

· 癫痫诊疗专家共识专栏 ·

妊娠期女性抗癫痫药物应用中国专家共识

中国医师协会神经内科分会癫痫专委会

[关键词] 抗惊厥药;妊娠;指南

癫痫是常见的神经系统慢性疾病之一,其中女性癫痫患者相对男性患者而言,具有一定的特殊性。癫痫发作或服用抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)会对女性的月经周期、生育、母乳喂养和避孕等产生影响。女性癫痫患者妊娠期间,绝大多数都需要继续服用 AEDs,以避免因癫痫发作给妊娠及胎儿带来不良影响。AEDs 可能增加流产、胎儿先天畸形、胎儿宫内生长受限、分娩出血等不良事件的潜在风险^[1]。因此,临床医生如何指导生育期女性患者在妊娠前、妊娠期间以及分娩前后合理使用 AEDs 具有重要临床意义。

1 癫痫和 AEDs 对女性激素的影响

癫痫本身以及 AEDs 会对生育期女性月经产生影响。癫痫发作会改变下丘脑-垂体-性腺轴的激素分泌,导致女性癫痫患者出现多囊卵巢综合征、高雄性激素血症、高泌乳素血症、不育和停经等生殖内分泌障碍的风险增高。AEDs 可能影响女性患者体内激素代谢水平以及性激素结合球蛋白浓度,性激素结合球蛋白能与血清中雄性激素睾酮结合,因而 AEDs 也可能导致生殖内分泌异常。部分生育期女性会出现月经来潮前后或月经期癫痫频繁发作,即月经性癫痫。月经性癫痫的发生可能与该时期女性体内雌激素和孕激素水平周期性改变,以及 AEDs 浓度发生变化有关^[2]。对于生育期女性患者,长期服用丙戊酸可能增加发生高雄激素血症和多囊卵巢综合征的风险,甚至影响生育^[3]。卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠、苯巴比妥、托吡酯等具有肝微粒体酶诱导作用的 AEDs 可能会导致包括雌、孕激素在内的类固醇激素代谢增加,但尚无证据表明这些药物会诱发月经性癫痫^[2]。

2 孕前咨询和 AEDs 的选择

生育期女性癫痫患者应向癫痫专科医生和产科医生进行孕前咨询,了解与癫痫相关的妊娠并发症和 AEDs 可能存在的致畸作用,以便依据个体情况对是否怀孕做出选择。在妊娠前,应保证至少最近半年无癫痫发作。如果患者最近两至三年均无发作,且脑电图正常,在告知癫痫复发对患者及胎儿的影响后,可以考虑逐步停药。否则,应当对病情进行综合评估,并依据患者的癫痫发作类型,选取最小剂量 AEDs 控制发作,并尽可能采取单药治疗方案^[4-5]。如需换药,应当保证在妊娠前达到有效的血药浓度。值得注意的是,相对其它 AEDs 而言,丙戊酸单药或联合用药时,尤其当药物总剂量 > 1000 mg/d 时,胎儿罹患神经管缺损、脊柱裂、泌尿生殖系统先天畸形的概率相对较高。因此,对于服用该类 AEDs 的患者,即便其适用于患者的发作类型,也应建议由临床医生重新评估并选用其他药物替代后再考虑妊娠^[6]。在妊娠前一个月和早期妊娠阶段,口服 5 mg/d 大剂量叶酸,可在一定程度上降低胎儿发生先天畸形的风险^[4]。因此建议:(1)所有 AEDs 调整最好在受孕前完成;(2)尽量在癫痫发作控制稳定后开始备孕,尤其是对于全身强直阵挛性发作患者;(3)尽可能避免使用丙戊酸、扑痫酮、苯巴比妥等;(4)尽量将 AEDs 调整至单药治疗的最低有效剂量。

3 妊娠期 AEDs 的应用

妊娠期间癫痫发作会对母体和胎儿产生不良影响,因此妊娠期女性患者除了常规的产前检查,还应定期就诊癫痫专科。根据临床表现和脑电图等检查,动态评估患者是否仍有癫痫发作并明确发作类型,以便及时调整药物剂量和种类^[7]。强直-阵挛性发作可导致胎儿心动过缓、缺氧甚至流产^[8]。如果妊娠期间发作控制不佳,需考虑可能与妊娠早期剧烈呕吐、依从性差等所致的血清药物浓度降低有关。应依据患者具体情况采取相应措施。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2015.07.004

通信作者:廖卫平,510260 广州医科大学(附二院)神经科学研究所,Email:wpliao@vip.tom.com;汪昕,200032 复旦大学附属中山医院,Email:wang.xin@zs-hospital.sh.cn

目前临床所使用的 AEDs 几乎都能透过胎盘屏障。一些 AEDs 如苯巴比妥、扑痫酮可在胎儿体内蓄积,可能会增加胎儿发生各类先天畸形的风险。妊娠期服用单药治疗的致畸概率在 3% 左右(正常人群约 2%),而多药联合治疗致畸率可高达 17%。故妊娠期间应尽可能避免多药联合治疗^[4,6]。妊娠早期服用 AEDs 对胎儿影响最大^[9]。在妊娠 18~20 周期间,患者应在产科医生指导下对胎儿进行超声检查,及时发现心脏、颅面骨、神经管等可能存在的先天畸形。国内临床常用的 AEDs 包括丙戊酸、苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平等传统 AEDs,以及拉莫三嗪、左乙拉西坦、托吡酯、奥卡西平、唑尼沙胺、加巴喷丁等新一代 AEDs。临床医生应充分告知患者服用这些药物可能存在的致畸风险。

拉莫三嗪、左乙拉西坦、托吡酯、奥卡西平、唑尼沙胺、加巴喷丁等新一代 AEDs 可能会改善妊娠期药物的耐受性,较传统 AEDs 对胎儿的致畸性小^[10],但尚缺乏大规模的临床研究证据支持。目前比较明确的是,托吡酯在孕早期的单药治疗可引起肢端骨骼异常、先天性心脏病、唇腭裂等畸形^[11-12]。

4 分娩前 AEDs 的应用

女性癫痫患者发生毒血症、重度子痫、胎盘出血、早产等并发症的概率是正常女性的 3 倍,围产儿死亡率可升高 2 倍。建议患者产前每两个月行一次血药浓度监测,如出现控制不佳,应及时调整 AEDs 剂量。在整个围产期,患者应当规律服用 AEDs,同时注意避免睡眠、情绪等因素的影响。卡马西平、奥卡西平、苯巴比妥、苯妥英钠、托吡酯等肝微粒体酶诱导的 AEDs,可透过胎盘促进胎儿体内维生素 K₁ 氧化降解,导致新生儿出血性疾病的风险增加。建议患者在妊娠最后一个月,每日口服 20 mg 维生素 K₁,以减少胎儿发生出血性疾病的风险^[6,13]。

5 分娩期间 AEDs 的应用

绝大多数女性癫痫患者可经阴道顺产^[14]。约 2%~4% 的女性患者在分娩过程中或分娩后 24 h 内会出现强直-阵挛性发作,从而导致母体和胎儿缺氧,应立即予 10~20 mg 安定缓慢静脉注射终止发作,必要时按癫痫持续状态处理。对于分娩期间出现剧烈呕吐无法服药的患者,可暂予注射苯妥英钠替代口服以控制发作。对于之前已经口服苯妥英钠的患者,可予相同剂量苯妥英钠分次静脉注射;若患者之前服用其他 AEDs,可给予苯妥英钠 15~20 mg/kg 负荷剂量静脉注射后,再给予 8 mg/(kg·d)

的剂量分两次维持(≤ 25 mg/min),同时需严密监测患者发作情况。若患者漏服 AEDs > 12 h,应立即就诊,必要时可考虑苯妥英钠注射。新生儿出生后,足月儿立即予 1 mg 维生素 K₁ 肌注。对体质量 < 1.5 kg 的早产儿,剂量可减至 0.5 mg,并在第 3~5 天、4 周时再次重复予维生素 K₁ 肌注,以减少新生儿发生出血性疾病风险^[13,15]。

6 产后 AEDs 的调整及新生儿喂养

女性癫痫患者在产后仍应继续服用 AEDs。部分患者在妊娠期间服药剂量会有所增加,经癫痫专科医生重新评估后,依据个体情况调整用药。通常建议在产后数周内,逐渐减量至妊娠前水平。对新生儿应观察是否出现与 AEDs 相关的副作用,如苯巴比妥可导致新生儿觉醒程度降低和嗜睡,丙戊酸可能与新生儿易激惹相关,拉莫三嗪可能会诱发新生儿皮疹。与透过胎盘屏障的药物浓度相比,丙戊酸、苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平、拉莫三嗪、托吡酯等药物在母体乳汁内的药物浓度较低,对胎儿的影响相对较小,但左乙拉西坦在乳汁内浓度较高,相关风险有待进一步临床研究证实。大部分患者在医生指导下,可进行母乳喂养。在母乳喂养过程中,如出现长时间的镇静、对喂养不感兴趣、体质量不增加等表现,则应立即停止母乳喂养。

7 小结

女性癫痫患者在妊娠期间出现癫痫发作或服用 AEDs 可能一定程度增加产科并发症和胎儿致畸风险。目前仍需要大量的临床研究,以发现相关证据并寻求最佳治疗策略。尽管对于大部分女性癫痫患者而言,妊娠期间服用 AEDs 相对安全,胎儿出现先天畸形的概率也较低,但临床医生仍不能忽视指导生育期女性患者合理使用 AEDs,并应该关注 AEDs 对该类患者月经周期、生育、母乳喂养等的影响,综合临床实际情况,最大程度确保该类患者受益。

参与共识讨论的专家(按姓氏笔画顺序排列):丁美萍、王小珊、王天成、王中原、王玉、王玉平、王世民、王学峰、王晓飞、王康、王湘庆、王微微、王群、邓学军、朱雨岚、朱遂强、伍国锋、任连坤、任惠、刘玉玺、江文、孙红斌、连亚军、肖波、吴原、汪昕、宋治、宋毅军、张敬军、陈阳美、周东、周列民、周盛年、郑荣远、孟红梅、赵永波、赵传胜、洪震、徐祖才、黄华品、黄志凌、廖卫平

共识执笔专家:廖卫平、汪昕

参考文献

- [1] Weckesser A, Denny E. Women living with epilepsy, experiences

- of pregnancy and reproductive health: a review of the literature [J]. *Seizure*, 2013, 22(2): 91-98.
- [2] Reddy DS. Neuroendocrine aspects of catamenial epilepsy [J]. *Horm Behav*, 2013, 63(2): 254-266.
- [3] Zhou JQ, Zhou LM, Chen LJ, et al. Polycystic ovary syndrome in patients with epilepsy: a study in 102 Chinese women [J]. *Seizure*, 2012, 21(9): 729-733.
- [4] Ornoy A. Neuroteratogens in man: an overview with special emphasis on the teratogenicity of antiepileptic drugs in pregnancy [J]. *Reprod Toxicol*, 2006, 22(2): 214-226.
- [5] Eadie MJ. Treating epilepsy in pregnant women [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(6): 841-850.
- [6] Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2005, 46 Suppl 9: 117-124.
- [7] Abe K, Hamada H, Yamada T, et al. Impact of planning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during pregnancy and on maternal and neonatal outcomes [J]. *Seizure*, 2014, 23(2): 112-116.
- [8] Licht EA, Sankar R. Status epilepticus during pregnancy. A case report [J]. *J Reprod Med*, 1999, 44(4): 370-372.
- [9] Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society [J]. *Neurology*, 2009, 73(2): 133-141.
- [10] Meischenguiser R, D'Giano CH, Ferraro SM. Oxcarbazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina [J]. *Epilepsy Behav*, 2004, 5(2): 163-167.
- [11] Castilla-Puentes R, Ford L, Manera L, et al. Topiramate monotherapy use in women with and without epilepsy: pregnancy and neonatal outcomes [J]. *Epilepsy Res*, 2014, 108(4): 717-724.
- [12] Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, et al. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 207(5): 405.e1-7.
- [13] Department of Health, Government of South Australia. South Australian Clinical Guidelines: Epilepsy and pregnancy management [S], 2011: 1-13.
- [14] Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society [J]. *Neurology*, 2009, 73(2): 126-132.
- [15] Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society [J]. *Neurology*, 2009, 73(2): 142-149.

(收稿日期: 2015-05-29)

(本文编辑: 熊力)

读者·作者·编者

关于医学名词术语的要求

1. 医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词, 可选用最新版《医学主题词表(MeSH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对没有通用译名的名词术语于文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版本《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中药名一般不得使用商品名, 确需使用商品名时应先注明其通用名称。

2. 冠以外国人名体的征、病名、试验、综合征、方法、手术等, 人名可以用中译名, 但人名后不加“氏”(单字名除外, 例如福氏杆菌); 也可以用外文, 但人名后不加“s”。例如: Babinski 征, 可以写成巴宾斯基征, 不写成 Babinski's 征, 也不写成巴宾斯基氏征。

3. 已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用。如: DNA、RNA、HBsAg、PCR、CT、WBC 等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者, 若为中文可于文中第一次出现时写出全称, 在圆括号内写出缩略语; 若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称, 在圆括号内写出外文全称及其缩略语。例如: 流行性脑脊髓膜炎(流脑), 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)。不超过 4 个汉字的名词不宜使用缩略语, 以免影响文章的可读性。不要使用临床口头简称(例如将“人工流产”简称“人流”)。西文缩略语不得拆开转行。

4. 中国地名以最新公布的行政区划名称为准, 外国地名的译名以新华社公开使用的译名为准。

5. 复合名词用半字线连接。例如: 下丘脑-垂体-肾上腺轴等。

6. 英文名词除专有名词(国名、地名、姓氏、协作组、公司、会议等)首字母大写外, 其余均小写。德文名词一律首字母大写。