

懷孕與癲癇

劉亭君 陳宏毅

一、前言

癲癇 (epilepsy) 為一種常見的神經疾病，大約每 100~200 人就有一位癲癇患者。我們的大腦皮質上平常存在微量的電波，維持大腦的正常功能，當大腦神經細胞過度放電時，可能引發肌肉痙攣、抽搐、失去意識、異常行為的現象。癲癇是屬於慢性且反覆發生的疾病，需長期服用抗癲癇藥物治療。若是因為特殊因素所引起的癲癇，如發燒、感染、喝酒、服用藥物等，則可能因為減少或是除去這些因素後便不再發作。誘發癲癇的因素很多，常見的誘發因子有：發燒、酗酒、情緒不定、睡眠不足、月經飲食不均衡或服用藥物等。一但被診斷出患有癲癇的病人，需注意個人誘發癲癇的原因，並且儘量避免誘發因子。

一般來說，癲癇發生在男性與女性的機會相同，但對女性患者而言，終其一生癲癇發作的頻次與嚴重程度，則與其青春期、月經週期、懷孕、停經期等賀爾蒙的變化息息相關。癲癇婦女是否可以生育？答案是肯定的，但通常受孕率是一般婦女的三成左右，部分原因可能為心理因素所引起，害怕癲癇的遺傳性或是懷孕會造成癲癇的發作；生理因素亦可能造成，如癲癇婦女沒排卵的機會約 30%，一般婦女則為 10%。此外，過去幾個研究顯示，長期服用 valproate，使得 40% 左右的癲癇婦女發生多囊性卵巢症候群 (Polycystic Ovary Syndrome) 而降低受孕率。

根據統計，半數的癲癇婦女在懷孕期間，發作頻率並不會有所改變，發作減少者約佔 15%，而 35% 的患者則有增加的可能性，大多與不願規律服用抗癲癇藥物所引發。因此，癲癇婦女除了在懷孕前須審慎的評估疾病狀況外，懷孕對疾病產生的變化，抗癲癇藥物的選擇及對胎兒造成的影響，都是癲癇婦女在懷孕期間臨床上需考量的因素。

二、藥物治療的風險

癲癇婦女生產出畸型胎兒的比例約正常婦女的 2~3 倍，造成此種結果可能的原因有：懷孕期間癲癇的發作、疾病本身所造成、癲癇婦女的社經地位及服用的癲癇藥物。而過去的研究指出，大多數新生兒的器官缺陷，與所服用的抗癲癇藥物息息相關，合併使用多種或較高劑量的抗癲癇藥物，都有可能提高致畸胎的危險性。癲癇藥物造成的先天性畸形主要有：泌尿生殖器及神經管缺陷、額唇裂、先天性心臟疾病。以下分別敘述幾種常種的抗癲癇藥物的致畸胎性。

1. Phenytoin

FDA 懷孕分級為 D 級。使用 Phenytoin 單一治療造成的畸形稱為 Fetal Hydantoin Syndrome，引起的畸胎模式有，產前及產後的生長缺損 (pre- and post-natal growth deficiency)、畸形小頭症 (microcephaly)、生長遲緩

(developmental delay)，併發顱顏異常(dysmorphic craniofacial abnormalities)及指甲或手指末端發育不全(nail and distal pharyngeal hypoplasia)。亦可能發生先天性心臟缺損或顏面裂(facial clefts)。通常Phenytoin所造成的畸形的嚴重程度及發生機率與服用的劑量無關，但Phenytoin可能導致葉酸缺乏與畸胎的發生相關，因此在懷孕之前及懷孕期間，給予充足的葉酸補充是必需的。

2. Barbiturates

FDA的懷孕分級為D級。Barbiturates單一療法可能會造成的畸胎型態，主要有先天性心臟缺損、顏面裂，其次則可能發生生長缺損(growth deficiency)及顱部顏面或四肢的異常(craniofacial or limb abnormalities)情形。

3. Valproate

FDA的懷孕分級為D級。服用Valproate造成的畸胎型態有神經管、顱面、骨骼肌、心臟血管、泌尿生殖器或大腦的缺損。過去研究顯示，當每日服用Valproate超過1000mg，則造成畸胎的機率相對提高。April 19,2009 一篇發表在NEJM的研究，比較懷孕期間正常服用抗癲癇藥物(carbamazepine, lamotrigine, phenytoin, valproate)的婦女，對在胚胎時期曾經暴露於抗癲癇藥物的孩童，追蹤藥物對神經發展的長期影響。研究者報告指出，到孩童三歲時的結果發現，曾曝露 valproate的小孩，他們所得到的智商評估分數，明顯低於其他抗癲癇藥物。如果可以，valproate不建議作為孕婦或是生育年齡婦女的第一線用藥，或是將劑量調至可控制病情的最低劑量(<1000mg)。

4. Carbamazepine

FDA 的懷孕分級為 D 級。研究指出 Carbamazepine 所造成的異常多與生長相關，例如，減少出生時頭圍的大小、體重及身高；此外，亦可能造成髖骨脫臼、腹股溝疝氣、尿道下裂、先天性心臟或神經管的缺損。

5. Lamotrigine

FDA 的懷孕分級為 C 級。懷孕婦女服用此藥對胎兒的影響尚無法確定，過去有些研究指出，劑量>200mg/day 發生畸胎的機率與每日使用≤1000 valproate 的發生率相似；亦有部份研究顯示若單獨使用 Lamotrigine 的致畸胎率，與未服藥的婦女無顯著差異。但尚無明確的定論。

6. 其他

Gabapentin、Topiramate、Levetiracetam、Oxcarbazepine在FDA的懷孕分級皆屬於C級，Vigabatrin 則為D級。以上藥物皆屬於第二線的抗癲癇用藥，雖較無致畸胎的研究報告，但對於癲癇婦女的使用資料並不充足，須謹慎使用。

三、癲癇婦女懷孕用藥原則

1. 最低劑量，單一用藥

過去研究顯示，使用多種抗癲癇藥物治療比起單一藥物治療的婦女，具有較高的致畸胎率，以一篇 meta-analysis(Meador et al.)研究為例，癲癇婦女

產下先天性畸形的胎兒，合併多種藥物治療的患者發生機率为 9.84%，而使用單一藥物治療的患者發生機率为 5.3%。此外，孕婦血液中抗癲癇藥物的濃度，通常也是造成畸胎的原因之一，以 Valproate 為例，若將藥物分為 2~3 次服用，可避免尖峰血中濃度的產生，並且避免與 Carbamazepine 及 Phenobarbital 併用，可減少對胎兒的傷害。目前第一線使用來治療癲癇的藥物都有致畸胎的危險性，因此，計畫懷孕的婦女，應在懷孕前與醫師討論，將治療藥物調整至單一種類且最低有效治療濃度的劑量，若是懷孕前兩年內，都無發作的情形，亦可考慮停藥。

另外，在懷孕期間，藥物在體內的藥物動力學也與平常不同，定期的追蹤藥物血中總濃度與未結合態的藥物血中濃度，可作為劑量調整的參考數據，減少藥物毒性的發生。

2. 葉酸的補充

葉酸是我們身體許多物質生合成的成分之一，在動物實驗中，若是血液中的葉酸含量低時，則有可能造成流產或是胚胎發育不全的情形。在抗癲癇藥物當中，Phenytoin、Carbamazepine、Valproate、Barbiturates 等，都可能改變血液中葉酸的含量，增加胚胎神經管或心臟及其他各器官發育時的缺陷。因此，癲癇婦女在懷孕前就建議每天服用高劑量的葉酸(5mg/day)，持續服用到懷孕前期或是到妊娠終止，可降低其致畸胎的危險性。

3. 口服 Vit K 的補充

服用某些肝臟酵素誘導的藥物，如 Phenytoin、Carbamazepine、Oxcarbazepine、Topiramate 等，可能造成胎兒 Vit K 缺乏，增加胎兒出生時的出血性，因此，建議可於懷孕最後一個月口服補充 Vit K 來減低胎兒出生時出血的風險。

四、哺乳

所有的抗癲癇藥物皆會由乳汁分泌，通常蛋白結合率高的藥物，游離態的藥物分子相對較少，對幼兒所產生的影響也較小，若婦女在哺乳後發現幼兒的活動力減少、體重增加不足或吸吮無力情形，則須馬上停止哺乳。尤其在服用 Carbamazepine、Phenobarbital、Primidone 或 Benzodiazepines 藥物的婦女不建議哺乳。若將母乳轉換為牛奶時，亦要小心觀察幼兒是否有戒斷現象的產生，如哭鬧不安、顫抖或嘔吐的情形。

五、結論

癲癇婦女在完善的醫療計畫下，九成以上可以產下健康無缺陷的寶寶，但若因害怕而拒絕服藥或是自行調整劑量，則可能增加早產的風險。August 14, 2009 一篇回溯性的研究指出，癲癇婦女若懷孕時產生抽搐，造成新生兒早產、出生體重低的風險性，相較於在懷孕期間沒有發生抽搐的婦女，風險性有顯著的增加 (OR 1.34; 95% CI 1.10-1.84)。因此對於癲癇的懷孕婦女，我們更應對於其服藥

順從性給予正確的衛教，規律準確的服藥、避免誘發癲癇的因素及狀況、定期回診追蹤藥物血中濃度及產前健康檢查(超音波、血清 α -胎兒蛋白、羊水檢查)、適時補充 Vit K 及葉酸，將藥物與疾病對胎兒的影響降到最低。

【表一】為常見的癲癇用藥及可能發生的副作用

Table 1. Guide to Common Antiepileptic Drugs

Drug	Seizure Indications	Common Maternal Adverse Effects	Major Fetal Malformations
Carbamazepine (Tegretol)	Partial, tonic-clonic	Sedation, dizziness, respiratory depression, skin rash, heart failure, blood dyscrasias, hepatitis	Facial, spina bifida, heart
Gabapentin (Neurontin)	Partial, tonic-clonic	Somnolence, fatigue, dizziness, ataxia, tremor, weight gain, increased appetite, leukopenia	Unknown
Lamotrigine (Lamictal)	Partial, tonic-clonic, absence, myoclonic, atonic	Diplopia, drowsiness, dizziness, ataxia, headache, nausea/vomiting, life-threatening rash in combination with valproic acid, suicide attempts	Unknown; based on 360 fetal outcomes with first-trimester exposure to monotherapy; major malformation rate 2.8%; manufacturer cites insufficient data to conclude that drug is safe in pregnancy
Phenobarbital (Luminal)	Partial, tonic-clonic	Bradycardia, drowsiness, respiratory depression, apnea, rash	Cleft palate, heart
Phenytoin (Dilantin)	Partial, tonic-clonic seizures	Nystagmus, hepatitis, diplopia, gingival hyperplasia, ataxia, slurred speech, confusion, skin rash, folate deficiency, hirsutism, coarsening of facial features, blood dyscrasias	Cleft palate, heart
Valproate (Depakene)	Partial, tonic-clonic, myoclonic, absence, atonic	Sedation, rash, hair loss, tremor, hepatotoxicity, blood dyscrasias, increased appetite, bruising, thrombocytopenia, nausea/vomiting	Spina bifida

REFERENCES

1. 台灣癲癇之友協會
2. Epilepsy foundation <http://www.epilepsyfoundation.org/>
3. Pregnancy registries in epilepsy. *Neurology* 71 September 30, 2008
4. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:506–511. doi:10.1136/jnnp.2008.156109
5. Managing Epilepsy in Women of Childbearing Age. *Drug Safety* 2009; 32 (4)
Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *n engl j med* 360;16 april 16, 2009
6. The management of epilepsy in pregnancy. RCOG 2009 *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*
Epileptic disorders in pregnancy: an overview.