Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации
Российская Противоэпилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2017 Том 9 №3

EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS
ISSN 2077-8333
2017 Vol. 9 №3
www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

© Коллектив авторов, 2017
ISSN 2077-8333
DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.022-031

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ У ЖЕНЩИН С ЭПИЛЕПСИЕЙ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Якунина А.В.[1], Повереннова И.Е.[1], Калинин В.А.[1], Ненашева С.А.[2]

[1] ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара

[2] ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара

Резюме

Цель исследования – определить место вальпроевой кислоты в лечении эпилепсии в период беременности. Материал и методы. Проанализировано течение и исход 601 случая беременности женщин с эпилепсией, проживающих в Самарской области. Проведен сравнительный анализ случаев врожденных пороков развития (ВПР) плода у женщин с эпилепсией, результатов Самарского областного регистра ВПР и данных Европейского регистра беременности и эпилепсии EURAP (отчет от ноября 2016 г.). Проведена оценка интеллектуального развития (IQ) 23 детей женщин с эпилепсией и 10 детей здоровых женщин. Результаты. Беременные не принимали ПЭП в 219/601 (36,4±2,0%) случаях, монотерапия проводилась в 290/601 (48,3±2,0%), политерапия – в 92/601 (15,3±1,5%) случаях. ВПР плода женщин с эпилепсией зарегистрированы в 19/601 (3,2±0,7%) случаях, из которых пять были вызваны генетическими причинами (моногенными и хромосомными). Частота ВПР в Самарской области – 2,7%, но нами были выявлены дефекты регистрации, что позволяет предположить более высокий общепопуляционный риск. Риск ВПР на фоне внутриутробной экспозиции одним ПЭП – 3,1±1,0%, несколькими ПЭП – 4,3±2,1%, без лечения – 0,5±0,5%. Частота ВПР на фоне монотерапии вальпроевой кислотой была несколько выше (4,7±1,7%), чем на фоне монотерапии карбамазепином (3,1±2,2%), но находилась в пределах низкого генетического риска. Наши результаты были ниже, чем данные EUREP. Общий, вербальный и невербальный IQ детей исследуемой группы составил 130,9; 117,4 и 134,7 баллов соответственно, без статистически значимых различий с группой контроля. IQ детей, не подвергшихся действию ПЭП, подвергшихся воздействию вальпроевой кислоты и карбамазепина, не показали статистических различий. Заключение. В случае достижения хорошей индивидуальной компенсации эпилепсии на вальпроевой кислоте, она может быть использована в период беременности в минимально эффективной дозе.

Ключевые слова

Эпилепсия, вальпроевая кислота, противоэпилептические препараты, беременность, врожденные пороки развития, интеллектуальное развитие.

Статья поступила: 11.07.2017 г.; **в доработанном виде:** 20.09.2017 г.; **принята к печати:** 12.10.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Якунина А.В., Повереннова И.Е., Калинин В.А., Ненашева С.А. Опыт применения препаратов вальпроевой кислоты у женщин с эпилепсией в период беременности. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (3): 22-31. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.022-031.

USE OF VALPROIC ACID IN WOMEN WITH EPILEPSY DURING PREGNANCY

Yakunina A.V.[1], Poverennova I.E.[1], Kalinin V.A.[1], Nenasheva S.A.[2]

[1] Samara State Medical University, Samara

[2] Samara regional clinical hospital named after V.D. Seredavin, Samara

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Summary

Objective: to evaluate the use of valproic acid in treatment of epilepsy during pregnancy. Material and Methods. The maternal and obstetric outcomes of 601 pregnancies in women with epilepsy in the Samara region were reviewed. The incidence rates of fetal major congenital malformations (MCM) in women with epilepsy were analyzed; the data were obtained from the Samara regional MCM registry and from EURAP – the European epilepsy and pregnancy registry (report dated November, 2016). The development of intelligence (IQ) in 23 children born to women with epilepsy and 10 children of healthy women was assessed. Results. Among the 601 pregnant women with epilepsy, 219 (36.4±2.0%) received no antiepileptic drugs (AED), 290 patients (48.3±2.0%) received AED monotherapy, and 92 patients (15.3±1.5%) – AED polytherapy. Fetal MCM were diagnosed in 19 of 601 women with epilepsy (3.2±0.7%); of those five MCM cases were attributed to monogenic and chromosomal abnormalities. The reported incidence of MCM in the population of the Samara region is 2.7%. However, within the present study we found deviations from the standard protocol of MCM registration; therefore, we assume that the real MCM incidence rate in the regional population is higher. The rate of fetal MCM in women exposed to AED monotherapy was 3.1±1.0%, with polytherapy – 4.3±2.1%, and in the untreated women – 0.5±0.5%. The rate of MCM was relatively higher after exposure to valproic acid monotherapy (4.7±1.7%) than that for carbamazepine monotherapy (3.1±2.2%); these figures were still considered to be within the limits of low genetic risk. Notably, the present rates of MCM incidence for the Samara region were lower than those reported in EURAP. Among the children born to the women with epilepsy, the general, verbal and non-verbal IQ averaged at 128.8; 116.5 и 133.3 points (respectively), which did not significantly differ from the IQ values in children born to the women without epilepsy. Likewise, no significant differences were found between the IQs of children exposed in their fetal period to valproate or carbamazepine and those who were not exposed to antiepileptic drugs. Conclusion. If good seizure control is reached with valproic acid, this drug can be used during pregnancy at the lowest effective dose.

Key words

Epilepsy, valproic acid, antiepileptic drug, pregnancy, major congenital malformations, intelligence development.

Received: 11.07.2017; **in the revised form:** 20.09.2017; **accepted:** 12.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Yakunina A.V., Poverennova I.E., Kalinin V.A., Nenasheva S.A. Use of valproic acid in women with epilepsy during pregnancy. Epilepsy and paroxysmal conditions. [*Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*]. 2017; 9 (3): 22-31 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.022-031.

Corresponding author

Address: ul. Chapaevskaya, 89, Samara, Russia, 443099.

E-mail address: ayakunina@bk.ru (Yakunina A.V.).

Введение

Планирование и ведение беременности у женщин, страдающих эпилепсией, совершенствуется с каждым годом. В Российской Федерации впервые методические рекомендации «Особенности терапии эпилепсии во время беременности», одобренные Министерством здравоохранения, появились в 2001 г. [1]. Они базировались на накопленном зарубежном и отечественном опыте и содержали четкий клинический алгоритм проведения мероприятий по подготовке и ведению беременности и послеродового периода. В последующие годы врачебная тактика совершенствовалась: изменились подходы к профилактике кровотечений у плода [2,3], использование терапевтического лекарственного мониторинга и фармакогенетического тестирования позволили осуществить персонализированный подход к каждой пациентке [4,5]. Важным шагом к возможности реального прогнозирования патологии плода стало изучение генетической детерминанты фолатного обмена будущей матери [6-9].

В последние годы важное значение уделяется оптимизации использования лекарственных схем противоэпилептических препаратов (ПЭП) при планировании и ведении беременности. В фокусе большинства исследований находятся врожденные пороки развития (ВПР) плода женщин с эпилепсией [10]. Результаты иностранных исследований свидетельствуют о повышенном в 2-3 раза в сравнении с общепопуляционным риске ВПР плода женщин, принимающих ПЭП в период беременности [11]. Большинство исследований подтверждает более высокий тератогенный потенциал у препаратов вальпроевой кислоты (ВК) [10-12]. Кроме того, существуют данные

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

IQ-показатель	Уровень интеллектуального развития	Процент выявления (по выборке 1,7 тыс. лиц от 16 до 64 лет)
130 и выше	Весьма высокий интеллект	2,2
120-129	Высокий интеллект	6,7
110-119	«Хорошая норма»	16,1
90-109	Средний уровень	50,0
80-89	Сниженная норма	16,1
70-79	Пограничный уровень	6,7
69 и ниже	Умственный дефект	2,2

Таблица 1. Классификация IQ-показателей по Векслеру (1992).

Table 1. Intelligence development and IQ scores according to Wechsler (1992).

о возможном внутриутробном влиянии ВК на постнатальное когнитивное развитие ребенка в виде проблем с экспрессивной и импрессивной речью, снижения коэффициента интеллекта (IQ) [13]. На основании данных по безопасности лекарственных препаратов, содержащих вальпроат натрия, вальпроевую кислоту, вальпроат семинатрия и вальпромид, производитель предупреждает о том, что данные препараты не следует назначать девочкам, девушкам, женщинам детородного возраста или беременным женщинам, за исключением случаев, когда другие виды лечения неэффективны или плохо переносятся пациенткой. Также необходимо удостовериться в том, что пациентки проинформированы: о рисках, связанных с применением вальпроата натрия, вальпроевой кислоты, вальпроата семинатрия и вальпромида при беременности; о необходимости использования эффективной контрацепции; о необходимости регулярной проверки результатов лечения; о необходимости срочной консультации с врачом в случае планирования или наступления беременности [14]. Полученные данные привели к пересмотру показаний и противопоказаний к применению ВК у женщин детородного возраста, в т.ч. были внесены изменения в инструкцию по применению лекарственного препарата [15,16].

Между тем, препараты ВК показывают высокую эффективность в лечении как генерализованной, так и фокальной эпилепсии, являются препаратом выбора при недифференцированной форме эпилепсии, эпилептических энцефалопатиях [17]. Ряд исследований показывают, что длительный прием ВК не приводит к когнитивным нарушениям, обладает благоприятным профилем, нормотимическим влиянием [18,19]. Важным аспектом являются положительные фармакокинетические особенности: отсутствие индукции цитохромов печени, стабильная концентрация ВК в период беременности, в то время как у ламотриджина, окскарбазепина и леветирацетама изменяется клиренс в различные периоды беременности. На территории Российской Федерации уже многие годы препараты ВК являются наиболее доступными для пациентов и оптимальными по соотношению «стоимость-эффективность» [20].

Цель исследования – определить место вальпроевой кислоты в лечении эпилепсии в период беременности.

Материалы и методы

В рамках данного ретроспективного наблюдательного неинтервенционного исследования обрабатывалась информация, полученная из медицинских карт. С 2000 по 2016 г. в Самарском областном противоэпилептическом центре в период беременности наблюдалась 481 пациентка с эпилепсией. Нами проанализировано течение и исход 601 случая беременности, не прервавшейся в первом триместре. Единственная беременность проанализирована у 352 женщин, две беременности – у 111 женщин, три беременности – у 18 женщин. Беременность проходила на фоне генерализованной эпилепсии в 225/601 (37,4±1,9%) случаях, на фоне фокальной эпилепсии – в 376/601(62,6±1,9%) случаях.

При возникновении беременности заводилась карта беременности, в которой фиксировались анамнестические данные, касающиеся формы и течения эпилепсии; лечения в период беременности, особенностей течения эпилепсии во время беременности и в послеродовый период, исходы беременности.

Критерием полноценности физического развития потомства женщин с эпилепсией было наличие или отсутствие ВПР плода. Регистрация ВПР у живорожденных детей осуществлялась нами на основании данных клинического обследования и инструментальных методов обследования (преимущественно УЗИ). В случае пренатального выявления ВПР окончательное заключение по наличию патологии делалось либо на основании данных патологоанатомического вскрытия (в случае прерывания беременности), либо после рождения ребенка. С целью сравнения полученных результатов в группе женщин с эпилепсией с общепопуляционными показателями проведен анализ данных регистра ВПР на территории Самарской области за 10-летний период, осуществляемый в соответствии с приказом Минздрава РФ «О мониторинге врожденных пороков развития у детей» №268 от 10.09.1998 г. С целью сравнения показателей ВПР плода исследуемой группы с дан-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Терапия	Ремиссии эпилепсии до беременности		Учащение приступов в период беременности		Учащение приступов в послеродовый период	
	абс.	%±n	абс.	%±n	абс.	%±n
Генерализованная эпилепсия (n=225), в том числе:	128	56,9±3,3	30	13,3±2,3	40	17,8±2,6
– *без приема ПЭП (n=86)*	51	60,0±3,3	10	11,8±3,5	20	23,5±4,6
– *на фоне монотерапии вальпроевой кислотой (n=83)*	48	57,8±5,4	9	10,8±3,4	11	13,2±3,7
Фокальная эпилепсия (n=376), в том числе:	143	38,1±2,5	75	19,9±2,1	60	16,0±1,9
– *без приема ПЭП (n=134)*	71	53,0±4,3	22	16,4±3,2	20	14,9±3,1
– *на фоне монотерапии вальпроевой кислотой (n=68)*	28	41,2±6,0	7	10,3±3,7	11	16,2±4,5
– *на фоне монотерапии карбамазепином (n=61)*	21	34,4±6,1	12	19,7±5,1	8	13,1±4,3
Всего (n=601)	271	45,1±2,1	105	17,5±1,5	100	16,6±1,5

Таблица 2. Течение эпилепсии в период беременности.

Table 2. The course of epilepsy in pregnant women treated and non-treated with AED.

ными Европейского регистра беременности и эпилепсии EURAP нами был использован отчет от ноября 2016 г. [21].

Оценка когнитивного развития детей проводилась путем тестирования IQ с использованием теста Векслера в модификации WISC, предназначенного для детей и подростков от 6,5 до 16,5 лет, оценивались показатели общего IQ, вербального и невербального интеллекта. Тестирование проведено 23 детям женщин с эпилепсией (основная группа исследования). Для сравнения показателей IQ также было проведено тестирование 10 детей женщин, не страдающих эпилепсией (группа сравнения). Для трактовки уровня интеллекта использовалась классификация IQ-показателей по Векслеру (**табл. 1**).

Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей и ошибок долей. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0. (StatSoft, Inc, США). В качестве критерия достоверности отличия между двумя независимыми группами использовали непараметрический критерий (U) Манна-Уитни. Во всех процедурах статистического анализа принимался уровень значимости $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

Беременность возникла на фоне ремиссии эпилепсии (отсутствие всех приступов от 6 месяцев до 10 лет) в 271/601 (45,1±2,1%) случае, в 97/601 (16,1±1,5%) случае у пациенток не было генерализованных тонико-клонических приступов (ГТКП), но сохранялись другие виды приступов. В остальных случаях течение эпилепсии к моменту беременности характеризовалось наличием ГТКП различной частоты в сочетании с другими приступами.

Следует отметить, что чаще всего в лечении эпилепсии были использованы препараты вальпроевой кислоты – в 220/601 (36,6±1,9%) случаях беременность проходила на фоне лечебных схем ПЭП, в которых присутствовала вальпроевая кислота в виде монотерапии или в составе политерапии. В Самарской области в течение уже более 25 лет препараты этой группы с успехом используются в лечении как генерализованной, так и фокальной эпилепсии, к тому же вальпроаты являются весьма доступными лекарственными средствами [22].

В **таблице 2** представлен анализ особенностей течения эпилепсии в период беременности на фоне различной терапии.

Анализ случаев ремиссии фокальной эпилепсии до беременности показывает, что компенсация заболевания чаще возникала на фоне лечения вальпроевой кислотой по сравнению с карбамазепином. Учащение приступов в период беременности при фокальной эпилепсии в два раза чаще возникало также на фоне приема карбамазепина, чем на фоне приема вальпроевой кислоты. Учащение приступов в послеродовом периоде в этих группах было сопоставимым. При генерализованной эпилепсии учащение приступов в послеродовом периоде было значительно ниже на фоне приема вальпроевой кислоты,

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Терапия	Количество беременностей		Все зарегистрированные ВПР		Мультифакториальные ВПР (исключены генные и хромосомные)		Данные EURAP
	абс	%±n	абс	%±n	абс	%±n	%
Без приема ПЭП	219	36,4±2,0	1	0,5±0,5	1	0,5±0,5	2,2
На фоне приема ПЭП, из них:	382	63,6±2,0	18	4,7±1,1	13	3,4±0,9	5,1
Монотерапия, в том числе:	290	48,3±2,0	14	4,8±1,3	9	3,1±1,0	4,6
– *вальпроевая кислота*	150	25,0±1,8	10	6,7±2,0	7	4,7±1,7	
– *карбамазепин*	64	10,6±1,2	4	6,3±3,0	2	3,1±2,2	
– *барбитураты*	32	5,3±0,9	–	–	–	–	
– *ламотриджин*	25	4,2±0,8	–	–	–	–	
– *топирамат*	16	2,7±0,7	–	–	–	–	
– *окскарбазепин*	2	0,3±0,2	–	–	–	–	
– *леветирацетам*	1	0,2±0,2	–	–	–	–	
Политерапия	92	15,3±1,5	4	4,3±2,1	4	4,3±2,1	7,0
Всего:	601	100	19	3,2±0,7	14	2,3±0,6	5,0

Таблица 3. Терапия ПЭП в период беременности и случаи зарегистрированных врожденных пороков развития (ВПР) плода.

Table 3. AED therapy in pregnant women with epilepsy and the number of cases of fetal malformations.

чем без лечения в этот период. Таким образом, прием вальпроевой кислоты в период беременности и после родов как при генерализованной, так и при фокальной эпилепсии позволяет прогнозировать достаточно стабильное течение заболевания.

Первый триместр беременности, который является критическим в плане возникновения ВПР плода, проходил без приема ПЭП в 219/601 (36,4±2,0%) случаях, остальные беременности возникли и проходили на фоне экспозиции ПЭП (**табл. 3**).

ВПР плода женщин с эпилепсией зарегистрированы нами в 19/601 (3,2±0,7%) случаев. ВПР сердца были выявлены в шести случаях (двухкамерное сердце, тетрада Фалло, дефект межпредсердной перегородки – два случая, дефект межжелудочковой перегородки, аномалия Эбштейна); ВПР мочеполовой системы – в четырех случаях (поликистоз почек – два, гипоспадия – два); ВПР центральной нервной системы (ЦНС) – в двух случаях (синдром Денди-Уокера, менингоцеле в поясничном отделе); изолированная расщелина верхней губы и неба – в двух случаях; множественные ВПР – в двух случаях; ВПР костно-мышечной системы в одном случае (поли- и синдактилия), болезнь Дауна диагностирована в одном наблюдении.

Десять ВПР диагностированы пренатально, из них 7 – на 20-22-й нед. беременности, два случая расщелины губы и неба и аномалия Эбштейна выявлены в 31-32 нед. беременности. В четырех случаях пренатальной диагностики беременность прервана по медицинским показаниям (поликистоз почек, ВПР ЦНС – два, множественные ВПР). В период новорожденности обнаружено четыре ВПР сердца и болезнь Дауна, на первом году жизни диагностировано три случая гипоспадии и один дефект межпредсердной перегородки.

На территории Самарской области данные о ВПР вносятся в областной регистр с 1999 г. Базовая частота ВПР в этом регионе – 2,7%, на территории Российской Федерации за 2002-2011 гг. – 2,2% [23]. Методология ведения территориальных регистров ВПР предполагает внесение данных по всем выявленным ВПР, включая обусловленные генной патологией (моногенные ВПР), а также болезнью Дауна. Нами были предприняты действия по контролю качества регистрации ВПР плода у женщин с эпилепсией в Самарском областном регистре ВПР. Оказалось, что 5/19 (26,3±10,1%) случаев ВПР плода женщин с эпилепсией не прошли регистрации в областном регистре. Среди незарегистрированных ВПР большинство было выявлено на первом году жизни уже после выписки из роддома (дефект межпредсердной перегородки – два случая, гипоспадия – один случай). В одном случае неполная расщелина верхней губы выявлена у новорожденного в роддоме. В одном случае по поводу выявленного на 21-й неделе беременности синдрома Денди-Уокера было предпринято искусственное прерывание беременности с плодоразрушающей операцией. Таким образом, можно предположить, что при ведении популяционных регистров может возникать дефект регистрации за счет недостаточно аккуратного репортирования ВПР из поликлиник, потери факта наличия ВПР плода при искусственном прерывании беременности, а также недооценки фактора наличия ВПР при негрубой патологии. Когортные наблюдения (на примере женщин

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

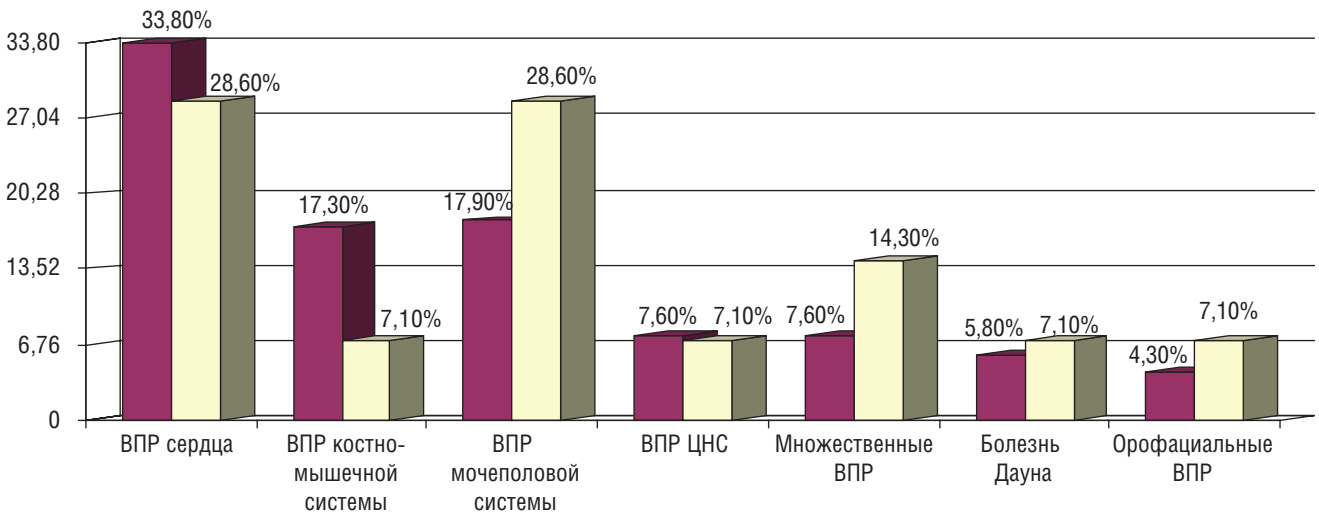

Рисунок 1. Структура врожденных пороков развития (ВПР) в популяции Самарской области и в группе женщин с эпилепсией в Самарской области.

Figure 1. Variety of fetal major congenital malformations among general population and among women with epilepsy (data from the Samara region).

с эпилепсией) исключают подобные дефекты, поэтому можно предположить несоответствие результатов при сравнении данных с общепопуляционными. На **рисунке 1** представлена структура ВПР плода женщин с эпилепсией в сравнении с данными регистра ВПР Самарской области за 15 лет (1999-2014) при соблюдении однотипного подхода регистрации (исключены незарегистрированные ВПР).

Следует отметить, что частоты ВПР различных систем в сравниваемых группах практически совпадают, а превышение общепопуляционных частот в исследуемой группе по ВПР мочеполовой системы и множественным ВПР находятся в пределах ошибки процентных долей и могут быть обусловлены малым количеством наблюдений в группе. При исключении пяти незарегистрированных ВПР из анализа частота ВПР плода у женщин с эпилепсией составляет 2,3±0,6%, что вполне сопоставимо с общепопуляционными частотами на территории Самарской области.

Протокол регистрации случаев беременности женщин с эпилепсией в Европейском регистре беременности и эпилепсии EURAP предполагает регистрацию всех возникших ВПР, однако в ежегодных отчетах

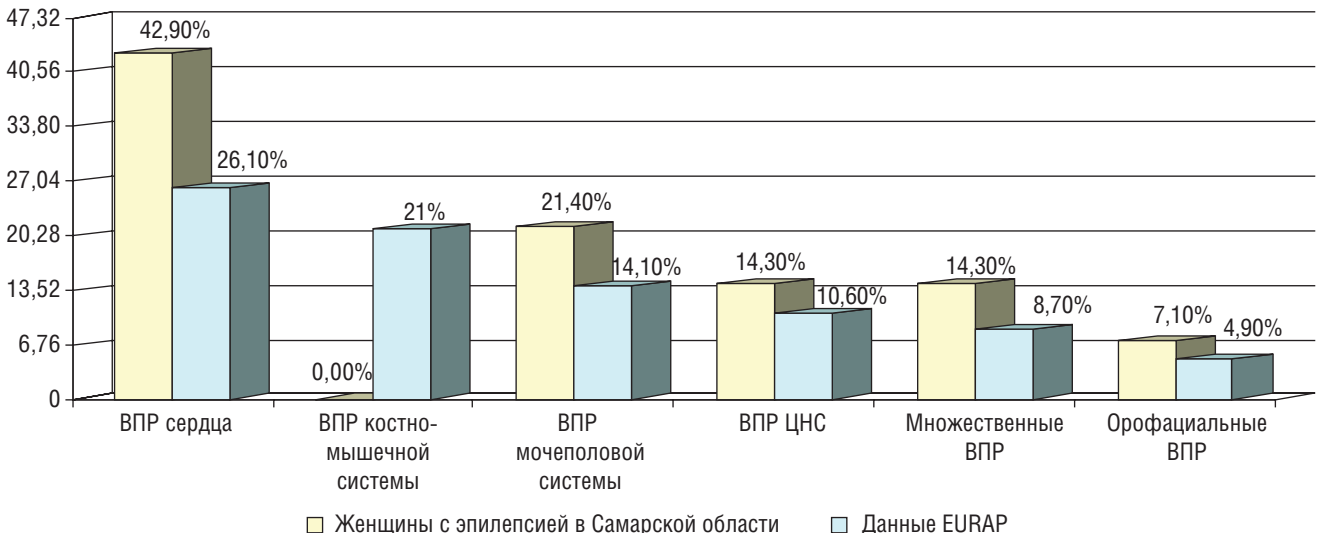

Рисунок 2. Структура врожденных пороков развития (ВПР) в группе женщин с эпилепсией в Самарской области и по данным EURAP – международного регистра беременных, использующих антиэпилептические препараты.

Figure 2. Variety of fetal major congenital malformations among women with epilepsy treated with AED, according to the Samara region registry and according to the EURAP.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Показатель	Общий IQ	Вербальный IQ	Невербальный IQ
Исследуемая группа (n=23)	130,9	117,4	134,7
Группа сравнения (n=10)	131,8	131,1	129,3
Критерий U Манна-Уитни	0,621	0,089	0,191

Таблица 4. Показатели коэффициента интеллекта в группах.

Table 4. Various types of IQ scores in the tested children.

частоты ВПР рассчитываются с исключением генной и хромосомной патологии. Таким образом, интерполировать европейские данные и российские общепопуляционные показатели весьма затруднительно. В исследованной нами группе выявлено пять случаев ВПР, имеющих генетические причины. В одном случае диагностирована хромосомная патология (болезнь Дауна), в четырех случаях ВПР имели моногенную природу (поли-, синдактилия и орофациальный ВПР аутосомно-доминантные; аутосомно-рецессивный поликистоз почек). Используя европейский подход к расчету риска ВПР у женщин с эпилепсией, у Самарских больных с эпилепсией он составил 2,3±0,6%, что не превышает показатели Европейского регистра беременности и эпилепсии EURAP (5%).

На **рисунке 2** представлена структура ВПР плода женщин с эпилепсией с исключением генетических случаев в сравнении с данными Европейском регистре беременности и эпилепсии EURAP.

Количество наблюдений в группе женщин с эпилепсией Самарской области крайне мало для определения базовых частот ВПР плода. Отсутствие ВПР костно-мышечной системы среди наших наблюдений приводит к увеличению долевых показателей ВПР других систем, но при оценке в целом тенденция наших данных схожа с данными, полученными в Европейском регистре. Сравнение показателей регистров EURAP и общепопуляцинного регистра Самарской области показывает совпадение структуры ВПР, в которой первое место занимает патология сердца, а далее в порядке убывания идут дефекты костно-мышечной, мочеполовой, центральной нервной систем, множественные и орофациальные ВПР (см. **рис. 1, 2**).

Оценка возможного тератогенного влияния ПЭП в исследуемой группе показала, что среди женщин, не принимающих лечения, возник только 1/19 случай ВПР у плода, что составило 0,5±0,5% в группе не принимающих ПЭП, остальные аномалии возникли на фоне пренатальной лекарственной экспозиции. При исключении из расчетов ВПР, обусловленных генной и хромосомной патологией, оказалось, что частота ВПР в исследуемой группе была ниже по всем подгруппам лечения (монотерапия, политерапия и без приема ПЭП), а также в целом в группе больных эпилепсией по сравнению с данными регистра EURAP (см. **табл. 3**). В нашем исследовании имеется тенденция к увеличению риска ВПР при использовании политерапии по сравнению с монотерапией, а в группе монотерапии – при использовании вальпроевой кислоты по сравнению с карбамазепином, однако признание достоверности этой тенденции требует увеличения количества наблюдений. Следует подчеркнуть, что риски ВПР, рассчитанные в различных подгруппах лечения, как в группе женщин с эпилепсией Самарской области, так и по данным Международного регистра беременных, использующих антиэпилептические препараты – EURAP, либо ниже, либо находятся в пределах пограничных значений пятипроцентного рубежа между низким и средним генетическим риском, согласно оценке генетического риска наследственной патологии [24].

Исследование общего интеллекта детей больных эпилепсией женщин показало, что у 10/23 IQ укладывался в рамки весьма высокого интеллекта, у 3/23 был высоким, у 7/23 находился в рамках хорошей нормы, у 2/23 – среднего уровня, у 1/23 – сниженной нормы. В группе сравнения весьма высокий IQ обнаружен у 6/10 детей, у 3/10 детей был высокий IQ, в 1/10 случае диагностирована хорошая норма. Сравнение показателей общего, вербального и невер-

Внутриутробная экспозиция ПЭП	Общий IQ	Вербальный IQ	Невербальный IQ
Без экспозиции ПЭП (n=6)	128,6	114,4	136,6
На фоне монотерапии, в том числе:	121,7	109,4	127,5
– *вальпроевой кислотой (n=6)*	127,5	114,7	126,2
– *карбамазепином (n=4)*	123,0	108,8	133,8
– *фенобарбиталом (n=1)*	82	80	110
На фоне политерапии (n=6)	129,3	112,2	140,5
В целом в группе	130,9	117,4	134,7

Таблица 5. Показатели коэффициента интеллекта детей в различных группах лечения матерей.

Table 5. The IQ scores in children born to women with epilepsy treated with various AED.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

бального IQ в группах показало практически полное совпадение общего IQ (**табл. 4**).

Невербальный IQ был несколько выше в основной группе детей, но разница была статистически незначима. Показатели невербального IQ в основной группе была ниже на 13,7 баллов, чем в группе сравнения, но все равно укладывались в рамки хорошей нормы, и разница также не достигала статистической значимости.

В **таблице 5** представлены сравнительные данные показателей IQ в различных группах лечения.

В исследуемой группе детей как внутриутробно экспонированных ПЭП, так и не подвергшихся влиянию ПЭП показатели общего, вербального и невербального IQ имеют схожие показатели. Общая тенденция в виде более низких показателей вербального IQ во всех группах не объясняется возможным негативным влиянием ПЭП, а может быть связана с материнской эпилепсией ее социальными и семейными последствиями. Сравнение результатов в подгруппах монотерапии показывает самые низкие результаты IQ ребенка, внутриутробно экспонированного фенобарбиталом. В подгруппах экспонированных вальпроевой кислотой и карбамазепином – схожие и достаточно высокие показатели IQ.

Заключение

Ведение беременности у женщин, страдающих эпилепсией, является достаточно сложной задачей, которая требует от клинициста рационального и ответственного подхода к использованию ПЭП. Наш опыт показывает, что приоритетным аспектом к моменту возникновения беременности должна быть компенсация течения эпилепсии, степень которой будет индивидуальна. К сожалению, далеко не у каждой женщины удается добиться прекращения приступов в прегравидарный период, но даже повторяющиеся ГТКП не должны служить абсолютным противопоказанием к планированию беременности. В период беременности допустимо использование тех схем приема ПЭП, которые помогают достижению индивидуального уровня относительной компенсации эпилепсии, при этом необходимо помнить об общих рекомендациях по применению минимально эффективных дозировок ПЭП. Использование ПЭП в период беременности, даже в режиме политерапии, не повышает генетического риска возникновения наследственной патологии до высокого, но вероятность среднего и даже низкого риска требует планирования мероприятий по профилактике ВПР плода в группе женщин с эпилепсией. Наши данные не подтверждают значимого внутриутробного влияния вальпроевой кислоты как на формирование ВПР плода, так и на постнатальное интеллектуальное развитие ребенка. В случае если прием препаратов вальпроевой кислоты достигает основной цели – хорошей компенсации эпилепсии, данная лечебная схема может быть использована в период беременности. Пациентка должна быть проинформирована о возможных рисках внутриутробного влияния ПЭП на развитие плода и ребенка в ходе доверительной, партнерской беседы с лечащим врачом. Окончательное решение по приоритетной схеме терапии в период беременности целесообразно принимать в результате совместного обсуждения с пациенткой данной проблемы.

Литература:

1. Карлов В. А., Власов П. Н., Петрухин В. А. Краснопольский В. И. Особенности терапии эпилепсии во время беременности. Методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. М. 2001; 1-15.
2. Петрухин В. А., Гришин В. Л., Мельников А. П., Власов П. Н., Дрожжина Г. Р. Система гемостаза у новорожденных, матери которых принимали во время беременности противоэпилептические препараты. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011; 3 (2): 47-49.
3. Эпилепсия и беременность. Под ред. Логутовой Л. С. М. 2012; 485-532.
4. Kiang T., Ho P., Anari M., Tong V., Abbott F., Chang T. Contribution of CYP2C9, CY-P2A6, and CYP2B6 to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the CYP2C9*1/CYP2C9*1 genotype. Toxicological Sciences. 2006; 94 (2): 261-271. DOI: 10.1093/toxsci/kfl096.
5. Шнайдер Н. А., Сычев Д. А., Пилюгина М. С., Дмитренко Д. В., Бочанова Е. Н., Шаповалова Е. А. Значение фармакогенетики вальпроевой кислоты в индивидуальном подходе к лечению страдающих эпилепсией женщин фертильного возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011; 111 (5-2): 31-37.
6. Дмитренко Д. В., Шнайдер Н. А., Говорина Ю. Б., Муравьева А. В., Газенкампф К. А. Роль наследственных нарушений обмена фолиевой кислоты в формировании врожденных пороков развития плода у женщин, принимающих противоэпилептические препараты. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (4): 16-22.
7. Адамчик А. С., Панченко Д. И. Генетические факторы риска тромбофилии у женщин репродуктивного возраста в Краснодарском крае. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 9 (1): 59-62. DOI: 10.17749/2313-7347.2015.9.1.059-062.
8. Бицадзе В. О., Самбурова Н. В., Макацария Н. А., Мищенко А. Л. Фолатдефицитные состояния в акушерской практике и проблема их коррекции. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 10 (1):38-48. DOI:10.17749/2313-7347.2015.10.1.038-048.
9. Буштырева И. О., Кузнецова Н. Б., Ковалева А. В., Баринова В. В., Сундеева А. Г. Распространенность тромбофилических полиморфизмов у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 9 (2): 13-18. DOI:10.17749/2070-4968.2015.9.2.013-018.
10. Harden C., Meador K., Pennell P. et al. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2009; 73: 133-141. DOI:10.1212/wnl.0b013e3181a6b312.
11. Tomson T., Battino D., Bonnizoni E., Craig G., Lindhout D., Sabers A., Perucca E., Vajda F. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. The Lancet Neurology. 2011; 10 (7): 609-617. DOI: 10.1016/s1474-422(11)70107-7.
12. Hernandez-Diaz S., Smith C. R., Shen A., Mittendorf R., Hauser W. A., Yerby M., Holmes L. B. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. Neurology. 2012; 78: 1692-1699. DOI: 10.1212/wnl.0b013e3182574f39.
13. Meador K., Baker G., Browning N., Cohen M., Bromley R., Clayton-Smith J., Kalayjian L., Ranner A., Liporace J., Pennel P., Privitera M., Loring D. NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. The Lancet Neurology. 2013; 12(3): 244-252. DOI: 10.1016/s1474-4422(12)70323-x.
14. Новые данные по безопасности лекарственных препаратов, содержащих вальпроат натрия, вальпроевую кислоту, вальпроат семинатрия и вальпромид. URL: https://www.vidal.ru/novosti/5614. Дата обращения: 10.07.2017
15. Власов П. Н. Алгоритм применения вальпроевой кислоты у женщин. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015; 115 (4): 36-40. DOI: 10.17116/jnevro20151154136-40.
16. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Депакин-хроносфера. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d16ee912-a3c1-444f-aee3-ad4d026c24f5&t=. Дата обращения: 22.03.2017.
17. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. М. 2010; 720 с.
18. Herzog A. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Primary neurological mechanisms. Seizure. 2008; 17 (2): 101-110. DOI: 10.1016/j.seizure.2007.11.025
19. Mula M., Kanner A., Schmitz B., Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: An expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. Epilepsia. 2012; 54 (1): 199-203. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03688.x.
20. Власов П. Н., Орехова Н. В., Филатова Н. В. Леонова М. В. Эпилепсия у взрослых в аспекте стоимости заболевания. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010; 3 (2): 44-47.
21. Eurep. An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry: Interim Report, November 2016. URL: http://www.eurapinternational.org/registry/reports/index.php. Дата обращения: 22.03.2017.
22. Повереннова И. Е., Якунина А. В., Калинин В. А., Кузнецова Т. В., Кордонская И. С. Результаты работы противоэпилептической службы на территории Самарской области. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012; 8 (2): 505-509.
23. Отчет информационно-аналитического центра Федерального генетического регистра и мониторинга ВПР. URL: http://old.pedklin.ru/Defects/VPR.html. Дата обращения: 22.03.2017.
24. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии. Под ред. Г. Р. Мутовина. М. 2010; 764-783.

References:

1. Karlov V. A., Vlasov P. N., Petrukhin V. A. Krasnopol'skii V. I. Features of epilepsy during pregnancy. Methodical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation [*Osobennosti terapii epilepsii vo vremya beremennosti. Metodicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya RF (in Russian)*]. Moscow. 2001; 1-15.
2. Petrukhin V. A., Grishin V. L., Mel'nikov A. P., Vlasov P. N., Drozhzhina G. R. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2011; 3 (2): 47-49.
3. Epilepsy and pregnancy. Ed. L. S. Logutova [Epilepsiya i beremennost'. Pod red. Logutovoi L. S.] Moscow. 2012; 485-532.
4. Kiang T., Ho P., Anari M., Tong V., Abbott F., Chang T. Contribution of CYP2C9, CY-P2A6, and CYP2B6 to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the CYP2C9*1/CYP2C9*1 genotype. *Toxicological Sciences*. 2006; 94 (2): 261-271. DOI: 10.1093/toxsci/kfl096.
5. Shnaider N. A., Sychev D. A., Pilyugina M. S., Dmitrenko D. V., Bochanova E. N., Shapovalova E. A. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S. S. Korsakova*. 2011; 111 (5-2): 31-37.
6. Dmitrenko D. V., Shnaider N. A., Govorina Yu.B., Murav'eva A.V., Gazenkampf K. A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions (in Russian)*. 2014; 6 (4): 16-22.
7. Adamchik A. S., Panchenko D. I. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction (in Russian)*. 2015; 9 (1): 59-62. DOI: 10.17749/2313-7347.2015.9.1.059-062.
8. Bitsadze V. O., Samburova N. V., Makatsariya N. A., Mishchenko A. L. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction (in Russian)*. 2016; 10 (1): 38-48. DOI:10.17749/2313-7347.2015.10.1.038-048.
9. Bushtyreva I. O., Kuznetsova N. B., Kovaleva A. V., Barinova V. V., Sundeeva A. G. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction (in Russian)*. 2015; 9 (2): 13-18. DOI:10.17749/2070-4968.2015.9.2.013-018.
10. Harden C., Meador K., Pennell P. et al. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009; 73: 133-141. DOI:10.1212/wnl.0b013e3181a6b312.
11. Tomson T., Battino D., Bonnizoni E., Craig G., Lindhout D., Sabers A., Perucca E., Vajda F. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *The Lancet Neurology*. 2011; 10 (7): 609-617. DOI: 10.1016/s1474-422(11)70107-7.
12. Hernandez-Diaz S., Smith C. R., Shen A., Mittendorf R., Hauser W. A., Yerby M., Holmes L. B. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012; 78: 1692-1699. DOI: 10.1212/wnl.0b013e3182574f39.
13. Meador K., Baker G., Browning N., Cohen M., Bromley R., Clayton-Smith J., Kalayjian L., Ranner A., Liporace J., Pennel P., Privitera M., Loring D. NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *The Lancet Neurology*. 2013; 12(3): 244-252. DOI: 10.1016/s1474-4422(12)70323-x.
14. Novye dannye po bezopasnosti lekarstvennykh preparatov, soderzhashchikh val'proat natriya, val'proevuyu kislotu, val'proat seminatriya i val'promid. URL: https://www.vidal.ru/novosti/5614. Accessed: 10.07.2017
15. Vlasov P. N. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S. S. Korsakova (in Russian)*. 2015; 115 (4): 36-40. DOI: 10.17116/jnevro20151154136-40.
16. Instructions for the use of medicinal products for medical use Depakin-Chronosphere [*Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Depakin-khronosfera (in Russian)*]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d16ee912-a3c1-444f-aee3-ad4d026c24f5&t=. Accessed: 22.03.2017.
17. Karlov V. A. Epilepsy in children and adult women and men: a guide for Doctors [*Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin: rukovodstvo dlya Vrachei (in Russian)*]. Moscow. 2010; 720 s.
18. Herzog A. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Primary neurological mechanisms. *Seizure*. 2008; 17 (2): 101-110. DOI: 10.1016/j.seizure.2007.11.025
19. Mula M., Kanner A., Schmitz B., Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: An expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia*.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

2012; 54 (1): 199-203. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03688.x.
20. Vlasov P.N., Orekhova N.V., Filatova N.V. Le onova M.V. Epilepsiya u vzroslykh v aspekte stoimosti zabolevaniya. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova (in Russian)*]. 2010; 3 (2): 44-47.
21. Eurep. An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry: Interim Report, November 2016. URL: http://www.eurapinternational.org/registry/reports/index.php. Accessed: 22.03.2017.
22. Poverennova I.E., Yakunina A.V., Kalinin V.A., Kuznetsova T.V., Kordonskaya I.S. [*Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal (in Russian)*]. 2012; 8 (2): 505-509.
23. Otchet informatsionno-analiticheskogo tsentra Federal'nogo geneticheskogo registra i monitoringa VPR. URL: http://old.pedklin.ru/Defects/VPR.html. Accessed: 22.03.2017.
24. Clinical genetics. Genomics and proteomics of hereditary pathology. Ed. G.R. Mutovin [*Klinicheskaya genetika. Genomika i proteomika nasledstvennoi patologii. Pod red. G.R. Mutovina (in Russian)*] Moscow. 2010; 764-783.

Сведения об авторах:

Якунина Альбина Викторовна – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Самарский государственный медицинский университет. Адрес: ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, Россия, 443099. Тел. +7(846)9561684. E-mail: ayakunina@bk.ru.

Повереннова Ирина Евгеньевна – д.м.н., заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии, Самарский государственный медицинский университет. Адрес: ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, Россия, 443099. Тел. +7(846)9561684. E-mail: samaranevr@mail.ru.

Калинин Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, Самарский государственный медицинский университет. Адрес: ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, Россия, 443099. Тел. +7(846)9561684. E-mail: vkalinin7@rambler.ru.

Ненашева Светлана Алексеевна – врач-генетик Областного медико-генетического центра, Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина. Адрес: ул. Ташкентская, д. 159, г. Самара, Россия, 443095. Тел. +7(846)3725157.

About the authors:

Yakunina Al'bina Viktorovna – PhD, Associate Professor at the Department of Neurology and Neurosurgery, the Samara State Medical University. Address: ul. Chapaevskaya, 89, Samara, Russia, 443099. Tel.: +7(846)9561684. E-mail: ayakunina@bk.ru.

Poverennova Irina Evgen'evna – MD, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, the Samara State Medical University. Address: ul. Chapaevskaya, 89, Samara, Russia, 443099. Tel.: +7(846)9561684. E-mail: samaranevr@mail.ru.

Kalinin Vladimir Anatol'evich – MD, Professor at the Department of Neurology and Neurosurgery, the Samara State Medical University. Address: ul. Chapaevskaya, 89, Samara, Russia, 443099. Tel.: +7(846)9561684. E-mail: vkalinin7@rambler.ru.

Nenasheva Svetlana Alekseevna – physician-geneticist at the Regional Medical Genetic Center, the Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavina. Address: ul. Tashkentskaya, 159, Samara, Russia, 443095. Tel.: +7(846)3725157.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.