https://doi.org/10.26442/20795696.2019.6.190708

Лекция

Опыт применения прогестерона во время беременности у женщин с эпилепсией как альтернатива коррекции доз антиконвульсантов

Е.В. Цаллагова✉[1], В.О. Генералов[2], Т.Р. Садыков[2]
[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]Центр диагностики и лечения эпилепсии «ПланетаМед», Москва, Россия
✉gogayeva@mail.ru

Аннотация
Беременность для пациенток с эпилепсией является периодом опасным с точки зрения вероятности выхода больного из ремиссии. При этом повышение дозы противосудорожного препарата увеличивает риск тератогенного влияния на плод.
Цель. Оценить возможность применения препаратов прогестерона для профилактики рецидива эпилептических приступов во время беременности.
Материалы и методы. Беременные с эпилепсией (n=38) в возрасте 31,8±1,4 года, находившиеся до наступления беременности в ремиссии на монотерапии аниконвульсантом, с рецидивом эпилептических приступов в I триместре беременности. После рецидива приступов женщинам назначен дидрогестерон в дозировке от 10 до 60 мг/сут. Дозы принимаемых противосудорожных показателей не менялись. После этого проводились контроль концентрации прогестерона в крови и контроль показателей электроэнцефалографии.
Результаты. В течение беременности уровень прогестерона в крови постепенно повышался с 77,8 нмоль/л на 7–8-й неделе беременности до 521,1 нмоль/л на 36–37-й неделе беременности, не превышая нормативные пределы. Показатели электроэнцефалографии оставались стабильными. Ни у одной из пациенток в течение беременности приступы не возникали.
Вывод. Во время беременности в случае рецидива судорожных приступов в качестве альтернативы повышению дозы противосудорожных препаратов эффективно применение заместительной терапии прогестероном под контролем его концентрации в плазме крови.
Ключевые слова: ведение беременности, эпилепсия, противосудорожная терапия.
Для цитирования: Цаллагова Е.В., Генералов В.О., Садыков Т.Р. Опыт применения прогестерона во время беременности у женщин с эпилепсией как альтернатива коррекции доз антиконвульсантов. Гинекология. 2019; 21 (6): 12–15. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190708

Lecture

The use of progesterone during pregnancy in women with epilepsy as an alternative to the correction of doses of anticonvulsants

Elena V. Tsallagova✉[1], Vasily O. Generalov[2], Timur R. Sadykov[2]
[1]Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;
[2]Center of diagnostics and treatment for epilepsy "PlanetaMed", Moscow, Russia
✉gogayeva@mail.ru

Abstract
Pregnancy is the most dangerous period in terms of interruption of even persistent and long-term remission. At the same time increasing the dose of anticonvulsant increases the risk of teratogenic effects.
Aim. to assess the possibility of using progesterone to prevent relapse of epileptic seizures during pregnancy.
Materials and methods. 38 pregnant patients with epilepsy with clinical remission before pregnancy, with relapse of epileptic seizures in I trimester of pregnancy, age 31.8±1.4 years. Dydrogesterone in a dose of 10 to 60 mg/day was prescribed after the relapse of remission. Anticonvulsant dosage was not changed. The blood progesterone concentration and EEG control was carried out.
Results. During pregnancy, the level of progesterone in the blood gradually increased from 77.8 nmol/l at 7–8 weeks of pregnancy to 521.1 nmol/l at 36–37 weeks of pregnancy, without exceeding the limits. EEG results did not deteriorate. None of the patients had seizures during pregnancy.
Conclusion. Progesterone therapy is an adequate and safe alternative to increasing the dose of anticonvulsants in case of recurrent seizures during pregnancy.
Key words: pregnancy management, epilepsy, anticonvulsant therapy.
For citation: Tsallagova E.V., Generalov V.O., Sadykov T.R. The use of progesterone during pregnancy in women with epilepsy as an alternative to the correction of doses of anticonvulsants. Gynecology. 2019; 21 (6): 12–15. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190708

Введение

Тактика ведения больных с эпилепсией, особенно в случае, если пациентом является женщина, имеет множество аспектов. Врач, назначающий противоэпилептическую терапию, должен учитывать ее действие на гормональную систему, в том числе на возможность зачатия, потенциальное тератогенное действие на плод, вероятность колебания концентрации препарата в крови в течение беременности, родов и послеродовом периоде. Именно беременность является самым нестабильным состоянием для женщины с эпилепсией и наиболее опасным с точки зрения прерывания даже стойкой и долговременной ремиссии. Вероятность рецидива приступов в период беременности достигает 29,5% [1], а в ряде случаев беременность – провоцирующий фактор дебюта эпилепсии [2].

По этой причине требуется тщательный контроль клинического состояния пациентки, динамики показателей электроэнцефалографии (ЭЭГ), уровня концентрации противосудорожных препаратов во время беременности. Основным способом предупреждения приступов в этот физиологический период считается повышение дозы принимаемого противосудорожного препарата или добавление в терапию другого противосудорожного препарата. Однако оба решения повышают риск тератогенного воздействия на плод, что требует поиска альтернативных путей, усиливающих противоэпилептическую защиту. Одним из таких решений является назначение дидрогестерона, обладающего выраженным противоэпилептическим действием [3].

Цель – оценить возможность применения дидрогестерона для профилактики рецидива эпилептических приступов во время беременности.

Таблица 1. Динамика концентрации прогестерона в крови в течение беременности (n=38)
Table 1. Dynamics of blood progesterone concentration during pregnancy (n=38)

Срок беременности, нед	Результат (средний показатель, нмоль/л)
7–8	77,8±2,4
12–13	81,4±1,8
17–18	106,8±2,2
22–23	136,8±0,8
27–28	213,0±2,4
31–32	288,0±1,7
36–37	521,1±2,5

Таблица 2. Нормы содержания прогестерона по триместрам беременности
Table 2. Normal ranges of progesterone in the trimesters of pregnancy

Триместр беременности	Норма содержания прогестерона, нмоль/л
I	8,9–468,5
II	71,5–303,2
III	88,7–771,5

Материалы и методы

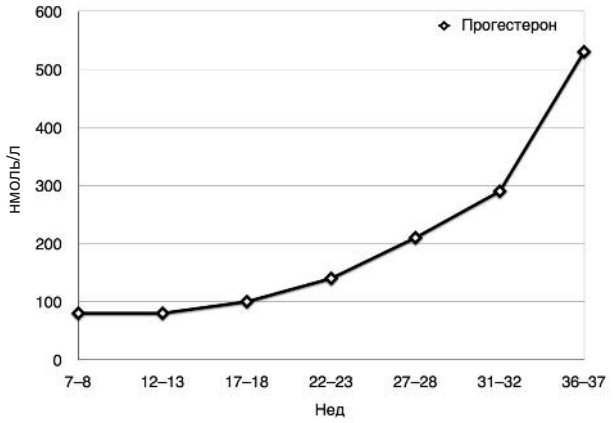
Под наблюдением находились 38 беременных женщин с рецидивом эпилептических приступов в I триместре беременности. Из них 20 пациенток с идиопатическими генерализованными формами (юношеская абсансная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия, генерализованная эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами пробуждения), 18 пациенток с симптоматическими фокальными формами (симптоматическая лобная эпилепсия, симптоматическая височная эпилепсия). Возраст пациенток составил от 22 до 36 лет (средний 31,8±1,4 года). Всем пациенткам до планирования беременности была подобрана монотерапия противоэпилептическими препаратами (ПЭП). При наступлении беременности продолжительность ремиссии составляла в среднем 2,6±0,8 года, для всех пациенток имелась информация о концентрации принимаемого противосудорожного препарата в крови.

У всех наблюдаемых пациенток был диагностирован выход из ремиссии в сроке беременности от 1 до 7 нед.

После рецидива приступов женщинам назначен таблетированный дидрогестерон в дозировке от 10 до 60 мг/сут. Коррекция противосудорожной терапии при этом не выполнялась. Перед началом терапии пациенткам определялся исходный уровень прогестерона в сыворотке крови. Далее проводился регулярный контроль концентрации прогестерона в крови. Также на 12, 24 и 36-й неделе беременности осуществлялись контроль концентрации в крови противосудорожного препарата и видео-ЭЭГ (ВЭЭГ)-мониторинг.

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 10. Достоверность разницы между двумя средними показателями оценивалась по критерию Стьюдента (t). Значения считались статистически достоверными при величине $p<0,05$.

Динамика уровня прогестерона в течение беременности.
Dynamics of progesterone levels during pregnancy.



Результаты

В течение беременности проводился регулярный контроль уровня прогестерона в крови (см. рисунок). Данные представлены в табл. 1. С началом терапии приступы не повторялись.

Состояние во время беременности у всех женщин удовлетворительное. Показатели скрининга I триместра – низкий риск пороков развития, хромосомных аномалий. Уровень концентрации прогестерона в сыворотке крови в течение всей беременности не превышал допустимых нормативных значений (табл. 2).

По данным пролонгированного ВЭЭГ-мониторинга количество, амплитуда и длительность серий паттернов эпилептической активности значимо не менялись.

В течение беременности осуществлялся контроль концентрации принимаемого противосудорожного препарата (табл. 3). Несмотря на умеренное динамическое снижение концентрации ряда принимаемых препаратов, с учетом отсутствия отрицательной динамики по данным пролонгированного ВЭЭГ-мониторинга дозы принимаемого препарата не корректировались.

Обсуждение

Согласно Европейскому реестру беременных с эпилепсией лишь у 66,6% пациенток в течение беременности отсутствуют эпилептические приступы. Причем судорожные тонико-клонические приступы, являющиеся наиболее опасными с точки зрения влияния на плод, возникали у 15,2% пациенток. Идиопатические генерализованные эпилепсии чаще сопровождались отсутствием эпилептических приступов при беременности, чем фокальные формы эпилепсии (73,6% против 59,5% соответственно). Повышение дозы противосудорожного препарата потребовалось в 26,0% случаев, а переход с монотерапии на дуотерапию потребовался 2,6% пациенток [1].

Таблица 3. Динамика концентрации противосудорожных препаратов в крови в течение беременности (мкг/мл), n=38
Table 3. The dynamics of blood anticonvulsants concentration during pregnancy (μg/ml), n=38

Препарат	Исходная концентрация	Концентрация на 12-й неделе	Концентрация на 24-й неделе	Концентрация на 36-й неделе
Вальпроевая кислота (11 человек)	71,4±7,1	69,2±6,7	66,7±6,8	62,4±7,1
Карбамазепин (10 человек)	7,5±1,2	7,3±1,1	7,0±1,3	6,7±1,4
Ламотриджин (7 человек)	5,1±0,9	4,9±0,8	4,6±0,7	4,4±0,9
Леветирацетам (7 человек)	19,3±3,7	20,4±3,8	22,4±4,2	24,2±4,6
Топирамат (3 человека)	7,3±1,6	7,0±1,6	7,0±1,6	6,7±1,3

В период беременности возможен дебют эпилепсии (2,1% случаев). В исследовании W. Li и соавт. из 22 пациенток с дебютом эпилепсии во время беременности у 4 (18,2%) женщин приступ произошел в I триместре, у 10 (45,4%) – во II, у 8 (36,4%) – в III [2].

Выход из ремиссии или учащение приступов во время беременности объясняется фармакокинетическими изменениями, вызванными беременностью: усилением интенсивности обменных процессов и как следствие – снижением концентрации противосудорожных препаратов; возрастанием объема распределения в связи с ростом объема циркулирующей крови; более высокой почечной элиминацией ПЭП; измененной активностью печеночных ферментов; снижением уровня белка в плазме крови [4].

Помимо этого изменения гормонального фона и иммунологической реактивности организма являются одним из факторов обострения приступов [5]. Среди изученных причин нет аспекта зависимости частоты приступов от изменения концентрации прогестерона в виде снижения его уровня в течение беременности либо 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.

Исследования зарубежных авторов показали, что сочетание специфического неврологического лечения и некоторых производных прогестерона патогенетически обосновано и эффективно. Вместе с тем в клинической практике наиболее часто встречается тактика, предусматривающая повышение дозы ПЭП для профилактики рецидива приступов, что может повлечь за собой утяжеление состояния беременной и увеличение риска тератогенного влияния на плод.

В мире длительное время изучается вопрос о возможном воздействии прогестерона на частоту приступов при катаменциальной эпилепсии. Именно ростом его концентрации при беременности объясняется более выраженное снижение частоты приступов у пациенток с катаменциальной эпилепсией относительно пациенток с некатаменциальной эпилепсией (более чем в 6 раз) [6], а применение препаратов прогестерона при катаменциальной эпилепсии привело к положительным результатам [7–9]. С учетом положительных результатов данных исследований проведено исследование роли прогестерона в случаях выхода из ремиссии в I триместре беременности.

Как известно, дидрогестерон длительное время применяется у беременных для лечения многих состояний: недостаточности лютеиновой фазы, нарушения инвазии трофобласта, у женщин с невынашиванием беременности, нарушения маточно-плацентарного кровотока [10].

Дидрогестерон – гестаген с доказанной эффективностью, который широко применяется более 20 лет в медицинской практике на территории России. Дидрогестерон представляет собой стереоизомер прогестерона, изогнутую молекулу за счет изменения положения метиловой группы на атоме углерода 10 из β-положения в α-положение и водорода на атоме углерода в С9 из положения α в положение β. Также существует дополнительная двойная связь между С6 и С7. В результате метаболизма при пероральном введении образуется фармакологически активный метаболит, обладающий исключительно прогестагенной активностью. Биодоступность дидрогестерона – 28%. Концентрация в плазме крови прямо пропорциональна вводимой дозе и достигает максимальных показателей через 3 сут от начала терапии.

При пероральном приеме I этап всасывания представляет собой контакт с бактериями тонкого кишечника, обладающими 5β-редуктазной активностью, затем следует контакт со стенкой тонкого кишечника, где имеется 5α-редуктазная активность, а также запускается конъюгация стероидов с глюкуроновой кислотой. Вторым этапом является контакт с ферментами печени после прохождения через систему портальных сосудов. Все три фармакологически активных метаболита дидрогестерона имеют ретростероидную структуру и сходный профиль с дидрогестероном. Основной метаболит – 20-дидрогестерон обладает более высокой прогестагенной активностью, чем прогестерон (в 20 раз), что позволяет снизить используемую для лечения дозу и избежать значительной стероидной нагрузки на печень [11].

Так как эффективность противосудорожной терапии зависит от дозы применяемых препаратов, а увеличение дозы ПЭП во время беременности несет в себе риски тератогенного эффекта на плод, мы посчитали целесообразным частично заменить действие противосудорожного препарата назначением дидрогестерона, зная о его воздействии на центральную нервную систему. Прогестерон и его производные действуют как модуляторы рецепторов для нейротрансмиттеров, в частности таких как γ-аминомасляная кислота (ГАМК). Доказано его нейротрофическое и нейропротекторное действие. Как правило, прогестерон играет важную роль в регенерации центральной и периферической нервной системы. Аллопрегнанолон – нейроактивный метаболит прогестерона – отвечает за самочувствие путем воздействия на рецептор $ГАМК_A$, оказывая противосудорожное, успокаивающее, анксиолитическое и антидепрессивное действие [12].

Вывод

Проведенное исследование демонстрирует то, что для пациенток с эпилепсией во время беременности в случае рецидива судорожных приступов в качестве альтернативы повышению дозы противосудорожных препаратов эффективно проведение терапии прогестероном под контролем его концентрации. Исследования продолжаются.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. *Battino D, Tomson T, Bonizzoni E. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. Epilepsia 2013; 54 (9): 1621–7.*
2. *Li W, Hao N, Xiao Y. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of new onset epilepsy during pregnancy. Medicine (Baltimore) 2019; 98 (27): e16156.*
3. *Reddy DS. Pharmacology of catamenial epilepsy. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2004; 26 (7): 547–61.*
4. *Pennell PB. Antiepileptic drug: pharmacokinetics during pregnancy and lactation. Neurology 2003; 61 (Suppl. 2): 35–42.*
5. *Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Журавлева С.А. и др. Эпилепсия у женщин, планирующих беременность. Здоровье женщины. 2015; 10: 56–64.*
[Veropotvelian P.N., Veropotvelian N.P., Zhuravleva S.A. et al. Epilepsiia u zhenshchin, planiruiushchikh beremennost'. Zdorov'e zhenshchiny. 2015; 10: 56–64 (in Russian).]
6. *Cagnetti C, Lattanzi S, Foschi N et al. Seizure course during pregnancy in catamenial epilepsy. Neurology 2014; 83 (4): 339–44.*
7. *Valencia-Sanchez C, Crepeau AZ. Is adjunctive progesterone effective in reducing seizure frequency in patients with intractable catamenial epilepsy? Neurologist 2018; 23 (3): 108–12.*
8. *Najafi M, Sadeghi MM. Progesterone therapy in women with intractable catamenial epilepsy. Adv Biomed Res 2013; 2: 8.*
9. *Joshi S, Kapur J. Neurosteroid Regulation of GABA-A Receptors: A role in catamenial epilepsy. Brain Res 2019; 1703: 31–40.*
10. *Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А. Ведение беременности у женщин с привычным выкидышем, обусловленным иммунологическими нарушениями. Consilium Medicum. 2010; 12 (6): 10–4.*
[Tetruashvili N.K., Agadzhanova A.A. Vedenie beremennosti u zhenshchin s privychnym vykidyshem, obuslovlennym immunologicheskimi narusheniiami. Consilium Medicum. 2010; 12 (6): 10–4 (in Russian).]

11. *Ших Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения дидрогестерона для сохранения беременности. Акушерство, гинекология и репродукция. 2010; 2: 6–9.*
[Shikh E.V. Kliniko-farmakologicheskie aspekty primeneniia didrogesterona dlia sokhraneniia beremennosti. Akusherstvo, ginekologiia i reproduktsiia. 2010; 2: 6–9 (in Russian).]

12. *Зыгмунт М., Сала Я. Прогестерон – новый взгляд на давно известное лекарство. Репродуктивна ендокринологія. 2017; 1 (33): 17–25.*
[Zygmunt M., Sala Ia. Progesteron – novyi vzgliad na davno izvestnoe lekarstvo. Reproduktivna endokrinologiia. 2017; 1 (33): 17–25 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Цаллагова Елена Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: gogayeva@mail.ru

Генералов Василий Олегович – д-р мед. наук, врач-невролог, глав. врач Центра диагностики и лечения эпилепсии «ПланетаМед». E-mail: planetamed@mail.ru

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

Elena V. Tsallagova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: gogayeva@mail.ru

Vasily O. Generalov – D. Sci. (Med.), Center of diagnostics and treatment for epilepsy "PlanetaMed". E-mail: planetamed@mail.ru

Timur R. Sadykov – Cand. Sci. (Med.), Center of diagnostics and treatment for epilepsy "PlanetaMed". E-mail: veeg.russia@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.11.2019
Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.12.2019