

## اپی‌لپسی و حاملگی

### دکتر سولماز پیری

#### چکیده :

**زمینه و هدف:** اپی‌لپسی شایع‌ترین بیماری نورولوژیک است. حدود ۵۰ میلیون فرد مبتلا به اپی‌لپسی در سراسر دنیا وجود دارد که نیمی از آن‌ها زن هستند. این زنان از نظر اجتماعی، خانوادگی، ازدواج و حاملگی با مشکلات بیش‌تری علی‌الخصوص در کشورهای جهان سوم مواجه می‌باشند و تا ۹٪ نوزادان آن‌ها می‌تواند دارای ناهنجاری‌های مادرزادی ماژور باشد. این نتایج نامطلوب حاملگی بیش‌تر به مصرف داروهای ضد اپی‌لپسی مربوط است. خطر بروز مشکلات جنین در داروهای قدیمی مثل فنوباریتون‌ها و سدیم و پرووات بالاتر است. پلی‌تراپی و دوز بالاتر این داروها نیز احتمال خطر را بالاتر می‌برد. بنابراین توصیه به انجام مشاوره قبل از بارداری برای کاهش دوز دارو، تغییر آن و تبدیل پلی‌تراپی به منو‌تراپی در صورت امکان و توسط یک نورولوژیست بسیار مهم است. به هر حال باید به این خانم‌ها اطمینان خاطر داد که در بیش‌تر از ۹۰٪ موارد حاملگی طبیعی همراه با تولد یک نوزاد سالم خواهند داشت.

واژه های کلیدی: حاملگی، اپی‌لپسی، داروهای ضد اپی‌لپسی.

#### زمینه و هدف

نازایی در خانم‌های مبتلا به اپی‌لپسی علی‌الخصوص آن‌ها که پلی‌تراپی می‌شوند بالاتر می‌باشد.<sup>۱</sup> تخمین زده می‌شود که ۵/۲-۰/۲ درصد خانم‌های باردار مبتلا به اپی‌لپسی باشند.<sup>۱</sup>

#### مشاوره قبل از بارداری

برای انجام یک مشاوره مناسب قبل از بارداری باید اثرات و خطرات تراژونیک هر دارو را شناخت و بر پایه آن تغییرات مناسب را قبل از بارداری اعمال کرد. در واقع برنامه‌ریزی برای حاملگی در یک خانم مبتلا به اپی‌لپسی بهترین نتایج را برای وی به دنبال خواهد داشت. این کار زمان لازم برای تغییر یا قطع داروهای ضد اپی‌لپسی را در اختیار بیمار و پزشک قرار می‌دهد تا کنترل تشنجات به حد ایده‌آل رسانده شود و سپس حاملگی اتفاق بیافتد. باید از قطع ناگهانی داروهای ضد اپی‌لپسی جدا اجتناب شود تا خطر عدم کنترل اپی‌لپسی به حداقل رسانده شود. در برخی موارد اگر تشنج به مدت بیش‌تر از دو سال رخ نداده باشد بیمار زیر نظر متخصص نورولوژیست می‌تواند داروهایش را قطع کند. گاه نیز می‌توان دوز یا تعداد داروهای ضد اپی‌لپسی را قبل از اقدام به بارداری کم کرد. نشان داده شده است که ارتباطی بین دوز دارو و ناهنجاری‌های مادرزادی وجود دارد.<sup>۲</sup> این امر به خصوص در مورد سدیم والپروات مهم

اپی‌لپسی شایع‌ترین مشکل و بیماری نورولوژیک است.<sup>۱</sup> تخمین زده می‌شود که ۵۰ میلیون فرد مبتلا در سراسر دنیا وجود داشته باشد که نیمی از آن‌ها زن هستند.<sup>۲</sup> زنان مبتلا بار روانی بیش‌تری را نسبت به مردان بر دوش می‌کشند و احتمال بروز مشکلات مربوط به ازدواج، ارتباط متقابل با همسر، طلاق و انگ اجتماعی برای آن‌ها بیش‌تر است. مسائل متعددی در ارتباط با اپی‌لپسی و حاملگی وجود دارد که مهم‌ترین آن‌ها عبارتند از: تراژونیسیتی بالقوه داروهای ضد اپی‌لپسی هم از نظر ناهنجاری‌های فیزیکی و هم از نظر تأخیر در رشد و نمو نورولوژیک فرزندان در آینده، احتمال عدم کنترل مناسب تشنج حین حاملگی که می‌تواند به دلیل کلیرانس سریع‌تر دارو در کبد و نیز توزیع دارو در حجم بیش‌تر بدن رخ بدهد و منجر به عوارض نامطلوب مادری و جنینی گردد و نیز شیوع بالاتر سقط و مرگ و میر پری‌ناتال در این خانم‌ها.

#### شیوع

شیوع lifetime اپی‌لپسی حدود ۵-۲ درصد تخمین زده شده است. با این حال شیوع بیماری در حاملگی کم‌تر از این مقدار است چون برخی از این خانم‌ها به علت نازایی یا تمایل شخصی ممکن است باردار نشوند. لازم به ذکر است که شیوع

سدیم والپروات مصرف می‌کرده‌اند یا دچار تشنجات تونیک کلونیک می‌شده‌اند تفاوت معنی‌داری با بچه‌های دیگر دارد.<sup>۶</sup>

### Fetal anticonvulsant syndrome

این سندرم در ۱۹۹۵ به طور دقیق توسط Clayton-smith و Donnai توصیف شد. این سندرم همراه با یکی با بیش‌تر از این شش مورد است:

علائم withdrawal نوزادی، ناهنجاری‌های ماژور، تأخیر رشد، اختلالات رفتاری، مشکلات یادگیری و مشکلات عمومی، این سندرم نیز در مصرف سدیم والپروات شایع‌تر از داروهای دیگر ضد اپی‌لپسی است.

### مرگ غیر منتظره و مرگ مادری در اپی‌لپسی

میزان مرگ و میر در افراد مبتلا به اپی‌لپسی از جمعیت کلی بالاتر است. علت‌های این مرگ‌ها می‌تواند علل زیر باشد: آریتمی قلبی و یا نارسایی تنفسی در اثر تشنج البته بیماران با اپی‌لپسی کنترل شده در معرض خطر کم‌تری قرار دارند. در زنان باردار مبتلا به اپی‌لپسی خطر مرگ ۱۰ برابر بیش‌تر از جمعیت کلی است. علل این امر عبارتند از: کنترل نامناسب تشنج، تصادفات ناشی از وقوع تشنج مثل افتادن و ... گاه مرگ غیر منتظره مادری.

### اثر حاملگی بر اپی‌لپسی

مطالعات نشان داده‌اند که اکثریت زنان مبتلا به اپی‌لپسی که به طور عادی درجه مناسبی از کنترل تشنجات را داشته‌اند در طی حاملگی نیز مشکل پیدا نمی‌کنند ولی به هر حال ممکن است کنترل تشنجات در طی حاملگی بدتر شود که به این عوامل بستگی دارد:

کاهش سطح داروهای ضد اپی‌لپسی در سرم در اثر تهوع و استفراغ حاملگی، عدم مصرف دارو احتمالاً به دلیل ترس از تراژدی‌نسیستی و تغییرات فارماکوکینتیک مخصوص حاملگی، بی‌خوابی علی‌الخصوص در اواخر حاملگی یا هیپرونتیلیاسیون حین لیبر.

گاهی اپی‌لپسی ممکن است برای اولین بار حین حاملگی ظاهر کند. باید به خاطر داشت که برخی بیماری‌های نهفته به دلیل تغییرات هورمونی و فیزیولوژیک ممکن است در حاملگی ظاهر کنند و در این موارد اپی‌لپسی ممکن است تظاهر یک بیماری زمینه‌ای باشد. به هر حال حتماً باید اپی‌لپسی جدید را از اکلامپسی که معمولاً پس از ۲۰ هفته بارداری اتفاق می‌افتد افتراق داد.

است و به همین دلیل در صورت امکان باید دوز داروهای ضد اپی‌لپسی قبل از بارداری کاهش داده شود. بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک خطر تولد نوزاد مبتلا به حداقل یک ناهنجاری مادرزادی در خانم مبتلا به اپی‌لپسی بین ۳-۹ درصد است. به نظر می‌رسد که استفاده از منوترایی سدیم والپروات در سه ماهه اول حاملگی با افزایش خطر چندین ناهنجاری مادرزادی (اسپانیا بیفیدا، ASD، هیپوسپادیا، پلی‌داکتیلی و کرانیوسینوستوزیس) در مقایسه با عدم مصرف دارو یا استفاده از داروهای دیگر همراه باشد.<sup>۵</sup> امروزه در انگلستان توصیه می‌شود که برای زنان جوان در سنین باروری مبتلا به اپی‌لپسی داروی سدیم والپروات مگر در صورت تأکید متخصص نورولوژی، تجویز نگردد. نشان داده شده است که دوزهای بالاتر از ۱۰۰۰ میلی‌گرم روزانه این دارو با خطر بیش‌تری از نظر بروز ناهنجاری‌ها همراه است.<sup>۱</sup> پلی‌ترایی در اپی‌لپسی به خصوص اگر شامل سدیم والپروات نیز باشد خطر ناهنجاری‌های مادرزادی را بیش‌تر می‌کند.<sup>۱</sup>

در سال‌های اخیر بسیاری از نورولوژیست‌ها ترجیح می‌دهند که به جای سدیم والپروات برای خانم‌های سنین باروری لاموتریژین Lamotrigine تجویز کنند. نتایج حاملگی در این خانم‌ها با اطمینان خاطر بیش‌تری همراه بوده است.<sup>۱</sup>

### نقش اسیدفولیک

قرار گرفتن جنین در معرض داروهای ضد اپی‌لپسی می‌تواند منجر به نقایص لوله عصبی شود. در جمعیت کلی تجویز اسیدفولیک قبل و حین سه ماهه اول بارداری منجر به پیشگیری اولیه از این بیماری می‌شود. در گروه‌های پرخطر زنان سنین باروری از جمله خانم‌های دارای فرزند مبتلا به نقص لوله عصبی یا وجود این وضعیت در افراد درجه یک فامیل و یا اپی‌لپتیک علی‌الخصوص تحت درمان با سدیم والپروات یا کاربامازپین توصیه به مصرف روزانه ۵mg اسیدفولیک روزانه به جای دوز معمول ۰/۴mg روزانه می‌گردد. در دو گروه اول نشان داده شده است که این دوز موثرتر است. هنوز اثر دوز بالاتر اسیدفولیک در زنان اپی‌لپتیک تحت درمان اثبات نشده است ولی از آن‌جا که این دوز هیچ ضرری برای مادر و جنین ندارد بسیاری از متخصصین تجویز آن را توصیه می‌کنند.

### تأخیر در رشد و نمو نورولوژیک

این مشکل نیز بیش‌تر در مصرف سدیم والپروات مشاهده می‌شود. متوسط IQ گفتاری بچه‌های مادرانی که در حاملگی

## اثرات حاملگی بر داروهای ضد اپی‌لپسی

برخی تغییرات فیزیولوژیک حین حاملگی ممکن است بر سطح دارو و نهایتاً بر کنترل تشنجات تأثیر بگذارد. حجم خون مادر در حاملگی ۵۰-۳۰٪ افزایش می‌یابد و نهایتاً منجر به افزایش برون‌ده قلبی می‌شود. این دو عامل سطح سرمی دارو را با افزایش حجم توزیع و نیز افزایش فیلتراسیون گلومرولی و کلیرانس کلیوی کاهش می‌دهند. افزایش فعالیت آنزیم‌های کبدی نیز در حاملگی کلیرانس دارو را تسریع می‌کند. در حاملگی سطح آلبومین سرم مادر کاهش می‌یابد که نهایتاً منجر به افزایش سطح داروی آزاد در سرم می‌گردد ولی برآیند تغییرات فوق باعث کم شدن سطح دارو در خون می‌گردد. این اثرات در مورد برخی داروها بیش‌تر از داروهای دیگر خود را نشان می‌دهد اخیراً در دو مطالعه نشان داده شده است که علی‌رغم کاهش سطح کاربامازپین و سدیم والپروات در سرم در طی حاملگی، کنترل تشنجات دچار مشکل نمی‌شود.<sup>۷۹</sup>

امروزه لاموتریژین در زنان حامله جای سدیم والپروات را به عنوان خط اول درمان اپی‌لپسی گرفته است. نشان داده شده است که کلیرانس این دارو در طی حاملگی افزایش می‌یابد که منجر به کاهش سطح سرمی آن می‌شود و کنترل مناسب تشنج در صورت عدم تغییر دوز دارو حین حاملگی در گروه قابل توجهی از زنان ممکن نخواهد بود. به همین علت نتیجه‌گیری شده است که عدم کنترل مناسب تشنج با لاموتریژین در حین حاملگی مربوط به کاهش سطح سرمی آن باشد. مطالعات مختلف نشان داده است که افزایش دوز توصیه شده این دارو ۲-۳ بار در حین حاملگی لازم است و گاه علی‌رغم آن تشنج اتفاق می‌افتد، به همین علت نورولوژیست‌ها گاه تمایل به تجویز داروهای جدیدتر مثل *levetiracetam* و *topiramate* پیدا می‌کنند ولی مطالعات بیش‌تری راجع به منوترایی با این داروها و کیفیت کنترل تشنج حین حاملگی با آن‌ها لازم است.

## اثر اپی‌لپسی بر حاملگی

مطالعات نشان داده است که اکثر حاملگی‌ها در این گروه زنان موفق است و منجر به تولد نوزاد سالم می‌شود. هیچ شواهدی دال بر اثر نامطلوب انواع دیگر صرع غیر از تونیک کلونیک جنرالیزه بر حاملگی وجود ندارد مگر در صورتی که مادر دچار ترومای ثانویه در اثر صرع شود. البته تشنج تونیک کلونیک مکرر مادر با تغییرات شناختی و رفتاری در دوران کودکی نیز مربوط است.

## ویتامین K

مصرف داروهای ضد اپی‌لپسی منجر به فعالیت بیش‌تر آنزیم‌های کبدی و در نتیجه کاهش سطح ویتامین K در مادر می‌گردد. به همین علت شیوع کمبود ویتامین K در نوزادان این مادران بیش‌تر است که به‌نوبه خود می‌تواند منجر به بیماری هموراژیک نوزادی شود که ۳۰٪ مرگ و میر دارد. برای پیشگیری از این مسئله حتماً باید تمام این نوزادان ۱mg ویتامین K به صورت تزریق عضلانی هنگام تولد و در ۲۸ روزگی دریافت کنند.

اگر شواهد خون‌ریزی یا کاهش  $\leq 2$  فاکتور انعقادی از فاکتورهای ۲، ۷ و ۹ و یا ۱۰ به زیر ۲۵ درصد نرمال وجود داشته باشد توصیه به تزریق وریدی FFP برای نوزاد می‌گردد.

## اداره زایمان

۱-۲ درصد مبتلایان به اپی‌لپسی حین لیبر دچار تشنج تونیک کلونیک می‌شوند و ۲-۱ درصد دیگر نیز در ۲۴ ساعت اول پس از زایمان دچار چنین اتفاقی می‌شوند. تشنج تونیک کلونیک جنرالیزه در این زمان به دلیل نیاز بیش‌تر مادر به اکسیژن احتمال بروز هیپوکسی را بیش‌تر از زن غیرحامله می‌کند و می‌تواند اثر بدی روی جنین داشته باشد. به همین دلیل زایمان این خانم‌ها حتی الامکان باید در یک مرکز مجهز به ICU و NICU صورت گیرد. داروهای ضد اپی‌لپسی باید در حین لیبر از طریق NG tube یا وریدی ادامه یابد.

هیپرونتیلیاسیون، بی‌خوابی، درد و استرس خطر بروز تشنج حین لیبر را افزایش می‌دهد. بتدین بروز تشنج را تسهیل می‌کند و باید حتی الامکان از تجویز آن اجتناب کرد. بهترین راه بی‌دردی برای زایمان بی‌حسی اپیدورال است. در صورت بروز تشنجات تونیک کلونیک مکرر یا تشنجات طولانی *complex partial* در هفته‌های آخر حاملگی سزارین الکتیو مناسب به نظر می‌رسد. لورازپام وریدی یک درمان مناسب برای تشنجات حاد سریال حین لیبر می‌باشد.

## شیردهی

هر چند داروهای ضد اپی‌لپسی در شیر ترشح می‌شود، شیردهی منعی ندارد و اثر خواب‌آلودگی این داروها بر نوزاد زیاد نیست. یک فایده دیگر شیردهی این است که از آن‌جا که جنین در رحم در معرض این داروها قرار گرفته است، قرار گرفتن در معرض مقدار کم‌تر دارو از طریق شیر احتمال بالقوه علائم بازگیری (withdrawal) را در نوزاد کم خواهد کرد.

جدول ۱: ناهنجاری‌های مادرزادی مربوط به داروهای مختلف ضد اپی‌لیپسی

Fetal anomaly	Phenytoin	Phenobarbital	Primidone	Valproate	Carbamazepine	trimethadione
Nueral tube defects				×	×	
Intrauterine growth restriction	×					×
Microcephaly					×	×
Low IQ	×		×			
Distal digital hypoplasia	×	×	×			
Low-set ears	×	×				×
Epicanthal fold	×	×		×	×	×
Short nose	×	×		×	×	
Long philtrum			×		×	
Lip abnormalities	×	×	×	×		
Hypertelorism	×	×				
Developmental delay		×			×	×
other	Ptosis	Ptosis	Hirsute forehead		Hypoplastic nails	Cardiac anomalies

در بروز ناهنجاری‌های قلبی مواجه هستند. احتمال بروز نقایص لوله عصبی علی‌الخصوص در مصرف سدیم والپروات و کار با مازپین و فنی‌توین بالاتر است. نیز احتمال بروز اختلالات EEG، تأخیر در رشد و نمو و IQ کم‌تر در این نوزادان در آینده بالاتر است.

#### مکانیسم‌های تراژدی‌نویسی

برخی داروها از طریق آنتاگونیسم با فولات منجر به کمبود آن و بروز نقایص لوله عصبی می‌شوند. برخی جنین‌ها نیز به طور ژنتیکی مستعد تولید بیش از حد اپوکسیدها هستند چون آنزیم اپوکسید هیدرولازشان کم‌تر از ۱/۳ فعالیت لازم را دارد. در مطالعات حیوانی ثابت شده است که داروهای آنتی‌اپی‌لپتیک منجر به آپوپتوز بافت عصبی و اندازه کوچک‌تر مغز می‌شود.

#### اداره بالینی خطرات تراژدی‌نویسی

- ۱- تبدیل پلی‌تراپی به منوتراپی قبل از بارداری و تجویز کم‌ترین دوز موثر دارو. تبدیل داروی قبل به یکی از داروهای جدیدتر نیز می‌تواند با خطر کم‌تری همراه باشد هر چند هنوز کاملاً به اثبات نرسیده است.
- ۲- در خانم‌هایی که به مدت ۵-۲ سال تشنج نداشته‌اند ممکن است بتوان دارو را به‌طور کامل قبل از حاملگی و تحت نظر نورولوژیست قطع کرد.

## Peurperium

بهتر است وضعیت اپی‌لیپسی و نیاز به کاهش دوز دارو در هفته ۶ و ۱۲ پس از زایمان توسط نورولوژیست بررسی شود تا احتمال مسمومیت دارویی به حداقل برسد. البته باید به خاطر داشت که به علت عواملی نظیر تغییرات هورمونی، بی‌خوابی و عوامل احساسی احتمال بروز تشنج پس از زایمان زیاد است بنابراین اگر علائم مسمومیت دارویی وجود نداشته باشد و فرکانس تشنجات کاهش یافته باشد می‌توان تغییر در دوز دارو را به بعد موکول کرد.

#### ناهنجاری‌های مادرزادی جنین و نتایج بر حاملگی

اولین گزارشات راجع به ناهنجاری‌های مادرزادی مربوط به داروهای ضد اپی‌لیپسی به دهه ۱۹۶۰ بر می‌گردد.<sup>۱</sup> جدول ۱ ناهنجاری‌های مشاهده شده با داروهای مختلف را در بارداری نشان می‌دهد. قبلاً تصور می‌شد که زنان اپی‌لپتیک بدون درمان نیز در معرض تولد نوزاد مبتلا به ناهنجاری‌های مادرزادی هستند ولی یک مرور سیستماتیک تفاوتی بین میزان بروز ناهنجاری‌های مادرزادی در این زنان با جمعیت کلی نشان نداده است.<sup>۱۰</sup>

خطر بروز ناهنجاری‌ها در پلی‌تراپی بیش‌تر است ولی منوتراپی در سه ماهه اول نیز با ۵-۲ برابر افزایش خطر بروز ناهنجاری‌ها همراه است. خطر بروز این ناهنجاری‌ها با افزایش دوز داروها در منوتراپی نیز افزایش می‌یابد. این نوزادان به طور خاص با افزایش چهار برابر در بروز شکاف لب و کام و ۴-۳ برابر

سونوگرافی و آزمایش سرم مادر برای free BhCG و PAPP-A و بررسی آنومالی‌های مادرزادی ماژور در این زمان.

۶- پیشنهاد انجام سونوگرافی آنومالی به همراه اکوکاردیوگرافی جنین برای بررسی آنومالی‌های مادرزادی ماژور و مینور و مشکلات قلبی جنین.

۷- پیشنهاد انجام سونوگرافی کالر داپلر در هفته ۳۲-۲۸ برای بررسی احتمال IUGR و یا SGA در جنین.

۳- تبدیل والپروات سدیم حتی‌الامکان به داروی دیگر و در صورت عدم امکان تجویز روزانه ۴-۳ بار آن به جای روش مرسوم روزی دو بار تا از Peak سرمی دارو ممانعت شود.

۴- تجویز اسیدفولیک ۵ میلی‌گرم از سه ماه قبل از بارداری و ادامه آن حین بارداری حداقل تا پایان سه ماهه اول.

۵- پیشنهاد انجام غربالگری سه ماهه اول با ترکیبی از

**Abstract:**

## **Epilepsy & pregnancy**

**Piri S. MD\***

**Introduction & Objective:** Epilepsy is the most common neurologic disorder. There are about 50 million people with epilepsy worldwide and half of them are women. These women experience more social stigmata and more difficulty with education, employment, marriage and pregnancy especially in third world countries. Up to 9% of their babies may have major congenital malformations. Most of these adverse biological outcomes are related to adverse effects of antiepileptic drugs (AEDs). Traditional AEDs like phenobarbitone and sodium valproate are associated with increased risk of fetal malformations or other adverse fetal outcomes. Polytherapy and use of high dose of any AED is associated with higher risk of fetal complications. It is very important that every woman with epilepsy has a preconception evaluation done by a neurologist when the need to continue AEDs or possibility of reducing AED dose could be assessed. It is important however to reassure these women that pregnancy is safe for them and their children are healthy in more than 90% of cases.

***Key Words: Pregnancy, epilepsy, anti-epileptic drugs.***

\* *Obstetrician and Gynecologist, Prenatologist from KCL, London*

**References:**

1. Ellen Mawhinney et al. Managing epilepsy in pregnancy. CME released 11/01/2011. [www.medscape.org](http://www.medscape.org)
2. Thomas SV. Managing epilepsy in pregnancy. *Neurology India*. 2011;59: 59-65.
3. Morrow J et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 77:193-198 (2006).
4. Utilization of antiepileptic drugs during pregnancy: comparative patterns in 38 countries based on data from EURAP registry. *Epilepsia* 50(10), 2305-2309 (2009).
5. Jennek J, M.Sc. et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations: the New England J of medicine, 2010, June 10, 362; 23: 2185-93.
6. Adab N et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J. Neural. Neurosurg. Psychiatry* 75, 1575-1583 (2004).
7. Vajda FJE et al. foetal malformations & seizure control: 52 month data of the Australian pregnancy registry. *Eur. J. Neurology* 13, 645-654 (2006).
8. Eurap study group. Seizure control & treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 66(3), 354-360 (2006).
9. Aaron B Caughery et al, seizure disorders in pregnancy. *Medscape reference* June 28, 2011. [www.medscape.com](http://www.medscape.com)
10. Fried S et al. malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a net-analysis. *Drugs saf.* 2004; 27(3): 197-202.