

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА”**

КАТЕДРА „НЕВРОЛОГИЯ И НЕВРОХИРУРГИЯ”

Доц. д-р ПЛАМЕН СТОЯНОВ БОЖИНОВ, дм

**ЕПИЛЕПСИЯ И БРЕМЕННОСТ – ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА
ОПТИМИЗИРАНЕ НА КЛИНИЧНОТО ПОВЕДЕНИЕ**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**на дисертационен труд за присъждане
на научната степен „доктор на науките”
по научната специалност неврология 03.01.19**

гр. Плевен, 2014 г.

Дисертационния труд съдържа 200 стандартни машинописни страници, 84 таблици, 14 фигури. Книгописът включва 267 заглавия, от които 19 на кирилица и 248 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Разширен Катедрен съвет на Катедра „Неврология и неврохирургия” към Факултет „Медицина” на Медицински Университет – Плевен, проведен на 26. 11. 2014 г. с председател проф. д-р Славчо Томов, Ректор на МУ – Плевен.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 25. 02. 2015 г. в зала „Амброаз Паре”, ТЕЛЕЦ, МУ – Плевен съгласно заповед на Ректора № от 26. 01. 2015 г., пред научно жури в състав:

Проф. д-р Славчо Томов Томов, дмн – вътрешен член и председател на НЖ

Доц. д-р Бойко Боянов Стаменов, дм – вътрешен член

Проф. д-р Димитър Борисов Чавдаров, дмн – външен член и рецензент

Проф. д-р Иван Атанасов Петров, дмн – външен член и рецензент

Проф. д-р Ангел Николов Димитров, дмн – външен член и рецензент

Проф. д-р Димитър Богданов Масларов, дм – външен член

Доц. д-р Стефан Цветанов Цеков, дм – външен член

Резервни членове:

Доц. д-р Мая Пенкова Дановска, дм – вътрешен член

Доц. д-р Мелания Михайлова Радионова, дм – външен член

Материалите по защитата се намират на разположение на интересуващите се на сайта на МУ – Плевен (www.mu-pleven.bg) и при доц. д-р Пламен Божинов в Катедра „Неврология и неврохирургия” на адрес:

гр. Плевен 5800, бул. „Георги Кочев” 8 А,

УМБАЛ „Д-р Георги Странски” – Плевен

СЪДЪРЖАНИЕ

I.	Въведение.....	5
II.	Цел и задачи.....	7
III.	Клиничен контингент и методи.....	8
IV.	Резултати от собствени проучвания.....	10
1.	Влияние на епилепсията върху бременността, раждането и перинаталните усложнения.....	10
2.	Установяване на честотата и начина на протичане на хипертензивните заболявания през бременността (Preeclampsia-Eclampsia).....	23
3.	Влияние на бременността върху епилепсията и вид на епилептичните пристъпи преди, по време на бременността и в послеродовия период.....	26
4.	Електроенцефалографски находки при бременни жени с епилепсия.....	31
5.	Изследване на възможностите за оптимизиране на лечението с АЕМ преди и по време на раждането и в пуерпериума.....	33
6.	Установяване на влиянието на епилепсията и АЕМ върху плода, новороденото и лактацията.....	42
7.	Малформации на новородените при жени с епилепсия.....	46
8.	Лактация при жени с епилепсия.....	51
9.	Изводи.....	54
	Епилепсия и бременност – практически препоръки за поведение.....	56
	Приноси.....	60
	Научни публикации и съобщения на автора, свързани с дисертационния труд.....	61
	Благодарности.....	64

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АЕМ – антиепилептични медикаменти
Б – бременност
БЖСЕ – бременни жени с епилепсия
ВГ – вторична генерализация
ВТР – вероятен термин на раждане
ГТКП – генерализирани тонично-клонични припадъци
ГПА – генерализирана пароксизмална активност
г.с. – гестационна седмица
ДИК – дисеминирана интравазална коагулация
Е – епилепсия
ЕЕГ – електроенцефалография
ЕП – епилептични пристъпи
ЕРП – европейски регистър на бременностите
ЖСЕ – жени с епилепсия
КПП – комплексни парциални пристъпи
КТ – компютърна томография
МРТ – магнитно – резонансна томография
ППП – прости парциални пристъпи
ПНДС – перинатална детска смъртност
ХЗБ – хипертензивни заболявания на бременността
ЦНС – централна нервна система
AF или **F** – applicatio forceps, forceps
CBZ – carbamazepine
CZP – clonazepam
df – степен на свобода
Ecl – еклампсия
FSH – фоликулостимулиращ хормон
GnRH – гонадотропин-релизинг хормон
GPT – gabapentin
ILAE – международна лига против епилепсия
LEV – levetiracetam
LH – лутеинизиращ хормон
LTG – lamotrigine
NMDA – N-methyl-D-aspartate
m.l. – лунарен месец
OXC – oxcarbazepine
PE – прееклампсия
PE – Ecl – прееклампсия – еклампсия
PB – phenobarbital
PHT – phenytoin
PN – partus normalis
PRM – Primidone
PVN – per vias naturales
SC – Sectio Caesarea
TPM – topiramate
VE – vacuumextractio
VGB – vigabatrin

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Благодарение на прогреса в лечението на епилепсията забременяването и раждането са възможни за болшинството от жените, получаващи епилептични пристъпи. Въпреки това въпросите за влиянието на епилепсията върху протичането на бременността, раждането и честотата на перинаталните усложнения, все още са дискутабилни. Когато става въпрос за бременност и епилепсия повечето от проблемите само са поставени на обсъждане и конкретни и цялостни решения не съществуват. Причините са главно морално-етични и затова лечението на БЖСЕ никога не е било и няма да бъде анализирано чрез рандомизирани клинични проучвания, които са златния стандарт в медицината, основаваща се на доказателства. Цитирайки дискусията, проведена в Лондон през 2012 г. на 10-тия европейски конгрес по епилептология в секцията „Епилепсия и бременност” „невролозите много се страхуват от този проблем, епилептолозите не го обичат, а акушер-гинеколозите го ненавиждат”.

Ясно е, че валпроатите, в сравнение с всички други лекарства, имат повишен тератогенен риск, по повод на което се препоръчва профилактика с фолиева киселина. Не е ясна обаче нито минималната доза на валпроатите, която се счита за безопасна по време на бременност, нито медикаментите с които VPA могат да бъдат заменени при първично генерализирани епилепсии. Дозите на фолиевата киселина също се движат в доста широк диапазон, а някои автори намират повишаване на риска от късни токсикози на бременността при високи дози фолиева киселина.

Ясно е само, че мониторирането на АЕМ се препоръчва при ламотрижин, карбамазепин и фенитоин, но не е изяснено защо и дали е необходимо да се прави (предимно за определяне на комплайънса на пациентката или като предиктор за влошаване на припадъците).

Препоръките във връзка с преминаване в плацентата на различните АЕМ са от единични проучвания, а съвсем не е ясно дали данните за концентрацията в кърмата са клинично сигнификантни.

Не е ясно какъв е рискът от кръвотечение при майката и плода като само се посочва, че „реален риск не може да бъде изключен”.

Въпреки съществуването на множество т.нар. guidelines в съвременната клинична практика липсва отговор на много въпроси:

- Каква е възможната смислена алтернатива на валпроатите по време на бременност.
- Има „недостатъчно доказателства” за определяне на тератогенния риск на ламотрижин и всички останали класически и нови АЕМ.
- Няма никакви сравнителни данни относно риска от замяната на един с друг АЕМ по време на бременност и риска от епилептични пристъпи.
- Потенциалният риск за епилепсията на майката не се покрива от никакви “guidelines” и правила.

- Абсолютно е неясно кой риск е по-голям – от припадъците или от антиепилептичните медикаменти, както за майката по време на бременност, така и за плода.
- Няма данни за баланса между отделните АЕМ, използвани в оптимална доза за контрол на припадъците през бременността и развитието на плода и новороденото.
- Никога не е сравнявана ефективността на различните групи АЕМ по време на бременност.
- Ефектът на АЕМ върху различните видове припадъци през бременността и пуерпериума всички автори посочват като „непредсказуем”.
- Абсолютно е неясно кой риск за големи и малки малформации е по-голям – от неконтролируемите припадъци през бременността или от АЕМ, както изобщо, така и при различните дозови режими.
- Не е ясно трябва ли да се избягва терапията с АЕМ през първите месеци на бременността, когато риска от малформации, но и риска от тежки епилептични припадъци, е най-голям.
- Липсват показания кога трябва да се извършва оперативно родоразрешение чрез Sectio Caesarea при БЖСЕ.
- Липсват препоръки кога и какви изследвания трябва да се провеждат при една бременна жена с епилепсия (напр. ехография, електроенцефалография и др.).
- Налице са единични проспективни проучвания върху електроенцефалографските находки, вида на епилептичните пристъпи и възможностите за корекция на дозите на антиепилептичните медикаменти по време на бременността.
- Няма точни правила кога да се спре лактацията при родилка с епилепсия и какви съвети трябва да се дадат на майката за отделните АЕМ при желание за кърмене.
- Всички горепосочени въпроси не изключват и риска от неадекватна информация въз основа на анамнезата, както и прикриването на някои важни факти от определени етнически групи.

Както става ясно от това обобщение, при бременност и епилепсия не съществуват изцяло решени въпроси. Затова в нашата работа ние сме се опитали да допринесем за изясняване на много от горепосочените въпроси въз основа на нашите данни и натрупания дългогодишен клиничен опит.

СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ ПРИ ПРОСПЕКТИВНО ПРОУЧВАНЕ НА БРЕМЕННИ ЖЕНИ С ЕПИЛЕПСИЯ ЗА ШЕСТНАДЕСЕТГОДИШЕН ПЕРИОД (1997-2012 г.)

С оглед на значителния брой нерешени практически и теоретични въпроси при бременните жени с епилепсия в нашата работа ние си поставихме следните цел и задачи:

II. ЦЕЛ: КОМПЛЕКСНА ОЦЕНКА НА ВЪЗМОЖНОСТИТЕ ЗА ОПТИМИЗИРАНЕ НА КЛИНИЧНОТО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ БРЕМЕННИ ЖЕНИ С ЕПИЛЕПСИЯ.

ЗАДАЧИ:

- 1. Да проучим влиянието на епилепсията върху бременността, раждането и перинаталните усложнения.**
- 2. Да установим честотата и начина на протичане на хипертензивните заболявания през бременността (Preeclampsia – Eclampsia) при бременни жени с епилепсия.**
- 3. Да изследваме влиянието на бременността върху епилепсията и епилептичните пристъпи.**
- 4. Да определим вида на електроенцефалографските находки преди, по време на бременността и в послеродовия период.**
- 5. Да изследваме възможностите за оптимизиране на лечението с антиепилептични медикаменти преди и по време на бременността, раждането и в пуерпериума.**
- 6. Да установим ролята на епилепсията и лечението с антиепилептични медикаменти върху плода, новороденото и лактацията.**
- 7. Да предложим практически препоръки за поведение при бременни жени с епилепсия, които да са максимално близко до лекарската практика.**

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването е проспективно и обхваща 16 годишен период (1997 - 2012). Проведено е в Клиника по Рискава бременност, Акушерска клиника, Първа неврологична клиника и Неврологична клиника, ЕЕГ кабинет на УМБАЛ „Д-р Георги Странски”, гр. Плевен и Медицински център „Галилео”, гр. Плевен.

КЛИНИЧНИЯТ КОНТИНГЕНТ първоначално включваше 315 БЖСЕ. От тях отпаднаха 32 пациентки поради непълни данни и невъзможност за стриктно клинично проследяване.

През периода 1997-2012 г. са проследени в основната група **283 бременни жени с епилепсия (БЖСЕ)**, разделени на две групи:

- **група А**, включваща **206 БЖСЕ (72,79%)**, наблюдавани и родили в Клиника по Рискава бременност и Акушерска клиника на УМБАЛ „Д-р Г. Странски” – Плевен и
- **група Б**, обхващаща **77 БЖСЕ (27,21%)**, наблюдавани амбулаторно от изследователския екип преди и по време на бременността и послеродовия период, но родили извън УМБАЛ „Д-р Г. Странски” – Плевен (другаде).

В група А – 195 БЖСЕ са родили, 11 са абортирали, има 2 двойки близнаци или **в група А има 197 новородени (2 bigemini)**.

В група Б – 75 БЖСЕ са родили, 2 са абортирали и има 2 двойки близнаци или **в група Б има 75 новородени (2 bigemini)**.

Общо в основната група са проследени 283 бременности на БЖСЕ, от които с раждане са завършили 270 бременности, а 13 бременности са зъвършили с аборт.

За сравняване на резултатите е използвана **контролна група от 200 последователни бременности**, завършили с раждане за периода от 01. 01. 2008 г. до 25. 02. 2008 г. в Акушерска клиника на УМБАЛ „Д-р Г. Странски” – Плевен. В контролната група броя на новородените е 202 (2 двойки близнаци).

Общо в основната и контролната група са обхванати 483 пациентки, 470 раждания и 474 новородени.

МЕТОДИ

- КЛИНИЧНИ МЕТОДИ

Снета е подробна анамнеза, соматичен и неврологичен статус при всички пациентки. Извършвано е оптимизиране на лечението с антиепилептични медикаменти (АЕМ) преди забременяването (когато е било възможно), по време

на бременността (в първия, втория и третия триместър на бременността), преди вероятния термин на раждане и в послеродовия период. През последните 3 години при част от БЖСЕ е извършен ранен или късен биохимичен скрининг. Новородените са консултирани и наблюдавани от неонатолог. Съвместно с лекуващия невролог е обсъждана възможността за кърмене на новороденото.

- ЕХОГРАФСКИ МЕТОД

БЖСЕ са проследявани неколkokратно ехографски (минимум 4 пъти) за откриване на малформации, провеждана е фетална биометрия. Изследванията са провеждани на ехографски апарати TOSHIBA 38 SAL, ALOKA ProSound 3500 SV RT 3D и GENERAL ELECTRIC CTRL LOGIQ P5.

- КАРДИОТОКОГРАФСКИ МЕТОД

В последния триместър е извършвана и кардиотокография. Раждането е водено под кардиотокографски контрол, а оценката на новороденото е по Apgar score в 1-ва и 5-та минута. Изследванията са провеждани на кардиотокографски апарати на фирмата PHILIPS AVALON FM20 и MEK MF 400.

- ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФСКИ МЕТОД

При всяка от пациентките са извършвани ЕЕГ изследвания преди и по време на бременността и е уточняван вида на епилепсията и епилептичните пристъпи. Електроенцефалографията е провеждана на 24 до 36 канални ЕЕГ апарати съответно: апарат Galileo System SIRIUS 24-32CH на фирмата ESAOTE-BIOMEDICA, апарат Databox DB36 на SIGMA Medizin Technik, апарати MIZAR версии 2005 г. (24 канала) и 2009 г. (28 канала). В процеса на регистрация на записите са използвани 16, 18 или 21 канала. Електродите са нареждани за всяка хемисфера по международно приетата система „10-20” и са свързани в лонгитудинални, трансверзални и комбинирани програми. Работено е със скорост на записа 30 мм/сек времеконстанта 0,3 и калибровка 70 μV и 50 μV , рядко 30 и 100 μV . По време на изследването са прилагани функционални проби на активация с отваряне и затваряне на очите, хипервентилация 3-5 мин и интермитентна стимулация от 3 до 25 Hz с интервал между стимулациите 10 сек. Източникът на светлина е поставян на разстояние 10-20 см. от очите на пациентката в стая с леко приглушено дневно осветление. ЕЕГ записите са оценявани визуално по общоприетите критерии като отделните показатели основна активност, дифузни промени, фокалност и пароксизмалност са въвеждани в стандартизирана диагностична карта. Оценявани са поне 5 ЕЕГ изследвания при всяка БЖСЕ (в рамките на 1 година преди забременяването, през бременността по триместри и в пuerпериума).

- НЕВРОИЗОБРАЗИТЕЛНИ МЕТОДИ

По показания (главно при БЖСЕ, развили PE-Ecl) са използвани невроизобразителни методи (КТ и МРТ). Изследванията са провеждани на компютърни томографи на фирмите SIEMENS и GENERAL ELECTRIC и магнитно-резонансни томографи на GENERAL ELECTRIC.

За оценка на резултатите са използвани следните **СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ**: дескриптивен, вариационен и графичен анализ, тест χ^2 и екзактен тест на Fisher, дисперсионен анализ за повтарящи се измервания (Repeated measures ANOVA), Т-критерий на Student за две зависимы извадки, непараметричен тест на Friedman за няколко зависимы извадки, непараметричен тест на Wilcoxon за две зависимы извадки, корелационен и регресионен анализ и др. Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 21.0 и EXCEL 2010. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза е избран $p < 0,05$.

IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. ВЛИЯНИЕ НА ЕПИЛЕПСИЯТА ВЪРХУ БРЕМЕННОСТТА, РАЖДАНЕТО И ПЕРИНАТАЛНИТЕ УСЛОЖНЕНИЯ.

На таблица 1 е показано разпределението на общия брой раждания и тези на БЖСЕ в УМБАЛ-Плевен по години от началото на 1997 г. до края на 2012 г. При средна честота на родилките с епилепсия 0,67 % по-високите стойности в последните години (съответно от 0,92% до 1,11%) може да се обяснят с добрата колаборация между акушер-гинеколози и невролози. По-ниската честота за периода 1997 – 2000 г. може да се свърже с това, че за този период жените с епилепсия са били обект също и за психиатрите. Това не е позволявало ефективно наблюдение по време на бременността и част от жените не са съобщавали преди раждането за заболяването си. Наше предишно проучване ни е дало основание при всяка жена с епилепсия в репродуктивна възраст да се сменя внимателно анамнезата от лекуващия невролог (епилептолог) по отношение на менструалните цикли, предишни бременности и раждания. При анамнестични данни за отклонения в менструалния цикъл, заболявания на гениталиите, усложнение при предшестващи бременности и при настъпилата бременност, пациентките са консултирани с акушер-гинеколог, имащ насоченост към проблемите на жените с епилепсия.

Табл. 1. Разпределение на общия брой на ражданията и честотата на жени с епилепсия по години за 16 годишен период.

ГОДИНА	ОБЩ БРОЙ РАЖДЕНИЯ	ЖСЕ В УМБАЛ - ПЛЕВЕН	
		Брой	%
1997	1934	9	0,47
1998	2009	5	0,25
1999	2223	8	0,36
2000	2109	6	0,28
2001	1954	12	0,61
2002	1834	13	0,71
2003	1847	12	0,65
2004	2022	20	0,99
2005	1970	9	0,46
2006	2097	15	0,72
2007	2004	22	1,10
2008	1889	21	1,11
2009	1827	13	0,71
2010	1983	12	0,61
2011	1497	16	1,07
2012	1412	13	0,92
Общо	30611	206	0,67

На таблици 1 и 2 е отчетено разпределението в двете подгрупи на основната група, съотв. група А, N=206 (БЖСЕ родили в УМБАЛ-Плевен) и група Б N=77 (БЖСЕ родили другаде) по години. В група А всички данни са проспективни и съответни на медицинската документация от Акушерска клиника и ЕЕГ кабинета на Първа неврологична клиника на УМБАЛ-Плевен. Група Б включва анамнестични и документални данни, получени от пациентките амбулаторно, както и данните от амбулаторните прегледи и ЕЕГ изследванията в Медицински център „Галилео”, гр. Плевен.

На следващите три таблици (табл. 3, 4 и 5) и фигура 1 са представени данните за разпределението на БЖСЕ по възраст и съотв. по бременност и раждане по ред в основната и контролната група при липса на междугрупови сигнификантни различия. В основната група най-голяма е броя на БЖСЕ във възрастта 19-24 год. – 121 (42,76%) срещу 59 (29,50%) в контролната група. В контролната група най-голям е броя на жените във възрастта 25-30 год. 69 (34,50%) срещу 87 (30,74%) в основната група.

Вижда се (таблица 4), че в основната група най-голям е относителния дял на жените с 1-ва бременност – 174 (61,49%) и 1-во раждане – 171 (63,33%) при наличие на статистически значима разлика между основната и контролната група, следвани от тези с 2-ра бременност – 57 (20,14%) и 2-ро раждане – 65 (24,08%). Не е мълък броя и на пациентките съотв. с 3 и повече бременности – 52 (18,37%) и 3 и повече раждания – 34 (12,59%).

Фиг. 1. Средна възраст на БЖСЕ в основната група, сравнени със стойностите на пациентките в контролната група.

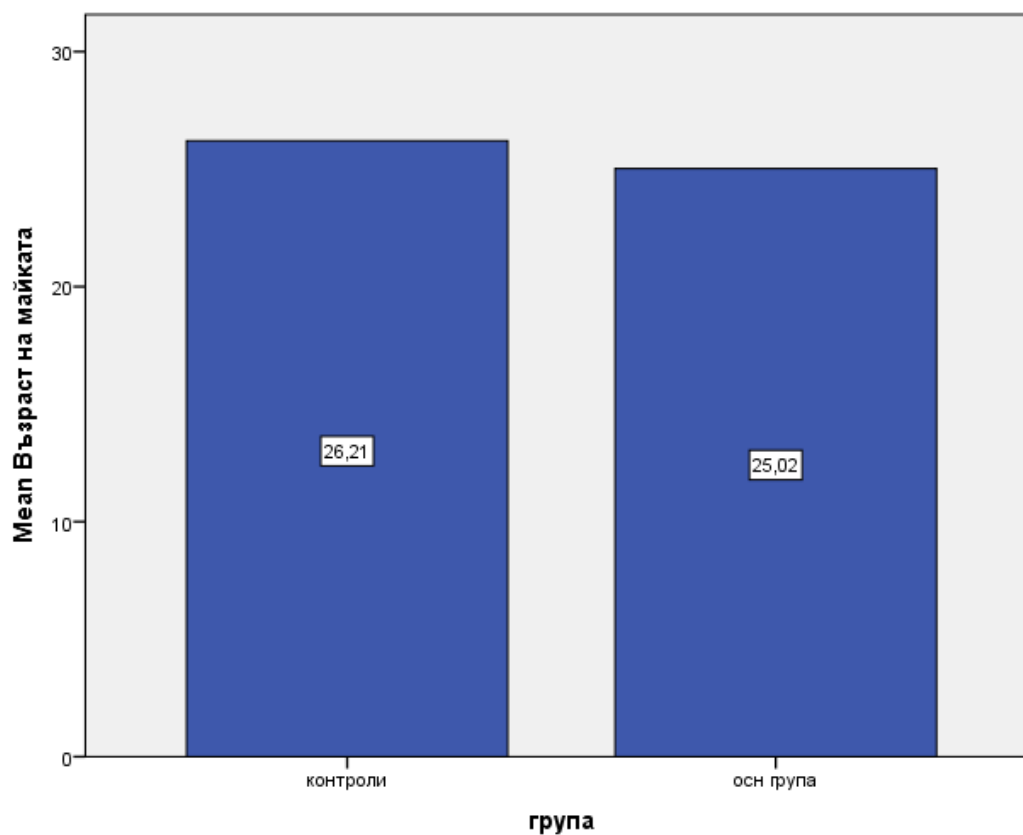


Табл. 4. Бременност по ред в основната и контролната група

ГРУПА/ БРЕМЕННОСТ	Основна група (N=283)		Контролна група (N=200)		Статистически показатели
	Брой	%	Брой	%	
1-ва бременност	174	61,49	84	42,00	$\chi^2 = 17,926$ $df = 2$ $p = 0,00013$
2-ра бременност	57	20,14	59	29,50	
≥ 3 бременности	52	18,37	57	28,50	
Общо	283	100	200	100	

Табл. 5. Раждане по ред в основната и контролната група

ГРУПА/ РАЖДАНЕ	Основна група (N=270)		Контролна група (N=200)		Статистически показатели
	Брой	%	Брой	%	
1-во раждане	171	63,33	111	55,50	$\chi^2 = 3,7$ $df = 2$ $p = 0,1573$
2-ро раждане	65	24,08	53	26,50	
≥ 3 раждания	34	12,59	36	18,00	
Общо	270	100	200	100	

По отношение на раждане по ред (таблица 5) липсва сигнификантна разлика между основната и контролната група при всички изследвани параметри ($p > 0.05$).

На таблица 6 са представени соматичния и неврологичния статус при БЖСЕ в основната и контролната група. Отклоненията в соматичния и неврологичния статус най-често са били свързани с миналите и придружаващи заболявания и не са оказвали съществен ефект върху епилепсията и протичането на бременността, освен в изолирани случаи. В контролната група отклонения в неврологичния статус са били наблюдавани при 5 случаи (всички с увреждания на периферната нервна система-радикулити и радикулопатии).

Табл. 6. Соматичен и неврологичен статус при БЖСЕ в основната група

N=283	Нормален		С отклонения	
	Брой	%	Брой	%
Соматичен статус	243	85.87	40	14.13
Неврологичен статус	254	89.75	29	10.25

На таблици 7, 8 са представени данните по отношение на миналите и придружаващи заболявания в основната група, нейните подгрупи и контролната група.

Табл. 7. Сравнение между основната и контролната група по отношение на минали и придружаващи заболявания.

ГРУПА/МИН. И ПРИДР. ЗАБОЛЯВАНИЯ N=200	ОСНОВНА ГРУПА				КОНТРОЛНА ГРУПА				Статистика
	НЕ (НЯМА)		ДА (ИМА)		НЕ (НЯМА)		ДА (ИМА)		
	Брой	%	Брой	%	Брой	%	Брой	%	
Минали заболявания	240	84,81	43	15,19	175	87,50	25	12,50	χ^2 с Yates cor. = 0,003, df = 1 Yates p=0,9569
Придруж. заболявания	230	81,27	53	18,23	169	84,50	31	15,50	

При сравнение на миналите заболявания в основната и контролната група (таблица 7) прави впечатление, че в основната група има по-голям брой минали заболявания, което е за сметка на мозъчните тумори (N=11) и черепно-мозъчните травми (N=6). В контролната група са най-чести са заболяванията на женските полови органи (4 случаи) и хепатити А и В (5 случаи).

От придружаващите заболявания в основната група най-чести са били анемиите (N=14), прееклампсия-еклампсия (N=11) радикулити (N=4), главоболие (N=5), хиперемезис гравидарум (N=3), бронхиална астма (N=3), пиелонефрит (N=3), хепатит Б (N=3), диабет (N=4), Abruptio placentae и Placenta praevia (N=2) и по 1 пациентка са съобщили за обострен ревматоиден артрит, поява на упорит световъртеж (N=3). Три БЖСЕ са имали по две придружаващи заболявания, а една – 3 придружаващи заболявания.

На следващите таблици са представени видовете усложнения на бременността по данни от анамнезата в основната група и нейните подгрупи (таблица 8) и в основната група като цяло и контролната група (таблица 9).

Табл. 8. Усложнения по време на бременността в основната група (по анамнистични данни).

Усложнения през бременността / БЖСЕ	Група А (N=206)		Група Б (N=77)		Общо (N=283)		Статистика
	Брой	%	Брой	%	Брой	%	
Спонтанни аборти и преждевр. раждания	23	11,17	9	11,69	32	11,30	χ^2 с Yetes correction = 0,865 df = 4 Yetes p=0,9295
Interruptio (прекъсване до 12 г.с.)	17	8,25	5	6,49	22	7,73	
Прекъсване на бремен. по медиц. показания	14	6,80	2	2,60	16	5,65	
Мъртва раждане и починали до 7-мия ден	5	2,43	1	1,30	6	2,12	
PE / Eclampsia и HELLP-синдром	5	2,43	1	1,30	6	2,12	
Общо	64	31,06	18	23,38	82	28,98	

В група А най-чести са спонтанните аборти и преждевременните раждания – 23 (11,17%). Подобна е и честотата в група Б – 9 (11,69%). Прави впечатление обаче разликата в броя и честотата на прекъсване на бременността по медицински показания между двете подгрупи – 14 (6,80%) спрямо 2 (2,60%). В група А също така по-голям е броят на жените с PE-Ecl, както и броят на мъртва ражданията и починалите до 7-мия ден, както и на усложненията на бременността общо. Като цяло обаче липсва сигнификантна разлика между двете подгрупи за горепосочените показатели.

Табл. 9. Усложнения на бременността в основната и контролната група (по анамнистични данни).

Изход от бременността	Основна група (N=283)		Контролна група (N=200)		Статистика
	Брой	%	Брой	%	
Спонтанни аборти и преждевр. раждания	32	11,30	27	13,5	χ^2 с Yetes = 14,872 df = 4 Yetes p=0,004974
Interruptio (прекъсване до 12 г.с.)	22	7,73	24	12,0	
Прекъсване на бремен. по медиц. показания	16	5,56	0	0	
Мъртва раждане и починали до 7-мия ден	6	2,12	2	1,0	
PE / Eclampsia и HELLP-синдром	6	2,12	0	0	
Общо	82	28,98	53	26,50	

При сравнение по анамнестични данни на основната и контролната група в контролната група по-често е правен аборт до 12 г.с. (12,0% спрямо 7,73%). Прекъсване на бременността по медицински показания е имало само в основната група. Между показателите в двете групи има статистически значима разлика ($p < 0,05$).

В основната група при наблюдаваните 283 бременни през настоящата бременност е имало 13 аборта, 11 в група А и 2 в група Б (таблица 10). По медицински показания в група А са прекъснати 15 бременности, като до 24 г.с. са 9, а след 24 г.с. са 6. Причините се разпределят по следния начин: до 12 г.с. – 6, поради status epilepticus – 3, поради малформации – 4, поради чести епилептични припадъци – 2.

Табл. 10. Аборти в основната група.

АБОРТИ	БРОЙ	%
Спонтанни аборти	4	30,77
Interruptio	3	23,08
Missed abortion и foetus mortus	3	23,08
Прекъсване на бремен. по медиц. показания	2	15,38
Molla hydatidosa	1	7,69
Общо	13	100

Табл. 11. Сравнение между изхода от бременността в основната група А и контролната група след 24 г.с.

Раждаме/ Група Изход от бременността	Група А (N=195)		Контролна група (N=200)		Статистика
	Брой	%	Брой	%	
Преждевр. раждания след 24 г.с.	27	13,85	23	11,50	Yates χ^2 = 8,764 df = 2 Yates p=0,0325
Прееклампсия – еклампсия	11	5,64	0	0	
Прекъсване на бремен. по медиц. показ. след 24 г.с.	6	3,08	0	0	
Мъртвораждаме и починали след 7-мия ден	5	2,56	2	1,00	
Общо	49	25,12	25	12,50	

На таблица 11 е направено сравнение между изхода от бременността в група А и контролната група като в контролната група сме отчитали резултатите само при станали раждания. Вижда се, че честотата на преждевременните раждания, PE-Ecl, прекъсването на бременността по медицински показания след

24-та г.с., мъртворажданията и починалите до 7-мия ден в основната и контролната група се различават съществено статистически ($p < 0,05$).

Нашите резултати ни дават основание да се присъединим към авторите, които намират статистически значима повишена честота на индуцираните аборти и перинатална детска смъртност при БЖСЕ в сравнение с контролните групи и при липса на междугрупови различия в подгрупите на основната група (табл. 12).

Табл. 12. Разпределение на БЖСЕ в зависимост от изхода на бременността – раждане или аборт.

ГРУПИ БЖСЕ	БРОЙ	РОДИЛИ		АБОРТ		СТАТИСТИКА
		Брой	%	Брой	%	
Група А	206	195	94,66	11	5,34	Yates $\chi^2 = 0,438$ df = 1 Yates p = 0,5082 Fisher exact test = 0,5248
Група Б	77	75	97,40	2	2,60	
Общо	283	270	17,94	13	4,50	

От БЖСЕ, родили в Плевен (група А) са родили 195 (94,66%), абортирали са 11 (5,34%). Честотата на SC е 37,95% (74 от 195 раждания). Честотата на Partus Normalis е 60,51% (118 от 195 раждания). Честотата на Forceps/Vacuum extractio е 1,54% (3 от 195 раждания).

От БЖСЕ (група Б) другаде са родили 75 (97,40%), абортирали са 2 (2,60%), от тях PN – 60 (77,92 %), SC – 16 (21,33 %).

Разпределението на начина на родоразрешение за цялата група БЖСЕ е следния: PN – 177 (65,07%), SC – 90 (33,33%), F/VF – 3 (1,54%).

Повишена е честотата на SC в УМБАЛ – Плевен – 37,95%, спрямо родилите извън Плевен – 21,33 %. За целия период на наблюдение (1997 – 2012) честотата на SC в УМБАЛ – Плевен е 17,94%, а при БЖСЕ тази стойност е значително повишена (37,95%).

За наблюдавания период в УМБАЛ – Плевен са станали 30611 раждания, 5493 от тях със SC. Честотата на SC е 17,94%. В последното десетилетие се наблюдава увеличена честота на SC в световен мащаб. Тази тенденция е трудно обяснима. Ние разделихме наблюдавания период на два 8 годишни периода: от 1997 до 2004 г. и от 2005 до 2012 г. Прави впечатление, че честотата на SC почти се е удвоила за втория 8-годишен период (2005 – 2012 г.) при наличие на високо ниво на статистическа значимост ($p < 0.0001$). Тези данни са представени на таблица 13.

Табл. 13. Честота на SC в УМБАЛ „Д-р Г. Странски” – Плевен за периода 1997 – 2004 г. и 2005 – 2012 г.

ГОДИНИ	ОБЩ БРОЙ РАЖДЕНИЯ	СЕКЦИО CAESAREA		СТАТИСТИКА
		Брой	%	
1997 – 2004	15932	2068	12,85	$\chi^2 = 556,082$ $df = 1$ $p < 0,0001$
2005 – 2012	14679	3425	23,33	
Общо	30611	5493	17,94	

Табл. 14. Разпределение на ражданията и начина на родоразрешение при БЖСЕ в Група А за периода 1997 – 2004 г. и 2005 – 2012 г.

ГОДИНИ	БРОЙ РАЖДЕНИЯ	PN		SC		F / VE		СТАТИСТИКА
		Брой	%	Брой	%	Брой	%	
1997 – 2004	83	67	80,72	13	15,66	3	3,62	$\chi^2 = 28,770$ $df = 1$ $p < 0,0001$
2005 – 2012	112	51	45,54	61	57,46	0	0	
ОБЩО	195	118	60,51	74	37,95	3	1,54	

На таблица 14 е показано разпределението на ражданията и начина на родоразрешение в група А за същите два периода. Прави впечатление по-високата честота на SC и за двата периода при БЖСЕ, но за периода 2005 – 2012 г. честотата на SC се е увеличила повече от три пъти (от 15,66% на 54,46%). Applicatio forceps или Vacuumextractio е извършвано само през първия период и по тази причина при двете таблици са използвани статистически методи без корекция на Yates за малък брой случай (табл. 14 и 15). Извършените по-голям брой оперативни родоразрешения през втория период е довело до намаляване на Partus Normalis в 45,54%. Ние установяваме, че тенденцията за увеличаване честотата на SC се отнася и за БЖСЕ и дори е по-силно изразена при ясно изразена статистически значима разлика ($p < 0.0001$).

Табл. 15. Разпределение на БЖСЕ в Група А и Група Б за периода 1997 – 2012 г. в зависимост от начина на родоразрешение.

ГРУПА	БРОЙ РАЖДЕНИЯ	PN		SC		F / VE		СТАТИСТИКА
		Брой	%	Брой	%	Брой	%	
ГРУПА А	195	118	60,51	74	37,95	3	1,54	$\chi^2 = 7,147$ $df = 1$ $p = 0,0075$
ГРУПА Б	75	59	78,67	16	21,33	0	0	
ОБЩО	270	177	65,56	90	33,33	3	1,11	

На таблица 15 се вижда разпределението на БЖСЕ в зависимост от начина на родоразрешение в двете подгрупи А и Б на основната група. Прави

впечатление по-ниската честота на SC в група Б – 21,33%. По-високата и статистически значима честота ($p < 0.05$) на SC при БЖСЕ в Университетската клиника (37,95%) ние обясняваме с факта, че тук са съсредоточени по-комплицираните и рискови случаи. Между двете подгрупи на основната намираме статистически значима разлика за индикациите за SC ($p < 0.05$), което доказва правилната ни концепция относно разглеждането на БЖСЕ родили в УМБАЛ – Плевен и извън УМБАЛ – Плевен по отделно.

Индикациите за Sectio Caesarea в двете групи са представени на табл. 16 като са разделени на акушерски, епилепсия и други. Вижда се, че в група А епилепсията е индикация за SC при $\frac{1}{4}$ от случаите, родоразрешени със SC (25,68%), докато в група Б при повече от половината случаи (56,25%). Това може да се обясни с факта, че при ражданията, станали другаде (група Б, т.е. извън Университетската клиника) акушер-гинеколозите са вземали по-лесно решение за SC, ако бременните са съобщавали за епилепсия и лечение с антиепилептични медикаменти.

Табл. 16. Индикации за SC при БЖСЕ в Група А и Група Б за периода 1997 – 2012 г.

ИНДИКАЦИИ/ ГРУПА	АКУШЕРСКИ		ЕПИЛЕПСИЯ		ДРУГИ		СТАТИСТИКА
	Брой	%	Брой	%	Брой	%	
ГРУПА А	50	67,57	19	25,68	5	6,75	Yates $\chi^2 = 4,704$ df = 1 Yates p = 0,09517
ГРУПА Б	6	37,50	9	56,25	1	6,25	
ОБЩО	56	62,22	2,8	31,11	6	6,67	

Що се отнася до формата на епилепсия като индикация за оперативно родоразрешение, на следващата таблица 17 се вижда, че в група А най-често е извършвано SC при трудно контролирана, резистентна на лечение с АЕМ епилепсия (26,32%), следвани от епилептични припадъци интрапартум или през последните седмици преди вероятния термин на раждане (ВТР) (21,05%) и от епилептични пристъпи след операция за мозъчни тумори (симптоматична епилепсия) (21,05%). В група Б най-често самата диагноза епилепсия е била водеща (44,45%), което още веднъж потвърждава констатациите ни, че акушер-гинеколозите, които не са запознати в детайли с проблемите, настъпващи при БЖСЕ, много по-лесно вземат решение за оперативно родоразрешение.

И при двете групи от акушерските индикации най-чести са пелвео-феталната диспропорция, fetal distress и седалищно предлежание, при липса на съществени различия ($p > 0,05$).

От 41 ЖСЕ, които са получили епилептични припадъци в пуерпериума, само 2 са родили per vias naturales, а 39 със Sectio Caesarea. И при двете жени, родили по нормален механизъм епилептични припадъци са регистрирани и в периода на изгонването като при едната се е наложило вакуум екстракция. **В**

нашият клиничен контингент оперативното родоразрешение се явява сигурен предиктор за поява на ЕП.

Табл. 17. Форми на епилепсия като индикации за SC при БЖСЕ в Група А и Група Б.

ИНДИКАЦИИ ЗА SC/ ГРУПА	РЕЗИСТЕНТ. ЕПИЛЕПСИЯ		ЕП ИНТРА- ПАРТУМ И ПРЕДИ ВТР		ЕП СЛЕД ОПЕР. ЗА ТУ ЦЕРЕБ.		ЕПИЛЕПСИЯ		STATUS EPILEP.	
	Брой	%	Брой	%	Брой	%	Брой	%	Брой	%
ГРУПА А	5	26,32	4	21,05	4	21,05	3	15,79	3	15,79
ГРУПА Б	2	22,22	3	33,33	0	0	4	44,45	0	0
ОБЩО	7	25,00	7	25,00	4	14,29	7	25,00	3	10,71

Що се отнася до различните форми на епилепсия като отделни индикации за SC, представени на табл. 17, липсва сигнификантна разлика между двете подгрупи на основната група (Yates $\chi^2 = 2,142$, Yates $p = 0,709$). В този случай епилепсията се разглежда като общо заболяване, без да се прави диференциране между отделните нейни форми.

Табл. 18. Сравнение между начина на родоразрешение в Групите А и Б.

РОДОРАЗРЕШЕНИЕ/ ГРУПА	БРОЙ	PN		SC		F / VE		СТАТИСТИКА
		Брой	%	Брой	%	Брой	%	
ГРУПА А	195	118	60.51	74	37.95	3	1.54	
ГРУПА Б	75	59	78.67	16	21.33	0	0	
КОНТРОЛНА Г.	200	163	81.50	34	17.00	3	1.50	$\chi^2 = 7,147$ $df = 1$ $p = 0,00075$

При сравнение между начина на родоразрешение в група А и контролната група установяваме, че честотата на SC в група А е два пъти по-висока в сравнение с контролната група (37,95% спрямо 17,00%) – таблица 18. Сравнявали сме група А и контролната група, тъй като в група А в Университетската клиника по-прецизно са определяни индикациите за оперативно родоразрешение като сме отчели високо ниво на статистическа значими различия ($p=0,00075$).

Табл. 19. Сравнение между начина на родоразрешение в основната и контролната група.

РОДОРАЗРЕШЕНИЕ/ ГОДИНИ	БРОЙ	PN		SC		F / VE		СТАТИСТИКА
		Брой	%	Брой	%	Брой	%	
ОСНОВНА ГРУПА	270	177	65,56	90	33,33	3	1,11	Yates $\chi^2 = 14,829$ $df = 2$ Yates $p = 0,00060$
КОНТРОЛНА ГРУПА	200	163	81,50	34	17,00	3	1,50	

От таблица 19 се вижда, че Partus Normalis е с по-голяма честота в контролната група (81,50%) в сравнение с основната група (65,56%) като отново се отчита високо ниво на статистическа значимост на резултатите ($p=0,00060$).

На следващата таблица 20 са сравнени индикациите за родоразрешение в основната и контролната група. При 3 случая раждането е завършило чрез Applicatio forceps и Vacuumextractio поради кардиотокографски данни за fetal distress в двата случая, а при третия поради тежки епилептични пристъпи в периода на изгонването.

Табл. 20. Разпределение на индикациите за SC при БЖСЕ в основната и контролната група.

ИНДИКАЦИИ/ ГРУПА	АКУШЕРСКИ		ЕПИЛЕПСИЯ		ДРУГИ		СТАТИСТИКА
	Брой	%	Брой	%	Брой	%	
ОСНОВНА ГРУПА	56	62,22	28	31,11	6	6,67	Yates $\chi^2 = 11,796$ df = 2 Yates p = 0,00274
КОНТРОЛНА ГРУПА	31	91,18	0	0	3	8,82	

Докато в основната група акушерските индикации спрямо епилепсията като индикация са в съотношение 2 към 1 (62,22% спрямо 31,11%), то в контролната група преобладават акушерските индикации (91,18%), а другите са само в 3 случая (8,82%) – таблица 20. Представените резултати имат статистическа значимост при $p<0,05$.

В обобщение индикациите за SC в основната група са били главно акушерски и епилепсията е била индикация за оперативно родоразрешение основно поради персистиращи тонично-клонични гърчове, неповлияващи се от медикаментозен контрол или поради симптоматични причини. Това, че само при 1/3 от оперативните родоразрешения чрез SC, епилепсията е била индикация, се дължи на добрата колаборация между акушер-гинеколози и невролози и оптимизираното лечение с АЕМ. При увеличаващата се честота на SC при всички раждания нашите резултати са много добри, без да се е изпадало в ненужен цезаризъм и подкрепяма авторите, които са на същото мнение. Честотата на оперативните родоразрешения чрез Sectio Caesarea при раждащите с епилепсия е малко по-висока от средната честота на Sectio Caesarea за наблюдавания период, което не може да се свърже с епилепсията, а най-вероятно се дължи на наблюдаваната тенденция за разширяване на индикациите за Sectio Caesarea, която през последните години се отчита в световен аспект.

Кръвотечения в плацентарния и ранния следплацентарен период са наблюдавани с приблизително еднаква честота в двете групи, съотв. в

група А при 14 случаи (7,18%) и в контролната група при 15 (7,50%). Не сме отчитали кръвотеченията в група Б, тъй като не сме имали непосредствено наблюдение на ражданията станали извън Плевен (таблица 21). В група Б тези данни сме отчитали само по епикризите, които не винаги са отразявали всички подробности, когато крайния изход за майката е добър. Нашите резултати отчитат липса на статистически значими различия при $p > 0,05$.

Табл. 21. Кръвотечения в плацентарния и ранния следплацентарен период в основната група (група А) и контролната група

ГРУПА/ КРЪВОТЕЧЕНИЯ	ГРУПА А (N=195)		КОНТРОЛНА ГРУПА (N=200)		СТАТИСТИКА
	Брой	%	Брой	%	
Ruptura colli uteri и на влажалищни сводове	8	4,10	9	4,50	Fisher's exact test = 1,000
Задържана плацента и хипотония на матката	6	3,08	6	3,00	
Общо	14	7,18	15	7,50	

Резултатите ни се различават от тези на авторите, които смятат, че антиконвулсивната терапия е причинен фактор за кръвотеченията, като този ефект според тях се свързва с индуцирания фолиево-киселинен дефицит и промяна в метаболизма на витамин К при лечение с високи дози CBZ, LTG, OXC и VPA. Другото възможно и много вероятно обяснение за нашите добри резултати е правилната, добре подбрана и оптимизирана в ниските дозови режими терапия с АЕМ при БЖСЕ.

Нашите резултати и данните от литературата ни дават основания да направим следните ИЗВОДИ ЗА ПРОТИЧАНЕТО НА БРЕМЕННОСТТА, РАЖДАНЕТО И ПУЕРПЕРИУМА ПРИ БЖСЕ:

1. Епилепсията рядко повлиява неблагоприятно бременността. Повишава се честотата на абортите, преждевременните раждания и прекъсването на бременността по медицински показания.
2. Раждането при БЖСЕ е най-често по нормален механизъм. Индикациите за SC са най-често акушерски.
3. Установената тенденция за увеличаване честотата на SC през последните 8 години се отнася и за БЖСЕ, като за тях е по-силно изразена.
4. Честотата на SC е два пъти по-голяма при БЖСЕ (група А) за наблюдавания 16 годишен период, в сравнение с честотата на SC при всички бременни в Акушерска клиника на УМБАЛ – Плевен.
5. По-ниската честота на SC в група Б (родили извън УМБАЛ-Плевен) се обяснява с факта, че в Университетската клиника са съсредоточени по-комплицирани случаи.

6. При извършване на SC при БЖСЕ, епилепсията е била индикация за SC при 1/3 от случаите. Най-често SC е било извършвано при трудно контролирана епилепсия, следвано от епилептични припадъци с изява *intrapartum* или през последните седмици преди раждането и при симптоматична епилепсия след операция за мозъчни тумори.
7. Няма достоверна статистическа разлика при кръвотеченията в плацентарния и ранния следплацентарен период при БЖСЕ и контролната група.

2. УСТАНОВЯВАНЕ НА ЧЕСТОТАТА И НАЧИНА НА ПРОТИЧАНЕ НА ХИПЕРТЕНЗИВНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ ПРЕЗ БРЕМЕННОСТТА (PREECLAMSIA-ECLAMSIA) ПРИ БЖСЕ.

Материал и методи: От 206 бременни с епилепсия за период от 16 години (1997-2012 г.), наблюдавани и лекувани в Клиника по рискова бременност и Акушерска клиника на Университетската болница – Плевен при 11 са наблюдавани хипертензивни заболявания (Preeclampsia – Eclampsia). Бременните с хипертензивни заболявания през бременността (ХЗБ) се разпределят по следния начин: 6 са *primi gravida*, а останалите *multi gravida*, а по отношение на броя на ражданията 7 са *nulu para*.

Като критерий за Preeclampsia (PE) сме приели $RR \geq 140/90$ и наличието на протеинурия (>1 g/l) и отоци, а за Eclampsia (Ecl) – общоприетото – генерализирани тонично-клонични гърчове. При HELLP syndrome към симптомите на Preeclampsia се прибавят лабораторните данни за хемолиза, повишени стойности на чернодробните ензими и тромбоцитопения и субективните оплаквания от страна на стомашно-чревния тракт и белите дробове.

Използвали сме контролна група от 3681 раждания за 2 годишен период (2002-2003 г.), където броят на бременните с PE/Ecl е 84 (2,28%).

Резултати и обсъждане: Честотата на хипертензивните заболявания през бременността (ХЗБ) при наблюдаваните 206 жени с епилепсия е 5,34%, а при честота за общата популация за Клиника по рискова бременност на „УМБАЛ”-Плевен (2002-2003г.) е 2,28%. Според L. Mignini et al. – 2005 честотата на ХЗБ е до 2-3%. Сравнявайки резултатите при БЖСЕ с контролна група от 3681 раждания за 2 годишен период (2002-2003 г.), където броят на бременните с PE/Ecl е 84 (2,28%) разликата е статистически значима ($\chi^2 = 7,650$, $df = 1$, $p = 0,0057$). Тези резултати са представени на таблица 22. Нашите резултати потвърждават повишената честота на хипертензивните заболявания на бременността при жени с епилепсия.

Табл. 22. Честота на преекламписия – еклампсия при БЖСЕ (1997-2012), сравнени с контролна група (2002-2003).

Години	Общ брой раждания	РЕ / Eclampsia		статистика
		Брой	%	
2002 – 2003	3681	84	2,28	$\chi^2 = 7.650$ $df = 1$ $p = 0,0057$ Fisher e. t.=0,0162
1997 – 2012	206	11	5.34	

Една от пациентките е имала Eclampsia и Preeclampsia при две последователни бременности. При 6 бременни е имало тежка Preeclampsia, като при една пациентка е имало и лабораторни данни за HELLP syndrome. За тежка Preeclampsia сме приели случаите с RR> 160/110. При останалите 4 бременни е наблюдавана умерена Preeclampsia, родоразрешени са per vias naturales с благоприятен изход за майките и новородените.

Лечението с АЕМ преди бременността не е провеждано при 6 от жените, като 3 от тях не са приемали АЕМ и по време на цялата бременност. Изходът за майките и новородените е добър. При една пациентка преекламписията 1 месец преди вероятния термин за раждането и липсата на антиепилептично лечение вероятно е довело до появата на серия от ГТКП в първите няколко часа след раждането.

Прави впечатление че 4 от жените са получили епилептични припадъци, като 2 от тях ежду 6-ия и 8-ия час след раждането, а другите 2 непосредствено преди и след раждането. Това е наложило интензивно лечение на ХЗБ и епилепсията, което е довело до благоприятен изход за майките и новородените.

В обобщение без терапия с антиконвулсанти поне една година преди бременността са били 6 от пациентките, като при три от тях се е наложило започване на терапията с АЕМ по време на бременността поради възобновяване и значително зачестяване на епилептичните припадъци след 24 г.с., а при една увеличаване на дозата на АЕМ във втория триместър на бременността.

Лечение с АЕМ по време на бременността е провеждано с монотерапия при 8 от пациентките, която е включвала валпроати (при 3), окскарбазепин (при 3), карбамазепин (при 1) и фенobarбитал при (1 бременна). Само една пациентка и била на политерапия с АЕМ преди и по време на бременността (№2), без да е променян дозовия режим по нейно собствено желание (Phenobarbital 100mg/24h. + Carbamazepine 900mg/24h).

При един случай по време на първата бременност не са приемани АЕМ, поради неуточнена диагноза, въпреки честите епилептични припадъци. БЖСЕ е развила Eclampsia ante partum, което е наложило прекъсване на бременността в 26 г.с. и раждане на мъртъв плод с тегло 640г и ръст 37см. Втората бременността е протекла с лекостепенна Preeclampsia на фона на редовно приемана терапия с АЕМ (валпроева киселина), пълна ремисия на епилептичните припадъци и е

завършила със Sectio Caesarea на плод с тегло 2190г и дължина 47 см. Индикациите са били fetal distress и интраутеринна редардация. Новороденото е с тегло 2190 г, ръст 47 см, Apgar 7,8,9. Пуерпериумът е протекъл без усложнения като лактацията не е спряна.

Давността на епилепсията при 2 от пациентките е била над 20 години, при 3 между 5 и 10 години, при 2 между 10 и 15 години, при 2 – началото на заболяването е неизвестно. При една пациентка епилептичните припадъци са започнали 6 месеца преди забременяването и при една БЖСЕ епилептичните пристъпи са дебютирали през m.l. 3. Прави впечатление връзката между давността на епилепсията и ХЗБ – и при двете жени с голяма давност на епилепсията са регистрирани тежки форми на РЕ-Ecl.

ЕЕГ находките, регистрирани трикратно по време на бременността, включват огнищни промени предимно окципитално и само в един случай парието-темпорално. В два от случаите освен огнищни епилептични потенциали са регистрирани и вторично генерализирани разряди на ЕЕГ като огнищните промени, предшествващи генерализацията, са регистрирани парието-окципитално и парието-темпорално вдясно.

Нашите резултати са близки до съобщените от други автори, които смятат, че петехиалните хеморагии и фокалният оток в окципиталната кора водят до хронична пароксизмална готовност на окципиталния дял при Eclampsia.

Имайки предвид нашето проучване можем да направим следните ИЗВОДИ:

1. Честотата на ХЗБ е по-висока при жените с епилепсия, което би могло да се свърже с ранимостта на окципиталните мозъчни дялове.
2. Данните от ЕЕГ и другите симптоми ни дават основание да приемем, че промените в окципиталните мозъчни дялове по време на екламптичната хипертензивна енцефалопатия са вероятния патофизиологичен механизъм за изява на епилептичните пристъпи с окципитално начало. Агресивната антихипертензивна терапия по време на острата фаза може да увеличи риска от перманентни церебрални увреждания.
3. Установяването на хипертония и протеинурия у бременна в гърчов пристъп след 20-та г.с. не дава право на лекаря да мисли за епилепсия даже само и затова, че ако диагностицира погрешно еклампсия, а се касае за епилепсия, последиците за майката и плода са много по – малки, отколкото ако се мисли да епилепсия при реална еклампсия.
4. Необходима е добра колаборация между лекуващия невролог и акушер-гинеколог, наблюдаващ бременността и ръководещ раждането. Това ще доведе до благоприятен изход за майката и плода.

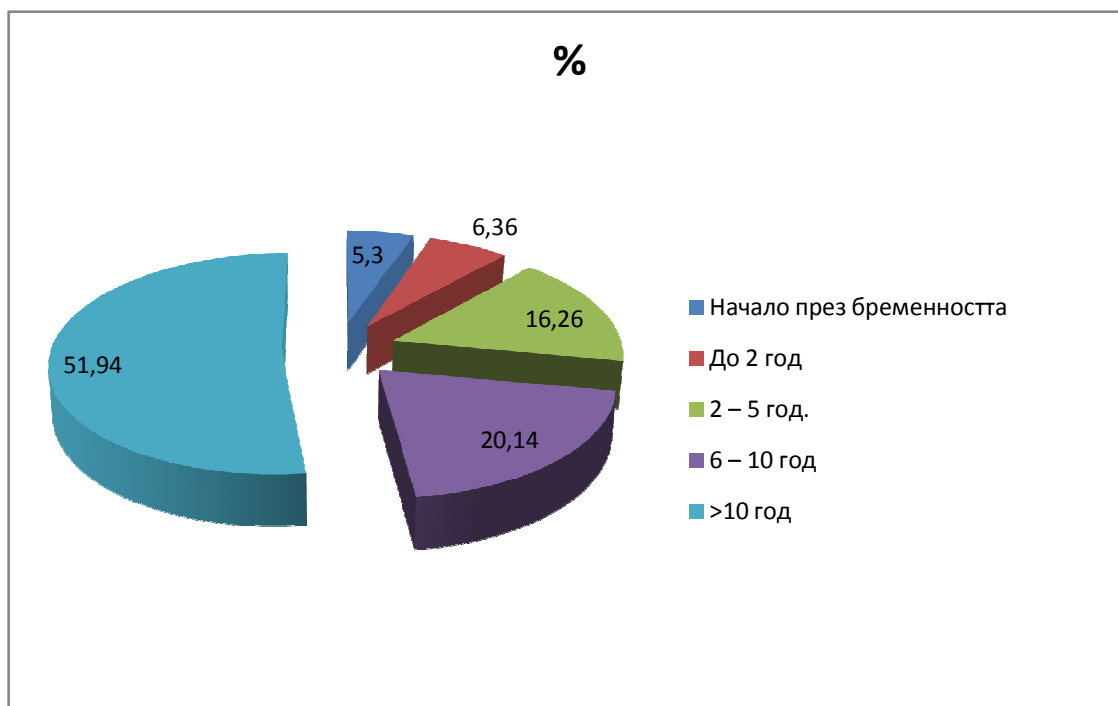
3. ВЛИЯНИЕ НА БРЕМЕННОСТТА ВЪРХУ ЕПИЛЕПСИЯТА И ВИДА НА ЕПИЛЕПТИЧНИТЕ ПРИСТЪПИ ПРЕДИ, ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТТА И В ПОСЛЕРОДОВИЯ ПЕРИОД.

На фигура 2 бременните с епилепсия са разделени на пет групи в зависимост от давността на заболяването. Най-голям е относителният дял на бременните с давност на епилепсията повече от 10 години – 147 (51,94%), а най-малък – с начало на епилепсията през бременността – 15 (5,30%) и с продължителност до 2 год. – 18 (6,36%). Това може да се свърже с репродуктивната възраст на жените, както и с факта, че заболяването най-често дебютира в детска възраст.

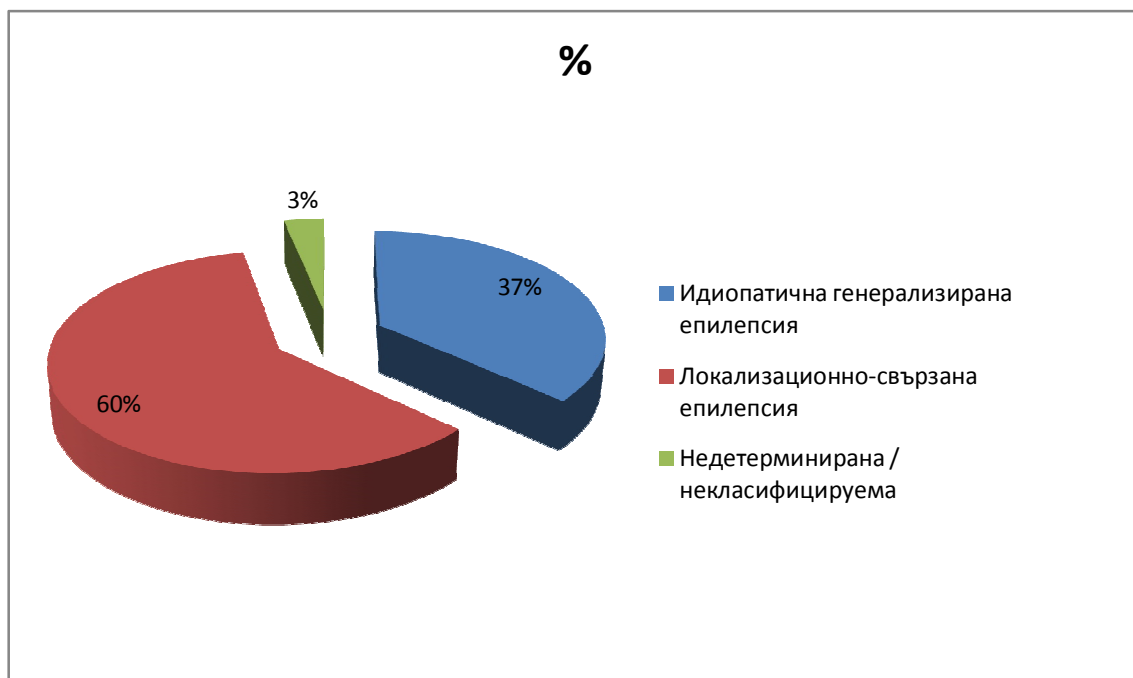
На фигура 3 е представен вида на епилепсията при БЖСЕ. Най-голям брой са били локализационно-свързаните епилепсии – 170 (60,07%), следвани от идиопатичните генерализирани епилепсии – 104 (36,75%) и неклассифицируемите епилепсии – 9 (3,18%).

На фигури 4 и 5 са представени съответно вида на епилепсията според етиологията и причините за симптоматичната етиология на епилепсията.

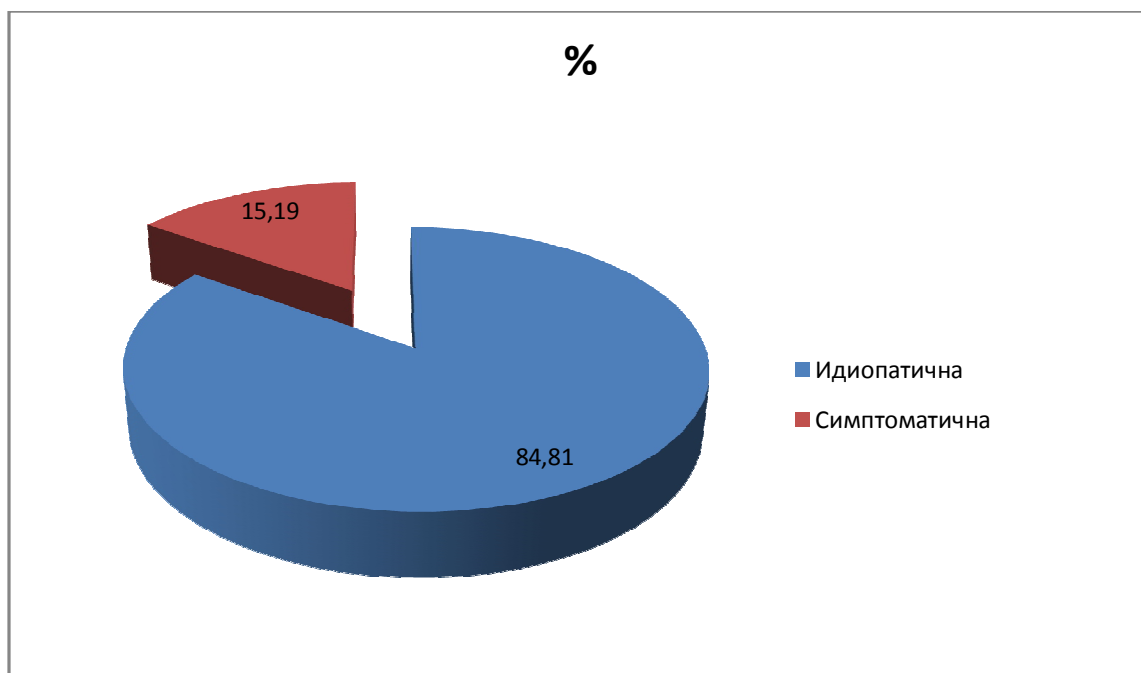
Фиг. 2. Начало и давност на епилепсията



Фиг. 3. Вид на епилепсията при бременни жени с епилепсия според вида по Международната класификация на епилепсиите (1981, ревизия 1989).



Фиг. 4. Вид на епилепсията според етиологията



Фиг. 5. Причини за симптоматичната етиология на епилепсията.

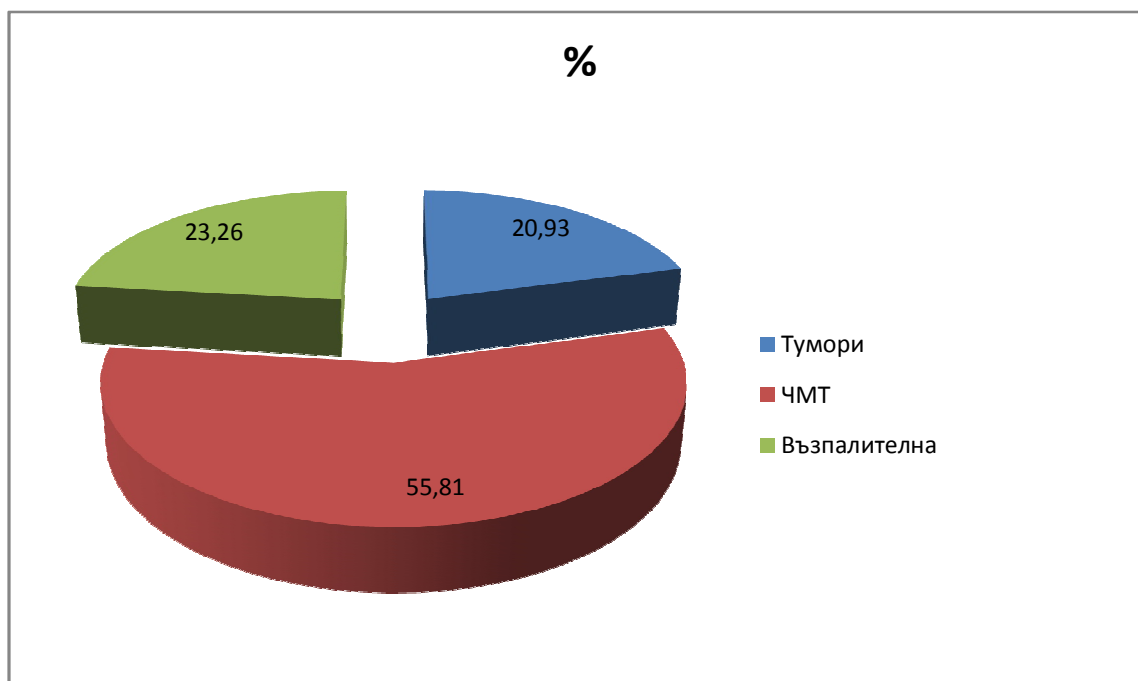


Табл. 23. Промяна в честотата на припадъците преди и по време на бременността и начало на епилептичните пристъпи през бременността.

	1 ГОДИНА ПРЕДИ Б (N=268)			ПЪРВИ ТРИМЕСТЪР НА Б (N=278)			ВТОРИ ТРИМЕСТЪР НА Б (N=276)			ТРЕТИ ТРИМЕСТЪР НА Б (N=270)			ПУЕРПЕРИУ М (N=270)		
Честота на ЕП	Без ЕП	< 1	≥ 1	Без ЕП	< 1	≥ 1	Без ЕП	< 1	≥ 1	Без ЕП	< 1	≥ 1	Без ЕП	< 1	≥ 1
Брой на ЕП	95	66	107	206	30	42	233	17	26	239	12	19	234	11	25
%	35,45	24,63	39,93	74,10	10,79	15,11	84,42	6,16	9,42	88,52	4,44	7,04	86,67	4,07	9,26
ЕП	15 без ЕП			5 начало на ЕП			4 начало на ЕП			2 начало на ЕП			4 начало на ЕП		
%	5,60			1,80			1,45			0,74			1,48		

При оценката на вида на епилептичните пристъпи преди бременността и през отделните периоди на бременността, представени на таблица 23, ние намираме много добре изразено статистическо различие ($\chi^2 = 275,089$, $df = 8$, $p < 0,00001$).

Една година преди бременността без ЕП са били 95 (35,45%) от пациентките с Е. По-малко от един ЕП месечно са имали 66 (24,63%), а с повече от един припадък месечно са били 107 (39,93%), или най-голям брой от жените. Без ЕП през първия триместър на Б са били 206 (74,10%) от БЖСЕ. Техният брой през втория триместър на Б е 233 (84,42%), през третия триместър съот. 239 (88,52%). В пиерпериума епилептични припадъци не са получавали 234 (86,67%)

от родилите жени с епилепсия. Начало на припадъците преди бременността е регистрирано при 15 бременни, като тяхното разпределение по триместри е съотв. 5 през първия триместър, 4 през втория триместър, 2 през третия триместър и 4 в пуерпериума.

По-малко от един ЕП месечно една година преди забременяването са имали 66 (24,63%) от пациентките. През първия триместър техния брой спада на 30 (10,79%), през втория на 17 (6,16%), а през третия на 12 (4,44%). В пуерпериума стойностите са почти същите като през третия триместър на Б, т.е. по-малко от 1 ЕП месечно са имали 12 (4,07%).

Повече от един ЕП месечно една година преди Б са имали 107 (39,93%) от ЖСЕ. През първия триместър техния брой намалява значително – на 42 (15,11%), през втория на 26 (9,42%), а през третия на 19 (8,52%). В пуерпериума стойностите леко се увеличават до нивото на тези от втория триместър на Б, т.е. повече от 1 ЕП месечно са имали 25 (9,25%).

От нашите данни може да обобщим, че като цяло бременността оказва положително влияние върху епилепсията – 83,36% от БЖСЕ не са имали ЕП по време на бременността и пуерпериума. Сравнено с тези стойности една година преди забременяването, при които само при 35,45% от ЖСЕ не са регистрирани ЕП, става ясно, че в 47,91% бременността е повлияла положително на епилепсията при висока ниво на статистическа значимост ($p < 0,00001$).

Честотата на ЕП е била най-голяма през първия триместър на Б и най-малка през третия триместър. През втория триместър и пуерпериума данните са почти идентични.

Т. нар. гестационна епилепсия има най-голяма честота на изява през първия триместър (5 случая), следвана с по 4 случая съотв. през втория триместър и 4 през пуерпериума. Най-рядко епилепсията като заболяване по време на бременността дебютира през третия триместър (таблица 23).

Табл. 24. Промяна на вида на епилептичните пристъпи през бременността.

	1 ГОДИНА ПРЕДИ Б (N=268)			ПЪРВИ ТРИМЕСТЪР НА Б (N=278)			ВТОРИ ТРИМЕСТЪР НА Б (N=276)			ТРЕТИ ТРИМЕСТЪР НА Б (N=270)			ПУЕРПЕРИУ М (N=270)		
Вид на ЕП	ППП	КПП	ГП	ППП	КПП	ГП	ППП	КПП	ГП	ППП	КПП	ГП	ППП	КПП	ГП
Брой на ЕП	89	73	106	7	10	24	8	12	13	5	2	18	5	11	25
%	33,21	24,24	39,55	2,52	3,60	8,63	2,90	4,35	4,71	1,85	0,74	6,67	1,85	4,07	9,26
Yates $\chi^2 = 19,286$, df = 8, Yates p = 0,013402															

Видът на епилептичните пристъпи преди и по време на бременността е представен на таблица 24 при наличие на сигнификантни статистически

различия по периоди ($p < 0,05$). Трябва да се направи уточнението, че когато се касае за отчитането на генерализираните припадъци, в тяхната бройка влизат както първично генерализираните, така и вторично генерализираните пристъпи. Прави впечатление, че докато преди бременността преобладават парциалните пристъпи (прости и комплексни парциални) по време на бременността се регистрират главно генерализирани тонично-клонични епилептични пристъпи при статистически значими различия.

Генерализираните припадъци се регистрират най-често и приблизително с еднаква честота през първия триместър (24) и в пуерпериума (25), най-рядко през втория триместър (13) и малко по-често през третия триместър (18).

Парциалните епилептични пристъпи (общо за прости и комплексни парциални) се регистрират най-често през втория триместър (20) и с еднаква честота през първия триместър (17) и пуерпериума (16) и повече от два пъти понижена честота през третия триместър (7).

При разделянето на парциалните пристъпи на прости и комплексни парциални се отчита преобладаване на **простите парциални пристъпи (ППП)** през втория триместър (8) и първия триместър (7) и еднаква честота за третия триместър и пуерпериума.

Комплексните парциални пристъпи (КПП) са най-чести през втория триместър (12), с почти равна честота през пуерпериума (11) и първия триместър (10) и най-рядко през третия триместър (2).

Най-високата честота на екзацербация на епилептичните пристъпи ние отчитаме в периода около раждането и през пуерпериума. От общо 41 ЖСЕ, които са получили припадъци в пуерпериума, при 33 пациентки са регистрирани епилептични припадъци в периода около раждането. Тези припадъци са разпределени по следния начин: 21 ЖСЕ са получили ЕП два дни преди раждането и при 12 ЖСЕ са отчетени ЕП един ден след раждането. Други автори също отчитат най-голяма честота на ЕП в трите дни „peripartum” [234].

ЖСЕ, получаващи повече от един ЕП месечно в групата на първично и вторично генерализирани ЕП преди Б имат по-голяма вероятност да получат ЕП през Б от тези, които получават само парциални пристъпи (прости и комплексни парциални). Генерализираните припадъци преобладават спрямо парциалните през първия триместър на Б (24 спрямо 17), през третия триместър (18 спрямо 7) и в пуерпериума (25 спрямо 16). Парциалните пристъпи имат по-висока честота само през втория триместър на Б (20 парциални ЕП спрямо 13 генерализирани). Тези данни се различават от наблюденията на Thomas, S.V. 2012, който отчита по-голяма честота през бременността на парциалните пристъпи. Тези различия се дължат най-вече на това, че той отчита само първично генерализираните припадъци, докато ние обединяваме първично и вторично генерализираните припадъци в обща група.

4. ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФСКИ (ЕЕГ) НАХОДКИ ПРИ БРЕМЕННИ ЖЕНИ С ЕПИЛЕПСИЯ.

Електроенцефалографската находка преди и по време на бременността и пуерпериума е представена на таблица 25. При всяка БЖСЕ са проведени поне 4 ЕЕГ изследвания през Б, съответно в 1-ви, 2-ри и 3-ти триместър и пуерпериума. Допълнителни ЕЕГ изследвания са провеждани при нужда от промяна в терапията поради зачестяване на ЕП или странични ефекти. Първоначално данните бяха калкулирани по триместри, но поради липса на съществени различия бяха обобщени за времето до раждането. В отделна колона са представени ЕЕГ находките през пуерпериума и преди бременността.

Табл. 25. ЕЕГ находки преди, по време на бременността и в послеродовия период

ЕЕГ НАХОДКА		Преди Бременността		По време на Бременността		В пуерпериума		χ^2	P
		Брой N=268	%	Брой N=279	%	Брой N=270	%		
Основна активност	Нормална	225	83,96	145	51,97	223	82,59	90,573 df = 2	<0,0001
	Абнормна	43	16,04	134	48,03	47	17,41		
Огнищна активност	Наличие	152	56,72	147	52,69	157	58,15	1,79 df = 2	0,4086
	Липса	116	43,28	132	47,31	113	41,85		
ГПА	Наличие	104	38,81	92	32,97	101	37,41	2,203 df = 2	0,3323
	Липса	164	61,19	187	67,03	169	62,59		

Характерните ЕЕГ промени по време на бременността включват забавяне на основната активност при 134 (48,03%) спрямо 43 (16,04) преди бременността и 47 (17,41%) в пуерпериума при наличие на високо ниво на достоверност на резултатите ($p<0,0001$).

По отношение на огнищната активност флуктуациите в данните по отношение на наличието на огнищни промени на ЕЕГ не са големи и почти не се различават за различните изучавани периоди, съотв. 152 (56,72%) преди бременността, 147 (52,69%) през бременността и 157 (58,15%) в пуерпериума. Макар и непотвърдено като статистическа изява ($p=0,4086$), според нас по време на бременността като цяло леко намалява регистрацията на огнищни промени в ЕЕГ.

Генерализираната пароксизмална активност (ГПА) бележи ограничаване по време на бременността с около 6% при нашия клиничен контингент при липса на сигнификантна разлика ($p=0,3323$). Наличие на генерализирана

пароксизмална активност преди бременността ние намираме при 104 ЖСЕ (38,81%) срещу 92 (32,97%) през бременността и 101 (37,41%) в пуерпериума. Съответно липса на регистрация по време на ЕЕГ изследване на ГПА преди бременността откриваме при 164 ЖСЕ (61,19%) срещу 187 (67,03%) през бременността и 169 (62,59%) в пуерпериума.

В литературата няма достатъчно информация за ЕЕГ находките както при бременни жени с епилепсия, така и по време на физиологично и патологично протичаща бременност. От тази гледна точка нашите данни са оригинални и допринасят за разбирането на процесите, протичащи в главния мозък на БЖСЕ и ефекта на АЕМ през този период.

Нашите данни показват, че като цяло бременността има позитивен ефект върху електроенцефалографските промени на ЖСЕ. Ограничават се регистрациите както на огнищни, така и на генерализирани промени. Същевременно, имайки предвид горепосочените резултати, според нас влошаването на ЕЕГ находката е сигурен критерий за необходимост от оптимизиране на лечението по време на бременност. Тези патологични регистрации на ЕЕГ имат отношение към комплайънса на пациентката и вида на АЕМ.

При лечение с валпроати, карбамазепин и топирамат данните от ЕЕГ не представляват сигурен предиктор за влошаване на клиничното състояние и поява на епилептични припадъци.

При лечение с окскарбазепин появата на огнищни промени на ЕЕГ е сигурен критерий за необходимост от оптимизиране на дозовия режим, което е по-изразено при политерапия в сравнение с монотерапия. Увеличаване на огнищните промени е отчетено при 11 БЖСЕ, лекувани с ОХС (4 на монотерапия и 7 на политерапия).

При ламотрижин е отчетена негативна динамика на генерализираните ЕЕГ промени през бременността при ЖСЕ (при 10 от 21 случая поява на ГПА, разпределена по равно между моно- и политерапия – по 5). **Генерализираните ЕЕГ промени на фона на лечение с LTG са сигурен белег за необходимост оптимизиране на терапията през бременността.**

5. ИЗСЛЕДВАНЕ НА ВЪЗМОЖНОСТИТЕ ЗА ОПТИМИЗИРАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО С АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ МЕДИКАМЕНТИ ПРЕДИ И ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТТА, РАЖДАНЕТО И В ПУЕРПЕРИУМА.

Неконтролираната епилепсия при БЖСЕ е сериозно и животозастрашаващо състояние както за майката, така и за детето. Повечето от БЖСЕ се налага да приемат поне един АЕМ.

Крайната цел на нашата работа е неусложнена бременност при свобода от пристъпи за майката и раждане на незасегнато от ефектите на АЕМ дете.

За постигането на тази цел е необходимо да се изпълнят няколко противоречащи едно на друго условия:

- Да се оптимизира лечението на епилепсията на майката чрез избор на най-подходящото антиепилептично лекарство във възможно най-ефективната доза.
- Това да се съобрази с ефекта върху плода като се използва най-малко тератогенното АЕМ в най-минималната възможна доза.
- Да се избегнат потенциалните странични ефекти на АЕМ при вече настъпила бременност или да се минимализират тези ефекти чрез намаляване на дозата или разпределение на дозовия интервал така, че да се избягват пикови концентрации.
- Да се премине от поли- на монотерапия с възможно най-ефективния спрямо припадъците и най-малко токсичния спрямо плода АЕМ.

Наличието (със или без лечение с АЕМ) и видът (моно- или политерапия) преди и по време на бременността е представено на следващата таблица 26. При 15 от пациентките за първи път заболяването епилепсия се е проявило през бременността както следва: при 5 бременни жени началото на ЕП е било през I-вия триместър на Б, при 4 през II-ри триместър, при 2 през III-ти триместър и при 4 по време на пуерпериума (виж таблица 23). При всички новодиагностицирани през бременността епилепсии е започната монотерапия с АЕМ, което е важно да се отбележи при изчисляването на групите на БЖСЕ с моно- и политерапия по-нататък.

Табл. 26. Лечение с антиепилептични медикаменти преди, по време на бременността и в пуерпериума.

	1 г. преди Б		I трим		II трим		III трим		Пуерпериум		Статистика
	Брой	%	Брой	%	Брой	%	Брой	%	Брой	%	
Без лечение	56	20,90	105	37,77	93	33,70	90	33,33	71	26,30	$\chi^2 = 23,624$ $df = 8$ $p = 0,002649$
Монотерапия	175	65,30	141	50,12	152	55,07	150	55,56	167	61,85	
Политерапия	37	13,80	32	11,51	31	11,23	30	11,11	32	11,85	
Брой	268	100	278	100	276	100	270	100	270	100	

От данните, представени на таблица 26 се вижда, че има добре изразена статистически значима разлика при лечението с АЕМ на ЖСЕ преди Б и през различните периоди на Б. На монотерапия с АЕМ са били по-голямата част от ЖСЕ както следва: една година преди забременяването 175 (65,30%), през първия триместър на бременността – 141 (50,12%), през втория триместър – 152 (55,07%), през третия триместър 150 (55,56%) и в пуерпериума 167 (61,85%). Вижда се, че данните от преди бременността и в пуерпериума и през втория и третия триместър на Б са сходни.

При 15 пациентки (5,30%) епилепсията е дебютирала през бременността и е инициирана терапия с АЕМ.

Оптимизиране на лечението с АЕМ, включващо спиране на АЕМ, промяна на дозата, вида и броя на АЕМ е могло да бъде осъществено при 126 пациентки (44,52%), както следва:

- спиране на АЕМ преди забременяването – при 24 пациентки от 268 (8,96%)
- преминаване от поли- на монотерапия с АЕМ преди забременяването – при 34 пациентки от 268 (12,69%)
- преминаване от поли- на монотерапия през I-ви триместър на Б – при 11 от 278 (3,96%)
- преминаване от поли- на монотерапия през II-ри триместър на Б – при 5 от 276 (1,81%)
- преминаване от поли- на монотерапия през III-ти триместър на Б – при 7 от 270 (2,56%)
- преминаване от поли- на монотерапия през пуерпериума на Б – при 10 от 270 (3,70%)

Постулат във всички препоръчителни правила е, че терапията с АЕМ трябва да се промени преди настоящата бременност като в литературата се посочва, че процентът на непланираните бременности при БЖСЕ е 52%. Ние не сме събирали данни по отношение на това, дали бременността е била планирана или не.

В нашия контингент терапията с АЕМ е била оптимизирана преди забременяването общо при 58 ЖСЕ (21,64%) – спиране на АЕМ преди забременяването при 24 ЖСЕ (8,96%) и преминаване от поли- на монотерапия с АЕМ преди забременяването при 34 (12,69%).

По време на бременността терапията се е наложило да бъде оптимизирана при 11,66% от БЖСЕ (33 от 283).

Горепосочените данни са нови за литературата, като при най-големите проучвания изследователите са си позволили да променят лекарствените комбинации само в два случая от 179 БЖСЕ [254].

При пациентките, лекувани с различните видове АЕМ средната дневна доза на приеманите медикаменти преди бременността и през бременността и пуерпериума е представена по-надолу, като медикаментите са подредени по честотата на използването им при БЖСЕ в нашия клиничен контингент.

1. Valproate, valproic acid (VPA) е бил използван общо при 88 БЖСЕ, при 64 като монотерапия и при 24 като политерапия.

- VPA е бил използван като **монотерапия преди бременността** от 63 ЖСЕ при **средна доза** на медикамента **758,73 мг/24 ч.**
- VPA е бил използван като **политерапия преди бременността** при 22 ЖСЕ при **средна доза 1050 мг/24 ч.**
- VPA е бил използван като **монотерапия по време на бременността** при 53 БЖСЕ при **средна доза** на медикамента **759,43 мг/24 ч.**
- VPA е бил използван като **политерапия по време на бременността** при 5 ЖСЕ при **средна доза 880 мг/24 ч.**
- VPA е бил използван като **монотерапия в пуерпериума** при 54 ЖСЕ при **средна доза 815,74 мг/24 ч.**
- VPA е бил използван като **политерапия в пуерпериума** при 5 ЖСЕ при **средна доза 880 мг/24 ч.**

Дозите на валпроатите, използвани като монотерапия, не търпят съществена динамика по време на бременността (преди пуерпериума).

В 17 случая (при 5 поради поява на епилептични припадъци и при 12 поради негативна динамика на ЕЕГ промените) **ние сме успели да заменим валпроатите с окскарбазепин**, като само в три случая се е наложило последващо оптимизиране на дозата на ОХС до края на бременността. Причина за повишаването на дозите на ОХС в два от случаите са били влошаване на ЕЕГ находката в сравнение тази с VPA. В един случаи пациентката самоволно си е намалила дозата на Trileptal от 900 на 600 мг/24 ч. и е получила лек и краткотраен епилептичен припадък.

В пуерпериума при нашите пациентки средната доза на VPA е повишена с около 57 мг/24 ч. (758,73 мг/24 ч. спрямо 815,54 мг/24 ч).

Средната дневна доза на валпроатите при политерапия е понижена значително (със 170 мг/24 ч) по време на бременността (от 1050 мг/24 ч. преди бременността на 880 мг/24 ч. през бременността и пуерпериума) при наличие на статистически значима разлика (фигура 7).

2. Carbamazepine (CBZ) е бил използван общо при 50 БЖСЕ, при 39 като монотерапия и при 11 като политерапия.

- CBZ е бил използван като **монотерапия преди бременността** от 39 ЖСЕ при **средна доза 528,21 мг/24 ч.**
- CBZ е бил използван като **политерапия преди бременността** при 11 ЖСЕ при **средна доза 581,82 мг/24 ч.**
- CBZ е бил използван като **монотерапия по време на бременността** при 32 БЖСЕ при **средна доза 517,19 мг/24 ч.**
- CBZ е бил използван като **политерапия по време на бременността** при 2 БЖСЕ при **средна доза 600 мг/24 ч.**
- CBZ е бил използван като **монотерапия в пуерпериума** при 34 ЖСЕ при **средна доза 536,76 мг/24 ч.**
- CBZ е бил използван като **политерапия в пуерпериума** при 2 ЖСЕ при **средна доза 600 мг/24 ч.**

Средните дневни дози на карбамазепин не търпят съществена динамика през бременността за монотерапията. **Според нас това е медикамента, който има най-стабилни концентрации и ефект като монотерапия при БЖСЕ.**

При политерапията с карбамазепин се отчита статистически значимо повишаване на дозата през бременността и в пуерпериума (фигура 7).

3. Oxcarbazepine (ОХС) е бил използван общо при 42 БЖСЕ, при 33 като монотерапия и при 9 като политерапия.

- ОХС е бил използван като **монотерапия преди бременността** от 20 ЖСЕ при **средна доза 927,50 мг/24 ч.**
- ОХС е бил използван като **политерапия преди бременността** при 8 ЖСЕ при **средна доза 1275 мг/24 ч.**
- ОХС е бил използван като **монотерапия по време на бременността** при 29 БЖСЕ при **средна доза 982,76 мг/24 ч.**
- ОХС е бил използван като **политерапия по време на бременността** при 7 БЖСЕ при **средна доза 1071,43 мг/24 ч.**
- ОХС е бил използван като **монотерапия в пуерпериума** при 33 ЖСЕ при **средна доза 1036,36 мг/24 ч.**
- ОХС е бил използван като **политерапия в пуерпериума** при 5 ЖСЕ при **средна доза 1162,50 мг/24 ч.**

Средният дозов режим за окскарбазепин е доста динамичен и това е бил медикамента, при който ни се е налагало най-често да оптимизираме дозата по време на бременността. Същевременно **окскарбазепин е лекарството, което сме използвали като адекватен заместител на валпроатите (като моно- и**

политерапия) винаги с много добър клиничен ефект през цялата бременност. Ръководили сме се от неговия нисък тератогенен потенциал и широк терапевтичен спектър, включително и при първично генерализирани епилепсии. Това е и единственият медикамент, при който не сме препоръчвали кърменето поради неговия възможен ефект върху факторите на кръвосъсирването и рискът от хеморагии за майката и новороденото. При една от нашите пациентки по време на раждането сме изследвали плазмени концентрации в кръвта от майката, пъпната връв и новороденото, които бяха с почти идентични стойности. Този наш, макар и ограничен опит, заедно с данните от литературата, ни накараха да бъдем рестриктивни при желание за кърмене с ОХС. Негативна динамика на ЕЕГ (увеличаване на огнищните промени е отчетена при 11 БЖСЕ, лекувани с ОХС (4 на монотерапия и 7 на политерапия).

При лечение с окскарбазепин се отчитат статистически значими различия в дозовия режим за монотерапията при БЖСЕ в посока на увеличаване на дозата през бременността и пуерпериума (фигура 6).

При използване на окскарбазепин като политерапия се наблюдава известно намаление на дозата през бременността, но то не е статистически значимо ($p=0.814$) – фигура 7.

4. Lamotrigine (LTG) е бил използван общо при 21 БЖСЕ, при 10 като монотерапия и при 11 като политерапия.

- LTG е бил използван като **монотерапия преди бременността** от 10 ЖСЕ при **средна доза 220 мг/24 ч.**
- LTG е бил използван като **политерапия преди бременността** при 11 ЖСЕ при **средна доза 204,55 мг/24 ч.**
- LTG е бил използван като **монотерапия по време на бременността** при 10 БЖСЕ при **средна доза 235 мг/24 ч.**
- LTG е бил използван като **политерапия по време на бременността** при 11 БЖСЕ при **средна доза 200 мг/24 ч.**
- LTG е бил използван като **монотерапия в пуерпериума** при 10 ЖСЕ при **средна доза 245 мг/24 ч.**
- LTG е бил използван като **политерапия в пуерпериума** при 5 ЖСЕ при **средна доза 213,64 мг/24 ч.**

Ламотрижин е лекарството, което на второ място след ОХС е налагало по-често проследяване и оптимизиране на дозовия режим, въпреки че на пръв поглед от данните изглежда, че дозите са сравнително стабилни през цялата бременност. При него също е отчетена негативна динамика на ЕЕГ находките през бременността (при 10 от 21 случая поява

на генерализирана пароксизмална активност, разпределена поравно между моно- и политерапия – по 5).

Ламотрижин е медикаментът, на който се възлагаха големи надежди за лечение на бременни жени с епилепсия. За съжаление това се оказа само успешна рекламна стратегия на известна фармацевтична компания, която убеждаваше в продължение на 10 години невролозите, че Lamictal е най-ефективния и най-безвредния от всички нови АЕМ. Не бива обаче да забравяме, че тази компания финансира и създаването на първия регистър на БЖСЕ и се опита да организира първото рандомизирано проучване при тази група пациентки. Макар че резултатите от продължителни и независими изследвания не потвърдиха данните на фирмено подпомогнатите проучвания, тези резултати фокусираха неврологичната общност върху проблемите на БЖСЕ. Сега е ясно, че тератогенният потенциал на lamotrigine е два пъти по-висок от този на carbamazepine. Това донякъде накара лекарите, ангажирани с терапията на БЖСЕ, по-малко да разчитат на данните, които се изнасят в литературата по тези въпроси и се опират на собствените резултати. Това е и причината в литературния обзор да не представяме данните кои от АЕМ имат най-нисък тератогенен потенциал при БЖСЕ, защото с малки изключения (CBZ) тези нови АЕМ са много по-слабо ефективни по отношение на овладяването на епилептичните припадъци през бременността. Никъде обаче не се говори за ефективност, а само за нисък риск на АЕМ, което въвежда невролозите и в по-голяма степен акушер-гинеколозите в заблуждение кой медикамент да препоръчат като монотерапия или кои лекарствени комбинации са най-ефективни и най-безопасни.

5. *Phenobarbital (PB) е бил използван общо при 18 БЖСЕ, при 12 като монотерапия и при 6 като политерапия.*

- PB е бил използван като **монотерапия преди бременността** от 12 ЖСЕ при **средна доза 127,27 мг/24 ч.**
- PB е бил използван като **политерапия преди бременността** при 6 ЖСЕ при **средна доза 108,33 мг/24 ч.**
- PB е бил използван като **монотерапия по време на бременността** при 10 БЖСЕ при **средна доза 110 мг/24 ч.**
- PB е бил използван като **политерапия по време на бременността** при 2 ЖСЕ при **средна доза 100 мг/24 ч.**
- PB е бил използван като **монотерапия в пuerпериума** при 11 ЖСЕ при **средна доза 113,64 мг/24 ч.**
- PB е бил използван като **политерапия в пuerпериума** при 2 ЖСЕ като при **средна доза 100 мг/24 ч.**

В групата на лекуваните с phenobarbital БЖСЕ са попаднали случаи от първите години на нашето проучване. След 2002 г. фенобарбитал не е достъпен като медикамент за перорална употреба в Република България. Ние разполагаме с твърде ограничен клиничен опит при БЖСЕ. В литературата обаче това е медикаментът, който се използва най-широко в страните с висока раждаемост и ниско ниво на медицинското обслужване като с него се регистрират най-много бременности.

От статистическите данни за лечението с фенобарбитал при нашия клиничен контингент се отчита липса на сигнификантни различия при всички изследвани параметри.

6. Clonazepam (CZP) е бил използван при 15 БЖСЕ, при 5 като монотерапия и при 10 като политерапия.

- CZP е бил използван като **монотерапия преди бременността** от 4 ЖСЕ при **средна доза 1 мг/24 ч.**
- CZP е бил използван като **политерапия преди бременността** при 9 ЖСЕ при **средна доза 1,28 мг/24 ч.**
- CZP е бил използван като **монотерапия по време на бременността** при 4 БЖСЕ при **средна доза 0,875 мг/24 ч.**
- CZP е бил използван като **политерапия по време на бременността** при 7 ЖСЕ при **средна доза 1,5 мг/24 ч.**
- CZP е бил използван като **монотерапия в пуерпериума** при 5 БЖСЕ при **средна доза 0,7 мг/24 ч.**
- CZP е бил използван като **политерапия в пуерпериума** при 8 ЖСЕ като при **средна доза 1,31 мг/24 ч.**

Същото, което описахме при фенобарбитал, важи и за клоназепам. За разлика от phenobarbital той е достъпен в аптечната мрежа, но не се препоръчва като моно- и политерапия по време на бременност.

От статистическите данни се вижда, че няма статистическа разлика в дозовия режим при моно- и политерапия с клоназепам при БЖСЕ.

7. Topiramate (TRM) е бил използван при 13 БЖСЕ, при 8 като монотерапия и при 5 като политерапия.

- TRM е бил използван като **монотерапия преди бременността** от 8 ЖСЕ при **средна доза 93,75 мг/24 ч.**
- TRM е бил използван като **политерапия преди бременността** при 5 ЖСЕ като при **средна доза 170 мг/24 ч.**
- TRM е бил използван като **монотерапия по време на бременността** при 7 БЖСЕ при **средна доза 114,29 мг/24 ч.**

- ТРМ е бил използван като **политерапия по време на бременността** при 5 ЖСЕ при **средна доза 140 мг/24 ч.**
- ТРМ е бил използван като **монотерапия в пуерпериума** при 7 БЖСЕ при **средна доза 114,29 мг/24 ч.**
- ТРМ е бил използван като **политерапия в пуерпериума** при 5 ЖСЕ като при **средна доза 140 мг/24 ч.**

На топирамат, за разлика от ламотрижин, не се възлагаха големи надежди за приложение по време на бременността. Придържайки се към ниския дозов диапазон 100 до 150 мг/24 ч. ние не сме наблюдавали негативни ефекти през бременността както при моно-, така и при политерапия при липса на сигнификантни различия.

Не сме регистрирали съществена динамика на ЕЕГ параметрите при лечение с топирамат през всички периоди на бременността.

Според нашите данни топирамат в дози 100-150 мг/24 ч. може да бъде използван през бременността с добър изход за майката и плода.

8. *Phenytoin (PHT) е бил използван при 7 БЖСЕ, при 3 като монотерапия и при 4 като политерапия.*

- РНТ е бил използван като **монотерапия преди бременността** от 3 ЖСЕ при **средна доза 113,33 мг/24 ч.**
- РНТ е бил използван като **политерапия преди бременността** при 4 ЖСЕ при **средна доза 137,50 мг/24 ч.**
- РНТ е бил използван като **монотерапия по време на бременността** при 3 БЖСЕ при **средна доза 133,33 мг/24 ч.**
- РНТ е бил използван като **политерапия по време на бременността** при 3 ЖСЕ при **средна доза 150 мг/24 ч.**
- РНТ е бил използван като **монотерапия в пуерпериума** при 3 БЖСЕ при **средна доза 150 мг/24 ч.**
- РНТ е бил използван като **политерапия в пуерпериума** при 3 ЖСЕ като при **средна доза 150 мг/24 ч.**

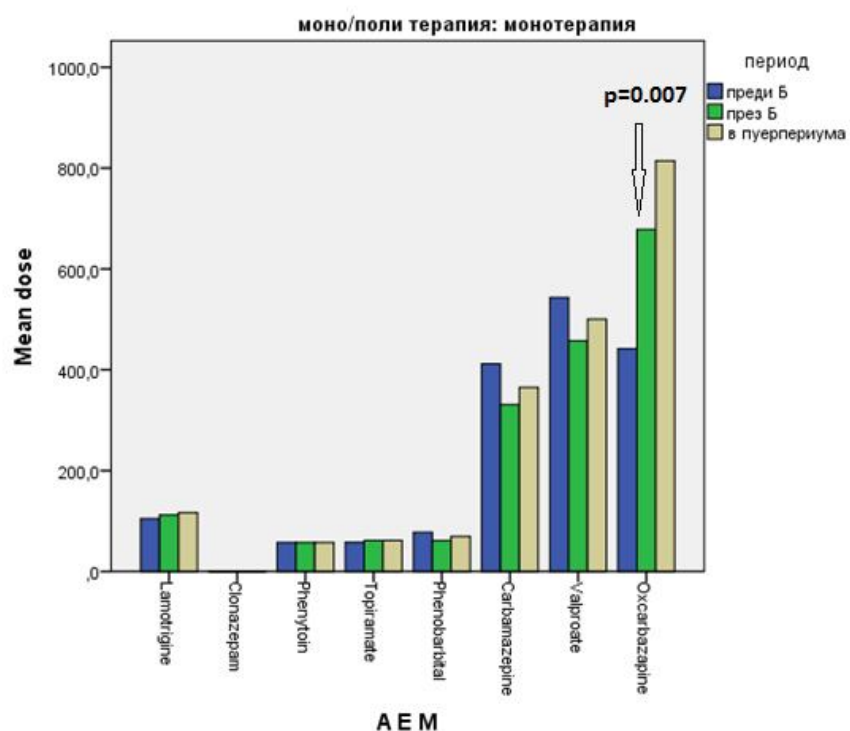
Нашите данни за приложение на фенитоин при БЖСЕ са много ограничени. Ние сме използвали РНТ при фармакорезистентни и симптоматични епилепсии.

Не сме отчели негативна динамика на ЕЕГ находките.

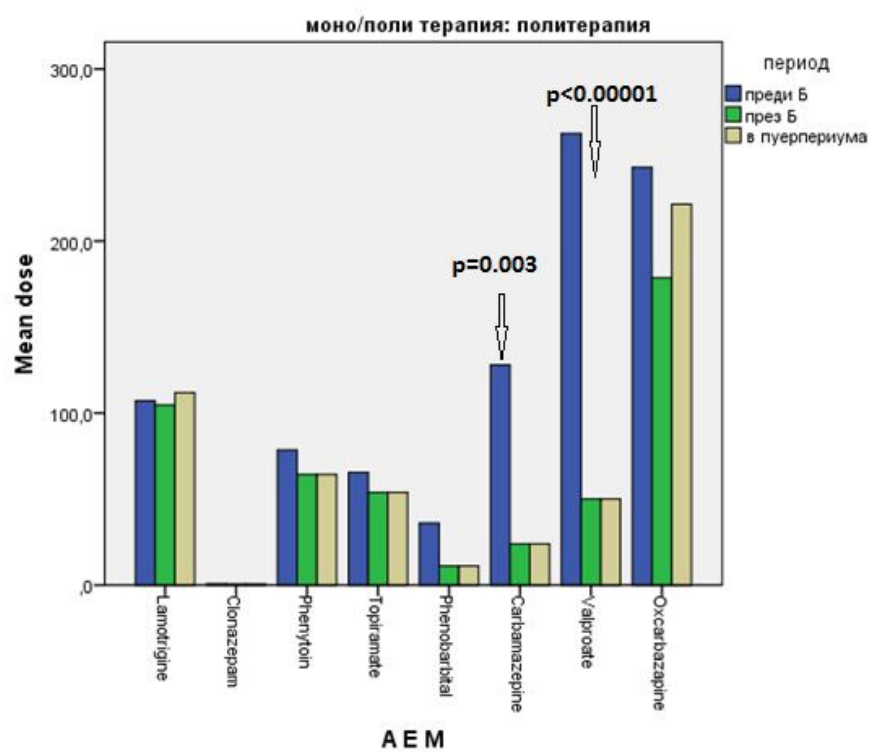
Липсват статистически разлики по отношение на дозата на фенитоин при моно- и политерапия по време на бременността.

Levetiracetam е бил част от политерапията като допълнителен АЕМ при две БЖСЕ. Gabapental е използван като политерапия при една пациентка.

Фиг. 6. Промяна на дозата на АЕМ като монотерапия при БЖСЕ.



Фиг. 7. Промяна на дозата на АЕМ като политерапия при БЖСЕ.



Изключване на наличната монотерапия до 10 гестационна седмица е било възможно при 10 пациентки като при тази група по време на цялата бременност не са регистрирани нови епилептични пристъпи.

Преминаване от поли- към монотерапия до 10 гестационна седмица се е отдало само при 5 пациентки.

Замяна на наличната монотерапия с друг медикамент до 10 гестационна седмица се е наложило при 11 пациентки.

При 3 БЖСЕ е преминато от моно- към политерапия като това е станало през последния триместър от бременността поради чести и неовладяващи се епилептични припадъци с максималната терапевтична доза на медикамента, използван като монотерапия.

При запазване на монотерапията с АЕМ по време на бременността намаляване на дозата на приемания препарат е било възможно при 18 пациентки, от които 10 са били на лечение с VPA, 7 с CBZ и 1 с LTG.

При запазване на монотерапията с АЕМ по време на бременността увеличаване на дозата на приемания медикамент се е наложило при 21 пациентки, от които 9 са били на лечение с ОХС, 5 с CBZ, 3 с VPA, 2 с TPM, 1 с LTG и 1 с CZP.

6. УСТАНОВЯВАНЕ НА ВЛИЯНИЕТО НА ЕПИЛЕПСИЯТА И АНТИЕПИЛЕПТИЧНИТЕ МЕДИКАМЕНТИ ВЪРХУ ПЛОДА, НОВОРОДЕНОТО И ЛАКТАЦИЯТА.

В тази глава на работата ни ние си поставяме за цел да установим честотата и вида на малформациите при деца на жени с епилепсия, както и какъв е тератогенния риск на приеманите АЕМ в изследвания клиничен контингент от 197 новородени от 195 раждания при 206 БЖСЕ (група А на основната група, БЖСЕ родили в УМБАЛ – Плевен). Извън Плевен са регистрирани 75 новородени от 77 жени БЖСЕ като всички бременни са изследвани и консултирани в Неврологична клиника на УМБАЛ – Плевен или МЦ „Галилео” – Плевен.

От общо 283 БЖСЕ в основната група има 2 двойки близнаци и 13 аборта (тегло < 500 g) новородените са били съотв. 270 раждания + 2 bigemini = 272. В контролната група при 200 раждания има 2 bigemini и родените деца са 202.

На следващите таблици 27 и 28 са представени данните за Apgar score ≤ 7 т за живородените, мъртвородените и починали до 7-мия ден деца на майки с епилепсия за група А и група Б на основната група и контролната група. Видно е, че Apgar score ≤ 7 т. е почти еднакъв за групи А и Б (съотв. 19,38% и 18,66%), като разликите с контролната група са много малки (21,11%) при липса на статистически значими различия. Според различни автори честотата на

перинаталната асфиксия варира в много широки граници. При някои изследвания се доказва, че по време на епилептичен припадък се проявява преходна фетална хипоксия, но експерименталните проучвания не го потвърждават. Ние също наблюдавахме по-нисък Apgar score при случаите със status epilepticus и ЕП intrapartum (общо 10 случая). Ние се присъединяваме към авторите, които смятат, че 1 до 2% от бременните с Е развиват ГТКП intrapartum или до 24-тия час post partum и те предизвикват транзиторна хипоксия, която може да се отрази върху Apgar score на новородените.

Табл. 27. Apgar score ≤ 7 т, мъртвородени и починали в група А, Б и контролната група.

ГРУПА	БРОЙ РАЖДЕНИЯ	НОВО- РОДЕНИ	ЖИВО- РОДЕНИ	APGAR ≤ 7		МЪРТВО РОДЕНИ	ПОЧИ- НАЛИ
				БРОЙ	%		
ГРУПА А	195	197	196	38	19,38	1	4
ГРУПА Б	75	75	74	14	18,66	1	0
КОНТРОЛНА	200	202	201	42	20,89	1	1
Yates $\chi^2 = 0,465$, df = 5, Yates p = 0,9933							

Табл. 28. Apgar score ≤ 7 т, мъртвородени и починали в основната и контролната група.

ГРУПА	БРОЙ РАЖДЕНИЯ	НОВО- РОДЕНИ	ЖИВО- РОДЕНИ	APGAR ≤ 7		МЪРТВО РОДЕНИ	ПОЧИ- НАЛИ	ПНДС /1000
				БРОЙ	%			
ОСНОВНА	270	272	270	52	19,25	2	4	22,06
КОНТРОЛНА	200	202	201	42	20,98	1	1	9,90
Yates $\chi^2 = 0,482$, df = 5, Yates p = 0,9927								

Мъртвородени и починали в основната група са 6 деца (22,06%), а при контролната група – 2 деца (9,90%). В основната група има 4 починали деца в ранния неонатален период като и 4-те са с малформации. Три от тях са били с тегло ≤ 2500 g и едно е с тегло 2830 g, ръст 49 cm. Едно от мъртвородените в основната група е родено в дома на пациентката, без присъствие на медицинско лице от 8-ма бременност, 7-мо раждане, тегло 1440 g, ръст 40 cm. плодът е без малформации. **Перинаталната детска смъртност (ПНДС) е 22,06% в основната група срещу 9,90% в контролната група, т.е при БЖСЕ ПНДС е увеличена два пъти.**

На следващите таблици 29 и 30 са представени резултатите от разпределението на новородените в основната и контролната група в зависимост от теглото. По всички изследвани показатели липсва статистическа значима разлика между основната и контролната група, което е директен белег за високото ниво на комплексните медицински грижи при БЖСЕ в основната група.

Табл. 29. Разпределение на новородените в зависимост от теглото в основната и контролната група.

ТЕГЛО (G)/ ГРУПА	ОСНОВНА ГРУПА (N=272)		КОНТРОЛНА ГРУПА (N=202)		СТАТИСТИКА
	Брой	%	Брой	%	
> 2500	245	90,07	179	88,61	$\chi^2 = 0,262$ $df = 1$ $Yates p = 0,6089$
≤ 2500	27	9,93	23	11,39	
Общо	272	100	202	100	

Ниската честота на новородените с тегло ≤ 2500 g можем да свържем с това, че по-голяма част от БЖСЕ, които сме наблюдавали и лекували, са били на монотерапия с АЕМ във възможно най-ниските ефективни дози. С тези резултати се присъединяваме към мнението на съвременните автори, които установават, че децата изложени по време на бременността на два и повече АЕМ във високи дози по-често са по-малки за гестационната възраст, отколкото тези, изложени на монотерапия. При другите, по-стари проучвания, честотата на интраутеринното изоставане варира в по-голяма степен.

Табл. 30. Разпределение на новородените с тегло ≤ 2500 g в основната и контролната група.

ТЕГЛО (G)	ОСНОВНА ГРУПА		КОНТРОЛНА ГРУПА		СТАТИСТИКА
	Брой	%	Брой	%	
≤ 1000	2	7,41	2	8,70	$Yates \chi^2 = 2,079$ $df = 3$ $Yates p = 0,5561$
1001-1500	5	18,51	1	4,35	
1501-2000	4	14,82	7	30,43	
2001-2500	16	59,26	13	56,52	
Общо	27	100	23	100	

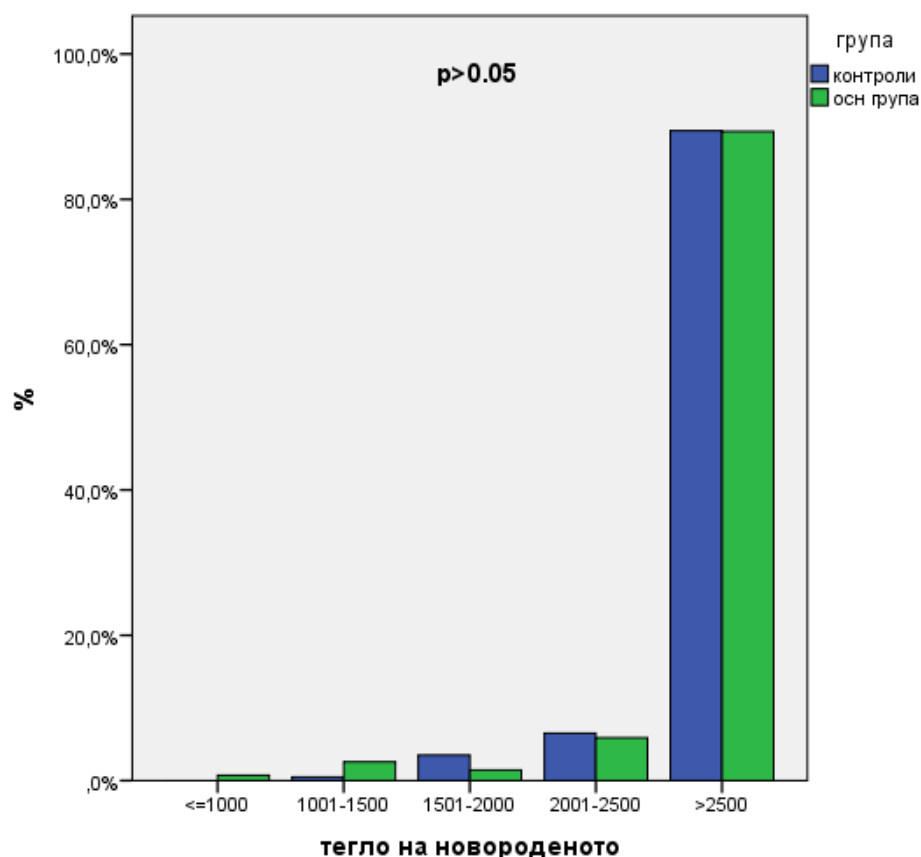
При сравняване на общия брой на новородените с тегло ≤ 2500 g, както и на новородените с тегло 2001-2500 g в основната и контролната група (59,26% спрямо 56,52%) не се открива съществена разлика. В групата 1001-1500 g при сравнение между основната и контролната прави впечатление, че броя на новородените с тегло от 1001 до 1500 g в основната група е повече от 4 пъти по-голям в сравнение с контролната група (съотв. 18,51% спрямо 4,35%). В групата 1501-2001 g между основната и контролната група се вижда, че броят на новородените с тегло от 1501 до 2001 g в основната група е два пъти по-малък в сравнение с контролната група (съотв. 14,82% спрямо 30,43%). Статистически обаче, поради малкия брой случаи, не се отчита сигнификантна разлика (фигура 8).

На следващата таблица 31, на която е представен полът на новородените в основната и контролната група, се вижда, че **мъжкия пол е с по-голяма честота при БЖСЕ (разликата е почти 20%),** докато в контролната група **мъжкия пол е с несъществено по-голяма честота (разликата е 2%).** Резултатите са **статистически сигнификантни при $p < 0,05$.** Подобни резултати могат да бъдат трудно обяснени и липсват подобни данни в достъпната литература. Факт е обаче, че вероятността една БЖСЕ да роди момче е по-голям, отколкото да роди момиче. Причините за това са неясни и могат да бъдат обект на бъдещи изследвания.

Табл. 31. Разпределение на новородени в основната и контролната група по пол.

ПОЛ НА НОВОРОДЕНОТО	ОСНОВНА ГРУПА (N=272)		КОНТРОЛНА ГРУПА (N=202)		СТАТИСТИКА
	Брой	%	Брой	%	
Мъжки	163	59,93	102	50,50	$\chi^2 = 4,183$ $df = 1$ $Yates p = 0,00274$
Женски	109	40,07	100	49,50	
Общо	272	100	202	100	

Фиг. 8. Сравнение на теглото на новородените в основната и контролната група.



7. МАЛФОРМАЦИИ НА НОВОРОДЕНИТЕ ПРИ ЖЕНИ С ЕПИЛЕПСИЯ

Честотата на малформациите на новородените при БЖСЕ в нашето изследване е 3,55‰ (6 от 197). За контролна група в случая е използвана честотата на малформациите при новородените от всички раждания в Акушерска клиника на УМБАЛ – Плевен за изследвания 16 годишен период (1997 – 2012 г.), която е 1,12‰ (342 малформации при 30611 новородени). Вижда се, че спрямо група А на основната група разликата е статистически значима като честотата на малформациите при БЖСЕ е повече от 3 пъти по-голяма ($p < 0.05$). Перинаталната детска смъртност за този период за цялата популация е 15,7‰. В основната група ПНДС на децата, родени от майки с епилепсия 22,06‰.

На следващата таблица 32 се вижда, че 4 от 6-те ЖСЕ, на които децата са с малформации, са Nulli para, а при 3 от тях бременността е първа. С изключение на 1 жена епилепсията е с продължителност повече от 10 години. При 4 от тях е имало епилептични пристъпи през бременността.

Представяме последователно случаите с малформации на плода и новороденото при ЖСЕ.

При пациентка №1 (Б.Л.Е. 1999 г.) при новороденото е установен малформативен синдром на Meckel-Gruber (вродена ювенилна поликистоза на бъбреците, билиарна фиброаденоза, менингоцеле, атипична позиция в тазобедрените и коленните стави, лицева асиметрия. При направеното единствено ехографско изследване при започнала родилна дейност е установена „дилатация” на мозъчните вентрикули. Поради плод в седалищно предлежание и fetal distress бременната е родоразрешена чрез SC в спешен порядък. Новороденото е с тегло 2830 g, ръст 44 cm, умира на 30-та минута след раждането. Патологоанатомичната диагноза е синдром на Meckel-Gruber. Преди и по време на бременността жената е лекувана с валпроати, но не е посещавала редовно гинеколог въпреки препоръките на лекуващия невролог. При синдрома на Meckel-Gruber има автозомно-рецесивно унаследяване. След 2 години ражда дете без малформации на фона на монотерапия с Topiramate 900 mg/24 ч. до m.l.VI, когато след тежък и продължителен ЕП е добавена ниска доза валпроат (600 mg/24 ч.). По време на втората бременност пациентката е проследявана редовно ехографски, проведен е биохимичен скрининг, но е отказала амниоцентеза. По време на цялата бременност е приемала фолиева киселина по 4 mg/24 ч.

При пациентка №2 (Б.П.Д. 2003 г.) бременността е прекъсната по медицински показания в 29 г.с. поради ехографски установена хидроцефалия. Родено е дете с хидроцефалия с тегло 1200 g и ръст 39 cm, което е починало на 6-тия ден. Преди и по време на бременността е лекувана с карбамазепин в доза 600 mg/24 ч. до m.l.VI, когато е направила серия от три тежки ГТКП. След това е

насочена към невролог и след ЕЕГ изследване с огнищна и генерализирана пароксизмална активност е увеличена дозата на карбамазепин на 900 мг/24 ч. Неврологът е насочил пациентката към акушер-гинеколог, при което извършената ехография е показала хидроцефалия на плода.

Табл. 32. Малформации на плода и новороденото при жени с епилепсия.

№	Възр. год.	Б по ред	Р по ред	Неблагопр. завърв. на пред. брем.	Давн. на Е год.	ЕП		УЗД на плода	Лечение с АЕМ		Фоли ева к-на	Начин на прек. на Б	Данни за плода			Малформ. на новород.
						Пре-ди Б	През Б		Пре-ди Б	През Б			тегло рът	Apgar score	изход	
1	20	II	I	Interruptio	12	да	не	Съзн. за разн. мозъч. вентр.	VPA	VPA	не	SC поради fetal dystres и Praesent Sacralis	2830 g 44 cm	3,2,1	починало 20 мин.	Синдром на Meckel-Gruber
2	20	I	I	-	13	да	да 3 ГТКП 3-ти трим	Хидроцефалия	CBZ	CBZ	не	Прек. Б поради мед. показ. в 29 г.с.	1200 g 39 cm	3,4,8	починало 4-тия ден	Хидроцефалия
3	20	II	II	1 спонт. аборт	7	да	да 1 ГТКП 3-ти трим	Хидроцефалия	не	VPA	не	Прек. Б поради мед. показ. в 30 г.с.	1340 g 40 cm	2,3,3	починало 3-тия ден	Хидроцефалия
4	22	I	I	-	15	да	да 3 ГТКП 1-ти трим	Hypoton. foetus, spina bif., кистозна бъбречна дисплаз., агинезия на пикоч. мехур	VPA + CBZ + CZP	VPA	не	Прек. Б поради мед. показ. в 24 г.с.	490 g 36 cm	-	Foetus mortus	Синдром на Potter
5	19	I	I	-	11	да	да 3 ГТКП 1-ти трим	Хидроцефалия	VPA нередовно	VPA	не	Partus sacralis	2250 g 48 cm	2,3,3	починало 3-тия ден	Лизенцефалия, киста арахноид, полидактилия на двете ръце и единия крак
6	26	III	II	1-ва Б с Eclampsia, прекъсн. в m.I. VI по мед. показ	2		не	Хидроцефалия, хипотрофия	не	VPA от 20-та г.с.	да	Прек. Б поради мед. показ. в 29 г.с.	450 g 36 cm	-	Foetus mortus	Хидроцефалия

При пациентка №3 (Г.К.В. 2005 г.) бременността също е прекъсната по медицински показания поради установена хидроцефалия на плода в 31 г.с. Ражда се дете с тегло 1350 g и ръст 40 cm. Apgar score 2,3,3, умира на 3-тия ден. По време на бременността до 12 г.с. жената не е провеждала лечение с АЕМ. По данни на близките през 2-рия и 3-тия месец от бременността са наблюдавани няколко епилептични припадъка. В обобщение при този случай епилепсията не е била добре контролирана, не е посещавала редовно женска консултация.

Пациентка №4 (Г.А.Б 2005 г.) е с дългогодишна епилепсия и генерализирани припадъци. Преди бременността е провеждана политерапия (валпроати, карбамазепин и ривотрил), а през бременността монотерапия с валпроат. При ехографско изследване в 24 г.с. са установени множество малформации – spina bifida, агинезия на пикочния мехур, поликистоза на бъбреците, ляв бъбрек с размери 48/31/25 мм, десен бъбрек с размери 45/43/21 мм. Бременността е прекъсната по медицински показания. Абортира се мъртъв плод с тегло 490 g, ръст 20 cm. с множество малформации. Патологоанатомична

диагноза: кистозна бъбречна дисплазия с агинезия на пикочния мехур, *spina bifida*, деформирани ушни миди. Гореописаните малформативни изменения са близки до синдрома на Потър, от който липсва само хипоплазия на белия дроб поради малката гестационна възраст. След две години жената има нормално протекла бременност, завършила с нормално раждане на новородено без малформации. Преди и по време на втората успешно завършила бременност е провеждана монотерапия с окскарбазепин в доза 900 мг/24 ч. Профилактично е приемала фолиева киселина, провеждан е биохимичен скрининг и е извършено неколkokратно ехографско изследване и фетална морфология. Пациентката е посещавала редовно лекуващия невролог, провеждани са ЕЕГ изследвания, не е получавала ЕП през цялата бременност и в послеродовия период.

При **пациентка №5 (Г.С.Н 2006 г)** бременността е нежелана. Преди и по време на бременността е приемала редовно валпроат (*Depakine chrono* 1500 мг/24ч). При ехографско изследване извършено в 33 г.с е установена хидроцефалия и полидактилия. Препоръчано е прекъсване на бременността по медицински показания, но жената отказва категорично. Родила е в Районна болница – *Partus Sacralis* по метода на Цовянов. Новороденото е с тегло 2250 g, ръст 48 cm., *Argar score* 2,2,3, преведено е в Отделение по неонатология на УМБАЛ – Плевен, починало на 3-тия ден. Патологоанатомична диагноза: лизенцефалия, киста арахноидалис, полидактилия на двете ръце и единия крак. Описва се като синдром на лизенцефалия, който е автозомно рецесивен. На следващите фигури са представени макроскопски патологоанатомичните находки (фигура 9 – фигура 14).

При **пациентка №6 (М.Д.Ч. 2008 г)** бременността е 3-та по ред. Първата бременност е прекъсната по медицински показания (*Eclampsia*) в 26 г.с. Втората бременност е завършила с родоразрешение чрез *Sectio Caesarea* в 34 г.с. поради тежка преекламписия и фетал дистрес на плод с тегло 2190 g и ръст 47 cm, *Argar* 6,7,9. При третата бременност при ехографско изследване в 24 г.с. се установява *Hydrocephalia interna* и *Hypotrophia foetus*. Бременността се прекъсва по медицински показания – хопотрофичен плод с тегло 450 g и ръст 36 cm. Епилепсията е с давност от около 2 години. Една година преди третата бременност пациентката не е провеждала лечение с АЕМ. Преди бременността и през първия триместър е профилактирана с фолиева киселина. От 20 г.с. (след като е получила епилептичен припадък) и е направената ЕЕГ и консултация с невролог БЖСЕ е приемала валпроати в ниска доза (*Convulex caps.* 2 x 300 мг/24 ч.). При този случай прави впечатление, че при първата бременност е имала няколко екламптични гърчове, а при втората – тежка преекламписия, които най-вероятно са причина за развитата се епилепсия.

Фиг. 9. Сърце с малформации.



Фиг. 10. Дясна ръка с 6 пръста.



Фиг. 11. Лява ръка с 6 пръста.



Фиг. 12. Лицев дизморфизъм.



Фиг. 13. Десен крак с шест пръста.



Фиг. 14. Ляво краче с пет пръста.



По отношение на лечението с АЕМ 5 от БЖСЕ са приемали валпроати, а една карбамазепин. С изключение на една, БЖСЕ са били на монотерапия с АЕМ, като медикаментът не е спиран както преди забременяването, така и през първия триместър. Това се е налагало поради късното търсене на специализирана лекарска помощ от пациентките, необходимост от добър контрол на епилептичните припадъци, данните от ЕЕГ изследванията и клиничното състояние. Само една БЖСЕ е приемала през първия триместър фолиева киселина.

В нашия клиничен контингент е видно, че преобладават малформациите на нервната система: 2 случая с хидроцефалия и 3 синдроми с аномалии и на невралната тръба.

Нашите резултати показват, че честотата на малформациите при бременни жени с епилепсия е три пъти по-голяма в сравнение с контролната група за изследвания 16 годишен период (1997 – 2012 г.), която е 1,12% (342 малформации при 30611 новородени). Това може да се дължи както на действието на някои антиепилептични медикаменти, така и на повишена честота на епилептичните припадъци през бременността.

Нашите данни за малформации на плода и новороденото при БЖСЕ съвпадат с мнението на авторите, които намират сигнификантно по-висок брой малформации при групите, лекувани с моно- или политерапия с валпроева киселина, в сравнение с нелекуваните или другите видове монотерапии при БЖСЕ. Нашите резултати подкрепят мнението, че лечението с валпроати като монотерапия или комбинацията валпроат и друг АЕМ като политерапия, в дози на валпроатите над 1000 мг/24 ч., носят повишен риск за аномалии на нервната система.

Нашите данни, съпоставени с данните от литературата, ни дават основание да подчертаем, че обобщения тератогенен потенциал на АЕМ е нисък и не представлява сериозен аргумент за прекратяване на лечението с АЕМ при спазване на следните условия:

- Ако жените с епилепсия преди и след концепцията са на политерапия и нямат припадъци, може да се обмисли въпроса за евентуално внимателно преминаване към монотерапия и ако е възможно без валпроати.
- Необходимо е периодично наблюдение и ЕЕГ мониториране, тъй като при влошен контрол на епилептичните припадъци се увеличава значително тератогенния потенциал.
- Бременните ЖСЕ трябва да бъдат старателно проследявани чрез ехографско изследване, биохимичен скрининг и при показания да се извършва амниоцентеза и изследване на фетална морфология.
- Жените с епилепсия в детеродна възраст трябва да бъдат адекватно информирани за рисковете и ползите от продължаването на антиепилептичната терапия по време на бременността.

8. ЛАКТАЦИЯ ПРИ ЖЕНИ С ЕПИЛЕПСИЯ.

Периодът на пуерпериума е много особено време както за всички майки, така и за майките с епилепсия, които страдат по-често от следродилна депресия. Те трябва да вземат много трудни решения, но може би най-трудното е това дали да кърмят. Дискусията затова кои АЕМ и в какво количество минават в кърмата далеч не е достатъчна. Трябва да бъде взето най-доброто решение за майката и детето. Съпругът и цялото семейство трябва да бъдат информирани, че ЖСЕ има по-голям риск от наранявания на самата нея и бебето и по-голям риск от депресия и всички заедно трябва да направят всичко необходимо тези рискове да бъдат минимализирани.

Много физиологични и други фактори също имат влияние върху кърменето при ЖСЕ:

- предварителната нагласа на майката
- времето, което тя може да прекарва с детето
- възможностите за подпомагане на грижата на детето от роднините
- периодът след който тя трябва да се върне на работа
- психосоциалната ситуация
- тежестта на епилепсията
- видът и броя на АЕМ, използвани за контрола на припадъците
- ефектът на кърменето върху ЕП
- влиянието на ЕП върху кърменето

Когато една майка с епилепсия трябва да вземе решение за кърмене, тя не бива да забравя, че ако е приемала АЕМ през бременността, детето е било изложено в много по-голяма степен на ефектите на лекарствата, отколкото когато го кърми. Това, което трябва да се обясни внимателно на ЖСЕ, е че количеството на лекарството за епилепсия в кърмата е много по-малко от това, което е получавало бебето през плацентата по време на цялата бременност и в някои случаи е дори необходимо да го кърми, за да не се получават симптоми на абстиненция при детето.

На следващите таблици 33 и 34 са представени броят на жените в основната и контролната група, които са кърмили или не са кърмили, както и причините (медицински и други), които са отказали майките да кърмят своите деца.

Табл. 33. Лактация в основната и контролната група.

ЛАКТАЦИЯ/ ГРУПА	ОСНОВНА ГРУПА (N=283)		КОНТРОЛНА ГРУПА (N=200)		СТАТИСТИКА
	Брой	%	Брой	%	
Да (кърми)	204	72,08	185	92,5	$\chi^2 = 31,160$ df = 1 Yates p < 0,0001
Не	79	27,92	15	7,5	
Общо	283	100	200	100	

В основната група не са кърмили 79 жени с епилепсия (27,91%) спрямо 15 жени (7,5%) в контролната група или около 4 пъти ЖСЕ кърмят по-рядко своите деца от тези в контролната група (таблица 33) при високо ниво на статистическа значимост (Yates p < 0,0001).

Табл. 34. Сравнение между спряната лактацията в основната и контролната група.

СПРЯНА ЛАКТАЦИЯ/ ГРУПА	ОСНОВНА ГРУПА (N=283)		КОНТРОЛНА ГРУПА (N=200)		СТАТИСТИКА
	Брой	%	Брой	%	
По мед. показан.	66	83,54	9	60,0	Yates $\chi^2 = 2,996$ df = 1 Yates p = 0,0835
По желание	13	16,46	6	40,0	
Общо	79	100	15	100	

В основната група лактацията е спряна по медицински показания при 66 (83,54%) и при 13 (16,46%) по желание на майката. В контролната група тези стойности са съответно 9 (60%) спрямо 6 (40%) при липса на сигнификантна междугрупова разлика (таблица 34).

Табл. 35. Причини (медицински показания), поради които е спряна лактацията в основната група.

СПРЯНА ЛАКТАЦИЯТА В ОСНОВНАТА ГРУПА	ОСНОВНА ГРУПА (N=283)	
	Брой	%
Поради епилепсията	53	80,30
Други причини	13	19,70
Общо	66	100

От медицинските показания, посочени като причина за спиране на лактацията на таблица 35, най-често е самото заболяване епилепсия, лекувано с

АЕМ – при 53 ЖСЕ (80,30%). Причините, означени като „други” включват носителство на Hbs Ag в 2 случая, Eclampsia и HELLP синдром в 2 случая, малформации на новородените и неблагоприятен изход от Б – в 6 случая, спонтанни аборти и missed abortion – в 3 случая.

Табл. 36. Причини, поради които е спряна лактацията в контролната група.

СПРЯНА ЛАКТАЦИЯТА В КОНТРОЛНАТА ГРУПА	ОСНОВНА ГРУПА (N=200)	
	Брой	%
Поради соматични заболявания	5	55,56
Други причини	4	44,44
Общо	9	100

В контролната лактацията е спряна по медицински показания при 9 (60%) поради недоносеност и невъзможност за поддържане на лактацията и обилни кръвотечения в плацентарния и ранния следплацентарния период, които са довели до изразено анемично състояние на родилките (таблица 36).

За много от АЕМ количеството, преминаващо в майчиното мляко, все още е неясно. Много фактори могат да окажат влияние върху преминаването на АЕМ в кърмата. Трансферът на АЕМ в кърмата зависи от начина на действие на лекарството, молекулярния му размер, рН, начина и количеството на свързване с плазмените протеини, времето, честотата на приема и дозата на АЕМ, времето и честотата на кърмене и физиологичните параметри на кърмата.

Съществуващите в литературата данни за предполагаемия ефект на АЕМ върху развитието на детето в по-късен етап, не включват периода след раждането, свързан с кърменето. Повечето подобни данни се отнасят за времето след 6-тия месец от развитието на децата на майки с епилепсия.

Базирайки се на резултатите за различни видове класове лекарства, включително и АЕМ, се приема, че когато субстанцията се открива в серума на детето по-малко от 10% в сравнение със серума на майката, то ефектите са клинично несигнификантни. Повечето АЕМ показат ниско ниво трансфер в майчиното мляко. Лекарствата с високо ниво на свързване с плазмените протеини (carbamazepine, phenytoin, valproate) показват нисък трансфер в кърмата и Американската академия по Неврология, както и Американската академия по Педиатрия препоръчват в този случай „кърмене при повишено внимание”. Що се отнася до ефектите на всички останали АЕМ върху кърмата, липсват подобни препоръки. Поради несигурните данни, получени от малки извадки, като цяло епилептолозите се въздържат да дават препоръки за кърмене.

ИЗВОДИ

Въз основа на нашите наблюдения можем да направим следните изводи:

1. Бременността повлиява положително епилепсията при 47,91% от случаите, а 83,33% от бременните жени с епилепсия не са получавали епилептични припадъци през бременността и пуерпериума.
2. При бременни жени с епилепсия леко се повишава честотата на абортите и преждевременните раждания. Прееклампсията и еклампсията се наблюдават два пъти по-често и протичат по-тежко. Може да се търси връзка между еклампсията и епилепсията от окципиталния дял, което налага клинично и ЕЕГ проследяване няколко години след раждането.
3. Раждането най-често е по нормален механизъм, но по-често се установяват индикации за Sectio Caesarea, които са преди всичко акушерски. Епилепсията е била индикация за оперативно родоразрешение в 1/3 от случаите. Най-често Sectio Caesarea е било извършвано при трудно контролирана епилепсия, симптоматична етиология и при епилептични пристъпи по време на раждането или през последните седмици от бременността.
4. Начинът на родоразрешение оказва влияние върху появата на епилептични припадъци през пуерпериума. Жените, родили чрез Sectio Caesarea, получават по-често епилептични припадъци в послеродовия период в сравнение с жените, родили per vias naturales.
5. Необходимо е провеждане на профилактика на малформациите с фолиева киселина преди забременяване и по време на бременността и приемане на Vitamin K от майката през последния месец на бременността и от новороденото по време и след раждането за намаляване на риска от неонатални хеморагии. Прилагането на тази профилактика е довело до липса на сигнификантна разлика при кръвотеченията в плацентарния и ранния следплацентарен период при бременните жени с епилепсия и контролната група.
6. Епилептичните пристъпи през бременността са главно генерализирани тонично-клонични (първично и вторично генерализирани) с най-висока честота на екзацербация в периода около раждането и през пуерпериума.
7. Характерните ЕЕГ промени при бременните жени с епилепсия включват забавяне на основната активност. Увеличаването на огнищната и

генерализирана пароксизмална активност са сигурен предиктор за необходимостта от оптимизиране на терапията при лечение с окскарбазепин и ламотрижин.

8. Видът на терапията с антиепилептични медикаменти през бременността е от съществено значение за благоприятния изход за майката и плода:
 - При монотерапия с валпроати и карбамазепин е възможно намаляване на средната доза на медикаментите до 10 г.с. на бременността с около 56% при последващ пълен контрол на епилептичните пристъпи по време на цялата бременност и добър изход за майката и плода.
 - Карбамазепинът е медикаментът, който има най-стабилен ефект и най-нисък тератогенен потенциал като монотерапия при бременни жени с епилепсия.
 - Окскарбазепинът е лекарството, което сме използвали като адекватен заместител на валпроатите при моно- и политерапия, с много добър клиничен ефект през цялата бременност.
9. Обобщеният тератогенен потенциал на антиепилептичните медикаменти при бременни жени с епилепсия е нисък, но при влошен контрол на епилептичните пристъпи значително нараства. При наличие на малформации на плода преобладават тези на нервната система, основно при лечение с валпроати като моно- и политерапи и дози над 1000 мг/24 ч.
10. Оптимизирането на лечението с антиепилептични медикаменти през бременността, включващо тяхното спиране и промяна на дозата и броя на медикаментите, е могло да бъде осъществено при 44,55% от жените с епилепсия, което е допринесло значително за благоприятния изход за майката и новороденото.
11. Апробирането на национални практически правила за поведение при епилепсия и бременност създава стабилна основа за съвременното разбиране на проблема с оглед на кампанията на Световната Лига Против Епилепсията за „изваждане на епилепсията извън сянката”.

ЕПИЛЕПСИЯ И БРЕМЕННОСТ – ПРАКТИЧЕСКИ ПРЕПОРЪКИ ЗА ПОВЕДЕНИЕ

ПРЕДИ БРЕМЕННОСТТА

- Да се обсъди рано планирането на бременността.
- Да се успокоят пациентките, че повечето жени с епилепсия раждат здрави деца, но да се информират за повишен риск от вродени аномалии на плода и новороденото, свързани с антиепилептичните медикаменти и припадъците през бременността.
- Да се обясни на пациентките, че всички горепосочени рискове могат да бъдат управлявани, ако провеждат редовни прегледи при запознати с тези медицински проблеми акушер-гинеколози и невролози (епилептолози) по време на всички периоди на бременността.
- Фолиевата киселина и мултивитамини да се изписват още преди забременяването. Антиепилептичните медикаменти създават дефицит на фолиева киселина, което се свързва с нарушения в развитието на плода. Приемането на фолиева киселина редуцира този риск. Добавянето на фолиева киселина трябва да започне най-малко четири до шест седмици преди забременяването. Това редуцира значително риска от развитие на дефекти на невралната тръба и на устната кухина. Ако има възможност по-добре е да се изследва серумното ниво на фолиевата киселина преди бременността, защото рискът от спонтанни аборти и фетални малформации се повишава при майки с ниска фолиева концентрация в ранна бременност. Ако няма фолиев дефицит 0,4 мг/24 ч. фолиева киселина е достатъчна за профилактика, но ако пациентката приема ензиминдуциращи антиепилептични медикаменти се предписва по-висока доза – обикновено 4-5 мг/24 ч.
- Тъй като се срещат много непланирани бременности и една част от жените с епилепсия не се консултират преди бременността, се смята за необходимо профилактичното приемане на фолиева киселина в доза 0,4 мг/24 ч. от всички жени с епилепсия в детеродна възраст, когато се опитват да забременеят.
- Да се проведе ЕЕГ изследване за определяне на ефекта от лечението с антиепилептични медикаменти и възможността за неговото оптимизиране с оглед на желанието за дете.
- Ако жената с епилепсия има поне двугодишен свободен от епилептични припадъци период трябва да се опита да се изключи терапията с антиепилептични медикаменти.
- При провеждане на политерапия с антиепилептични лекарства да се опита да се премине на монотерапия с медикамент, който би имал най-минимален негативен ефект върху плода при една бъдеща бременност.
- Всеки един антиепилептичен медикамент трябва да бъде преценен индивидуално и да се прилага във възможно най-ниската ефективна доза като

се съблюдава нейното разделяне на поне 3 приема в денонощието, за да се избегнат пикови концентрации.

- Да се избягват дози на валпроати над 1000 мг/24 ч. и на ламотрижин над 250 мг/24 ч., за които е доказано, че по-често предизвикват малформации.
- Цел на лечението с антиепилептични медикаменти трябва да бъде предодвратяване на генерализирани тонично-клонични епилептични припадъци по време на бъдеща бременност.

ПО ВРЕМЕ НА ЦЯЛАТА БРЕМЕННОСТ

- По възможност, да се избягват големи промени в терапията с антиепилептични лекарства през цялата бременност.
- Да се осигури достатъчен сън за жените с епилепсия по време на бременността, тъй като нарушенията в съня могат да повишат честотата на припадъците.
- Желателно е концентрациите на антиепилептичните медикаменти да се изследват във всеки триместър на бременността и при понижено серумно ниво да се прецени необходимостта от повишаване на дозата.
- Необходимо е измерване на артериалното налягане и изследване на урина на всеки 4 седмици.
- Осъществяване на прегледи при невролог и акушер-гинеколог на всеки 4-8 седмици и обсъждане на състоянието на бременната и плода.
- Приложението на фолиева киселина и мултивитамины, започнато още преди концепцията, трябва да продължи през цялата бременност. Оптималната доза на фолиевата киселина за пациентки с епилепсия засега все още е неизвестна и се движи между 0,4 и 4 мг/24 ч.

ПЪРВИ ТРИМЕСТЪР НА БРЕМЕННОСТТА

- При установяване на непланирана бременност с валпроати, карбамазепин и окскарбазепин да се прецени възможността за намаляване на дозата на медикамента след провеждане на ЕЕГ изследване и индивидуална преценка на вероятността от поява на епилептични припадъци.
- Необходимо е извършването на ехография (11-14 гестационна седмица) и оценка на серумния алфа-фетопротеин.
- Провеждане на ЕЕГ изследване (4-8 гестационна седмица) за определяне на необходимостта от оптимизиране на терапията с антиепилептични медикаменти и комплайнса на пациентката.

ВТОРИ ТРИМЕСТЪР НА БРЕМЕННОСТТА

- Във втория триместър ехографията може да изключи дефекти на невралната тръба с голяма чувствителност.
- По показания е желателно да се направи амниоцентеза, за да се изключат или потвърдят малформации на невралната тръба. При откриване на големи малформации с пациентката трябва да се обсъди въпроса за прекъсване на бременността.
- Необходимо е извършването на фетална морфология на органите на новороденото в специализиран център по акушерска ехография (21-24 г.с.). През този период с помощта на ехографското изследване на плода могат да се изключат вродени малформации на сърцето, бъбреците, устната кухина и други органи.
- Провеждане на ЕЕГ изследване през 4 m.l. за определяне на необходимостта от оптимизиране на терапията с антиепилептични медикаменти и комплайнса на пациентката.
- При прием на окскарбазепин и ламотрижин да се извършва по-често клинично наблюдение и при необходимост да се оптимизират техните дози.

ТРЕТИ ТРИМЕСТЪР НА БРЕМЕННОСТТА

- Проследяване на стойностите на артериалното налягане за ранно откриване на хипертензивните заболявания на бременността.
- Провеждане на ЕЕГ изследване през 7 m.l. за определяне на необходимостта от оптимизиране на дозата на антиепилептичните медикаменти.
- Провеждане на ЕЕГ изследване през 9 m.l. с оглед на определяне на дозата на антиепилептичните лекарства преди и след раждането и обсъждане на възможностите за начина на родоразрешение с акушер-гинеколога.
- При прием на окскарбазепин и ламотрижин да се извършва по-често клинично наблюдение поради значителната динамика на плазмените нива на медикаментите и оттам повишаване на необходимостта от оптимизиране на техните дози.
- Vitamin K в доза 10-20 мг/24 ч. да се прилага 2-4 седмици преди вероятния термин за раждане с цел профилактика на кръвотечението при майката и новороденото.

ПО ВРЕМЕ НА РАЖДАНЕТО

- Раждането може да се води *per vias naturales* при прецизиране на индикациите за *Sectio Caesarea*.
- Стимулирането на родилната дейност и *Sectio Caesarea* да се извършват главно по акушерски индикации, а не само защото жената има епилепсия.

- Терапията с антиепилептични медикаменти трябва да се продължи по време на раждането.
- Генерализираните тонично-клонични припадъци, които възникват по време на раждането при 1-2 % от жените с епилепсия трябва да се третират незабавно с предпочитание към бензодиазепини.
- Рискът от асфиксия на плода при генерализирани тонично-клонични припадъци по време на раждането е минимален.
- Да се осигури присъствие на неонатолог, запознат с възможните проблеми, които могат да възникнат при новородените от майки с епилепсия.

В ПУЕРПЕРИУМА

- Антиепилептичното лечение в ранния пуерпериум трябва да се продължи като внимателно се прецени необходимата доза на медикамента поради честата поява на епилептични припадъци през този период.
- Ако дозата на антиепилептичните лекарства е била увеличена през втората половина на бременността, трябва да се намали до нивото преди зачеването, поради повишена плазмена концентрация след раждане.
- Монотерапията с антиепилептични медикаменти не е контраиндикация за кърмене, а политерапията изисква задълбочено обсъждане.
- При жените след оперативно родоразрешение да се провежда активно клинично наблюдение поради голямата вероятност да получат епилептични пристъпи. Ако се възобновят припадъците, те да се третират незабавно с предпочитание към бензодиазепини.
- Жените, приемащи Clonazepam и Phenobarbital, да се предупредят за възможна седация на бебето. Рязкото спиране на седативната медикация трябва да се избягва, защото може да предизвика у бебето синдром на отказване.
- Да се осигури човек от семейството, който да е в помощ на родилката с епилепсия.
- Пациентката да кърми в седнало положение и да се намира далече от опасни предмети.
- Бебето да се къпе във вана, в която да има по-малко количество вода и да е поставена на пода, а не на маса.

ПРИНОСИ

ОРИГИНАЛНИ НАУЧНО – ТЕОРЕТИЧНИ ПРИНОСИ

1. За първи път в литературата е установено, че прееклампсията и еклампсията при бременни жени с епилепсия се наблюдават два пъти по-често и протичат по-тежко.
2. Новост за епилептологията е, че данните от ЕЕГ при жени с епилепсия по време на физиологично и патологично протичаща бременност допринасят в голяма степен за разбиране на процесите, протичащи в главния мозък и ефекта на антиепилептичните медикаменти, както и че при прием на окскарбазепин и ламотрижин патологичните ЕЕГ находки са сигурен критерий за необходимостта от оптимизиране на лечението по време на бременността.
3. За първи път във фармакотерапията през бременността е оценена ефективността на антиконвулсантите и е посочен окскарбазепинът като лекарството, което се явява адекватен заместител на валпроатите през цялата бременност.
4. За първи път е намерена връзка между начина на родоразрешение и честотата на епилептичните пристъпи. Установено е, че бременните жени с епилепсия, родили чрез Sectio Caesarea, получават много по-често епилептични пристъпи в послеродовия период, в сравнение с родилите *per vias naturales*, което налага стриктно клинично наблюдение и спешно лечение.

ПРИНОСИ С ПРАКТИЧЕСКИ И ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР

1. Обобщеният тератогенен потенциал на антиепилептичните медикаменти е оценен като нисък и не представляващ сериозен аргумент за спиране на лечението. За минимизиране на риска е необходимо е да се премине към монотерапия и по възможност без валпроати.
2. Може да се търси връзка между еклампсията и епилепсията от окципиталния дял, което налага клинично и ЕЕГ проследяване няколко години след раждането.
3. Въведението в епилептологията, предназначено за акушер-гинеколози, дава теоретични познания, изключително необходими за практиката.
4. Разработени са практически препоръки за поведение при бременни жени с епилепсия, които се явяват единствената специализирана литература в България по този проблем. Те имат голям принос за ежедневната лекарска практика на специалистите медици и са удобно и изчерпателно ръководство за интересуващите се пациенти и техните близки.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ НА АВТОРА, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

МОНОГРАФИИ И СЪАВТОРСТВО В УЧЕБНИЦИ

1. Божинова, С., **Пл. Божинов**, Епилепсия, бременност и раждане. Съвременни проблеми на акушерството и гинекологията, ИК Фокус, Книга Втора, 2000, 45-70.
2. **Пл. Божинов**, С. Божинова. Епилепсия и репродуктивно здраве. София 2004, издателски комплекс “Зип”, 101 стр.
 - 2.1. С. Божинова, **Пл. Божинов**. Хормони, сексуалност и епилепсия, 17-38.
 - 2.2. С. Божинова, **Пл. Божинов**. Бременност и епилепсия, 39-51.
 - 2.3. **Пл. Божинов**, С. Божинова. Собствени резултати при проспективно проучване на бременни с епилепсия за осем годишен период (1995-2002 г.), 61-70.
 - 2.4. **Пл. Божинов**. Антиепилептични медикаменти и репродуктивни функции, 83-97.
 - 2.5. **Пл. Божинов**, С. Божинова. Алгоритъм за поведение при жени с епилепсия в репродуктивна възраст. 99-101.
3. **Пл. Божинов**, Г. Панов, М. Масларов, С. Александрова, Р. Калпачки, С. Цеков, Ф. Киров, Х. Костов, Б. Стаменов. Епилепсията – свещената болест. Под редакцията на **Пл. Божинов**, София 2005, издателство Б. Стаменов, 250 стр.
 - 3.1. **Пл. Божинов**, Ст. Цеков, Ф. Киров. Физиологични фактори, влияещи върху епилепсията, 157-180.
 - 3.2. С. Александрова, **Пл. Божинов**. Етични и правни въпроси при болни с епилепсия, 211-231.
 - 3.3. **Пл. Божинов**, С. Александрова. Да живееш с епилепсия, или актуални въпроси, вълнуващи пациентите, 233-250.
4. **Пл. Божинов**. Антиепилептични медикаменти – практическо ръководство. Плевен 2008, 115 стр.

СТАТИИ, ПУБЛИКУВАНИ В ПЪЛЕН ТЕКСТ В НАУЧНИ СПИСАНИЯ

1. **Божинов, Пл.**, С. Божинова. Епилепсия и бременност. Акуш. и гинекол. 1998, Vol. 37, кн.1, 53-55.
2. Божинова, С. **Пл. Божинов**, Протичане на бременността и раждането при жени с епилепсия, Акуш. и гинекол. 1998, Vol. 37, №4, 12-14.
3. Божинова, С., **Пл. Божинов**. Съвременно поведение при бременност и епилепсия. Акуш. и гинекол. 2000, Vol. 39, №1, 58-60.
4. Божинова, С, **Пл. Божинов**, В. Порожанова. Хормонална контрацепция и епилепсия. Акуш. и гинекол. 2001, Vol. 42, №2, 18-21.

5. **Божинев, Пл.** Епилепсия и менопауза. Нервни и психични заболявания, 2003, 30, №2, 3 - 6.
6. **Божинев, Пл.** Поликистозен овариален синдром и нарушение на репродуктивните функции чрез антиепилептични медикаменти. Българска неврология, 2003, Vol. 3, №2, 102-105.
7. Божинова, С., **Пл. Божинев**. Приложение на Utrogestan за лечение на спонтанните аборти и усложнения на климактериума при жени с епилепсия. Акуш. и гинекол. 2005, Vol. 46, №6, 20-24.
8. **Божинев, Пл.**, С. Божинова, С. Маркова. Малформации на плода и новороденото при жени с епилепсия. Акуш. и гинекол. 48, 2009, 1, 16-21.
9. **Bozhinov, Pl, S. Bojinova.** Preeclampsia-Eclampsia in women with epilepsy. It. J. Gynaecol. Obstet. 2009, 21: N. 1: 11-17.
10. Божинова, С., **Пл. Божинев**, З. Кироваков. Бременност и раждане при жени с епилепсия. Акуш. и гинекол. 2011, Vol. 50, Suppl. 1, 18-25.
11. Александрова-Янкуловска, С., **Пл. Божинев**, Св. Божинова. Етика на общественото здраве и репродукция. Акуш. и гинекол. 2014, Vol. 53, №, 43-48.
12. Божинев, Пл. Епилепсия и бременност – правила за поведение. Medical Magazine 2014, Vol. 1, №10, 12-15.

СТАТИИ, ПУБЛИКУВАНИ В ПЪЛЕН ТЕКСТ В СБОРНИЦИ ОТ КОНГРЕСИ И НАУЧНИ СРЕЩИ

13. **Божинев, Пл.**, Ст. Божинев. Съвременно поведение при жени с епилепсия в детеродна възраст и мястото на Lamotrigine. В кн. "Lamictal – 10 години в клиничната практика" 2001, 15-17.
14. **Bozhinov, Pl.** Aspects of Influence of Topiramate Monotherapy on the Patients' status. Conference "The AED therapy in new millenium", Kaprun, Austria 23 – 27. 04. 2003, Abstract book, 22-23.
15. **Божинев, Пл.** Бременност и раждане при жени с епилепсия – проспективно наблюдение за 8 годишен период при 61 жени. IX Конференция по епилепсия "Магнолия 2003", 30. 05. – 31. 05. 2003 г. , сборник доклади, 80 – 88.
16. **Божинев, Пл.** Специални грижи за жените с епилепсия в репродуктивна възраст, IX Конференция по епилепсия "Магнолия 2003", 30. 05. – 31. 05. 2003 г, сборник доклади, 52 – 54.
17. С. Александрова, **Пл. Божинев**. Правни и етични въпроси при болни от епилепсия. Сборник доклади от X-та юбилейна национална конференция "Магнолия 2004", 10-11. 06. 2004 г., 21-37.

ДОКЛАДИ ОТ УЧАСТИЕ В БЪЛГАРСКИ И МЕЖДУНАРОДНИ КОНГРЕСИ И КОНФЕРЕНЦИИ, ОТПЕЧАТАНИ В РЕЗЮМЕ НАУЧНИ СПИСАНИЯ И СБОРНИЦИ

1. S. Bojinova, V. Porojanova and **Pl. Bozhinov**. Course of Pregnancy and Delivery among Patients with Epilepsy. *Epilepsia*, Vol 39, Suppl.2, 1998, 21, 3rd European Congress of Epileptology, Poland, May 24-28, 1998.
2. **Божинов, Пл.**, С. Божинова. Бременност и раждане при жени с епилепсия – проспективно наблюдение за 8 годишен период при 61 жени. IX национална конференция по неврология с международно участие, 25. – 27. 09. 2003 г. София НДК, Българска неврология, 2003, Vol. 3, №3, 172.
3. **Pl. Bozhinov**, S. Bojinova. Course of pregnancy and delivery in women with epilepsy: a prospective observation of 61 women for a period of 8 years. *Epilepsia*, 2004, Vol. 45, Suppl. 3, 91-92.
4. **Pl. Bozhinov**, S. Bojinova. Normalisation of impaired reproductive functions after switching to topiramate monotherapy. *Epilepsia*, 2004, Vol. 45, Suppl. 3, 152.
5. **Пл. Божинов**, С. Божинова. Възстановяване на репродуктивните функции при пациентки с епилепсия след преминаване на монотерапия с topiramate. Юбилейна научна сесия 30 години ВМИ – Плевен, 15-17. 10. 2004 г., Сборник резюмета, стр. 186.
6. **П. Божинов**, С. Александрова. Епилепсия и конфиденциалност. IX национален конгрес по неврология с международно участие, 8 – 10 септември 2005 г. София НДК, Българска неврология, 2005, Vol. 5, №4, РІІІ01, 249.
7. **П. Божинов**, Г. Панов, С. Божинов. Медицински риск и епилепсия. IX национален конгрес по неврология с международно участие, 8 – 10 септември 2005 г. София НДК, Българска неврология, 2005, Vol. 5, №4, РІІІ02, 249-250.
8. Bojinova, S., **Bozhinov, P.** Treatment with micronized progesterone utrogestan of women with epilepsy. The 19th Congress of Obstetrics and Gynaecology, Torino, Italy, April 5-8, 2006. Abstracts Book, 30.
9. Bojinova, S., **Bozhinov, Pl.** Preeclampsia – Eclampsia in women with epilepsy. *J Perinat Med* 35 (2007) Suppl. II, Poster Presentation, VIII Europ. Congress of Perinat. Medicine, Florence, S 123.
10. **Bozhinov, Pl.**, С. Cankova, S. Bojinova. Hypertensive disorders in pregnant woman with epilepsy. *Journal of Biomedical Clinical Research* 2014, Vol. 7, №1, Suppl. 2, 99-100.
11. **Bozhinov, Pl.**, S. Bojinova. Epilepsy of pregnant women as an indication for delivery by obstetrical surgery. *Journal of Biomedical Clinical Research* 2014, Vol. 7, №1, Suppl. 2, 100.

БЛАГОДАРНОСТИ

Издавам лична благодарност към целия екип на Катедра „Неврология и неврохирургия” за подкрепата.

Специална благодарност към персонала на Клиника по Рискава бременност, Катедра „Акушерство и гинекология” и на цялото Академично ръководство на Медицински Университет – Плевен в лицето на член. кор. проф. д-р Григор Горчев и проф. Славчо Томов.

Благодаря на моето семейство – съпругата ми Поля и синът ми Стоян за вдъхновението, разбирането и търпението и на моята майка доц. д-р Светла Божинова за безценната ѝ помощ.

Голяма благодарност към моят учител проф. д-р Димитър Чавдаров за критичното и приятелско отношение.

Благодаря на проф. д-р Иван Петров, проф. д-р Ангел Димитров, проф. д-р Димитър Масларов, доц. д-р Стефан Цеков, доц. д-р Бойко Стаменов, доц. д-р Мая Дановска и доц. д-р Мелания Радионова за съвместната ни работа.

Издавам благодарност на м.с. Румяна Михайлова, м.с. Николина Митева и акуш. Борислава Ботева за дългогодишната подкрепа и не на последно място на нашите пациенти.

Дисертационният си труд посвещавам в памет на моя баща и учител доц. д-р Стоян Панов Божинов.