловажное значение в течение всего периода вынашивания.

Клинический пример

Пациентка Ш. 36 лет обратилась в ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова» для консультации по рекомендации эпилептолога в августе 2015 г. На момент обращения диагноз: беременность 8 нед. Симптоматическая фокальная эпилепсия с простыми фокальными и вторично генерализованными судорожными приступами. Объемное образование правой гемисферы головного мозга.

С 17 лет у пациентки во сне под утро стали возникать пароксизмы тонико-клонических судорог длительностью до 1 мин. Большая начало пароксизмов не ощущала, не просыпалась. Частота пароксизмов – 1 раз в 1–2 мес. Через год у пациентки в бодрствовании стали возникать пароксизмы, когда она внезапно останавливалась, смотрела в одну точку, не реагировала на окружающих. В этот момент, с ее слов, она все видела, но не могла ответить, длительность – 4–5 с, частота – 10–15 раз в месяц, чаще за 1–2 дня до менструации.

Назначение фенобарбитала (дозировка неизвестна) не привело к изменению частоты приступов. Пациентка получала препарат 3 года.

Через 4 года от момента дебюта эпилептических приступов у женщины обнаружено новообразование правой теменной-затылочной области.

На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в этот момент регистрировалась эпилептическая активность в правой теменной области, что коррелировало с данными нейровизуализации.

Назначение Депакина привело к развитию выраженной аллергической реакции, в связи с чем препарат был отменен.

В 25 лет пациентке был назначен Трилептал 1200 мг/сут, на фоне которого вторично генерализованные судорожные приступы постепенно уредились и через 6 мес прекра-

тились. Сложные парциальные приступы возникали с прежней частотой.

Последующее уменьшение дозы Трилептала до 600 мг/сут не привело к отрицательной динамике.

В ноябре 2014 г. (в возрасте 34 лет) на фоне приема Трилептала 600 мг/сут зарегистрировано учащение коротких сложных парциальных приступов до ежедневных. Однако в январе 2015 г. отмечено спонтанное прекращение приступов, и до апреля 2015 г. приступы не возникали на прежней схеме лечения.

В июне 2015 г. наступила беременность.

На 5-й неделе беременности у пациентки стали возникать подергивания левой половины лица длительностью до 1 мин, возникавшие до 10 раз в час, постепенно участились и перешедшие в статус простых парциальных левосторонних гемифациальных приступов. Периодически помимо гемифациальных приступов у пациентки отмечалось присоединение клонических подергиваний в руках, больше слева, без потери сознания.

По этой причине к препарату Трилептал 600 мг/сут был добавлен препарат Кепсра 2000 мг/сут. На этом фоне частота пароксизмов не изменилась, но при повышении дозы Кепсры до 3000 мг/сут приступы прекратились и более не возникали. Трилептал отменен без отрицательной динамики в отношении приступов.

Контрольная магнитно-резонансная томография головного мозга не выявила изменений размеров новообразования.

В связи с риском прерывания беременности пациентке проводился регулярный контроль гормонального статуса, и на 11-й неделе беременности по результатам обследования был выявлен низкий уровень прогестерона 21,7 нмоль/л. Концентрация леветирацетама составляла 31,2 мкг/мл.

В связи со снижением концентрации прогестерона была проведена коррекция терапии в виде добавления в терапию Утрожестана в дозе 200 мг 3 раза в день (суточная дозировка – 600 мг/сут).

В дальнейшем контроль показателей концентрации леветирацетама и прогестерона проводился 1 раз в 2 мес (рис. 1, 2). Обращает на себя внимание, что уровень леветирацетама возрастал в течение беременности без увеличения дозировки Кепсры. При этом график повышения концентрации препарата в крови совпадал с графиком повышения концентрации прогестерона. Доза Кепсры до конца беременности не изменялась.

Кроме этого, при динамических видео-ЭЭГ-исследованиях также отмечалась положительная динамика в виде уменьшения индекса пароксизмальности, амплитуды и длительности серий паттернов эпилептической активности.

Клиническая ситуация до момента родоразрешения также была стабильна, эпилептические приступы не возникали.

На 38-й неделе беременности пациентка была родоразрешена путем плановой операции кесарева сечения по нейрохирургическим показаниям. Ребенок здоровый (девочка), масса тела – 3150 г, рост – 50 см, оценка по Апгар – 7/8.

Обсуждение

При обсуждении влияния гормональных колебаний на частоту эпилептических приступов наиболее изученным является изменение частоты приступов в зависимости от фазы МЦ. До 50% женщин с эпилепсией имеют учащение приступов в предменструальном и менструальном периоде, а до 10% отмечают приступы только в период менструаций [4]. Более того, в ряде случаев эпилептические приступы возникают исключительно в эти периоды, что привело к выделению прекамениальной и катамениальной эпилепсии как отдельных форм.

Учащение приступов в предменструальном и менструальном периоде характерно как для генерализованных, так и для фокальных форм эпилепсии. При этом при генерализованных формах отмечается большая частота предменструальных приступов, в то время как для фокальных форм – в менструальный период [5].

A.Herzog и соавт. проанализировали распределение приступов в течение МЦ у 100 пациенток с фокальными фор-

мами эпилепсии в возрасте от 15 до 45 лет. По данным авторов, в 1-й день цикла приступы случались чаще, чем в любой из других дней. Их минимальная частота возникала на 8-й предменструальный день [6].

D.Rosciszewska была проведена масштабная работа по анализу клинической картины 69 женщин с эпилепсией. За период исследования проанализировано 1237 полных МЦ, в течение которых было зарегистрировано 6900 приступов. Выявлено, что в 58% случаев их частота увеличивалась в дни перед менструацией, в 9% – в течение менструации, при 33% случаев влияние МЦ не обнаружено [7].

Разная частота приступов в течение МЦ напрямую связана с изменением концентрации прогестерона, а точнее – метаболитов прогестерона, таких как 3 и 5- α -аллопрегнанолон. Аллопрегнанолон влияет на возбудимость нейронов путем прямой активации рецепторов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), оказывая прямое противосудорожное действие [8]. Кроме этого, аллопрегнанолон модифицирует ГАМК_A-рецептор, делая его чувствительным к действию бензодиазепинов [9]. Эстрогены, в частности эстрадиол, оказывают противоположное, проэпилептогенное действие за счет ингибирования тормозящих ГАМК-рецепторов и усиления возбудимости глутаматных рецепторов [10]. В перименструальный период отмечается максимальное снижение концентрации аллопрегнанолон, что приводит к возникновению приступов в первые дни цикла. И напротив, низкая частота приступов в среднюю лютеиновую фазу обусловлена наиболее низким среди всех дней МЦ соотношением эстрадиол/прогестерон [6].

По этой причине использование комбинированных (эстроген-гестагенных) препаратов не приводит к улучшению клинического состояния, а в некоторых случаях даже ухудшает его за счет снижения концентрации противосудорожных препаратов [3, 11]. За более чем 100 лет после определения значения прогестерона для репродуктивной системы в 1900 г. накоплен большой объем знаний, посвященных прогестерону, выявлены не только гистохимические, но и иммунные аспекты влияния прогестерона в подготовке организма к зачатию и поддержке беременности.

Рецепторы к прогестерону содержатся не только в эндометрии, миометрии, желтом теле, молочных железах, гранулезных клетках, но и в эндотелии, тимусе, бронхах, легких, остеобластах, поджелудочной железе. Прогестерон оказывает токолитическое влияние на миометрий, регулируя поступление кальция в цитоплазму гладких мышечных клеток, ограничивает образование в миометрии рецепторов к окситоцину, тем самым блокируя его влияние на матку, снижает образование и активность простагландинов.

Действие прогестерона на структуры шейки матки обеспечивает ее «запирательную» функцию во время беременности, способствует изменению качества шеечной слизи.

Созревающая плацента становится главным источником прогестерона во время беременности. Значительная часть прогестерона поступает в кровотоки матери, небольшое количество – плоду. Плацентарный биосинтез достигает 250–300 мг/сут и более.

В процессе развития беременности отмечается период физиологического снижения уровня концентрации прогестерона в сыворотке, который совпадает с передачей места биосинтеза гормона от желтого тела к плацентарным структурам. Этот период (6–9 нед беременности) называют лютео-плацентарной сменой, и на него приходится основная часть случаев самопроизвольного прерывания беременности, что еще раз подтверждает значение прогестерона для ее протекания. Концентрация прогестерона повышается с течением беременности и составляет 38–127 нмоль/л в I триместре, 124–247 и 197–546 нмоль/л – во II и III триместрах.

Среди соединений, связанных с прогестероном, концентрация которых значительно повышается в лютеиновую фазу МЦ, в последнее время особое внимание привлекают такие нейростероиды, как метаболит прогестерона аллопрегнанолон и прекурсор прогестерона прегненолон. Эти соединения являются агонистами ГАМК и связываются с ее рецепторами в структурах мозга. С учетом тормозящего действия ГАМК она относится к нейромедиаторам с противоэпилептическим действием.

По этой причине использование препаратов прогестерона при эпилепсии, особенно при ее катамениальных формах, является перспективным вариантом лечения [12]. Однако следует проявлять осторожность в лечении прогестероном абсансных форм эпилепсии, при которых данный метод терапии может ухудшить клиническое состояние [13].

При анализе истории болезни рассматриваемой пациентки следует более подробно остановиться на причинах коррекции гормонального статуса в контексте клинического состояния. Оптимальной ситуацией при лечении эпилепсии является достижение стабильной клинической ремиссии еще до наступления беременности. В описываемом случае длительность ремиссии составляла более 5 мес, что позволяло говорить о стабильности ситуации.

Другим требованием к ведению эпилепсии на фоне беременности является регулярный контроль ЭЭГ- и лабораторных показателей, связанный с возможным рецидивом приступов, который обусловлен изменением гормонального фона и метаболизма женщины в этот период. К рецидиву приступов также может привести декомпенсация первичного процесса, являющегося причиной эпилепсии. Так, во время беременности возможна активация или декомпенсация онкологического процесса [14]. По этой причине после рецидива приступов на 5-й неделе для исключения вероятного увеличения размеров новообразования пациентке была проведена контрольная магнитно-резонансная томография головного мозга, не выявившая роста опухоли.

В связи с рецидивом приступов потребовалась коррекция противосудорожной терапии. В случае декомпенсации эпилепсии вариантами лечения является увеличение дозы принимаемого препарата или добавление в терапию другого препарата. Препаратами первого выбора в лечении фокальной эпилепсии у взрослых пациентов являются карбамазепин, леветирацетам и зонисамид [15]. Последний не применяется при беременности из-за отсутствия информации о его тератогенном влиянии. В силу возможного усиления побочных эффектов при комбинации карбамазепина и окскарбазепина предпочтение было отдано леветирацетаму с постепенным наращиванием дозы до момента купирования приступов, что было достигнуто при приеме 3000 мг/сут леветирацетама (Кеппра). Дополнительным фактором, повлиявшим на выбор данного препарата, является высокий эффект препаратов леветирацетама при эпилепсии, обусловленной новообразованиями головного мозга.

Одной из причин рецидива приступов во время беременности является падение концентрации противосудорожных препаратов. Так, для леветирацетама характерно снижение содержания в крови к III триместру беременности на 60% [16]. По этой причине проводились регулярные анализы крови на концентрацию препарата. Несмотря на достаточную концентрацию леветирацетама в крови (31,2 мкг/мл), сохранялся потенциальный риск рецидива приступов в силу вероятности снижения концентрации препарата в крови и невозможности повысить дозу Кеппры (рекомендуемая производителем максимальная суточная доза составляет 3000 мг/сут). К счастью, концентрация препарата со временем, наоборот, нарастала, причем график данного увеличения совпал с графиком увеличения концентрации прогестерона, назначенного пациентке с целью коррекции гормонального статуса и в связи с угрозой прерывания беременности. Рост концентрации леветирацетама не сопровождался появлением побочных эффектов. Все это позволило довести беременность в стабильном состоянии до момента родов.

Непосредственный противоэпилептический потенциал прогестерона достаточно широко освещен в литературных источниках, часть из которых уже была упомянута нами. В данном клиническом примере оценить действие прогестерона на эпилептическую систему мозга не представлялось возможным в силу нахождения пациентки в ремиссии на момент начала приема гормональной терапии. Но синергичное с ростом концентрации прогестерона увеличение концентрации леветирацетама, традиционно снижающейся во II–III триместре беременности, может говорить о влиянии гормональной терапии на фармакодинамику данного противосудорожного препарата.

Заключение

Таким образом, очевидно, что, несмотря на важную роль прогестерона и его метаболитов при эпилепсии, зачастую их значение недооценивается. На наш взгляд, препараты прогестерона могут быть использованы в лечении эпилепсии у женщин, в том числе во время беременности, наравне с традиционными противоэпилептическими препаратами, как в силу непосредственного влияния прогестерона на эпилептическую систему мозга, так и за счет влияния на метаболизм противосудорожных препаратов. Механизм влияния прогестерона на концентрацию левитирацетама пока неизвестен и требует дальнейшего изучения.

Конфликты интересов

Авторы сообщают об отсутствии потенциальных и явных конфликтов интересов.

Спонсорство

Авторы сообщают об отсутствии спонсоров при написании статьи.

Литература/References

1. Bardy AH. Incidence of seizures during pregnancy, labor and puerperium in epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol Scand* 1987; 75 (5): 356–60.
2. Tanganelli P, Regesta G. Epilepsy, pregnancy, and major birth anomalies: an Italian prospective, controlled study. *Neurology* 1992; 42 (4): 89–93.
3. Foldvary-Schaefer N. Hormones and seizures. *Cleve Clin J Med* 2004; 71 (2): 11–8.
4. Morrell MJ, Sperling MR, Stecker M et al. Sexual dysfunction in partial epilepsy: a deficit in physiologic sexual arousal. *Neurology* 1994; 44: 243–7.
5. Hussain Z, Hasan KZ, Aziz H et al. Clinical and neurological study of women with precatamenial epilepsy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007; 17 (4): 211–4.
6. Herzog AG, Fowler KM, Sperling MR. Distribution of seizures across the menstrual cycle in women with epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56 (5): 58–62.
7. Rosciszevska D. Analysis of seizure dispersion during menstrual cycle in women with epilepsy. *Monogr Neural Sci* 1980; 5: 280–4.
8. Belelli D, Lambert JJ. Neurosteroids: endogenous regulators of the GABA (A) receptor. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 565–75.
9. Reddy DS, Gould J, Gangisetty O. A mouse kindling model of perimenstrual catamenial epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 341 (3): 784–93.
10. Taubnyl E, Sveberg L, Svalheim S. Interactions between hormones and epilepsy. *Seizure* 2015; 28: 3–11.
11. Herzog AG, Blum AS, Farina EL et al. Valproate and lamotrigine level variation with menstrual cycle phase and oral contraceptive use. *Neurology* 2009; 72 (10): 911–4.
12. Reddy DS. Pharmacology of catamenial epilepsy. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2004; 26 (7): 547–61.
13. Grunewald RA, Aliberti V, Panayiotopoulos CP. Exacerbation of typical absence seizures by progesterone. *Seizure* 1992; 1 (2): 137–8.
14. Yust-Katz S, de Groot JF, Liu D. Pregnancy and glial brain tumors. *Neuro Oncol* 2014; 16 (9): 1289–94.
15. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54 (3): 551–63.
16. Tomson T, Palm R, KKKOn K. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia* 2007; 48 (6): 1111–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Цаллагова Елена Владимировна – канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦАиП им. акад. В.И.Кулакова», врач акушер-гинеколог. E-mail: gogayeva@mail.ru

Генералов Василий Олегович – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦАиП им. акад. В.И.Кулакова», врач-невролог. E-mail: planetamed@mail.ru

Полянчикова Ольга Леонардовна – д-р мед. наук, проф., врач акушер-гинеколог, зав. акушерским наблюдением отд-нием ГБУЗ ГКБ №15 им. О.М.Филатова. E-mail: Polyanchikova_o@mail.ru

Садыков Тимур Русланович – канд. мед. наук, врач-невролог, Центр диагностики и лечения эпилепсии ООО «ЦВПМТ ПланетаМед». E-mail: veeg.russia@gmail.com