

# 育龄期女性抗癫痫药物治疗的困境及对策

梁静静 曾艳平 解燕春 潘松青

【中图分类号】 R741.05 【文献标识码】 A  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.02.034

【文章编号】 1007-0478(2019)02-0251-03

据不完全统计,全球有0.3%~0.7%的孕妇患有癫痫<sup>[1]</sup>,并且在大多数情况下服用抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)。现有资料显示<sup>[2,3,4]</sup>,与正常女性比较,患有癫痫的育龄期女性患者生育率偏低,且在妊娠和分娩并发症的风险更高,有0.3%~0.5%的儿童来自癫痫女性患者<sup>[2,4]</sup>。患有癫痫的孕妇在考虑接受治疗时有时会面临艰难的选择:一方面,AEDs可能有明确或潜在的致畸性,妊娠可能影响AEDs的代谢;另一方面,缺乏AEDs控制的癫痫发作除了对孕妇本身有潜在的危害,还可能导致胎儿发育迟滞甚至流产。另外,随着AEDs对其他适应症范围的扩大如精神障碍、偏头痛和疼痛,在孕期使用AEDs的女性数量明显增多。因此,面对这样的困境,应积极寻找对策,将AEDs的这些潜在的致畸效应纳入到育龄期女性的用药管理中,为育龄期女性患者合理选择抗癫痫药物,使其回归正常生活。

## 1 癫痫对育龄期女性患者及胎儿的影响

育龄期的女性癫痫患者往往会出现生殖内分泌失调包括多囊卵巢综合征、下丘脑神经、过早绝经和高泌乳素血症,其机制可能与癫痫对大脑内分泌调控中枢的直接影响,尤其是下丘脑-垂体轴有关<sup>[5]</sup>。长期的癫痫发作如癫痫持续状态严重威胁着孕妇和胎儿的健康,全身性强直性痉挛可引起血压和血流的改变,胎儿心率持续下降,从而导致胎儿窒息。Adab等人<sup>[5]</sup>报道在妊娠期间发生癫痫持续状态,胎儿死亡率约为50%,而母亲约为30%。其他类型的癫痫发作不太可能影响胎儿,除非继发全面发作又或癫痫发作导致腹部受伤或创伤,对胎儿造成伤害。

## 2 AEDs对育龄期女性的影响

由于AEDs适应症越来越广,使用AEDs的育龄期女性人数正逐年增加。近几年挪威的一项人口研究显示,使用AEDs的年轻人中有71%的人患有癫痫,15%为精神疾病,13%为神经性疼痛,不足1%为偏头痛、三叉神经痛和癌症性疼痛,其中癫痫和精神疾病在孕期间也可能需要使用AEDs,患者孕期使用AEDs的比例为0.2%~2.2%,也呈上升趋势<sup>[6]</sup>。

然而,AEDs也有诸多副作用如骨质破坏、生殖内分泌

失调以及对胎儿的致畸效应等<sup>[4,7-8]</sup>。Siniscalchi等<sup>[7]</sup>报道长期使用苯二氮卓类药物、卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥、丙戊酸钠等药物可能导致骨密度降低,其机制可能与刺激肝酶P450上调,抑制线粒体维生素D3-25羟化酶活性,使25-羟维生素D含量降低有关,从而促使骨折的风险增加。Verrotti等<sup>[9]</sup>报道经丙戊酸钠治疗的女性患者月经紊乱和某些内分泌症状可能比其他AEDs治疗的女性患者更常见。目前丙戊酸钠引起多囊卵巢综合征的机制尚不清楚,体重增加是其可能的机制之一。值得注意的是,服用丙戊酸钠的妇女患多囊卵巢综合征的风险增加,不仅仅限于癫痫患者,还见于双相情感障碍的患者<sup>[10]</sup>。其他的AEDs也会对性激素产生不良影响,如卡马西平、苯妥英钠和苯巴比妥等通过增加血清性激素结合球蛋白,降低了雌二醇的游离分数,导致月经紊乱<sup>[11]</sup>。理论上,没有肝酶抑制或诱导特性的新型AEDs(如拉莫三嗪和加巴喷丁)对生殖内分泌功能的影响应该是最小或没有,然而这些数据尚未进一步证实。

## 3 AEDs药物对胎儿的影响

现有多项证据表明AEDs与先天畸形的风险增加有关,并可能对儿童时期的智力发展产生长期影响<sup>[6,11]</sup>。有研究表明,在子宫内暴露于抗癫痫药物的胎儿出现的不良反应包括严重的先天畸形(major congenital malformations, MCMs)、轻微异常和畸形、生长发育迟缓和精神运动障碍<sup>[12]</sup>。虽然遗传易感性、社会经济状况、癫痫发作等都有可能致畸,越来越多的证据表明,AEDs是增加致畸风险的主要原因如丙戊酸钠可导致脊柱裂,苯巴比妥可导致唇腭裂和心脏畸形,卡马西平可导致神经管畸形和脊柱裂等<sup>[12-13]</sup>。

自20世纪90年代中期起国际上开展了多项癫痫妊娠登记研究用于收集AEDs对癫痫患者子代影响的证据,致力于探索AEDs对胎儿畸形的影响、单药治疗与多药治疗的致畸风险和宫内AEDs暴露对子代认知及神经发育的影响如英国及爱尔兰癫痫妊娠登记(the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers, UKIEPR)<sup>[14-15]</sup>、北美抗癫痫药物妊娠登记(the North American AED pregnancy registry, NAA-PR)<sup>[16]</sup>、国际抗癫痫药物妊娠登记(International registry of antiepileptic drugs and pregnancy, EURAP)<sup>[17]</sup>等。

### 3.1 MCMs

心脏畸形是最常见的MCMs;其次是唇腭裂和尿道下裂,其发生率在不同的AEDs之间有一些差异。UKIEPR等<sup>[15-19]</sup>研究比较了MCMs与5种常用AEDs单药治疗的相关性,发现MCMs与丙戊酸钠相关性最高,患病率为4.7%

基金项目:武汉大学青年教师资助项目(编号:2042017kf0142);  
武汉大学人民医院引导基金(RMYD2018M19)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[梁静静 曾艳平 解燕春 潘松青(通信作者)]

~13.8%,远远高于其他两种常用的 AEDs(拉莫三嗪和卡马西平2.6%~2.9%);单用苯妥英钠的 MCMs 的患病率为2.4%~6.7%;尽管使用新型 AEDs 患者数量明显低于传统 AEDs,左乙拉西坦的 MCMs 患病率仍被认为与拉莫三嗪/卡马西平相当,托吡酯则介于丙戊酸钠与拉莫三嗪/卡马西平之间,而加巴喷丁、普瑞加林、唑尼沙胺和拉科酰胺因患者登记数量有限,无法得出有效结论<sup>[18]</sup>。

### 3.2 轻微异常和畸形

轻微的异常和畸形指结构异常不需药物或外科手术治疗。在正常的婴儿中单个小的异常较为常见,然而一些异常的组合并不常见,往往形成癫痫综合征,预示着可能存在更严重的功能障碍。面部畸形如宽眼距、塌鼻梁、低位耳、小颌畸形和手指远端发育不全合并生长发育迟滞可见于苯妥英钠和卡马西平治疗中<sup>[20]</sup>。丙戊酸钠也会引起一种不同的畸形综合征,其特征为高额头、眉毛中间缺失、扁平鼻、平滑或浅人中、手指过长<sup>[19]</sup>。值得注意的是多种畸形综合征之间存在症状重叠,并且轻微的异常比主要的畸形更难于客观地评估。

### 3.3 生长发育迟滞

目前已有多项研究证实暴露于 AEDs 的婴儿生长发育迟滞,特别是头围过小<sup>[3]</sup>。苯巴比妥和扑癫酮可引起生长发育迟滞,卡马西平则往往与头围过小有关。Wide 等<sup>[21]</sup>研究了 25 年间瑞典人口成长数据,发现与正常人群比较,当妊娠期女性患者从联合治疗转为单药治疗后胎儿的头围趋于恢复正常化。

### 3.4 认知障碍

Nadebaum 等<sup>[22]</sup>通过对 102 例 AEDs 暴露儿童进行语言基础的临床评估,发现暴露于丙戊酸钠单药治疗的儿童语言能力得分明显低于标准的测试平均值,但暴露于卡马西平或拉莫三嗪单药治疗或不含丙戊酸钠的联合治疗的儿童的平均语言得分与正常水平没有显著差异。一项来自英国和美国的多中心、前瞻性研究共纳入 305 例母亲和 311 例儿童(含 6 对双胞胎),通过评估多项认知项目证实,暴露于丙戊酸钠的 6 岁以下儿童的智商低于其他 AEDs(卡马西平、拉莫三嗪和苯妥英钠)<sup>[23]</sup>。不同的 AEDs 对认知功能的影响也不同,新型 AEDs(加巴喷丁等)比传统 AEDs(苯妥英钠、卡马西平、丙戊酸钠和苯巴比妥)产生的负面影响更小。因此,对大量暴露于 AEDs 的个体进行长期随访研究是有必要的。

## 4 对 策

### 4.1 癫痫的治疗

药物治疗是首选。根据癫痫发作的分类选择初始 AEDs,根据需求因人而异将其滴定到适当的血药水平。对于育龄期女性患者治疗的主要目的是在怀孕、分娩、产褥期和护理过程中控制癫痫发作,将癫痫、胎儿、新生儿的风险降到最低。由于母体使用 AEDs 可致导致子代畸形的风险增加,而妊娠期间贸然停止正在使用的 AEDs 则可能给胎儿带来更大的风险,因此需要权衡相关风险,合理使用 AEDs。

初期不论癫痫发作的严重程度或最初的表现都应尽早开始治疗,首选单药治疗<sup>[24]</sup>。在单药治疗不能控制癫痫发作频率的情况下可进行联合治疗。一旦治疗开始,需根据 AEDs

致畸效应和癫痫发作频率进行调整,在控制癫痫发作的同时尽可能降低 AEDs 的致畸风险。对于其他疾患的育龄期女性患者孕期使用 AEDs 也可能出现胎儿畸形,并影响儿童的发育,因此 AEDs 的选择与调整原则也适用于此类患者。

计划怀孕的女性癫痫患者若在 2 年或更长的时间内无癫痫发作,神经系统和脑电图检查正常,可考虑逐渐停用 AEDs;怀孕期间如需继续服用 AEDs 治疗者,若孕前采用联合治疗,应考虑逐渐转换为单药治疗,选择致畸危险性最低的药物,并尝试对最低有效剂量进行滴定。AEDs 的致畸效应一般发生于孕早期,从第 3 周开始甚至在女性患者意识到自己怀孕之前。怀孕前 1 年的发作频率是孕期癫痫发作的 1 个很好的预测因素<sup>[25]</sup>,因此药物治疗的改变和其他降低致畸风险的尝试应该在怀孕前几个月或 1 年内完成,以便在怀孕前有 1 个合理的观察期<sup>[24]</sup>。在怀孕前记录最佳药物水平也有助于规划孕期的目标 AEDs 血清浓度<sup>[25]</sup>。

对于有家族遗传倾向的女性患者,应积极做好孕前评估,根据不同 AEDs 的致畸效应,合理规避致畸风险,如具有神经管缺陷家族史的女性患者应尽量避免使用丙戊酸钠和卡马西平;具有先天性心脏病家族史应避免使用苯巴比妥。一般推荐致畸风险较低的新型 AEDs(如拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平等)作为育龄期女性患者的首选用药<sup>[25]</sup>,丙戊酸钠不推荐作为育龄期的一线治疗,除非它是患者的唯一选择。

另外,适合做癫痫手术的患者有可能在手术成功后无需用药。因此,应积极对育龄期女性患者进行术前评估,以免造成不必要的延误。

### 4.2 计划妊娠与产前检查

超过 90%的癫痫患者能正常妊娠。一般人群中胎儿畸形的发生率为 2%~4%,使用传统 AEDs 的女性癫痫患者中则为 4%~6%<sup>[1]</sup>。许多胎儿和产科并发症与癫痫有关,患有癫痫的孕妇比非癫痫孕妇在妊娠和分娩并发症的风险更高。对于患有癫痫的妇女来说,要意识到这一点是很重要的,因为合理的计划妊娠和孕期治疗会降低致畸风险。

合理避孕也是计划妊娠的一部分,当育龄期女性患者选择药物避孕时应充分考虑到 AEDs 和激素类避孕药之间存在着复杂的相互作用。非肝酶诱导的 AEDs 如丙戊酸钠、苯二氮卓类、乙琥胺等与口服避孕药联合无任何相互作用,而肝酶诱导的 AEDs 如苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平、托吡酯(>200 mg/d)、奥卡西平、艾司利卡西平、吡仑帕奈(>12 mg/d)或拉莫三嗪与口服避孕药联合有相互作用<sup>[26]</sup>。因此,建议使用肝酶诱导 AEDs 的患者采取其他不受癫痫药物影响的避孕方法。

另外,定期合理地安排产前检查,孕期 AEDs 血药浓度监测有助于调整 AEDs 的剂量,胎儿超声检查有助于发现 MCMs。胎儿超声检查可疑时还需行羊膜穿刺检查。

### 4.3 补充叶酸和维生素 K

所有育龄期的癫痫患者都应接受叶酸治疗。德国的一项研究对癫痫妇女的红细胞叶酸浓度进行了评估,比较了每天服用不同剂量的叶酸(0.4~15 mg/d)的女性,发现每天服用 5 mg 叶酸的女性患者的红细胞叶酸水平为 >400 mg。这一水平已被证明足以降低因叶酸缺乏导致 MCMs 的风

险<sup>[27-28]</sup>。与此相反,澳大利亚的一项研究表明,当妇女使用叶酸时暴露于 AEDs 的胎儿患神经管缺陷的风险没有降低,值得注意的是这项研究并没有将叶酸的剂量纳入分析<sup>[25]</sup>。从以上的研究中可以合理地给这些妇女补充叶酸,因为叶酸补充剂的风险非常低。特别值得注意的是,新生儿出血性疾病的风险与维生素 K 缺乏有关。AEDs 抑制维生素 K 的转运,给予新生儿 1mg 维生素 K 标准治疗能降低婴儿出血性疾病的风险至基线水平。

综上所述,随着 AEDs 适应症的扩大,孕期使用 AEDs 的育龄期女性患者数量越来越大。育龄期女性患者面临着正常妊娠和 AEDs 致畸效应的双重压力,如何权衡相关风险、合理使用 AEDs 是临床医师的工作重点。本研究建议合理规划怀孕和避孕,孕前积极调整 AEDs 治疗方案,以单药治疗为主,首选左乙拉西坦、拉莫三嗪和奥卡西平等新型 AEDs,传统 AEDs 因其致畸效应,不作为育龄期女性患者的首选用药;怀孕期间合理补充叶酸;合理安排产检,定期监测 AEDs 血药浓度。

## 参 考 文 献

- [1] Reiter SF, Veiby G, Daltveit AK, et al. Psychiatric comorbidity and social aspects in pregnant women with epilepsy-the Norwegian Mother and Child Cohort Study[J]. *Epilepsy & Behavior*; E&B, 2013, 29(2): 379-385.
- [2] Jędrzejczak J, Bomba-opoń, Jakiel G, et al. Managing epilepsy in women of childbearing age-Polish Society of Epileptology and Polish Gynecological Society Guidelines[J]. *Ginekologia Polska*, 2017, 88(5): 278-284.
- [3] Verrotti A, Mencaroni E, Castagnino M, et al. Foetal safety of old and new antiepileptic drugs[J]. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2015, 14(10): 1563-1571.
- [4] 额日登娜希, 刘献增. 癫痫及抗癫痫药物对育龄期女性患者生殖内分泌的影响[J]. *癫痫杂志*, 2018, 4(1): 44-48.
- [5] Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy[J]. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 2004, 75(11): 1575-1583.
- [6] Johannessen Landmark C, Larsson P G, Rytter E, et al. Antiepileptic drugs in epilepsy and other disorders—a population-based study of prescriptions[J]. *Epilepsy Research*, 2009, 87(1): 31-39.
- [7] Siniscalchi A, De Arro G, Michniewicz A, et al. Conventional and new antiepileptic drugs on vitamin D and bone health: what we know to date? [J]. *Current Clinical Pharmacology*, 2016, 11(1): 69-70.
- [8] 马辉, 杨丰, 武晨, 等. 育龄期女性癫痫患者抗癫痫药物使用的情况[J]. *临床神经病学杂志*, 2015, 28(1): 49-51.
- [9] Verrotti A, Mencaroni E, Cofini M, et al. Valproic acid metabolism and its consequences on sexual functions[J]. *Current Drug Metabolism*, 2016, 17(6): 573-581.
- [10] Okanović M, Zivanović O. Valproate, bipolar disorder and polycystic ovarian syndrome[J]. *Medicinski Pregled*, 2016, 69(3/4): 121-126.
- [11] Kanner AM. Women with epilepsy: can the treatment be worse than the disease? [J]. *Epilepsy Currents*, 2005, 5(1): 39-41.
- [12] 习志洁, 孙红斌. 女性癫痫患者围妊娠期癫痫的研究进展[J]. *四川医学*, 2017, 38(1): 109-113.
- [13] Tomson T, Xue Hai, Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy[J]. *Seizure*, 2015, 28: 46-50.
- [14] 袁方, 江文. 女性癫痫患者妊娠登记的研究进展[J]. *癫痫杂志*, 2018, 4(1): 40-43.
- [15] Campbell E, Kennedy F, Russell A, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers [J]. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 2014, 85(9): 1029-1034.
- [16] Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell P B, et al. North American antiepileptic drug pregnancy registry. fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs [J]. *Annals of Neurology*, 2017, 82(3): 457-465.
- [17] Kaplan YC, Nulman I, Koren G. Dose-Dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry[J]. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2015, 37(5): 557-558.
- [18] Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs [J]. *The Lancet Neurology*, 2012, 11(9): 803-813.
- [19] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry [J]. *The Lancet Neurology*, 2011, 10(7): 609-617.
- [20] Tomson T. Teratogenesis with antiepileptic drugs: practical management of young women with epilepsy[J]. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2001, 1(2): 192-198.
- [21] Wide K, Winbladh B, Tomson T, et al. Body dimensions of infants exposed to antiepileptic drugs in utero: observations spanning 25 years[J]. *Epilepsia*, 2000, 41(7): 854-861.
- [22] Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F, et al. Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs [J]. *Neurology*, 2011, 76(8): 719-726.
- [23] Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study[J]. *The Lancet Neurology*, 2013, 12(3): 244-252.
- [24] 夏露, 欧舒春, 夏莉, 等. 抗癫痫药物早期治疗反应预测癫痫患者长期结局的价值[J]. *卒中与神经疾病*, 2018, 25(1): 105-107, 111.
- [25] Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update[J]. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2016, 9(2): 118-129.
- [26] Johnston CA, Crawford PM. Anti-epileptic drugs and hormonal treatments [J]. *Current Treatment Options in Neurology*, 2014, 16(5): 288.
- [27] Bauer J, Bös M, Rück J, et al. Evaluation of folate substitution in women with epilepsy. Determination of erythrocyte folic acid concentrations[J]. *Der Nervenarzt*, 2011, 82(4): 459-461.
- [28] Kamyar M, Varner M. Epilepsy in pregnancy[J]. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2013, 56(2): 330-341.
- [29] Włodarczyk BJ, Palacios AM, George TM, et al. Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes[J]. *American Journal of Medical Genetics Part a*, 2012, 158A(8): 2071-2090.

(2018-07-03 收稿)