

妊娠期女性抗癫痫药物研究进展与药学监护

陈玥, 姜薇(浙江大学医学院附属妇产科医院, 杭州 310006)

摘要: 育龄期女性癫痫患者, 在接受抗癫痫治疗的同时, 将面临一系列重要的生育健康问题。首先, 疾病本身及药物治疗可能影响女性的生殖激素分泌, 从而导致患者受孕能力下降。第二, 抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)对胎儿有致畸风险; 第三, 妊娠期癫痫发作将增加母亲死亡率及产科并发症的发生率。本文对近年来国内外关于妊娠期女性抗癫痫管理系列问题的研究进展进行阐述。

关键词: 妊娠期; 癫痫; 抗癫痫药物; 致畸性; 药学监护

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2018)07-1102-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.07.035

引用本文: 陈玥, 姜薇. 妊娠期女性抗癫痫药物研究进展与药学监护[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(7): 1102-1106.

Research Progress of Antiepileptic Drugs in Pregnant Women and Pharmaceutical Care

CHEN Yue, JIANG Wei(Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: Women with epilepsy of childbearing age, when receiving anti epileptic treatment, will be confronted with a series of important reproductive health problems. First, the disease and drug treatment may affect the female reproductive hormone secretion, resulting in decreased ability to conceive. Second, antiepileptic drugs have teratogenic risks to the fetus; Third, seizures in pregnancy will increase maternal mortality and obstetric complications. This paper will focus on the research progress of the anti epileptic management of pregnant women in recent years.

KEY WORDS: pregnancy; epilepsy; antiepileptic drugs; teratogenic risk; pharmaceutical care

癫痫是常见的神经系统慢性疾病, 患者数占总人口的 0.6%~1.0%, 其中 50%为女性癫痫患者(woman with epilepsy, WWE)^[1]。相较男性患者而言, 育龄期女性患者有一定的特殊性, 癫痫发作或者服用抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)将会影响女性的激素分泌、月经周期、妊娠结局及母乳喂养。患病女性往往有较重的心理负担, 而长期焦虑抑郁的状态又会增加癫痫发作的频率。因此, 如何对妊娠期女性抗癫痫用药进行个体化管理, 在控制癫痫发作的基础上将对胎儿的风险降至最低, 是临床药师值得关注的重要课题。

1 妊娠与癫痫的相互影响

1.1 癫痫对妊娠的影响

癫痫和癫痫发作可影响下丘脑-垂体-卵巢性腺轴的功能, 使性激素水平分泌异常, 导致多囊卵巢综合征、高雄性激素血症、高泌乳素血症、停经等生殖内分泌障碍的风险增高。同时, 部分 AEDs 如苯巴比妥和卡马西平是很强的肝微粒体酶诱导剂, 使雌、孕激素等类固醇激素代谢增加, 导致了高同型半胱氨酸血症在内的一系列代谢异

常^[2], 进一步影响女性生育功能。对于育龄期女性患者, 长期服用丙戊酸可增加发生高雄激素血症和多囊卵巢综合征的风险, 甚至造成不育^[3]。而妊娠期间癫痫发作不仅增加孕妇的病死率(为普通人群的 10 倍)^[4], 而且在很大程度上也增加了不良妊娠和产科并发症的发生率, 如自然流产、早产、胎盘出血、产后出血、妊娠期高血压、胎儿宫内生长受限、胎死宫内等^[5]。所以, 必须在能够有效控制癫痫发作的情况下有计划地妊娠。在妊娠前, 应保证至少最近半年无癫痫发作。如果患者最近 2~3 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^[6]。

1.2 妊娠对癫痫的影响

相关研究表明^[7], 在持续抗癫痫药物治疗的前提下, 妊娠对癫痫发作无统一的影响, 12.0%的人群发作减少, 15.8%的人群发作加重, 更多的例子(70.5%)显示妊娠期癫痫发作没有变化。澳大利亚妊娠与癫痫注册中心的一项调查表明^[8], 女性患者在妊娠期未进行药物治疗将增加癫痫发作的频率和程度, 这项调查提醒女性患者, 不能因为 AEDs

作者简介: 陈玥, 女, 硕士, 主管药师 Tel: 13867141162

E-mail: chen Yue0111@zju.edu.cn

对胎儿的致畸风险而在妊娠期擅自停用 AEDs, 这种做法带来的危害将远远超过持续治疗所产生的胚胎风险。

2 AEDs 宫内暴露对胎儿的影响

2.1 AEDs 的致畸性

目前 AEDs 的致畸机制尚不清楚, 可能与叶酸和维生素 B₁₂ 水平降低所致的神经管缺损、AEDs 代谢副产物芳香类氧化物的形成、等位基因的改变、视黄酸信号通路、组蛋白脱乙酰作用、AEDs 转运体多态性和氧化应激等相关^[9-10]。接受 AEDs 治疗的癫痫患者, 其后代的致畸率为正常人群的 2~3 倍^[11](正常人群的出生缺陷率为 2%~3%), AEDs 最常见的胎儿畸形有面部发育异常如唇腭裂、先天性心脏病、神经管发育缺陷及泌尿生殖系统缺陷等。总的说来, 每一种 AED 引起畸形的类型并无特异性^[12]。

目前临床所使用的 AEDs 几乎都能透过胎盘屏障。国内常用的有丙戊酸、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。总体认为传统 AEDs 的致畸率较高, 在 FDA 妊娠药物分级中归属 D 类, 但能有效控制癫痫发作; 新一代 AEDs, 如拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、加巴喷丁等致畸率相对较低, 在 FDA 妊娠药物分级中归属 C 类, 但尚缺乏

大规模的临床研究证据支持, 而且癫痫复发的概率较高。根据最新的循证医学证据^[13]以及多个国家或组织妊娠与癫痫注册中心的统计^[14], 在 AEDs 治疗剂量下, 丙戊酸的致畸率最高(10.93%), 之后依次是托吡酯(4.2%~7.7%), 苯巴比妥(5.5%~7.4%), 苯妥英(2.9%~6.7%), 卡马西平(2.6%~5.6%), 拉莫三嗪(2.0%~3.4%), 奥卡西平(1.8%~3.3%), 左乙拉西坦的致畸率最低(0~2.4%)。此外, 多项研究显示^[15], 当丙戊酸钠的每日治疗剂量>700 mg, 就认为这是一个强致畸因素。拉莫三嗪虽然致畸率较低, 但是治疗期间女性患者癫痫复发的概率高达 58%, 妊娠期服用需要监测其血药浓度, 并适时调整剂量^[16]。对于育龄期女性患者, 从兼顾胎儿致畸风险和有效控制癫痫发作两方面考虑, 左乙拉西坦是首选药物, 其控制癫痫发作的效果与传统 AEDs 相当^[17]。

2.2 AEDs 剂量、联用与致畸率的关系

很多 AEDs 的致畸作用具有剂量依赖性, 如卡马西平、拉莫三嗪、苯巴比妥、丙戊酸和托吡酯等^[18], 表 1 的数据提示随着治疗剂量的增加, AEDs 的致畸率逐渐提高^[19]。多项 meta 分析的结果报道^[20], 多药联合治疗的致畸率最高(16.8%), 尤其当丙戊酸和其他 AEDs 联用, 致畸风险大大提高^[14]。故妊娠期间应尽可能避免多药联合治疗, 并尽量将 AEDs 调整至单药治疗的最低有效剂量。

表 1 AEDs 剂量依赖性致畸率统计^[19]

Tab. 1 AEDs dose dependent teratogenic rate statistics^[19]

药物	EURAP		UKIre		NAAPR	
	剂量/mg·d ⁻¹	出生缺陷/%(95%CI)	剂量/mg·d ⁻¹	出生缺陷/%(95%CI)	剂量/mg·d ⁻¹	出生缺陷/%(95%CI)
丙戊酸	<700	5.6(3.6~8.2)	<600	5.0(3.4~7.4)	1~500	4.3(0.2~8.3)
	≥700		≥600		501~999	6.8(1.6~12.1)
	<1 500	10.4(7.8~13.5)	<1 000	6.1(4.2~8.8)	1 000~1 500	10.7(5.2~16.1)
	≥1 500	24.2(16.2~33.9)	≥1 000	10.4(7.4~14.4)	>1 500	26.1(8.1~44.0)
卡马西平	<400	3.4(1.1~7.7)	<500	1.9(1.2~3.2)		
	≥400		≥500			
	<1 000	5.3(4.1~6.9)	<1 000	2.7(1.8~4.1)		
	≥1 000	8.7(5.2~13.4)	≥1 000	5.3(2.7~9.5)		
拉莫三嗪	<300	2.0(1.2~3.2)	<200	2.1(1.4~3.1)		
	≥300	4.5(2.77~6.87)	≥200	2.4(1.5~4.0)		
			<400			
			≥400	3.4(1.9~6.5)		

注: EURAP—欧洲和国际妊娠期抗癫痫药物登记中心; UKIre—英国与爱尔兰癫痫与妊娠登记中心; NAAPR—北美抗癫痫药物与妊娠登记中心。

Note: EURAP—European and International Registry of Antiepileptic Drugs for Pregnancy; UKIre—The United Kingdom and Irish Registry of Epilepsy and Pregnancy; NAAPR—North American Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registration Center.

2.3 宫内暴露 AEDs 对儿童认知能力的影响

在普遍关注 AEDs 引起胎儿结构性畸形的同时,有学者发现,某些 AEDs 将影响学龄前儿童的神经发育和行为认知能力。Baker 等^[21]研究发现,与健康孕妇生育儿童相比,妊娠期间丙戊酸日服剂量>800 mg,可使 6 岁学龄前儿童的智商降低 9.7%,同时影响语言能力并增加自闭症风险;宫内暴露卡马西平、拉莫三嗪和苯妥英对智商没有显著性影响,但卡马西平将降低儿童的语言能力^[22]。

3 妊娠期 AEDs 药动力学改变与治疗药物监测

3.1 妊娠诱发 AEDs 药动力学变化

女性患者妊娠期的各种生理变化可以影响 AEDs 在人体内各个阶段的药物处置过程,包括吸收、分布、代谢和排泄^[23]。①吸收:一般来说,大部分 AEDs 口服后生物利用度较高,怀孕后胃液 pH、胃排空速率及肠蠕动均下降,从而导致 AEDs 吸收、药物达峰浓度(C_{max})和达峰时间(T_{max})均下降。妊娠早期乏力和呕吐也可能影响 AEDs 的口服吸收。因药物吸收下降,导致 AEDs 血药浓度下降,从而可能诱发癫痫。②分布:妊娠期血容量逐渐增加,AEDs 总量不变的情况下,药物血浆总浓度下降。但是妊娠期血浆白蛋白浓度将会降低,与白蛋白结合的药量下降,游离药物可能含量增加。某些高血浆蛋白结合率的 AEDs 如丙戊酸、苯巴比妥,总血药浓度与白蛋白浓度呈平行性下降,游离药物浓度可能保持不变,而游离药物浓度具有药理活性,决定宫内暴露的药物浓度。常规测定 AEDs 总血药浓度具有误导性,可能降低了 AEDs 的游离浓度和胎儿暴露剂量,监测游离药物浓度更为合适。③代谢:大部分 AEDs 经肝脏内细胞色素 P450(CYP)代谢,妊娠期内,雌孕激素水平升高,CYP 酶活性增加,AEDs 代谢加速,最终导致 AEDs 的血药浓度下降。对通过葡萄糖醛酸化代谢的药物,如拉莫三嗪、奥卡西平、丙戊酸,酶诱导作用最为显著。据文献报道^[24],妊娠期拉莫三嗪的血浆浓度比非妊娠期降低 30%左右。卡马西平在妊娠期血药浓度下降程度最小^[25]。④排泄:妊娠期间肾脏血流和肾小球滤过率显著增加。肾脏清除的增加对主要通过肾脏分泌的 AEDs 产生影响,使其血药浓度降低^[26]。

3.2 妊娠期开展 AEDs 监测的必要性

有研究指出^[27],妊娠期 AEDs 血药浓度下降

超过 35%,癫痫发作的频率和程度均会恶化。2009 年美国神经病学学会和美国癫痫学会(AAN/AES)认为^[28],对服用拉莫三嗪、卡马西平和苯妥英的患者,妊娠期间应进行血药浓度监测;对服用左乙拉西坦和奥卡西平的患者,妊娠期间可以考虑监测。我国《妊娠期女性抗癫痫药物应用中国专家共识》中指出^[6],建议患者产前每 2 个月行 1 次血药浓度监测,如出现控制不佳,应及时调整 AEDs 剂量。

4 癫痫女性妊娠不同阶段的用药监护

4.1 计划妊娠

癫痫发作次数与严重程度与怀孕前癫痫控制程度密切相关。美国神经内科学会认为^[28],癫痫女性患者孕前 9 个月癫痫未发作,孕期癫痫不发作的概率为 84%~92%,因此主张控制发作后再计划妊娠。笔者所在医院自开设妊娠期与哺乳期药物咨询门诊以来,已陆续接诊了数十位备孕期或妊娠期的癫痫患者,在充分评估病情和妊娠状态的前提下,临床药师建议患者在妊娠前 1 个月和早期妊娠阶段,日服 5 mg 叶酸,可在一定程度上降低胎儿出生缺陷的风险^[6]。同时,临床药师通过与神经内科医师的交流,考虑癫痫发作特点和对远期生育能力的影响,对育龄期女性患者不推荐使用丙戊酸钠、扑痫酮、苯巴比妥等致畸风险高的 AEDs 进行治疗。

4.2 妊娠阶段

妊娠癫痫患者都应该接受严格的产前检查,以发现严重的胎儿畸形。英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)推荐^[29],接受 AEDs 治疗的妇女,在孕 18~20 周进行胎儿超声检查排除结构性畸形。必要时行母亲血清和羊水甲胎蛋白(amniotic fluid alpha fetoprotein, AFP)浓度检测、羊水乙酰胆碱脂酶(acetylcholinesterase, AchE)浓度和染色体检查。临床药师建议患者妊娠期内每 2 个月及妊娠最后 1 个月进行血药浓度监测,根据 AEDs 血药浓度监测结果及时调整剂量,尽量减少妊娠期癫痫发作和 AEDs 对胎儿的影响。游离状态的 AEDs 可以直接通过胎盘,是胎儿致畸和不良反应发生的主要原因,因此条件允许情况下检测药物的游离浓度更有意义^[30]。此外,临床药师必须提醒患者严格按照治疗方案服药,避免孕期停药或自行减量,告知随意停药的风险和危害,建议使用缓

释制剂防止血药浓度过度波动, 静脉用药应避免静脉推注, 一般采用小剂量静滴。

临床药师需告知患者服用 AEDs 期间可能的药物相互作用, 如: 喹诺酮类、碳青霉烯类抗菌药物, 糖皮质激素, 含咖啡因、异丙嗪等成分的感冒药, 三环类抗抑郁药, 抗胆碱酯酶药, 异烟肼, 阿苯达唑均可诱发癫痫, 妊娠期应慎用或避免使用。若妊娠期频繁发作甚至出现反复大发作或处于癫痫持续状态, 建议终止妊娠。

4.3 分娩前阶段

妊娠期服用有肝微粒体酶诱导作用的 AEDs, 如卡马西平、奥卡西平、苯巴比妥、苯妥英钠等, 可透过胎盘促进胎儿体内维生素 K 代谢, 导致新生儿出血性疾病的风险增加。建议患者在妊娠最后 1 个月, 每日口服 20 mg 维生素 K, 以减少胎儿发生出血性疾病的风险^[6]。新生儿出生后需立即肌肉注射维生素 K 1 mg 以避免新生儿出血^[31]。

控制稳定的癫痫不具有剖宫产指征, 除非有产科因素^[32]。但考虑患者及家属对分娩的谨慎态度, 可适当放宽剖宫产指征。绝大多数女性癫痫患者可经阴道分娩, 患者可优先选择镇痛分娩, 减少疼痛刺激有助于稳定情绪, 减少癫痫发作, 镇痛方式包括经皮电刺激, 一氧化氮(安桃乐)和局部麻醉药^[31]。大约 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, 立即予 10~20 mg 地西洋缓慢静脉注射, 必要时按癫痫持续状态处理^[6]。

4.4 产后 AEDs 调整

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, 在产后 10 d 内^[31], 经由癫痫专科医师重新评估, 依据个体情况调整用药, 避免 AEDs 剂量过大产生不良反应。

5 小结

癫痫发作本身及 AEDs 均对母体和胎儿有不良影响。应充分考虑患者发作类型和具体病情, 选择单一、致畸率小、最低有效剂量的 AEDs 进行治疗, 最大程度降低患者及胎儿的危险。妊娠期恰当地补充叶酸制剂, 进行严格的产前检查, 对预防 AEDs 可能导致的胎儿畸形具有重要意义。临床药师在与患者接触的过程中, 应充分告知患者定时定量服药, 按时随诊的必要性, 定期开展血

药浓度检测, 并与产科医师、神经内科医师积极配合, 共同管理妊娠期女性癫痫患者。

REFERENCES

- [1] O'BRIEN M D, GILMOUR-WHITE S K. Management of epilepsy in women [J]. Postgrad Med J, 2005, 81(955): 278-285.
- [2] YING Y, LU X L, DONG W Y, et al. Meta-analysis of the relationship between plasma homocysteine levels and carbamazepine monotherapy in epileptic patients [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(4): 591-598.
- [3] ZHOU J Q, ZHOU L M, CHEN L J, et al. Polycystic ovary syndrome in patients with epilepsy: a study in 102 Chinese women [J]. Seizure, 2012, 21(9): 729-733.
- [4] EDEY S, MORAN N, NASHEF L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy [J]. Epilepsia, 2014, 55(7): e72-e74.
- [5] VIALE L, ALLOTEY J, CHEONG-SEE F, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet, 2015, 386(10006): 1845-1852.
- [6] 中国医师协会神经内科分会癫痫专委会. 妊娠期女性抗癫痫(癇)药物应用中国专家共识[J]. 中国医师杂志, 2015, 17(7): 969-971.
- [7] BATTINO D, TOMSON T, BONIZZONI E, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry [J]. Epilepsia, 2013, 54(9): 1621-1627.
- [8] VAJDA F J, O'BRIEN T J, GRAHAM J, et al. The outcomes of pregnancy in women with untreated epilepsy [J]. Seizure, 2015(24): 77-81.
- [9] MEADOR K, BAKER G, BROWNING N, et al. Breast feeding in children of women taking antiepileptic drugs cognitive outcomes at age 6 years [J]. JAMA Pediatr, 2014, 168(8): 729-736.
- [10] MEADOR K J, BAKER G A, BROWNING N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs [J]. N Engl J Med, 2009, 360(16): 1597-1605.
- [11] LAGANA A S, TRIOLO O, D'AMICO V, et al. Management of women with epilepsy: from preconception to post-partum [J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 293(3): 493-503.
- [12] KOCH S, LCHE G, JAGER-ROM E, et al. Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs [J]. Neurology, 1992, 42(Suppl 5): 83-88.
- [13] WESTON J, BROMLEY R, JACKSON C F, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016(11): CD010224. DOI: 10.1002/14651858.
- [14] TOMSON T, BATTINO D, PERUCCA E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug [J]. Lancet Neurol, 2015, 15(2): 210-218.
- [15] VAJDA F J. Effect of anti-epileptic drug therapy on the unborn child [J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(5): 716-721.
- [16] REIMERS A. New antiepileptic drugs and women [J]. Seizure, 2014, 23(8): 585-591.
- [17] MEADOR K J. Epilepsy: Pregnancy in women with epilepsy-risks and management [J]. Nat Rev Neurol, 2014,

- 10(11): 614-616.
- [18] HERNÁNDEZ-DÍAZ S, SMITH C R, SHEN A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy [J]. *Neurology*, 2012, 78(21): 1692-1699.
- [19] TOMSON T, MARSON A, BOON P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential [J]. *Epilepsia*, 2015, 56(7): 1006-1019.
- [20] MORROW J, RUSSELL A, GUTHRIE E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2006, 77(2): 193-198.
- [21] BAKER G A, BROMLEY R L, BRIGGS M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study [J]. *Neurology*, 2015, 84(4): 382-390.
- [22] MEADOR K J, BAKER G A, BROWNING N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(3): 244-252.
- [23] TOMSON T, LANDMARK C J, BATTINO D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications [J]. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 405-414.
- [24] TRAN T A, LEPPIK I E, BLES I K, et al. Lamotrigine clearance during pregnancy [J]. *Neurology*, 2002, 59(2): 251-255.
- [25] HARDEN C L, SETHI N K. Epileptic disorders in pregnancy: an overview [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2008, 20(6): 557-562.
- [26] DAVISON J M, DUNLOP W. Renal hemodynamics and tubular function in normal human pregnancy [J]. *Kidney Int*, 1980, 18(2): 152-161.
- [27] REISINGER T L, NEWMAN M, LORING D W, et al. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 29(1): 13-18.
- [28] HARDEN C L, PENNELL P B, KOPPEL B S, 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 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.
- [29] National Institute for Health and Clinical Excellence. The Epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care [EB/OL]. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13635/57784/57784.pdf>
- [30] 李跃, 朱曦, 何时旭, 等. 女性癫痫患者妊娠相关问题研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(5): 404-406.
- [31] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Epilepsy in Pregnancy: Green Top Guideline 68 [S]. 2016.
- [32] ROBINSON J N, CLEARY-GOLDMAN J. Management of epilepsy and pregnancy: an obstetrical perspective [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2008(83): 273-282.

投稿日期: 2017-07-10

(本文责编: 李艳芳)