

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2014 Том 6 №2



Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов  
и изданий ВАК

# ТЕРАТОГЕНЕЗ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ

*Резюме: статья посвящена проблеме тератогенного влияния противоэпилептических препаратов. Освещены современные подходы к уточнению причин развития врожденных пороков у детей, матери которых принимали во время беременности препараты вальпроевой кислоты. Представлены клинические наблюдения авторов для обсуждения.*

*Ключевые слова: эпилепсия, фолиевая кислота, противоэпилептические препараты, тератогенез, врожденные пороки развития, клинический случай, обсуждение.*

## Введение

Одна из первых публикаций о взаимосвязи между уровнем фолиевой кислоты в крови пациентов, больных эпилепсией, и приемом противоэпилептических препаратов (ПЭП) датируется 1969 г., когда O. Nugaard Jensen и O. Vendelin Olesen [37] высказали гипотезу о том, что наличие нарушений обмена фолиевой кислоты до начала противоэпилептической терапии является причиной развития слабоумия, шизофреноподобного психоза и мегалобластной анемии у больных эпилепсией. К настоящему времени не вызывает сомнений то, что фолиевая кислота необходима для нормального неврологического функционирования и развития плода у женщин, страдающих эпилепсией, поскольку различные классы ПЭП нарушают абсорбцию и метаболизм фолиевой кислоты.

По данным проспективного моноцентрового исследования, проведенного в Швейцарии в 2011 г., с включением 2730 больных, получавших ПЭП, 170 больных эпилепсией, не получавших ПЭП, и 200 здоровых добровольцев, показало, что карбамазепин, габапентин, окскарбазепин, фенитоин, примидон и вальпроаты приводили к наибольшему снижению уровня фолиевой кислоты в плазме крови. Фенобарбитал, прегабалин, примидон и топирамат приводили к наибольшему снижению цианокобаламина

(витамина В12), а комбинированное снижение уровня фолиевой кислоты и цианокобаламина приводило к наиболее высокому уровню гомоцистеина в плазме крови [31].

Проспективное моноцентровое исследование, проведенное в Италии в 2004 г., с включением 123 пациентов с эпилепсией в возрасте от 2 до 18 лет, с длительностью наблюдения 3 мес. на фоне приема ПЭП «старого» и «нового» поколения, как в моно-, так и политерапии, показало, что политерапия двумя и более ПЭП и длительность противоэпилептической терапии статистически значимо коррелировали со снижением уровня фолиевой кислоты в плазме крови [23]. Проспективное моноцентровое исследование, проведенное в Турции в 2008 г., с включением 93 детей с идиопатической эпилепсией, получающих карбамазепин или вальпроаты (ВК) в качестве монотерапии, и 63 здоровых ребенка, показало, что среднее значение фолиевой кислоты в группе детей больных эпилепсией было статистически значимо ниже, чем у детей в контрольной группе [49].

Проспективное моноцентровое исследование, проведенное в Италии в 2007-2008 гг., включившее больных эпилепсией детей в возрасте от 2 до 16 лет, получавших ПЭП в монотерапии (35 человек) или политерапии (43 человека) более 6 мес., и 63 здоровых ребенка, показало, что среднее значение фолиевой кислоты в группе детей, больных эпилепсией, было статистически значимо ниже, чем у детей в контрольной группе. Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) показало гомозиготное носительство мутантного полиморфного аллельного варианта Т/Т в 46%, носительство гетерозиготного мутантного полиморфного аллельного варианта С/Т в 35%, а гомозиготное носительство «дикого» (нормального) полиморфного аллельного варианта С/С – лишь в 17,8% случаев [19].

Весьма интересны экспериментальные и клинические работы, демонстрирующие потенциальный про-

конвульсантный эффект гомоцистеина, уровень которого повышен при первичной и вторичной гипохлоремии [18,31,43]. Следует отметить, что проконвульсантная активность гомоцистеина впервые показана в 1985 г. на примере гомозиготных носителей генов фолатного цикла с индукцией развития эпилептических приступов [36]. Позже было показано, что систематическое введение гомоцистеина лабораторным мышам индуцировало эпилептические приступы [33,34]. В настоящее время принято считать, что у больных эпилепсией даже умеренное повышение уровня гомоцистеина (15-20 мкмоль/л) на фоне гипохлоремии может индуцировать развитие эпилептических приступов. Механизмы проконвульсантного эффекта гомоцистеина продолжают изучаться. Высказано две гипотезы проконвульсантного эффекта гомоцистеина.

Первая гипотеза: L-изомер гомоцистеина и продукты его окисления, гомоцистеиновая кислота являются агонистами возбуждающих глутаматных рецепторов NMDA-типа [32,41] и метаболитных глутаматных рецепторов [42]. Вторая гипотеза: гомоцистеин может повышать выброс аденозина и снижать судорожный порог, поэтому гомоцистеинемия повышает частоту эпилептических приступов на фоне приема ПЭП на фоне исходной (генетически детерминированной) гипергомоцистеинемии [35].

Кроме того, важна роль гипергомоцистеинемии в тромботических осложнениях во время вынашивания беременности, включающих тромбозы сосудов плаценты с развитием фетоплацентарной недостаточности, что, в свою очередь, является дополнительным фактором риска внутриутробной гипоксии плода и врожденных пороков развития (ВПР).

### Тератогенез: фолиевая кислота и/или антиконвульсанты?

В последние годы уделяется повышенное внимание проблеме эпилепсии у женщин фертильного возраста в связи с увеличением числа беременностей

и родов [2]. Ежегодно около 0,3-0,4% новорожденных из всего количества детей рождаются от матерей, больных эпилепсией [39,48]. Лечение эпилепсии во время беременности требует соблюдения баланса между риском для плода и матери.

Риск развития ВПР у детей, рожденных от матерей, получавших ПЭП во время вынашивания беременности, в 2-3 раза выше по сравнению с таковым в общей популяции [1,46]. Эта разница связана с тератогенным потенциалом ПЭП. Показано, что эмбриотоксическим действием обладают эпоксид-метаболиты ПЭП: свободные радикалы эпоксидов связываются с нуклеиновыми кислотами и протеинами. Негативно влияя на синтез дезоксирибонуклеиновой (ДНК) и рибонуклеиновой (РНК) кислот, они нарушают механизмы транскрипции, трансляции, деления и миграции клеток плода [20]. Низкий уровень эпоксид-гидролазы и ферментов, разрушающих свободные радикалы, также является потенциально тератогенным [38]. Политерапия несколькими ПЭП ассоциирована с более высоким риском ВПР в сравнении с монотерапией [46]. Риск тератогенеза для препаратов вальпроевой кислоты (ВК) достигает 5,6-10,4% и является дозозависимым. Риск ВПР клинически значим при приеме препаратов ВК в суточной дозе свыше 700 мг и возрастает до 24% при повышении дозы свыше 1500 мг/сут. (см. табл. 1) [47]. Снижение концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови беременной на фоне приема ПЭП также является предиктором высокого риска развития ВПР у плода. В целом, дефицит фолатов может быть связан с наследственными нарушениями обмена фолиевой кислоты, алиментарными факторами (низкобелковая диета), нарушениями абсорбции и метаболизма фолиевой кислоты на фоне приема ПЭП или сопутствующими заболеваниями ((хроническая почечная недостаточность, анемия, карцинома молочной железы, яичников и поджелудочной железы, гипотиреоз, псориаз и др.).

ПЭП, мг/сут.	Количество пациентов	Врожденные пороки развития, выявленные в возрасте до 1 года, абс. число (%; 95% ДИ)
<i>Карбамазепин</i>		
<400	148	5 (3.4, 1.11 – 7.71)
≥400 to <1000	1047	56 (5.3, 4.07 – 6.89)
≥1000	207	18 (8.7, 5.24 – 13.39)
<i>Ламотриджин</i>		
<300	836	17 (2.0, 1.19 – 3.24)
≥300	444	20 (4.5, 2.77 – 6.87)
<i>Фенобарбитал</i>		
<150	166	9 (5.4, 2.51 – 10.04)
≥150	51	7 (13.7, 5.70 – 26.26)
<i>Вальпроаты</i>		
<700	431	24 (5.6, 3.60 – 8.17)
≥700 to <1500	480	50 (10.4, 7.83 – 13.50)
≥1500	99	24 (24.2, 16.19 – 33.89)

Таблица 1. Врожденные пороки развития при приеме различных доз противосудорожных препаратов [47].

Риск ВПР также увеличивается при отягощенном наследственном анамнезе по ВПР [47]. Однако всегда ли виноваты только ПЭП или фолиевая кислота в формировании ВПР? Или имеет место комбинация различных факторов? Если да, то каких именно? Эти вопросы вызывают бурную дискуссию как среди исследователей, так и среди практикующих врачей [3-6].

Тератогенный потенциал препаратов ВК (ПВК) обусловлен повышением уровня эпоксид-метаболитов ВК на фоне ее кумуляции в сыворотке крови до токсического уровня при приеме высоких доз и/или индивидуальных генетических особенностей метаболизма [16]. Наибольшее количество исследований, посвященных фармакогенетике ВК, основано на изучении влияния полиморфизмов гена CYP2C19 цитохрома P450 (CYP 450) печени. При этом показано, что у гетерозигот и гомозигот по мутантному «медленному» аллельному варианту гена CYP2C19, когда активность фермента снижается или нивелируется, необходима меньшая суточная доза ПЭП для достижения терапевтического референсного коридора ВК в плазме крови. С другой стороны, важно учитывать другой аллельный вариант гена CYP2C19\*17 (с. 806 C>T и с. 3402 C>T), носительство которого сопровождается ускорением метаболизма лекарственных средств-субстратов CYP2C19, включая ПВК [10,40]. Данный аллельный вариант был назван «быстрым» аллельным вариантом, поскольку у его носителей требуется большая доза ПВК для достижения терапевтического уровня ВК в сыворотке крови. В настоящее время проводятся многочисленные исследования по изучению роли полиморфизмов других генов изоферментов CYP 450 печени, участвующих в метаболизме ВК (CYP2C9, CYP2A6, CYP2B6, CYP1A1, CYP2D6, CYP2E1(1), CYP2E1(2)), а также гена белка-транспортера ВК через гематоэнцефалический барьер (OCTN1 или ABCB1) [25].

Так, клинической значимостью в метаболизме ПВК обладает ген CYP2C9, расположенный на хромосоме 10q24.1-24.3, мутантные полиморфные варианты которого обуславливают замедление метаболизма ПВК в печени. Нормальным («диким») аллельным вариантом этого гена считается CYP2C9\*1, а при некоторых его генетических изменениях (мутантных полиморфных аллельных вариантах) активность фермента снижается или фермент становится неактивным, что ведет к кумуляции ВК при стандартной фармакотера-

пии. Наиболее изучены следующие полиморфизмы: «минорный» аллельный вариант CYP2C9\*2 (R144C, с.430 C→T), который редко встречается у европейцев, и «мажорный» аллельный вариант CYP2C9\*3 (I359L, с.1075 A→C), который встречается часто у европейцев, гена CYP2C9 [24,30,44]. Средняя частота встречаемости рассматриваемых полиморфизмов в российской популяции: CYP2C9\*1 – 82%, CYP2C9\*2 – 11%, CYP2C9\*3 – 7% (см. табл. 2) [7,9].

Поскольку полиморфные аллельные варианты CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 обуславливают существенное замедление метаболизма ряда лекарственных препаратов с печеночным или преимущественно печеночным путем биотрансформации, включая препараты вальпроевой кислоты (ПВК), их носительство у больных, страдающих эпилепсией и эпилептическими синдромами, изначально приводит к снижению метаболизма ВК в печени и повышению ее концентрации в плазме крови до токсического уровня за счет снижения активности изофермента 2C9 цитохрома P450, даже при приеме средних разовых и суточных дозировок. Такие пациенты условно относятся к группе «медленных метаболизаторов», а пациенты с гомозиготным носительством дикого полиморфного аллельного варианта CYP2C9\*1 – к группе «распространенных метаболизаторов».

При детекции полиморфизмов CYP2C9\*2 (с. 430 C>T; Arg144Cys) и CYP2C9\*3 (с.1075 A>C; Ile359Leu) в гетерозиготной и, особенно, в гомозиготной форме, обосновано: использование ПВК в меньших суточных дозах (½-¼ от среднетерапевтической); медленное титрование ПВК с подбором эффективной и безопасной дозировки; необходимость динамического фармакокинетического контроля уровня ВК в плазме крови (использование терапевтического лекарственного мониторинга – ТЛМ). При гомозиготном варианте полиморфизмов CYP2C9\*2 (T/T), CYP2C9\*3 (C/C) или компаунд-гетерозиготе (CYP2C9\*2/CYP2C9\*3), а также «нулевым» полиморфизме CYP2C9\*6, когда изофермент 2C9 не активен, обсуждается вопрос об отказе от назначения ПВК (см. табл. 3, рис. 1) [6,8,15,51].

Фармакогенетические тесты необходимо проводить всем женщинам, которым планируется длительное применение ПВК, особенно фертильного возраста, поскольку метаболизм ВК у носителей полиморфизмов высокого риска (CYP2C9\*2, CYP2C9\*3) за-

Группа	Риск	Генотип	Характеристика группы
1-я	Низкий	CYP2C9*1/*1	«Распространенные метаболизаторы» ВК – гомозиготные носители дикого полиморфного аллельного варианта гена CYP2C9
2-я	Средний	CYP2C9*1/*2 CYP2C9*1/*3	«Медленные метаболизаторы» ВК – гетерозиготные носители мутантных аллельных вариантов гена CYP2C9
3-я	Высокий	CYP2C9*2/*2 CYP2C9*3/*3 CYP2C9*2/*3	«Сверхмедленные метаболизаторы» ВК – гомозиготные носители мутантных полиморфных аллельных вариантов гена CYP2C9 или компаунд-гетерозигота

**Таблица 2.** Стратификация групп риска развития нежелательных лекарственных явлений на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты (ВК) [15].

Гены	Полиморфный аллельный вариант	Сайт	Изменение активности фермента/белка	Автор
CYP2C9	Минорный аллельный вариант CYP2C9*2	430C>T (Arg144Cys, хон-3)	Снижение активности фермента	Kumari R., 2011 [29]; Шнайдер Н.А., 2011 [13]
CYP2C9	Мажорный аллельный вариант CYP2C9*3	1075A>C (Ile359Leu, Exon-7)	Снижение активности фермента	Kumari R., 2011 [29]; Шнайдер Н.А., 2011 [16]
CYP2C9	«Нулевой» полиморфизм CYP2C9*6	818delA в основной паре кДНК	Потеря активности фермента	Kidd R.S., 2001 [26]
ABCB1	C	1236C>T (Exon-12)	Повышение экспрессии белка транспортера	Kumari R., 2011 [29]
ABCB1	C	3435C>T (Exon-26)	Снижение активности белка транспортера	Kumari R., 2011 [29]

Таблица 3. Гены-кандидаты, их активность и полиморфные сайты.

медлен, а при «нулевом» полиморфизме (CYP2C9\*6) выключен (пациенты – «медленные метаболитаторы»), что приводит как к повышению уровня свободной ВК в плазме крови до токсического уровня, даже при применении субтерапевтических и терапевтических суточных доз ПВК, так и к активации иных путей метаболизма ВК с появлением в плазме крови промежуточных продуктов ее распада – полиненасыщенных жирных кислот (4-ene-VPA, 4-OH-VPA и 5-OH-VPA), токсичных для центральной нервной системы (ЦНС) матери и плода [8,12,15].

На фоне длительного приема ПВК отмечается также повышенный риск развития вторичных нарушений фолатного цикла, связанный с нарушением всасывания фолиевой кислоты в желудочно-кишечном тракте и, как следствие, повышение тератогенного потенциала ПВК. Это особенно важно учитывать у па-

циентов, являющихся носителями определенных полиморфизмов генов фолатного цикла, включая: полиморфные аллельные варианты с.677 C>T (Ala222Val) и с.1286 A>C (Glu429Ala) гена метилтетрагидрофолатредуктазы (MTHFR); полиморфный аллельный вариант с.2756 A>G (Asp919Gly) гена метионинсинтазы (MTR); полиморфный аллельный вариант с.66 A>G (Ile22Met) гена редуктазы метионинсинтазы (MTRR).

Ген MTHFR кодирует аминокислотную последовательность фермента метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), играющего ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты, приводя к снижению синтеза ее активной формы, необходимой для образования из гомоцистеина метионина и далее – S-аденозилметионина, за счет которого осуществляется метилирование ДНК. Дефицит МТГФР приводит



Рисунок 1. Алгоритм дозирования препаратов вальпроевой кислоты (ВК) [15].

к снижению метилирования ДНК, что вызывает активацию генов, участвующих в росте и дифференцировке клеток. В случае снижения активности этого фермента у женщин фертильного возраста усиливается влияние тератогенных и мутагенных факторов внешней среды на плод, включая ксенобиотики, к которым относятся и ПВК. У женщин фертильного возраста, гомозиготных по полиморфному варианту с. 667 C>T (Ala222Val) – генотип T/T, генетически детерминированный дефицит фолиевой кислоты, усугубляемый длительным приемом ПВК, может приводить к повышенному риску возникновения ВПР плода на ранних сроках гестации (1-й триместр), а также к летальным хромосомным мутациям, и, в итоге, к остановке беременности на ранних сроках развития («замершей беременности») со спонтанными абортми, которые зачастую не осознаются женщинами (особенно в течение первых четырех недель гестации), а также к ВПР нервной трубки, ВПР носогубного треугольника («заячьей губы», «волчьей пасти»), геномным мутациям (синдром Дауна и др.) [42]. Неблагоприятное воздействие гомозиготного варианта T/T полиморфизма с.667 C>T гена MTHFR во многом зависит от дополнительного влияния внешнесредовых факторов, включая снижение в пище фолатов, курение, прием алкоголя и различных лекарственных средств, включая ПВК. Частота встречаемости варианта полиморфизма T гена MTHFR в популяции достаточно велика: гетерозигота (C/T) – 56%, гомозигота (T/T) – 10-16%. При этом следует заметить, что в европейской популяции преобладают гетерозиготные генотипы C/T [27,45,50].

Полиморфизм с.1286 A>C (Glu429Ala) гена MTHFR в гетерозиготной (A/C) и гомозиготной (C/C) форме связан с точечной заменой нуклеотида аденин (A) на цитозин (C), что приводит к замене аминокислотного остатка глутаминовой кислоты на аланин в позиции 429, относящейся к регулирующей области молекулы фермента. У женщин, гомозиготных и гетерозиготных по этому полиморфному аллельному варианту, отмечается некоторое снижение активности МТГФР. Компаунд гетерозигота в виде комбинированного носительства мутантного аллеля с.1286 A>C (Glu429Ala) и аллеля с.667 C>T (Ala222Val) также приводит к снижению уровня фолиевой кислоты и соответствует по своему эффекту гомозиготному носительству (T/T) полиморфизма с.667 C>T (Ala222Val). При этом генетически детерминированный риск развития ВПР нервной трубки повышается в 2 раза, а тератогенный потенциал ПВК повышается в десятки раз. У женщин фертильного возраста, страдающих эпилепсией и имеющих одновременно обе мутации (компаунд-гетерозигота), тератогенный потенциал ПВК и риск развития дефектов нервной трубки пропорционально увеличиваются [21,28]. Это объясняет необходимость проведения динамического контроля уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови у беременных женщин, страдающих эпилепсией, а профи-

лактический прием фолиевой кислоты в индивидуально подобранной дозировке может снизить тератогенный потенциал ПВК.

Риск ВПР плода также повышается у компаунд-гетерозигот при сочетании носительства полиморфного варианта с.1286 A>C (Glu429Ala) с аллельным вариантом полиморфизма с.677 C>T (Ala222Val). Так, риск развития дефекта нервной трубки у плода в данном случае увеличивается в 2 раза по сравнению с женщинами, гомозиготными по аллелю A (A/A) полиморфизма с.1286 A>C (Glu429Ala).

Сочетание носительства полиморфизма с.667 C>T (Ala222Val) (T/T) и полиморфизма с.1286 A>C (Glu429Ala) (A/A) приводит к резкому снижению уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови, при этом дополнительный прием ПВК усугубляет генетически детерминированное нарушение фолатного цикла и может приводить к развитию нежелательных лекарственных явлений (НЛЯ) в виде риска рождения ребенка с изолированными ВПР нервной трубки, а также с хромосомной патологией при нормальном кариотипе у родителей [12]. Эти НЛЯ могут развиваться даже при приеме субтерапевтических суточных доз ПВК. Следует учитывать, что частота встречаемости варианта C полиморфизма с.1286 A>C (Glu429Ala) гена MTHFR в популяции также клинически значима: C/C – 3-13%, A/C – 45-55% [50].

Исследование полиморфизма с.2756 A>G; (Asp919Gly) гена MTR также позволяет оценить тератогенный и мутагенный риск. Ген MTR кодирует аминокислотную последовательность фермента метионинсинтазы – одного из ключевых ферментов обмена метионина, катализирующего образование метионина из гомоцистеина путем его реметилирования. В качестве кофактора в этой реакции принимает участие витамин B12 (цианокобаламин). Полиморфизм с.2756 A>G (Asp919Gly) гена MTR связан с аминокислотной заменой (аспарагиновой кислоты на глицин) в молекуле фермента метионинсинтазы, в результате чего снижается функциональная активность фермента, что, в свою очередь, приводит к повышению риска формирования дефектов нервной трубки у плода, а также хромосомных мутаций (например, синдрома Дауна) по сравнению с популяцией в 2 и 3,5 раза соответственно по сравнению с женщинами, гомозиготными по «дикому» аллелю A (A/A) полиморфизма с.2756 A>G (Asp919Gly). Важно отметить, что этот риск повышается как при гомозиготном варианте полиморфизма (G/G), так и при гетерозиготном варианте (A/G) [22].

### Клинические наблюдения

У женщин, страдающих эпилепсией и являющихся носительницами выше указанных полиморфизмов генов MTHFR и MTR, риск ВПР у плода при хроническом приеме ПВК повышается в десятки раз при одновременном гомо- или гетерозиготном носительстве полиморфизмов CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 и

CYP2C9\*6 гена изофермента 2C9 цитохрома P450 печени, приводящих к генетически детерминированному замедлению метаболизма ВК.С целью иллюстрации рассматриваемых вопросов тератогенеза приводим следующие клинические наблюдения.

*Клинический случай 1.* Больная Т., 31 год. Обращение в Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (далее – НЦ УК) на консультацию невролога-эпилептолога в порядке самообращения с целью решения вопроса о планировании беременности. Жалобы на приступы, начинающиеся с поворота головы и глаз вправо, тонических судорог в правых конечностях на фоне сохранного или измененного сознания, без или с последующей трансформацией в тонико-клонический приступ. Дебют заболевания в возрасте 16 лет. Принимала перорально ПВК (1250 мг/сут. в 2 равных приема). Субъективная переносимость ПЭП была удовлетворительной. В июне 2012 г. после прерывания беременности (медицинский аборт) самостоятельно прекратила прием ПВК на 1 неделю, затем продолжила лечение, снизив суточную дозу до 1000 мг/сут. Ремиссия эпилептических припадков к моменту настоящего обращения составила 4 года. МРТ головного мозга (0,1 Тесла), проведенная пациентке до обращения в НЦ УК – киста левого полушария.

Наследственный анамнез по эпилепсии и ВПР не отягощен. Акушерский анамнез: 4 беременности. Первая беременность завершилась медицинским абортом по собственному желанию пациентки в связи с проводимым лечением эпилепсии с использованием внутривенного лазера в ранние сроки гестации в частном центре (со слов пациентки). Вторая беременность завершилась самопроизвольным выкидышем в сроке гестации 3-4 нед. (причина не уточнена). Третья беременность – замершая на сроке гестации 3-4 нед. Четвертая беременность, планированная совместно с акушером-гинекологом, наступила после гормональной стимуляции кломифеном. Течение беременности осложнено угрозой прерывания в сроке гестации 5 нед., угрозой самопроизвольного выкидыша и кровотечением – в 10 нед. Проводилась профилактика ВПР препаратами фолиевой кислоты в дозе 3 мг/сут. На сроке гестации 21-22 нед. беременность прервана путем операции кесарево сечение по медицинским показаниям со стороны плода – синдром Денди-Уокера. Патолого-анатомическое заключение: синдром Денди-Уокера (аплазия червя мозжечка, внутренняя тривентрикулярная окклюзионная гидроцефалия, аномалия развития IV желудочка, аплазия отверстий Мажанди и Люшка). Кариотипирование плода не проводилось. При планировании и во время вынашивания всех четырех беременностей пациентка не наблюдалась у невролога-эпилептолога, уровень ВК и фолиевой кислоты в сыворотке крови не контролировался. Консультация медицин-

ского генетика при планировании беременностей, несмотря на отягощенный акушерский анамнез и прием ПЭП с потенциальным тератогенным эффектом, не проводилась.

Неврологический статус: состояние удовлетворительное, сознание ясное, пациентка ориентирована во времени, пространстве и собственной личности, общий фон настроения ровный. Со стороны черепно-мозговых нервов – без патологии. Чувствительность на конечностях и туловище сохранена, без асимметрии сторон. Легкая асимметрия (снижение) мышечного тонуса справа. Мышечная сила – до 5 баллов, без асимметрии сторон. Сухожильные и периостальные рефлексы оживлены с расширением рефлексогенных зон, без отчетливой асимметрии сторон. Координаторных нарушений не выявлено. Менингеальных симптомов нет. Тазовых нарушений нет.

Результаты дообследования, проведенные при обращении в НЦ УК: видео-ЭЭГ-мониторинг – интериктальный фокус эпилептиформной активности в виде одиночных комплексов «острая – медленная волна» низкой мощности в левой лобной доле; терапевтический лекарственный мониторинг – уровень ВК в сыворотке крови на верхней границе референсного коридора (100 мкг/мл при пероральном приеме препарата вальпроевой кислоты 1000 мг/сут.); молекулярно-генетическое тестирование (фармакогенетика) – носитель (компаунд-гетерозигота) полиморфных аллельных вариантов гена изофермента 2C9 цитохрома P450 печени (генотип CYP2C9\*2/CYP2C9\*3); МРТ головного мозга (1,5 Тесла) высокопольная с шагом сканирования 1-2 мм по протоколу диагностики эпилепсии – множественные врожденные аномалии развития головного мозга класса нарушений нейрональной миграции (шизэнцефалия левой теменной доли, гипоплазия левой височной доли, пахигирия правой височной доли); молекулярно-генетическое исследование генов фолатного цикла – гомозиготный носитель «диких» (нормальных) аллельных вариантов генов MTHFR, MTR, MTRR. Запланировано молекулярное кариотипирование с целью уточнения генеза ВПР у самой пациентки.

Клинический диагноз: Симптоматическая фокальная эпилепсия с простыми фокальными соматомоторными приступами в правых конечностях, простыми и комплексными адверсивными приступами с поворотом головы и глаз вправо, и вторично-генерализованными тонико-клоническими припадками в анамнезе, клинически компенсированная на фоне монотерапии АЭП (депакин-хроно 1000 мг/сут). Фоновое заболевание: Врожденные аномалии развития головного мозга: шизэнцефалия левой теменной доли, гипоплазия левой височной доли, пахигирия правой височной доли.

Таким образом, вопрос о причине развития ВПР у плода (синдром Денди-Уокера) на фоне приема ПВК в данном случае дискуссионен и может быть обусловлен комбинацией нескольких факторов риска,

включая наследственную отягощенность по ВПР (моногоенный характер ВПР у пациентки?), тератогенным потенциалом ПВК на суточной дозе свыше 700 мг/сут. и генетически детерминированным замедлением метаболизма ВК в печени (компаунд-гетерозигота по мутантным полиморфным аллельным вариантам гена CYP2C9) с высоким риском НЛЯ и появления токсичных и потенциально тератогенных промежуточных продуктов метаболизма ВК (эпоксидов) в крови.

*Клинический случай 2.* Больная К., 25 лет. Впервые обратилась к неврологу-эпилептологу НЦ УК по рекомендации невролога поликлиники по месту жительства на сроке гестации 8-9 нед. с целью решения вопроса о пролонгации беременности. В последующем в НЦ УК осуществлялось динамическое наблюдение в 1, 2 и 3-м триместрах. Жалобы при обращении на генерализованные судорожные (тонико-клонические) припадки во время пробуждения или во время вечернего отдыха. Пациентка принимала перорально ПВК (1000 мг/сут). Субъективная переносимость ПЭП удовлетворительная. Длительность фармакоиндуцированной ремиссии эпилептических приступов к моменту наступления настоящей беременности – 1,5 года.

Анамнез: дебют заболевания с генерализованных тонико-клонических припадков в возрасте 16 лет, что пациентка ассоциирует «с перенесенной острой респираторной вирусной инфекцией с повышением температуры тела до 39-40 градусов по шкале Цельсия в течение двух недель». Наблюдалась у психиатра-эпилептолога Красноярского Краевого психоневрологического диспансера, принимала перорально бензонал до 300 мг/сут. с развитием НЛЯ (сонливость, умеренные когнитивные нарушения). Дополнительно к бензоналу назначался карбамазепин (дозировку не помнит) в виду отсутствия отчетливой позитивной динамики на течение заболевания при монотерапии бензоналом. Однако клинического эффекта на фоне нерациональной политерапии на частоту и тяжесть эпилептических припадков не отмечено. С 2006 г. регулярно перорально принимает ВПК в виде монотерапии (1000 мг/сут. в два равных приема по 500 мг через 1-1,5 ч после еды). Достигнута фармакоиндуцированная ремиссия эпилепсии. НЛЯ нет.

Наследственность по эпилепсии отягощена по отцовской линии (юношеская абсансная эпилепсия). В неврологическом статусе: без патологии.

По данным рутинной ЭЭГ от 2004 г. (на фоне приема бензонала и карбамазепина): генерализованная эпилептиформная активность (ЭЭГ-паттерн типичного абсанса). По данным часового видеомониторинга ЭЭГ от 2012 г. (на фоне монотерапии депакином-хроно): эпилептиформная активность не зарегистрирована. МРТ головного мозга (1,5 Тесла): умеренные изменения ликворо-кистозного характера. МРА церебральных артерий: без патологии.

Акушерский анамнез: отягощен. Первая беременность (от 2011 г.) – замершая на сроке гестации 5-6 нед.

За 2-3 мес. до наступления первой беременности самостоятельно отменяла прием депакина-хроно в порядке самолечения. Возобновила прием ПЭП в октябре 2011 г. после прерывания замершей первой беременности. Вторая беременность – настоящая (на момент обращения пациентки в НЦ УК). Получает ПВК 1000 мг/сут. регулярно. Профилактика ВПР до наступления настоящей беременности не проводилась, принимает фолиевую кислоту 3 мг/сут. только с 7-й недели гестации. По данным исследования уровня фолиевой кислоты в крови, отмечается ее субтерапевтический уровень – 2,38 нг/мл (гипофолатемия) при референсном коридоре 3-17 нг/мл. Проводился пренатальный скрининг ВПР по стандартной схеме по месту жительства. По данным УЗИ плода, во время вынашивания беременности данных за ВПР не выявлено. По данным биохимического скрининга: риск ВПР низкий. Пациентка проконсультирована врачом-генетиком Красноярского Краевого консультативно-диагностического центра медицинской генетики: определен высокий риск ВПР с учетом приема ПВК в суточной дозировке, превышающей 700 мг/сут. (группа Д – тератогенный эффект). Уровень ВК в сыворотке крови во время 1-го и 2-го триместров настоящей беременности варьировался в терапевтическом референсном коридоре со снижением концентрации ВК в третьем триместре до субтерапевтического уровня: 68-39-32 мкг/мл соответственно. Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов гена CYP2C9 изофермента 2C9 цитохрома P450 печени: гомозиготный носитель «дикого» полиморфного аллельного варианта CYP2C9\*1 (норма). Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов фолатного цикла: гомозиготный носитель мутантного аллельного варианта гена MTHFR. Группа риска нарушений обмена фолиевой кислоты и гомоцистеина. Группа риска ВПР и хромосомных aberrаций. Течение настоящей беременности отягощено угрозой преждевременных родов на сроке гестации 30-31 нед., истмико-цервикальной недостаточностью, пролабированием плодного пузыря. Установлен акушерский пессарий. Проводилась сохраняющая терапия. На сроке гестации 39 нед. через естественные родовые пути пациентка родила девочку. Роды без осложнений. Вес ребенка при рождении 3800 грамм, длина тела 55 см. Оценка по шкале Апгар – 8-9 баллов. При обследовании у ребенка диагностирован ВПР сердца: открытый артериальный проток, аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно.

Клинический диагноз: Идиопатическая генерализованная эпилепсия: юношеская абсансная эпилепсия, семейная форма, фармакоиндуцированная клиничко-электроэнцефалографическая ремиссия (2,5 года) на фоне монотерапии АЭП (ПВК 1000 мг/сут). Сопутствующий диагноз: Комбинированная наследственная тромбофилия: гомозиготный носитель мутантного полиморфизма гена MTHFR, гетерози-

готный носитель мутантных полиморфизмов генов интегрин бета-3, интегрин альфа-2 и гена ингибитора плазминогена.

Таким образом, причиной развития ВПР в данном клиническом случае можно считать персистирующую гипофолатамию у гомозиготной носительницы мутантного полиморфного аллельного варианта гена MTHFR и неверной тактикой профилактики ВПР на фоне приема ПВК (отказ от приема препаратов фолиевой кислоты на стадии планирования беременности и в первые месяцы беременности (до 7 нед. гестации), недостаточную дозировку препаратов фолиевой кислоты в течение 1-го триместра беременности, начиная с 7-й нед. гестации).

### Заключение

Авторы считают, что риск развития ВПР на фоне приема ПВК нуждается в тщательном анализе по возможности всех выявленных случаев, поскольку существующие сведения о показателях этого риска дискуссионны и могут быть скорректированы на основе внедрения современных достижений медицинской генетики, включая фармакогенетику, в клиническую практику невролога-эпилептолога. Учитывая возможную комбинацию различных механизмов тератогенеза у женщин, страдающих эпилепсией и получающих ПВК, важен индивидуальный и междисциплинарный подход к планированию и ведению беременности, что определяет эффективность пренатальной профилактики ВПР.

Авторами предложены и внедрены в клиническую практику Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого алгоритмы планирования, ведения беременности и родов у женщин, страдающих эпилепсией [3]. При проведении предгравидарной подготовки неврологом-эпилептологом совместно с медицин-

ским генетиком и клиническим фармакологом должны проводиться: 1) оценка тератогенного потенциала принимаемого ПЭП; 2) оценка скорости его метаболизма с учетом фармакокинетического и фармакогенетического профиля (терапевтический лекарственный мониторинг ПЭП и молекулярно-генетическое тестирование генов биотрансформации ПЭП в организме пациентки); 3) генетическое консультирование (особенно при идиопатических эпилепсиях и отягощенном наследственном анамнезе ВПР для оценки риска рождения ребенка с генетически детерминированными формами эпилепсии и ВПР); 4) рациональная и индивидуально подобранная схема приема препаратов фолиевой кислоты с началом приема не менее чем за 3 месяца до наступления планированной беременности и менее чем в течение 1 триместра от ее наступления (под контролем уровня фолиевой кислоты, ВК, гомоцистеина в крови и с учетом гомо- или гетерозиготного носительства мутантных полиморфных аллельных вариантов генов фолатного цикла и генов CYP2C9). Несомненно, важна и пренатальная диагностика ВПР, включая биохимический скрининг 1-го и 2-го триместров (уровень альфа-фетопротеина, хорионального гонадотропина, эстриола в крови) и ультразвуковой скрининг (УЗИ плода) в сроках гестации 12, 20-22 и 32 нед., которые проводятся с целью исключения/подтверждения ВПР и маркеров хромосомных мутаций у плода. Инвазивные методы пренатальной диагностики (биопсия ворсин хориона, амниоцентез, кордоцентез) используются редко и по строгим показаниям при выявлении маркеров ВПР и/или хромосомных мутаций.

Настоящий обзор отечественной и зарубежной литературы и опыт внедрения в клиническую практику невролога-эпилептолога разработанных авторами алгоритмов могут быть полезны при организации специализированной неврологической помощи больным эпилепсией женщинам в Российской Федерации.

### Литература:

1. Власов П.Н. Беременность при эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2009; 1: 8-13.
2. Власов П.Н., Карлов В.А., Петрухин В.А. и соавт. Медикаментозная терапия эпилепсии у беременных. Фарматека. 2005; 9: 38-43.
3. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Егорова А.Т. Алгоритм ведения беременности и родов у женщин, страдающих эпилепсией. Проблемы женского здоровья. 2012; 2: 63-69.
4. Кантемирова Б.И., Стародубцев А.К., Сычев Д.А. и соавт. Пути совершенствования фармакотерапии эпилепсии у детей: фокус на индивидуальные особенности биотрансформации лекарственных средств. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012; 3:14-18.
5. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: руководство для врачей. М. 2010; 720 с.
6. Кулес В.Г., Сычев Д.А., Ших Е.В. Изучение биотрансформации лекарственных средств – путь к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии. Врач. 2007; 1: 6-8.
7. Михеева Ю.А., Кропачева Е.С., Игнатъев И.В. и др. Полиморфизм гена цитохрома P450 2C9 (CYP2C9) и безопасность терапии варфарином. Кардиология. 2008; 3: 77-83.
8. Пилюгина М.С. Пути метаболизма препаратов вальпроевой кислоты и карбамазепина. Вестник Клинической больницы №51. 2010; 3 (10): 52-55.
9. Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и др. Аллельные варианты CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. Российский кардиологический журн. 2004; 6: 47-50.
10. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кулес В.Г. Клиническая фармакогенетика. М. 2007; 230с.
11. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Пилюгина М.С. Фармакогенетика антиэпилептических препаратов. Бюллетень сибирской медицины. 2008; 4: 111-118.
12. Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В. и соавт. Индивидуальный подход к выбору антиэпилептической терапии и клинический фармакомониторинг антиконвульсантов – путь к рациональному использованию лекарственных средств. Клиническая фармакология и терапия. 2010; 6: 178-180.
13. Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В. и соавт. Случай аггравации эпилептических припадков на фоне применения вальпроевой кислоты у семилетнего ребенка – гомозиготного носителя минорного аллеля CYP2C9\*2 гена, кодирующего изофермент цитохрома P450 2C9. Лекарственные средства. 2011; 1 (1): 56-59.
14. Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В. и соавт. Частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций на фоне приема антиконвульсантов у боль-

- ных эпилепсией. Клиническая фармакология и терапия. 2010; 6: 180-184.
15. Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В. Стратификация больных эпилепсией по группам риска развития нежелательных лекарственных явлений на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты. Заместитель главного врача: лечебная работа и медицинская экспертиза. 2011; 7: 50-61.
  16. Шнайдер Н.А., Сычев Д.А., Пилюгина М.С. и соавт. Значение фармакогенетики вальпроевой кислоты в индивидуальном подходе к лечению страдающих эпилепсией женщин фертильного возраста. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. Вып. 2. Эпилепсия. 2011; 5: 31-7.
  17. Aspinall M.G., Hamermesh R.G. Realizing the promise of personalized medicine. Harv. Bus Rev. 2007; 85 (10): 108-117.
  18. Belcastro V., Striano P., Gorgone G. et al. Hyperhomocysteinemia in epileptic patients on new antiepileptic drugs. Epilepsia. 2010; 51 (2): 274-279.
  19. Coppola G., Ingresso D., Operto F.F., et al. Role of folic acid depletion on homocysteine serum level in children and adolescents with epilepsy and different MTHFR C677T genotypes. Seizure. 2012; 21 (5): 340-343.
  20. Finnell R. H., Buechler B.A., Kerr B.M. et al. Clinical and experimental studies linking oxidative metabolism to phenytoin-induced teratogenesis. Neurology. 1992; 42 (5): 25-31.
  21. Giovannucci E., Chen J., Smith-Warner S.A. et al. Methylene tetrahydrofolate reductase, alcohol dehydrogenase, diet, and risk of colorectal adenomas. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2003; 12 (10): 970-979.
  22. Gueant-Rodriguez R.M., Rendeli C., Namour B. et al. Transcobalamin and methionine synthase reductase mutated polymorphisms aggravate the risk of neural tube defects in humans. Neurosci. Lett. 2003; 334 (3): 189-192.
  23. Huemer M., Ausserer B., Graninger G. et al. Hyperhomocysteinemia in children treated with antiepileptic drugs is normalized by folic acid supplementation. Epilepsia. 2005; 46: 1677-1683.
  24. Kiang T.K., Ho P.C., Anari M.R. et al. Contribution of CYP2C9, CYP2A6, and CYP2B6 to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the CYP2C9\*1/\*1 genotype. Toxicol. Sci. 2006; 94 (2): 261-271.
  25. Kiang T.K., Ho P.C., Anari M.R. et al. Contribution of CYP2C9, CYP2A6, and CYP2B6 to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the CYP2C9\*1/CYP2C9\*1 genotype. Toxicol. Sci. 2006; 94 (2): 261-271.
  26. Kidd R.S., Curry T.B., Gallagher S. et al. Identification of a null allele of CYP2C9 in an African-American exhibiting toxicity to phenytoin. Pharmacogenetics. 2001; 11: 803-808.
  27. Kirke P.N., Mills J.L., Molloy A.M. et al. Impact of the MTHFR C677T polymorphism on risk of neural tube defects: case-control study. BMJ. 2004; 328 (7455): 1535-1536.
  28. Kluijtmans L.A., van den Heuvel L.P., Boers G.H. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. Am. J. Hum. Genet. 1996; 58 (1): 35-41.
  29. Kumari R., Laxhan R., Garg R.K. et al. Pharmacogenomic association study on the role of drug metabolizing, drug transporters and drug target gene polymorphisms in drug-resistant epilepsy in a north Indian population. Indian J. Human. Gen. 2011; 17 (4): 32-40.
  30. Lee C.R. CYP2C9 genotype as a predictor of drug disposition in humans. Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 2004; 26 (6): 463-472.
  31. Linnebank M., Moskau S., Semmler A. et al. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels. Annals of Neurology. 2011; 69 (2): 352-359.
  32. Lipton S. A., Kim W.-K., Choi Y.-B. et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997; 94: 5923-5928.
  33. Marangos P.J., Loftus T., Wiesner J. et al. Adenosinergic modulation of homocysteine-induced seizures in mice. Epilepsia. 1990; 31 (3): 239-346.
  34. Mares P., Folbergrova J., Langmeier M. et al. Convulsant action of D, L-homocysteic acid and its stereoisomers in immature rats. Epilepsia. 1997; 38: 767-776.
  35. McIlwain, H., & Poll, J. Interaction between adenosine generated endogenously in neocortical tissue, and homocysteine and its thiolactone. Neurochemistry International. 1985; 7: 103-110.
  36. Mudd S.H., Skovby F., Levy H.L. et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. Am. J. Hum. Genet. 1985; 37: 1-31.
  37. Nygaard Jensen O., Vendelin Olesen O. Folic acid and anticonvulsive drugs. Arch Neurol. 1969; 21 (2): 208-214.
  38. Ornoy A., Cohen E. Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. Arch. Dis. Child. 1996; 75: 517-520.
  39. Pennell P.B. Pregnancy in women who have epilepsy. Neurol. Clin. 2004; 22: 799-20.
  40. Pilotto A., Seripa D., Franceschi M. et al. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450C9 polymorphism. Gastroenterology. 2007; 133 (2): 465-471.
  41. Schwarz, S., Zhou, G., Katki, A., & Rodbard, D. L-Homocysteate stimulates (3H)MK-801 binding to the phencyclidine recognition site and is thus an agonist for the N-methyl-D-aspartate-operated cation channel. Neuroscience. 1990; 37: 193-200.
  42. Shi Q., Savage J.E. Hufeisen S.J. et al. L-homocysteine sulfinic acid and other acidic homocysteine derivatives are potent and selective metabotropic glutamate receptor agonists. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003; 305 (1): 131-42.
  43. Siniscalchi A., De Sarro G., Loizzo S., Gallelli L. High plasma homocysteine and low serum folate levels induced by antiepileptic drugs in Down syndrome. JoDD. 2012; 18 (2): 70-76.
  44. Tan L., Yu J.T., Sun Y.P. et al. The influence of cytochrome oxidase CYP2A6, CYP2B6, and CYP2C9 polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients. Clin. Neurol. Neurosurg. 2010; 112 (4): 320-323.
  45. Toffoli G., Russo A., Innocenti F. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677C->T polymorphism on toxicity and homocysteine plasma level after chronic methotrexate treatment of ovarian cancer patients. Int. J. Cancer. 2003; 103 (3): 194-199.
  46. Tomson T., Battino D. Teratogenicity of antiepileptic drugs: State of the art. Curr. Opin. Neurol. 2005; 18: 13135-140.
  47. Tomson T., et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. Lancet Neurol. 2011; 10: 609-617.
  48. Tomson T., Hiilesmaa V. Epilepsy in pregnancy. BMJ. 2007; 335: 769-73.
  49. Vurucu S., Demirkaya E., Kul M. et al. Evaluation of the relationship between C677T variants of methylenetetrahydrofolate reductase gene and hyperhomocysteinemia in children receiving antiepileptic drug therapy. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2008; 32 (3): 844-848.
  50. Информационный ресурс: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) \*607093 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=607093>.
  51. Информационный ресурс: <http://www.personalizedmedicinecoalition.org>.

## References:

1. Vlasov P.N. *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. 2009; 1: 8-13.
2. Vlasov P.N., Karlov V.A., Petruhin V.A. i soavt. *Farmateka*. 2005; 9: 38-43.
3. Dmitrenko D.V., Shnajder N.A., Egorova A.T. *Problemy zhenskogo zdorov'ja*. 2012; 2: 63-69.
4. Kantemirova B.I., Starodubcev A.K., Sychev D.A. i soavt. *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. 2012; 3: 14-18.
5. Karlov V.A. Epilepsy in children and adults, women and men: a guide for physicians [*Jepilepsija u detej i vzroslyh, zhenshhin i muzhchin: rukovodstvo dlja vrachej*]. Moscow. 2010; 720 s.
6. Kukes V.G., Sychev D.A., Shih E.V. *Vrach*. 2007; 1: 6-8.
7. Miheeva Ju.A., Kropacheva E.S., Ignat'ev I.V. i dr. *Kardiologija*. 2008; 3: 77-83.
8. Piljugina M.S. *Vestnik Klinicheskoy bol'nicy №51*. 2010; 3 (10): 52-55.
9. Sirotkina O.V., Ulitina A.S., Taraskina A.E. i dr. *Rossijskij kardiologicheskij zhurn*. 2004; 6: 47-50.
10. Sychev D.A., Ramenskaja G.V., Ignat'ev I.V., Kukes V.G. Clinical pharmacogenetics [*Klinicheskaja farmakogenetika*]. Moscow. 2007; 230 s.

11. Shnajder N.A., Dmitrenko D.V., Piljugina M.S. *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. 2008; 4: 111-118.
12. Shnajder N.A., Piljugina M.S., Dmitrenko D.V. i soavt. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. 2010; 6: 178-180.
13. Shnajder N.A., Piljugina M.S., Dmitrenko D.V. i soavt. *Lekarstvennye sredstva*. 2011; 1 (1): 56-59.
14. Shnajder N.A., Piljugina M.S., Dmitrenko D.V. i soavt. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. 2010; 6: 180-184.
15. Shnajder N.A., Piljugina M.S., Dmitrenko D.V. *Zamestitel' glavnogo vracha: lechebnaja rabota i medicinskaja jekspertiza*. 2011; 7: 50-61.
16. Shnajder N.A., Sychev D.A., Piljugina M.S. i soavt. *Zhurn. nevrolog. i psixiatrii im. S.S. Korsakova. Vyp. 2. Jepilepsija*. 2011; 5: 31-7.
17. Aspinall M.G., Hamermesh R.G. Realizing the promise of personalized medicine. *Harv. Bus Rev*. 2007; 85 (10): 108-117.
18. Belcastro V., Striano P., Gorgone G. et al. Hyperhomocysteinemia in epileptic patients on new antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2010; 51 (2): 274-279.
19. Coppola G., Ingrassio D., Operto F.F., et al. Role of folic acid depletion on homocysteine serum level in children and adolescents with epilepsy and different MTHFR C677T genotypes. *Seizure*. 2012; 21 (5): 340-343.
20. Finnell R. H., Buechler B.A., Kerr B.M. et al. Clinical and experimental studies linking oxidative metabolism to phenytoin-induced teratogenesis. *Neurology*. 1992; 42 (5): 25-31.
21. Giovannucci E., Chen J., Smith-Warner S.A. et al. Methylene tetrahydrofolate reductase, alcohol dehydrogenase, diet, and risk of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2003; 12 (10): 970-979.
22. Gueant-Rodriguez R.M., Rendeli C., Namour B. et al. Transcobalamin and methionine synthase reductase mutated polymorphisms aggravate the risk of neural tube defects in humans. *Neurosci. Lett*. 2003; 334 (3): 189-192.
23. Huemer M., Ausserer B., Graninger G. et al. Hyperhomocysteinemia in children treated with antiepileptic drugs is normalized by folic acid supplementation. *Epilepsia*. 2005; 46: 1677-1683.
24. Kiang T.K., Ho P.C., Anari M.R. et al. Contribution of CYP2C9, CYP2A6, and CYP2B6 to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the CYP2C9\*1/\*1 genotype. *Toxicol. Sci*. 2006; 94 (2): 261-271.
25. Kiang T.K., Ho P.C., Anari M.R. et al. Contribution of CYP2C9, CYP2A6, and CYP2B6 to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the CYP2C9\*1/CYP2C9\*1 genotype. *Toxicol. Sci*. 2006; 94 (2): 261-271.
26. Kidd R.S., Curry T.B., Gallagher S. et al. Identification of a null allele of CYP2C9 in an African-American exhibiting toxicity to phenytoin. *Pharmacogenetics*. 2001; 11: 803-808.
27. Kirke P.N., Mills J.L., Molloy A.M. et al. Impact of the MTHFR C677T polymorphism on risk of neural tube defects: case-control study. *BMJ*. 2004; 328 (7455): 1535-1536.
28. Kluijtmans L.A., van den Heuvel L.P., Boers G.H. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am. J. Hum. Genet*. 1996; 58 (1): 35-41.
29. Kumari R., Lakhan R., Garg R.K. et al. Pharmacogenomic association study on the role of drug metabolizing, drug transporters and drug target gene polymorphisms in drug-resistant epilepsy in a north Indian population. *Indian J. Human. Gen*. 2011; 17 (4): 32-40.
30. Lee C.R. CYP2C9 genotype as a predictor of drug disposition in humans. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol*. 2004; 26 (6): 463-472.
31. Linnebank M., Moskau S., Semmler A. et al. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels. *Annals of Neurology*. 2011; 69 (2): 352-359.
32. Lipton S. A., Kim W.-K., Choi Y.-B. et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997; 94: 5923-5928.
33. Marangos P.J., Loftus T., Wiesner J. et al. Adenosinergic modulation of homocysteine-induced seizures in mice. *Epilepsia*. 1990; 31 (3): 239-346.
34. Mares P., Folbergrova J., Langmeier M. et al. Convulsant action of D, L-homocysteic acid and its stereoisomers in immature rats. *Epilepsia*. 1997; 38: 767-776.
35. McIlwain, H., & Poll, J. Interaction between adenosine generated endogenously in neocortical tissue, and homocysteine and its thiolactone. *Neurochemistry International*. 1985; 7: 103-110.
36. Mudd S.H., Skovby F., Levy H.L. et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am. J. Hum. Genet*. 1985; 37: 1-31.
37. Nygaard Jensen O., Vendelin Olesen O. Folic acid and anticonvulsive drugs. *Arch Neurol*. 1969; 21 (2): 208-214.
38. Ornoy A., Cohen E. Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch. Dis. Child*. 1996; 75: 517-520.
39. Pennell P.B. Pregnancy in women who have epilepsy. *Neurol. Clin*. 2004; 22: 799-20.
40. Pilotto A., Seripa D., Franceschi M. et al. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450C9 polymorphism. *Gastroenterology*. 2007; 133 (2): 465-471.
41. Schwarz, S., Zhou, G., Katki, A., & Rodbard, D. L-Homocysteate stimulates (3H)MK-801 binding to the phencyclidine recognition site and is thus an agonist for the N-methyl-D-aspartate-operated cation channel. *Neuroscience*. 1990; 37: 193-200.
42. Shi Q., Savage J.E. Hufeisen S.J. et al. L-homocysteine sulfinate acid and other acidic homocysteine derivatives are potent and selective metabotropic glutamate receptor agonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2003; 305 (1): 131-42.
43. Siniscalchi A., De Sarro G., Loizzo S., Gallelli L. High plasma homocysteine and low serum folate levels induced by antiepileptic drugs in Down syndrome. *JoDD*. 2012; 18 (2): 70-76.
44. Tan L., Yu J.T., Sun Y.P. et al. The influence of cytochrome oxidase CYP2A6, CYP2B6, and CYP2C9 polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2010; 112 (4): 320-323.
45. Toffoli G., Russo A., Innocenti F. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T polymorphism on toxicity and homocysteine plasma level after chronic methotrexate treatment of ovarian cancer patients. *Int. J. Cancer*. 2003; 103 (3): 194-199.
46. Tomson T., Battino D. Teratogenicity of antiepileptic drugs: State of the art. *Curr. Opin. Neurol*. 2005; 18: 13135-140.
47. Tomson T., et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 609-617.
48. Tomson T., Hiilesmaa V. Epilepsy in pregnancy. *BMJ*. 2007; 335: 769-73.
49. Vurucu S., Demirkaya E., Kul M. et al. Evaluation of the relationship between C677T variants of methylenetetrahydrofolate reductase gene and hyperhomocysteinemia in children receiving antiepileptic drug therapy. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2008; 32 (3): 844-848.
50. Information resource: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) \*607093 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=607093>.
51. Information resource: <http://www.personalizedmedicinecoalition.org>.

## TERATOGENESIS OF ANTIPILEPTIC DRUGS: REVIEW AND CLINICAL CASES

Dmitrenko D.V., Shnayder N.A.

*SBEI HPE "Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetskogo" of Ministry of Health of the Russian Federation*

**Abstract:** The article is devoted to problem of the teratogenic effects of antiepileptic drugs. The current approaches to refining birth defects in children whose mothers took the valproic acid drugs during pregnancy are described. The authors are presented the clinical cases for discussion.

**Key words:** epilepsy, folic acid, antiepileptic drugs, teratogenesis, congenital malformations (birth defects), clinical case, discussion.