

Epilepsia käsitus rasedatel

Angelina Strelkova¹

Juhendaja: Aleksei Rakitin²

Eesti Arst 2020;
99(10):630–637

Saabunud toimetusse:
04.05.2020
Avaldamiseks vastu võetud:
22.07.2020
Avaldatud internetis:
26.11.2020

¹ 5. kursuse arstiteaduse
üliõpilane,
² TÜ Kliinikumi närvikliinik

Kirjavahetajaautor:
Angelina Strelkova,
angelina.strelkova@
gmail.com

Võtmesõnad:
epilepsia, rasedus,
antiepileptilised ravimid,
antikonvulsandid,
teratogeensus, looteriskid

Eesti Arstiteadusüliõpi-
laste Seltsi ja ajakirja
Eesti Arst artiklikon-
kursile „Minu esimene
publikatsioon“ esitatud
töö.

Rasedus on oluline periood naise elus. Harvadel juhtudel on see aga keeruline aeg, eriti epilepsiaga naistel, kuna peab mõtlema antikonvulsantidest tingitud riskidele. Arvestama peab ravi teratogeenset toimet loote arengule ja epilepsiahoogudega seotud riski nii tulevasele emale kui ka lootele. Artiklis on kirjeldatud epilepsia käsitlust raseduse ajal ning antikonvulsantidega seotud teratogeensust (väike emakasisene kasv, väärarengud ning vaimne alaareng ja käitumishäireid). Samuti on esitatud infot antikonvulsantide metabolismi muutuste kohta raseduse ajal ja epilepsiahoogude kontrolli kohta selle perioodi jooksul ning antud soovitusi, kuidas oleks parem käsitleda epilepsiaga naist nii raseduse planeerimisel, raseduse ajal kui ka pärast sünnitust.

Epilepsia on krooniline kesknärvisüsteemi haigus, mis põhjustab meditsiinilist, sotsiaalset ja majanduslikku koormust ühiskonnale. Epilepsiat esineb 0,5–1%-l rahvastikust (1). Epidemioloogiliste uuringute põhjal elab Eestis hinnanguliselt ligikaudu 1500–2000 epilepsia diagnoosiga viljakas eas naist (2). Umbes 65%-l epilepsiaga naistest ei ole rasedus planeeritud ning neile peaks varakult raseduse kulus leidma antiepileptilise ravimi (AER), mis ei kahjusta loote tervist (3).

2009. aastal ilmus ajakirjas Eesti Arst epilepsia Eesti ravijuhend, kus käsitleti epilepsia ravi fertiilses eas naistel ja rasedatel (4). Viimaste aastate jooksul on lisandunud uut infot ja soovitusi, mis on seotud epilepsia käsitlusega raseduse ajal. ILAE (*International League Against Epilepsy*, Rahvusvaheline Epilepsiaavastane Liiga) esitas raporti teemal „Epilepsia käsitus raseduse ajal“ 2019. aasta lõpus. Selles ülevaates on esitatud nüüdisaegsed seisukohad epilepsia ravi iseärasuste kohta noortel naistel ning ILAE nõuannetele toetudes pööratud erilist tähelepanu haiguse käsitlemisele raseduse ajal (5).

ANTIKONVULSANTIDE VALIK VILJAKAS EAS NAISTEL

Optimaalne antikonvulsandi valik epilepsiapatsiendil sõltub eeskätt epileptiliste hoogude tüübist ja kõrvaltoimete profiilist. Mõeldes viljastumise võimalusele, tuleb valida ravimeid, mida saab probleemideta kasutada raseduse ajal, et vältida nii epileptiliste hoogude sagenemist kui ka teratogeenset toimet. Paljude AERide teratogeenne toime ei ole teada, kuid teadaolevalt on

sageli kasutatavatest AERidest kõige teratogeensemad valproaat, fenobarbitaal ja topiramaat ning kõige väiksema teratogeense toimega on lamotrigiin, okskarbasepiin ja levetiratsetaam (6).

Praegused suundumused näitavad, et väheneb valproaadi ja karbamasepiini ning suureneb lamotrigiini ja levetiratsetaami tarvitamine viljakas eas naiste hulgas. Selle põhjus on eeskätt teadaolev valproaadi tugev teratogeenne toime (7). Mõned AERid (karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin) mõjutavad maksaensüümide indutseerimise kaudu oluliselt hormonaalset kontratseptsiooni, K-vitamiini sisaldust ja võivad põhjustada osteoporoosi (8). Kuna uuemad uuringud näitavad, et lamotrigiini ja levetiratsetaami tõhusus sarnaneb valproaadi ja karbamasepiini omaga, on nende antikonvulsantide kasutamine naistel eelistatum (7).

Hormonaalsete rasestumisvastaste ravimite kasutamisel on oluline märkida, et lamotrigiini tase varieerub tugevasti sõltuvalt östrogeenide sisaldusest seerumis, see omakorda võib põhjustada ravi ebaefektiivsust ja soodustada epilepsiahoo teket. Levetiratsetaam ja hormonaalsed kontratseptiivid ei mõjuta üksteise metabolismi, seega võiks levetiratsetaam olla valikravim suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutamisel (9).

EPILEPSIAST TINGITUD RISKID EMALE JA LOOTELE

Peamised riskid emale ja lootele on tingitud nii epilepsiahoogudest kui ka nende vältimiseks kasutatavatest antikonvulsantidest. Kõikidel antikonvulsantidel on rohkem või

vähem väljendunud teratogeenne toime. Kui aga kaaluda antikonvulsantide toimest saadud kasu ja kahju, siis kasu kaalub kahju üles. Epilepsiaga naistel on 10 korda suurem risk raseduse ja sünnituse ajal surra kui tervetel naistel. Peamine põhjus on epilepsiahoog, kuid samuti suurenenud risk teiste tüsistuste (preeklampsia, eklampsia, sünnitusverejooks jt) tekkeks (10). Samuti võib epilepsiahoog omakorda mõjutada loodet või isegi põhjustada loote surma.

Generaliseerunud toonilis-kloonilised hood ning bilateraalseteks toonilis-kloonilisteks hoogudeks arenevad fokaalsed epileptilised hood põhjustavad organismi hüpoksiat ja laktatsidoosi, mis raseduse ajal levib ka platsentasse ning võib viia loote asfüksiani (5). Sellise hoo ajal on ka suurem risk spontaanseks abordiks (11). Samuti võib hoost tingitud kukkumine põhjustada emaka tõmbi trauma ja seega mõjutada loodet (5).

Fokaalne epilepsiahoog, mis ei arene sekundaarselt generaliseerunud epileptiliseks hoo, on harva lootele kahjuliku toimega. Mõne haigusjuhu korral on aga täheldatud fokaalse hoo ajal 2,5–3,5 minuti loote südamesageduse vähenemist (12).

Ei ole andmeid selle kohta, et epileptilised hood raseduse ajal oleksid seotud suurema riskiga väärendite tekkeks. Üks retrospektiivne uuring siiski näitas, et nendel lastel, kelle emal on raseduse ajal olnud viis või rohkem konvulsiivset epileptilist hoogu, oli väiksem verbaalne intelligentsuskoefitsient (IQ) (13).

ANTIKONVULSANTIDE TERATOGEENNE TOIME

Mõju loote emakasisesele kasvule

Raseduse ajal antikonvulsantidele eksponeeritud lastel on väikse sünnikaalu risk suurem. Samuti on täheldatud, et neil esinevad sagedamini väike kasv gestatsiooninädaala kohta ja väiksem peaümberrõõm (14). Suurem risk väikseks peaümberrõõmduks on karbamasepiini, valproaadi, primidooni, topiramaadi ja fenobarbitaali kasutamisel. Vaatamata sellele, et vastündinutel on väiksem peaümberrõõm, esinevad mikrotsefaalia ja seega funktsionaalne defitsiit suhteliselt harva. Mikrotsefaalia esinemine on seotud karbamasepiini, valproaadi ja topiramaadi rasedusaegse kasutamisega, kuid see normaliseerub teiseks eluaastaks. Üheks mikrotsefaalia riskiteguriks võib olla ka polüteraapia (5).

Topiramaat, fenobarbitaal ja zonisamiid võivad soodustada emakasisest kasvupeetust, mistõttu loode on gestatsiooninädaala kohta väikse kasvuga. Nendest ravimitest on suurim risk kasvupeetuse esilekutsumiseks topiramaadil (15). Kui võrrelda lamotrigiini, karbamasepiini ja valproaati, esineb lamotrigiinil väiksem negatiivne toime loote kasvule (16), kuid kasvupeetuse ja AERidele ekspositsiooni vahel ei ole alati otsest seost. Geneetiline taust võib ka olulist rolli mängida ja põhjustada loote väikest kasvu (5).

Suured kaasasündinud väärendid

Suure kaasasündinud väärendi (SKV) all mõistetakse olulise anatoomilise struktuuri muutust sünnimomendil, selle struktuuri funktsiooni häire esinemist või kirurgilise sekkumise vajadust (17). Nüüdisaegsete andmete põhjal on monoterapiiana valproaadi, topiramaadi, fenobarbitaali, fenütoiini ja karbamasepiini kasutamine seotud suurema SKV riskiga (vt tabel 1). Kahe hiljutise ülevaateartikli andmetel on kõige teratogeensem antikonvulsant valproaat, keskmise teratogeense toimega on topiramaat ja fenobarbitaal ning kõige vähem teratogeensed on lamotrigiin ja levetiratsetaam (16, 18).

Maaailma kolme kõige suurema antikonvulsantide ja raseduse registri (EURAP, Põhja-Ameerika (NAAPR) register ja Suurbritannia register) andmetel sõltub SKV risk ka antikonvulsandi annusest. Annusest sõltuvate ravimite hulka kuuluvad valproaat, karbamasepiin, lamotrigiin ja fenobarbitaal. Valproaadi kasutamisel suureneb SKV tekke risk oluliselt annuses üle 500 mg päevas (5). Väikseim SKV risk on lamotrigiinil, seda väiksemas annuses kui 300 mg päevas (17). Lamotrigiini kasutamisel suurtes annustes (üle 400 mg päevas) (17) ja levetiratsetaami kasutamisel on siiski SKV arenemise tõenäosus väiksem võrreldes valproaadi kasutamisega annuses alla 650 mg päevas (5).

Polüteraapia kasutamine epilepsia ravis raseduse ajal soodustab samuti SKV tekke võimalust. Oluline on nii polüteraapias kasutatavate ravimite arv kui ka nende tüüp. Kui raviskeemis on valproaat või topiramaat, siis suureneb SKV risk oluliselt. Väikeses annuses valproaadi kombineerimisel teise antikonvulsandiga (ehk duoterapia korral) esineb väiksem risk väärendite tekkeks kui suuremas annuses valproaadi kasutamisel monoterapiiana (5).

Vaatamata sellele, et puuduvad veel andmed paljude uute antikonvulsantide kohta, tuleks märkida, et isegi väikese SKV riskiga ravimid võivad suurtes annustes suurendada väärendite tekke tõenäosust. Seetõttu on äärmiselt oluline võimaluse korral vähendada AERi igapäevast annust minimaalse toimiva annuseni (17).

Antikonvulsandid võivad põhjustada ka erinevaid SKVde tüüpe. Valproaat monoterapiana on kõige sagedamini seotud neuraalorüü defektide (nt *spina bifida*), kraniosünostoosi, hüpospaadia, südame väärendite ja suulaelõhega (17–19). Topiramaadi kohta on andmeid vähe, kuid on täheldatud suulae- ja huulelõhe suuremat tekkeriski (18). Andmed gabapentiini kohta varieeruvad. Westoni jt metanalüüsi alusel seos gabapentiini ja SKVde vahel puudub (18), kuid Veronici jt metanalüüsis on leitud seosed hüpospaadia ja südame väärendite tekke riskiga (16). Fenütoiin on seotud kardiaalsete ja urogenitaalsete väärendite riski suurenemisega (19). Fenobarbitaali seostatakse südame väärenditega (5).

Nende andmete valguses on viimase 14 aasta jooksul vähenenud valproaadi ja karbamasepiini ning suurenenud lamotrigiini ja levetiratsetaami kasutamine ning selle perioodi jooksul on vähenenud suurte väärendite teke 27% võrra (7).

Vaimne alaareng ja käitumishäired

Emakasisene ekspositsioon antikonvulsantidele võib mõjutada loote aju arengut ja selline mõju on eriti valproaadil (16).

Prenataalne valproaadiga kokkupuutumine on seotud nii vastündinu aeglasema

vaimse arenguga kui ka kognitiivsete funktsioonide halvenemisega koolieelikute hulgas. Koolieas on nendel lastel 7–10 punkti võrra väiksemad IQ-väärtused, keeleoskuse, mälu- ja tähelepanuhäired, kui võrrelda valproaati mittesaanud emade või teisi AERe saanud emade lastega (5, 16). Üsasiseselt valproaadile eksponeeritud lastel on õppimisvõime vähenenud keskmiselt 20–40% võrra (20, 21). Samuti esinevad sagedamini autism, apraksia, psühhomotoorsed arenguhäired ning aktiivsus- ja tähelepanuhäired. Need riskid sõltuvad valproaadi annusest, kuid minimaalse ohutu annuse kohta andmeid ei ole (22). Isegi alla 400 mg annuse juures võib valproaat langetada IQ-taset ja põhjustada abivajadust õppimises (5). Kerged raskused matemaatikaga on seotud oksarbasepiini ja karbasepiiniga, kuid erinevus mitteeksponeeritud lastest on väike.

Üldiselt ei peeta karbamasepiini oluliseks neurokognitiivsete probleemide põhjustavaks antikonvulsandiks. Ka praegusaja andmed lamotrigiini kohta viitavad sarnasele IQ-le üsasiseselt eksponeeritud lastel võrreldes kontrollidega. Andmed levetiratsetaami, topiramaadi ja teiste antikonvulsantide kohta on praegu puudulikud, selleks et kindlalt hinnata nende efekti lapse neurokognitiivsele arengule (5).

EPILEPSIAHOOGUDE KONTROLL RASEDUSE AJAL

Epilepsiahoogude sagedus ei muutu raseduse ajal kahe kolmandiku naiste jaoks. Umbes 67% naistest on selle perioodi jooksul hoovabad (23). Vaatamata sellele, et enamikul naistest ei muutu krampihhoogude sagedus raseduse ajal, võib mõnel hoogude sagedus ja raskusaste nii suurendada (17%-l rasedatest) kui ka väheneda (15%-l rasedatest) (24). Selline efekt on seotud östrogeeni ja progesterooni kontsentratsiooni muutustega, kuna need võivad mõjutada neuronite erutatavust ja hooläve. Kõige suurem tõenäosus epilepsiahoogu tekkimiseks on sünnitusperioodil (5).

Epilepsiahoogu esinemine enne rasedust suurendab oluliselt rasedusaegsete epilepsiahoogude relapsi tõenäosust. Epilepsiahoog, mis on tekkinud ühe kuu jooksul enne rasedust, suurendab rasedusaegsete relapside riski 15 korda, kuid 80–90% epilepsiaga naistest, kes olid hoovabad üheksa kuud enne rasedust, on hoovabad ka raseduse ajal (11, 17).

Teised põhjused, mis suurendavad

Tabel 1. Suurte kaasasündinud väärendite esinemissagedus sõltuvalt antikonvulsandi monoterapiast raseduse ajal antikonvulsantide ja raseduse rahvusvahelise registri (EURAP) andmete põhjal

Antikonvulsant	Esinemissagedus (juhtumite arv/ jälgitud raseduste arv)	95% usaldusvahemik
Valproaat	10,3% (142/1381)	8,8–12,0
Fenobarbitaal	6,5% (19/294)	4,2–9,9
Fenütoiin	6,4% (8/125)	2,8–12,2
Karbamasepiin	5,5% (107/1957)	4,5–6,6
Topiramaat	3,9% (6/152)	1,5–8,4
Oksarbasepiin	3,0% (10/333)	1,4–5,4
Lamotrigiin	2,9% (74/2514)	2,3–3,7
Levetiratsetaam	2,8% (17/599)	1,7–4,5

hoogude tõenäosust, on fokaalne epilepsiasündroom, polüteraapia vajadus ja AERi kontsentratsiooni vähenemine. Suurenenud kliirensi tõttu suureneb mõne AERi (lamotrigiin, levetiratsetaam ja okskarbasepiin) eritumine ning väheneb nende epilepsiavastane toime ja see võib põhjustada hoogusid (5).

On veel olulisi tegureid, mis võivad soodustada hoogude teket: resistentsus ravimite suhtes, unetus, AERide suukaudse võtmise raskendatus, ärevus ja hirm (5). Rasedusest tingitud toksikoos võib põhjustada korduvat oksendamist. Võttes suu kaudu antikongulsante ja oksendades need mõne aja pärast välja, väheneb AERide kontsentratsioon veres ja seega suureneb hoogude risk (24).

Kuni 4 naist 10-st lõpetavad antikongulsantide tarvitamise raseduse ajal, sest tunnevad hirmu ja ärevust AERide teratogeense mõju pärast. Sel juhul on eriti oluline patsienti raseduse eel nõustada ja selgitada antikongulsantide tarvitamise olulisust (5).

EURAP uuring on näidanud, et *status epilepticus* on harva esinev tüsistus (tekib ainult 0,6%-l rasedatest) ja selle teke ei sõltu raseduse trimesterist (23).

ANTIKONGULSANTIDE FARMAKOKINEETIKA MUUTUSED RASEDUSE AJAL

Rasedus kutsub esile metaboolseid muutusi, nagu ravimi absorptsiooni muutus ja jaotumise mahu suurenemine, maksaensüümide indutseerimine ja renaalse eritumise kiirenemine, mis omakorda põhjustavad mõne antikongulsandi seerumikontsentratsiooni vähenemist (vt tabel 2) (11, 17).

AERi kliirensi arvutamiseks kasutatakse järgmist valemit:

$$\text{Kliirens} = \frac{\text{AERi annus (mg/kg/päev)}}{\text{AERi kontsentratsioon (mg/l)}}$$

Optimaalseks rasedusaegsete epilepsiahoogude kontrolliks on vaja mõne AERi kontsentratsiooni muutusi seirata ja vajaduse korral suurendada nende annust (5, 11, 17). Inimeste metabolismi erinevuste tõttu on oluline leida igale naisele enne rasedust personaalne eesmärgkontsentratsioon (väikseim toimiv kontsentratsioon). Kui antikongulsandi kontsentratsioon saavutab 65% või vähem personaliseeritud algkontsentratsioonist, siis suureneb oluliselt epilepsiahoogude tekkerisk. Kolme nädala jooksul pärast sünnitust saavutab kliirens oma raseduseelse väärtuse ja oleks vaja AERi annust vähendada raseduseelsele tasemele (5).

Lamotrigiini farmakokineetika muutused

Lamotrigiin on epilepsia korral valikravim fertiilsete naiste jaoks, kuna selle teratogeenne toime on minimaalne. Samas on leitud, et rasedusaegne lamotrigiini kasutamine on seotud epilepsiahoogude sageduse kasvuga. See on tingitud lamotrigiini märkimisväärselt suurenenud kliirensist. Arvatakse, et lamotrigiini eliminatsiooni suurenemine raseduse ajal on seotud östrogeeni tasemest sõltuva glükuronidatsiooni kiirenemisega. Lamotrigiini kliirensi muutus aga varieerub populatsioonis. Võib eristada kaht alarühma: 23%-l naistest lamotrigiini kliirens suureneb minimaalselt, ainult 20% võrra; teises rühmas (77%-l naistest) on kasv märkimisväärselt suurem. Teise rühma kliirens võib suure-

Tabel 2. Antikongulsantide kontsentratsiooni vähenemine raseduse ajal (5)

Antikongulsandid	Seerumikontsentratsiooni vähenemine	Vaba fraktsiooni kontsentratsiooni vähenemine	Ravimi kontsentratsiooni seire vajadus
Lamotrigiin	77%-l naistest väheneb 69%, 23%-l naistest 17%	- ¹	Jah
Levetiratsetaam	38–60%	–	Jah
Karbamasepiin	0–12%	Ei esine	Vabatahtlik
Okskarbasepiin	36–62%	–	Jah
Topiramaat	Kuni 40%	–	Jah
Valproaat	Kuni 23%	Ei esine	Vabatahtlik
Fenütoiin	60–70%	20–40%	Jah
Fenobarbitaal	Kuni 55%	Kuni 50%	Jah
Zonisamiid	Kuni 35% (vähe andmeid)	–	Jah

¹ – andmed puuduvad

neda kuni 76%, 153% ja 219% võrra vastavalt esimeses, teises ja kolmandas trimestris (17). Selline rühmade varieeruvus võib olla seotud farmakogeneetiliste teguritega, mida on vaja tulevikus edasi uurida (11).

Esimesi muutusi kliirensis on võimalik määrata kolmandal gestatsiooninädalal ja esimese trimestri lõpuks suureneb see keskmiselt 50% võrra (5).

Levetiratsetaami farmakokineetika muutused

Levetiratsetaami sisaldus seerumis muutub raseduse ajal samuti oluliselt. Levetiratsetaam elimineerub peamiselt neerude kaudu. Neerude verevoolu ja glomerulaarse filtratsiooni suurenemise tõttu eritub levetiratsetaam rasedatel 38–60% võrra kiiremini kui mitterasedatel (11, 19). Voinescu ja kaasautorid täheldasid oma uuringus, et levetiratsetaami kliirensi suurem muutus esineb esimesel trimestril (19).

Karbamasepiini ja okskarbasepiini farmakokineetika muutused

Väike prospektiivne kohortuuring näitas, et karbamasepiini vaba fraktsiooni hulk suureneb kolmandas trimestris, kuid pole statistiliselt olulisi muutusi karbamasepiini kliirensis tema vaba fraktsiooni ega metaboliitide osas. Seetõttu ei ole karbamasepiini kontsentratsiooni seire raseduse ajal näidustatud (17, 19).

Okskarbasepiin on karbamasepiini derivaat ja tema primaarne eliminatsioon toimub sarnaselt lamotrigiiniga glükuronidatsiooni teel. Okskarbasepiini rasedusaegne kontsentratsioon võib väheneda 36–62% võrra ja vajab jälgimist (19).

Teiste antikonvulsantide farmakokineetika muutused

Topiramaadi põhiline eliminatsioon toimub neerude kaudu, seetõttu võib rasedusele iseloomulik suurenenud verevool põhjustada kliirensi kasvu. Seerumi kontsentratsioon võib väheneda kuni 40% võrra (19). Kliirensi muutused esinevad samuti fenütoiinil, fenobarbitaalil ja zonisamiidil ning seetõttu vajavad need ravimid samamoodi rasedusaegset seiret.

EPILEPSIA KÄSITLUS ENNE RASEDUST

Olulist rolli rahulikus ja ohutus raseduse kulus mängib see, kui rasedus on planeeritud.

Kuna umbes 65%-l epilepsiaga naistest ei ole rasedus planeeritud (3), on äärmiselt oluline nõustada iga fertiilses eas naist ning soovitada neile oma tulevast rasedust planeerida. Raseduseelsed soovitused on kokku võetud tabelis 3.

Ohutuks raseduseks soovitatakse kasutada korraga üht antikonvulsanti, mis oleks minimaalse teratogeensusega ja minimaalses terapeutilises annuses. Kui on vaja vahetada AERi, siis oleks mõistlikum seda teha nii vara kui võimalik, aga vähemalt üks aasta enne viljastumist, selleks et vältida ravimi ebaefektiivsuse avastamist raseduse ajal. Samuti oleks enne viljastumist vaja määrata antikonvulsandi kontsentratsioon veres, et hiljem võrrelda seda rasedusaegsete väärtustega. Lisaks soovitatakse suure teratogeensuse riski tõttu asendada valproaat ja fenobarbitaal mõne teise antikonvulsandiga, selle võimaluse puudumise korral tuleks nende ravimite annust vähendada nii palju kui võimalik (5).

FOLAADI KASUTAMINE ENNE RASEDUST JA SELLE AJAL

Embrüogeneesi käigus on neuraal- ja -harja rakkude jagunemise jaoks vaja folaati (25). Selle defitsiidi korral võivad tekkida neuraal- ja -harja defektid (NTD). Folaadi sünteetilise derivaadi ehk foolhappe kasutamisel annuses 0,36–4,0 mg väheneb NTD risk 60–86% võrra üldrahvastikus (26). Maailma Terviseorganisatsioon soovib tarvitada 0,4 mg foolhapet igal fertiilses eas naisel ja suuremat annust (4 mg/päev) suure riskiga naistel, näiteks neil, kelle anamneesis olid eelnevad NTD või anentsefaaliaga rasedused (5).

Naise folaadi sisaldus seerumis väheneb raseduse ajal ning AERide kasutamine võib seda veel rohkem vähendada. On teada, et karbamasepiin, fenütoiin ja fenobarbitaal vähendavad folaadi kontsentratsiooni. Lamotrigiinil ja valproaadil on toime folaadi metabolismile, kuid täpne mehhanism pole teada (11).

Maailma suuremate antikonvulsantide ja raseduse registreeritud andmetel puuduvad praegu tõendid, et rasedusaegne foolhappe kasutamine vähendaks malformatsioonide arvu epilepsiaga naistel. Mõned uuringud on täheldanud, et foolhappe lisamine raseduse ajal parandab lapse verbaalset võimekust ja sõnavara arendamist (18 kuu vanusel), parandab IQd ning vähendab autismi kujunemise riski (5).

Mõnes ravijuhendis on soovitatud epilepsiaga naistel, kes plaanivad jääda rasedaks, võtta 5 mg foolhapet iga päev 1–3 kuu jooksul enne viljastumist ning jätkata raseduse ajal foolhappe tarvitamist samas annuses (25, 27). Tänapäeval aga puudub veel täpne tõenduspõhine info sobiva foolhappe annuse kohta epilepsiaga naistele. Kuna epilepsiaga naiste rasedumine ei pruugi olla planeeritud, peavad nad tarvitama igapäevaselt vähemalt 0,4 mg foolhapet (5).

EPILEPSIA KÄSITLUS RASEDUSE AJAL JA JÄREL

Raseduse ajal on oluline neuroloogi ja ämmaemanda koostöö ning raseda pidev nõustamine, näiteks antikonvulsantide kasutamise vajaduse, sünnitusaja riskide ja imetamise seisukohalt.

Planeerimata raseduse tuvastamisel on vaja kiiresti koordineerida neuroloogi, ämmaemanda ja patsiendi koostööd, leida optimaalne terapeutiline annus ja määrata foolhappe tarbimine, kui seda ei ole eelnevalt tehtud. Samuti on oluline selgitada rasedale AERide kasutamise vajadust ning võimalikke tüsistusi (5).

Rasedusaegse metabolismi muutuste tõttu on raseduse ajal soovitatav iga kuu tagant jälgida mõnede antikonvulsantide kontsentratsiooni muutusi veres (lamotrigiin, levetiratsetaam, okskarbasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, zonisamiid) (17, 19). Eriti oluline on ravimi kontsentratsiooni seire esimese trimestri vältel, kuna sellel ajal muutub kliirens kõige rohkem. Eesmärk on saavutada ja hoida AERi raseduseelset ravitoimelist kontsentratsiooni, kuna AERi sisalduse vähenemine veres rohkem kui 35% algsest tasemest võib soodustada epilepsiahoo teket (5).

Kui raseduseelne antiepileptilise ravimi kontsentratsioon seerumis ei ole teada ja naine on rase, siis soovitatakse AERi annust suurendada pärast esimest trimestrit nendel naistel, kellel on epileptiline sündroom generaliseerunud toonilis-klooniliste hoogudega ning kellel oli enne rasedust saavutatud väikseim ravitoimeline annus, tingimusel, et nad tarvitavad suurenenud kliirensiga antikonvulsante (lamotrigiin, levetiratsetaam, okskarbasepiin). Ennetavalt soovitatakse suurendada AERi annust 30–50% võrra, sest see on enamikul juhtudest väikseim doos, et saavutada eesmärkkontsentratsioon veres. Sellega välditakse loote suurenenud

ekspositsiooni nendel naistel, kelle ravimi seerumikontsentratsioon kahaneb keskmisest vähem. Kui naisel tekkis raseduse ajal konvulsiivne epileptiline hoog, siis on vaja suurendada annust, eriti siis, kui varem olid hood kontrolli all ning naine kasutab raseduse ajal muutuva kliirensiga AERi. Teist tüüpi epilepsiahoogude tekke korral (näiteks müoklooniline, fokaalne hoog teadvushäirega jt) oleks samuti vaja mõelda annuse suurendamise peale.

Kui naine oksendab pärast ravimi võtmist, on oluline mõelda annustamise muutmisele ning arutada ämmaemandaga oksendamist vastaste ravimite kasutamise võimalust (5).

Uuringud näitavad, et epilepsiaga naistel esinevad sagedamini ärevushäired ja sünnitusjärgne depressioon, mille sümptomid tekivad sageli juba raseduse ajal (28). Seetõttu soovitatakse hinnata epilepsiaga naistel depressiooni ja ärevushäirete võimalust, eriti raseduse ajal ja pärast rasedust.

Raseduse ajal peavad olema tehtud kõik rutiinsed uuringud kromosomaalhäirete tuvastamiseks ja raseduse jälgimiseks (sh ultraheliuuring, vereanalüüsid). Samuti peab 18.–22. rasedusnädalal olema tehtud ultraheliuuring, et tuvastada võimalikke väärarenguid. Loote ehk kardioograafia tehakse ainult siis, kui on olemas kliiniline näidustus.

Epilepsia ei ole keisrilõike näidustus, välja arvatud siis, kui sünnituse ajal tekib patsiendil epilepsiahoog, mis põhjustab patsiendipoolse koostöövõimetuse. Epilepsiahood esinevad sünnituse ajal harva ning nende tekkimisel soovitatakse kasutada kiire toimega bensodiasepiine. Epiduraalanesteesia kasutamine loomulikult sünnitusel on soovitatav ka epilepsiaga naistele, kuna see vähendab valu tugevust, valu kestust ja stressi. Samuti annab see võimaluse puhkuseks enne sünnituse aktiivset staadiumi. Pärast sünnitust peavad kõik lapsed saama 1 mg K-vitamiini lihasesisesi (5).

Kui raseduse ajal oli antikonvulsandi annust vaja suurendada, siis pärast sünnitust rasedusaegsed metabolismi muutused kaovad ning annust oleks vaja vähendada raseduseelsele tasemele. See, millise kiirusega protsessid normaliseeruvad, sõltub iga antikonvulsandi eliminatsiooni teest. Rasedusest tingitud neerutalitluse ja mõnede maksaensüümide funktsiooni muutused (näiteks glükuronidatsioon) pöörduvad tava-

pärasele režiimile esimese kahe-kolme nädala jooksul. Enamik maksa tsütokroom P450 ensüümidest taastab normaalse funktsiooni alles ühe-kahe kuu jooksul. Sünnitusjärgne AERi annus määratakse empiiriliselt, kuna uuema põlvkonna AERide kontsentratsioonide määramine võtab mitu päeva aega ning

tasakaalukontsentratsioon ei ole mõõdetav kliirensi kiirete muutuste tõttu.

Epilepsiahoo tekkimise risk võib suurenedada pärast sünnitust unedefitsiidi tõttu. Risk võib olla suurem mitme kuu vältel. Seetõttu oleks vaja raseda sugulastega arutleda strateegiat, et rase saaks alati piisavalt magada, kuna unepuudus on tugev hooge provotseeriv tegur. Samuti soovitatakse rasedal rasedusjärgses perioodis mitte juhtida autot, mitte magada koos vastsündinuga ühes voodis, mitte vannitada vastsündinut, vannis käies või üksi kodus olles mitte ust lukustada. Kui rasedal on müoklooniiliste hoogude tekke risk, võiks jalutamise ajal kasutada beebikandmise abivahendeid (5).

Tabel 3. Epilepsia käsitlus enne rasedust, raseduse ajal ja pärast sünnitust (5, 31)

Raseduseelne periood	<ol style="list-style-type: none"> 1. Epilepsiahogude hoidmine kontrolli all, et olla 9–12 kuud hoovaba. 2. Monoteraapia eelistamine polüteraapiale. 3. Raviskeemis valproaadi vältimine. Eelistada väiksema teratogeensusega ravimeid, nagu lamotrigiin ja levetiratsetaam. 4. AERi minimaalse terapeutilise annuse leidmine. 5. AERi optimaalse verekontsentratsiooni määramine referentsväärtusena kasutamiseks. 6. Teiste potentsiaalsete teratogeensete tegurite üle arutlemine: suitsetamine, alkohol, ravimid. 7. Foolhappe tarvitamine (annuses vähemalt 0,4 mg päevas)
Esimene trimester	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tavalised prenataalsed uuringud (ultraheliuuring, vereanalüüsid jt). 2. AERi verekontsentratsiooni määramine iga kuu tagant ja võrdlemine raseduseelse optimaalse kontsentratsiooniga. 3. AERi kliirensi muutuste seire. 4. Vajadusel AERi annuse korrigeerimine hoogude ja kõrvaltoimete vältimiseks. 5. AERi annuse korrigeerimine oksendamise korral. 6. Foolhappe tarvitamise jätkamine. 7. Rasedate sõelumine depressiooni ja ärevuse suhtes.
Teine trimester	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tavalised prenataalsed uuringud. 2. AERi verekontsentratsiooni määramine iga kuu tagant ja vajaduse korral annuse korrigeerimine. 3. Foolhappe tarvitamise jätkamine. 4. Rasedate sõelumine depressiooni ja ärevuse suhtes.
Kolmas trimester	<ol style="list-style-type: none"> 1. Võimalik epilepsiahoo tekkeriski suurenemine <i>peripartum</i>-perioodis. 2. Raseda nõustamine imetamise suhtes. 3. AERi verekontsentratsiooni määramine iga kuu tagant ja vajaduse korral annuse muutmine. 4. AERi tarbimise plaani koostamine sünnitusjärgse perioodi jaoks (sõltub AERi tasemest 34.–37. rasedusnädalal). 5. Foolhappe tarvitamise jätkamine. 6. Rasedate sõelumine depressiooni ja ärevuse suhtes.
Rasedusjärgne periood (umbes 6 nädalat)	<ol style="list-style-type: none"> 1. AERi verekontsentratsiooni määramine 1.–2. nädalal pärast sünnitust. 2. AERi annuse korrigeerimine terapeutilise annuseni. 3. Sõelumine rasedusjärgse depressiooni ja ärevuse suhtes. 4. Unehügieeni hinnang ja defitsiidi korral lahenduse leidmine.

AER – antiepileptiline ravim.

Imetamine

Epilepsiaga naised tohivad oma last imetada ja peavad seda tegema. Rinnaga imetamine vähendab sünnitusjärgse depressiooni tekke tõenäosust emal ja soodustab ema-lapse psühholoogilise sideme teket (29). Imetamise kasu vastsündinule on oluliselt suurem kui võimalik antikongulsantidest tingitud kahju (26). NEAD (*The Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs*) prospektiivne uuring on näidanud imetamise positiivset toimet antikongulsantidele eksponeeritud laste arengule (5, 26). Meadori ja kaasautorite kuue aasta pikkune uuring näitas, et rinnapiima saanud ja seeläbi AERidele eksponeeritud lastel oli IQ ja verbaalsed oskused paremad kui rinnapiima mittesaanud lastel (30). Samuti ei suutnud prospektiivsed uuringud näidata rinnapiimaga saadud antikongulsantide negatiivset mõju lapse arengule (29, 31). Ekspositsioon emapiimast saadud antikongulsantidele on väiksem kui raseduse ajal.

Mõned ravimid võivad siiski sattuda emapiima. Lipiidlahustuvad ja valkudega mitteseonduvad AERid pääsevad emapiima kergemini (26). Nende hulka kuuluvad karbamasepiin, valproaat, fenütoiin, fenobarbitaal. Samas on nende kasutamine imetamise perioodil lapse jaoks ohutu. Lamotrigiin, levetiratsetaam, okskarbasepiin, pregabaliin ja gabapentiin tungivad rinnapiima kontsentratsioonis, mis võiks põhjustada kõrvaltoimeid (32). Siiski tohib neid ravimeid kasutada ning oluline on leida enne rasedust minimaalselt toimiv annus. Vaatamata sellele, et antikongulsantide kasutamine imetamise ajal on vastsündinule ohutu, oleks vaja nõustada ema, et ta pööraks tähelepanu lapse käitumise, magamisrežiimi, toitumise ja kasvu

muutustele eriti lapse esimese kahe elukuu jooksul (32). Kõrvaltoime, näiteks letargia või halva isu kahtluse korral on näidustatud vastsündinu veres AERi kontsentratsiooni määramine (26).

KOKKUVÕTE

Epilepsia käsitlese põhimõtte on hoida tasakaalus hoogude ja antikonvulsantidega seotud riske lootele ja emale. Kui kaaluda antikonvulsantide toimest saadavat kasu ja kahju, siis kasu kaalub kahju üles. Antikonvulsantidest on vaja vältida valproaati selle negatiivse toime tõttu loote arengule. Lamotrigiin ja levetiratsetaam on seotud väärarengute tekke väiksema riskiga. Naine peaks võimaluse korral planeerima rasedust ja rääkima sellest oma arstiga, et enne rasedust oleks naisel sobiv ravim sobivas annuses ning ta võtaks foolhapet. Raseduse ajal on eriti oluline erialaspetsialistide koostöö ning pidev nõustamine ja jälgimine. Oluline on märkida, et enamikul epilepsiaga naistest kulgeb rasedus ilma tüsistusteta ja sünnivad terved lapsed.

SUMMARY

Management of epilepsy in pregnancy

Angelina Strelkova¹
Supervisor: Aleksei Rakitin²

Pregnancy is a highly important period which presents also many concerns and questions for every woman. This period is particularly challenging for women with epilepsy because of the risks associated with antiepileptic drugs. It is important to balance maternal and fetal risks due to uncontrolled seizures and the potential teratogenicity of antiepileptic drugs. The aim of this review was to summarize new data about the management of epilepsy during pregnancy. We describe fetal and maternal risks associated with seizures, as well as teratogenic risks associated with anticonvulsant exposure (including intrauterine growth, major congenital malformations, and developmental and behavioural outcomes). Also information about changes in the metabolism of antiepileptic drugs during pregnancy and seizure control during this period is presented. Based on these data, some recommendations are provided on how to better manage women with epilepsy before, during and after pregnancy.

KIRJANDUS / REFERENCES

- O'Brien MD, Guillebaud J. Contraception for women with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:1419–22.
- Oun A, Haldre S, Magi M. Prevalence of adult epilepsy in Estonia. *Epilepsy research* 2003;52:233–42.
- Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology* 2017;88:728–33.
- Haldre S, Karro H, Nurmiste Ajt. *Epilepsia Eesti ravijuhend* 2009. Eesti Arst 2009;88:533–44.
- Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*; 2019.
- Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78:1692–9.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing: An observational study. *Neurology* 2019;93:e831–e40.
- Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia* 2013;54:11–27.
- Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure* 2015;28:66–70.
- Borgelt LM, Hart FM, Bainbridge JL. Epilepsy during pregnancy: focus on management strategies. *Int J Womens Health* 2016;8:505–17.
- Putta S, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: evidence-based strategies. *Future Neurol* 2015;10:161–76.
- Nei M, Daly S, Liporace J. A maternal complex partial seizure in labor can affect fetal heart rate. *Neurology* 1998;51:904–6.
- Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1575–83.
- Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MI, et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs—a population-based study. *Epilepsia* 2014;55:1714–21.
- Hernandez-Diaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol* 2017;82:457–65.
- Veroniki AA, Cogo E, Rios P, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med* 2017;15:95.
- Pennell PB. Use of antiepileptic drugs during pregnancy: evolving concepts. *Neurotherapeutics* 2016;13:811–20.
- Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD010224.
- Voinescu PE, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy. *Neurotherapeutics* 2015;15:1171–87.
- Baker GA, Bromley RL, Briggs M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology* 2015;84:382–90.
- Nadebaum C, Anderson V, Vajda F, Reutens D, Barton S, Wood A. The Australian brain and cognition and antiepileptic drugs study: IQ in school-aged children exposed to sodium valproate and polytherapy. *J Int Neuropsychol Soc* 2011;17:133–42.
- Meador KJ, Loring DW. Developmental effects of antiepileptic drugs and the need for improved regulations. *Neurology* 2016;86:297–306.
- Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013;54:1621–7.
- Steinhoff BJ. Pregnancy, epilepsy, and anticonvulsants. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:63–75.
- Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu YH. Folic Acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev Obstet Gynecol* 2011;4:52–9.
- Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9:118–29.
- Thomas SV. Management of epilepsy and pregnancy. *J Postgraduate Med* 2006;52:57–64.
- Galanti M, Newport DJ, Pennell PB, et al. Postpartum depression in women with epilepsy: influence of antiepileptic drugs in a prospective study. *Epilepsy Behavior* 2009;16:426–30.
- Veiby G, Bjork M, Engelsen BA, Gilhus NE. Epilepsy and recommendations for breastfeeding. *Seizure* 2015;28:57–65.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatrics* 2014;168:729–36.
- Burakgazi E, Pollard J, Harden C. The effect of pregnancy on seizure control and antiepileptic drugs in women with epilepsy. *Rev Neurol Dis* 2011;8:16–22.
- Davanzo R, Dal Bo S, Bua J, Copertino M, Zanelli E, Matarazzo L. Antiepileptic drugs and breastfeeding. *Ital J Pediatr* 2013;39:50.

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia,
² Neurology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Angelina Strelkova,
angelina.strelkova@gmail.com

Keywords:
epilepsy, pregnancy,
antiepileptic drugs,
anticonvulsants,
teratogenicity, fetal risks