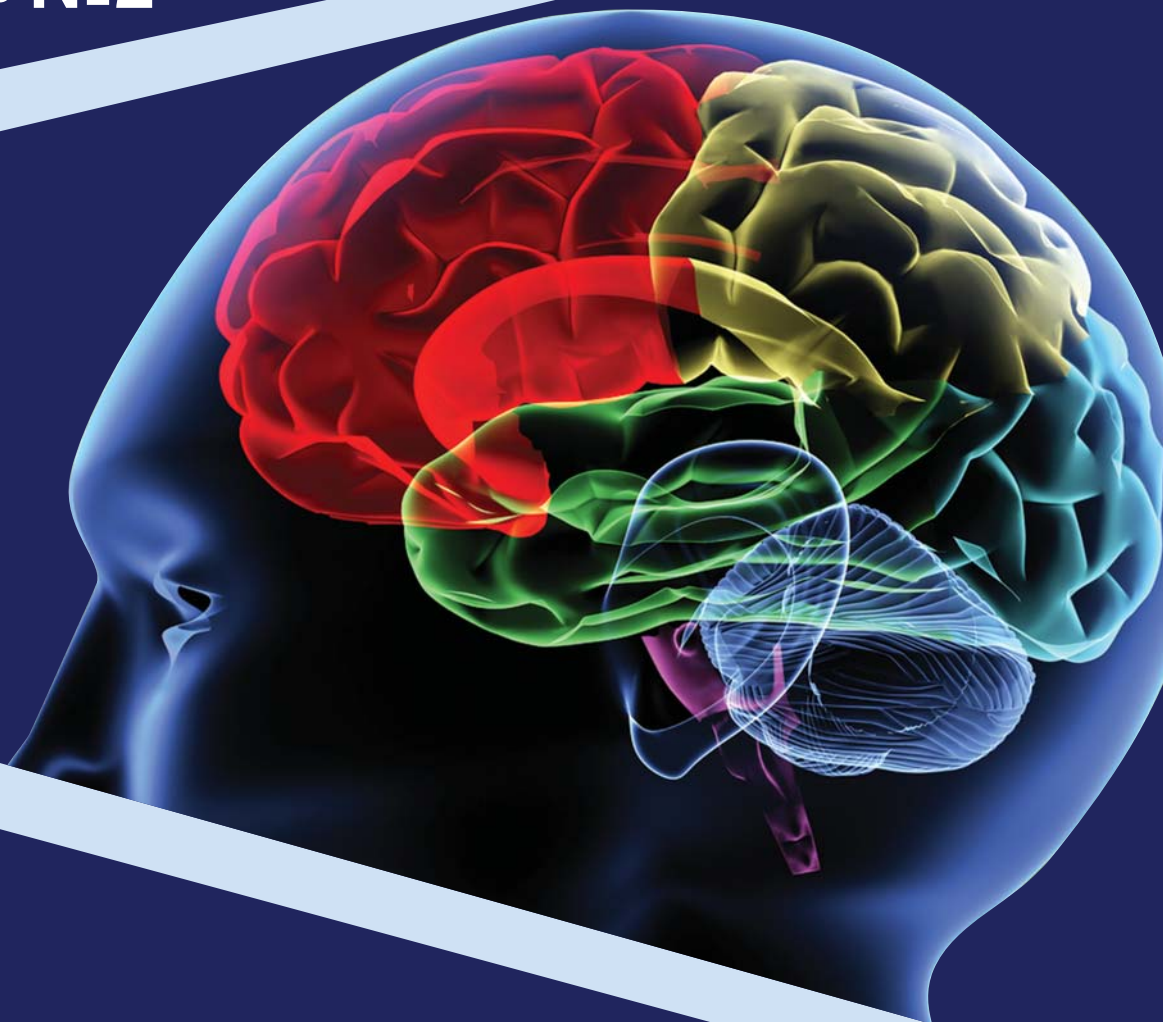


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2014 Том 6 №2



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

МОНИТОРИНГ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ПРИ ЖЕНСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Одинцова Г.В.¹, Королева Н.Ю.¹, Чугунова А.А.¹, Сайкова Л.А.²

¹ Учреждение Российской академии наук «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН», Санкт-Петербург

² ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

Резюме: в настоящее время существует два основных направления в теме женской эпилепсии: гендерные аспекты и репродуктивные проблемы эпилепсии у женщин. Второе направление является относительно новым и связано с воздействием антиэпилептических препаратов, приступов на гормональный статус и репродуктивные функции. В международных клинических исследованиях новых антиэпилептических препаратов изучение их безопасности в отношении репродуктивной сферы до сих пор не является обязательным. Проведено проспективное наблюдательное неконтролируемое одноцентровое исследование по изучению побочных эффектов антиэпилептических препаратов на репродуктивное здоровье женщин при эпилепсии. В исследование включено 155 женщин репродуктивного возраста. Разработан и апробирован клинико-диагностический комплекс скринингового обследования на неврологическом приеме для диагностики репродуктивных эндокринных нарушений при антиэпилептической терапии женской эпилепсии. Сделан вывод о том, что первичная оценка состояния репродуктивного здоровья при эпилепсии должна проводиться на неврологическом приеме. Для скрининговой диагностики репродуктивных эндокринных нарушений в алгоритм обследований безопасности при лечении антиэпилептическими препаратами необходимо включать мониторинг состояния репродуктивного здоровья, заключающийся в сборе гинекологического анамнеза и клиническом обследовании.

Ключевые слова: женская эпилепсия, репродуктивное здоровье, антиэпилептическая терапия, мониторинг безопасности.

Введение

Проблема репродуктивного здоровья при женской эпилепсии стоит на стыке двух важных направлений медицины: эпилептологии и репродуктивной медицины [3,7,8,10,11,17]. Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. Проблема репродуктивного здоровья вышла на государственный уровень не только в России, но и во всем мире [1,9]. В настоящее время можно выделить два основных направления в теме женской эпилепсии: гендерные аспекты и репродуктивные проблемы эпилепсии у женщин. Гендерные особенности эпилепсии во многом связаны с участием половых гормонов в процессах эпилептогенеза. Большое внимание исследователей уделяется вопросам эпилепсии, связанным с влиянием анатомо-физиологических особенностей женского организма в различные периоды жизни [4,5,7,11,17]. Это определяет особенности дебюта и течения заболевания в пубертатном периоде, катамениальность при эпилепсии. Фотосенситивность наблюдается в 1,5 раза чаще у женщин. Гендерные особенности также определяют полозависимые формы эпилепсии, такие как при синдромах Ретта и Шерешевского – Тернера.

Второе направление в женской эпилепсии является более новым и обусловлено воздействием антиэпилептических препаратов, приступов на гормональный статус и репродуктивные функции [3,10,22,24]. Актуализация проблемы репродуктивного здоровья при эпилепсии определила произошедшие за последние годы медицинские и социальные изменения. Двадцатый век ознаменован прогрессивными достижениями в лечении эпилепсии, созданы новые эффективные антиэпилептические препараты (АЭП). Несмотря на достигнутые успехи, особенностью лечения эпилепсии остается необходимость многолетнего длительного ежедневного приема АЭП, что обу-

славливает высокую частоту побочных явлений со стороны различных органов и систем. Под побочным эффектом понимают любой непреднамеренный эффект фармацевтического препарата (лекарственного средства), который развивается при использовании его у человека в обычных дозах и который обусловлен его фармакологическими свойствами. Частота побочных эффектов и осложнений антиэпилептической терапии остается высокой и составляет 7-25%, по данным разных авторов [12,16,18]. АЭП оказывают побочные эффекты как на нервную систему и психическую сферу, так и на внутренние органы, в том числе на репродуктивную систему.

К сожалению, в международных клинических исследованиях новых антиэпилептических препаратов изучение их безопасности в отношении репродуктивной сферы до сих пор не является обязательным. В мировой фармацевтической практике внедрен только обязательный для каждого нового фармакологического средства метод тестирования тератогенного действия. Без учета результатов этих исследований препарат не допускается к применению. Вместе с тем, хорошо известно, что существующие схемы тератологического тестирования на лабораторных животных не являются абсолютно надежными в прогнозировании тератогенеза у человека. В августе 2010 г. вышел Приказ Минздравсоцразвития России №749н. Согласно этому приказу серьезные нежелательные реакции и непредвиденные нежелательные реакции в виде нарушений со стороны репродуктивной системы и молочных желез, развившиеся при применении данного лекарственного препарата на территории Российской Федерации, стало необходимо учитывать в результатах мониторинга безопасности лекарственного препарата в целях подтверждения его государственной регистрации. Длительные законодательные ограничения репродукции при эпилепсии определили сложившуюся ситуацию. Неврологи и эпилептологи имеют недостаточную настороженность по нежелательным эффектам антиэпилептических препаратов на репродуктивную сферу при лечении эпилепсии у женщин. Успехи терапии различных видов гинекологической патологии зависят от своевременно поставленного правильного диагноза, что обусловлено комплексом последовательно проводимых исследований [2,6,13,14,15,19,20,21]. Проблема побочных эффектов антиэпилептической терапии на репродуктивное здоровье при эпилепсии остается недостаточно изученной.

Цель работы – разработать и апробировать клинико-диагностический комплекс скринингового обследования на неврологическом приеме для диагностики репродуктивных эндокринных нарушений при антиэпилептической терапии женской эпилепсии.

Материал и методы

Настоящее исследование является частью проспективного наблюдательного неконтролируемого

одноцентрового исследования по изучению побочных эффектов антиэпилептических препаратов на репродуктивное здоровье женщин при эпилепсии. В исследование включено 155 женщин репродуктивного возраста. Больные обследованы в период с 2006 по 2010 г. В исследовании использованы данные первичного обращения для характеристики тяжести эпилепсии, проводимой антиэпилептической терапии и состояния репродуктивного здоровья.

Критериями включения являлся верифицированный диагноз эпилепсии в соответствии с классификацией Международной противоэпилептической лиги (ILAE, 1989), основанный на совокупности клинических, электроэнцефалографических и нейрорадиологических данных. Критериями исключения явилось:

1. Наличие в анамнезе неэпилептических приступов;
2. Наличие в анамнезе приступов, вызванных приемом медикаментов или алкоголя, острым соматическим заболеванием, а также наличие ситуационно-обусловленных приступов (например, метаболических или псевдоприступов);
3. Наличие прогрессирующей энцефалопатии или симптомов прогрессирующего заболевания или поражения ЦНС (например, инфекция, демиелинизирующее заболевание или опухоль);
4. Наличие в анамнезе тяжелого или неподдающегося в данный момент контролю заболевания, способного помешать проведению исследований и оценке безопасности и эффективности антиэпилептических препаратов;
5. Лечение с применением какого-либо экспериментального препарата или устройства в пределах шестимесячного периода, предшествующего скрининговому визиту;
6. Наличие в анамнезе коморбидного поражения почек (уровень креатинина в сыворотке >135 мкмоль/л во время скринингового визита), печени или клинически значимых отклонений функциональных печеночных тестов, либо повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 2 раза относительно верхней границы нормы, не связанных с приемом антиэпилептических препаратов;
7. Масса тела менее 40 кг;
8. Наличие прогрессирующей злокачественной опухоли в анамнезе за последние 5 лет;
9. Наличие в анамнезе за последние 6 мес. психического заболевания или расстройства поведения, требующего медикаментозной терапии и считающегося неконтролируемым;
10. Злоупотребление алкоголем или медикаментами;
11. Лечение на момент включения в исследование ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) или другими препаратами, влияющими на гормональный фон.

Критерием возрастного отбора явилось исключение естественных периодов становления (до 16 лет)

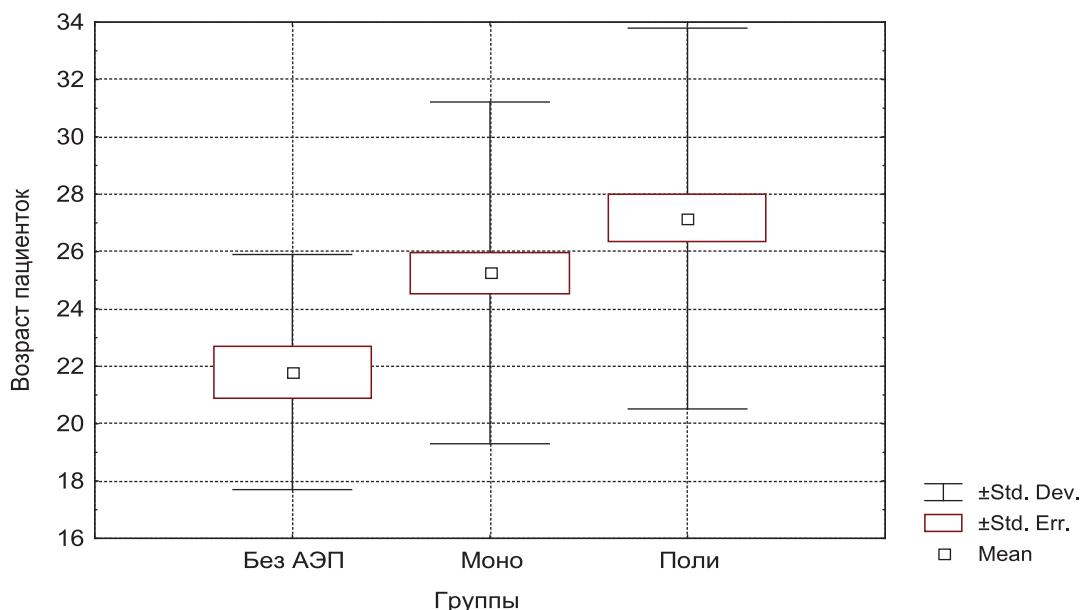


Рисунок 1. Возрастное распределение пациенток в группах терапии антиэпилептическими препаратами.

и угасания (после 45 лет) функций репродуктивной системы у женщин. Критерий введен с целью снижения риска недостоверной диагностики причин возникновения репродуктивной патологии.

В ходе работы выполнялся расширенный алгоритм обследований безопасности при лечении эпилепсии. Алгоритм обследований безопасности включал, помимо соматических исследований, мониторинг состояния репродуктивного здоровья. Адекватная диагностика нарушения репродуктивного здоровья при женской эпилепсии основывалась на комплексном обследовании пациенток, проводилась оценка клинических, инструментальных показателей менструальной и репродуктивной функций. Диагностика основывалась на комплексном обследовании пациенток в два этапа: первичную скрининговую диагностику осуществлял врач-эпилептолог, углубленное исследование с оценкой клинических и инструментальных показателей менструальной и репродуктивной функций проводил врач акушер-гинеколог.

Особое внимание было уделено выявлению побочных эффектов лекарственной терапии на репродуктивную сферу. Проводилось, с одной стороны, тщательное изучение жалоб, анамнеза и общего состояния, с другой – определение состояния органов-мишеней с использованием современного диагностического оборудования, а также количественного определения гормонов в биологических жидкостях. Побочные эффекты антиэпилептических препаратов на репродуктивное здоровье оценивались по возникновению на фоне лечения антиэпилептическими препаратами клинически значимой гинекологической патологии длительностью не менее шести месяцев. На основании обобщения результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования устанавливался окончательный диагноз

в соответствии с классификацией МКБ-10. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «антиэпилептический препарат – репродуктивные эндокринные нарушения» проводилось в соответствии с рекомендациями Фармнадзора при совместной субъективной оценке врачей эпилептолога и акушера-гинеколога, а также с применением стандартизированной оценки с помощью алгоритмов АВО и Наранжа.

Эффективность использования введенного алгоритма оценивалась по увеличению выявляемости репродуктивных эндокринных нарушений по сравнению с показателями на момент обращения. Показателем достоверности выбрано сравнение гинекологической заболеваемости в контрольной группе и группах терапии антиэпилептическими препаратами.

Полученные в процессе исследования клинические данные обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows версия 5.5. (StatSoft, Inc, США).

Результаты и их обсуждение

В зависимости от типа терапии антиэпилептическими препаратами (АЭП) пациенты были разделены на 3 группы: 1-я – монотерапия АЭП – 70 пациенток (45%); 2-я – политерапия АЭП – 65 (42%); 3-я – контрольная – не получавшие АЭП – 20 (13%). Приблизительно равное количество пациенток на моно- и политерапии отличается от среднестатистических данных при эпилепсии и обусловлено контингентом больных специализированного эпилептологического подразделения с преобладанием больных более тяжелыми, фармакорезистентными формами заболевания.

Средний возраст обследованных женщин составил 25 лет. Статистически значимых различий в возраст-

ном распределении в группах не выявлено. Наглядно возрастное распределение в группах терапии антиэпилептическими препаратами представлено способом визуализации «ящик с усами» на рисунке 1.

«Ящик» показывает стандартное отклонение от среднего возраста, который обозначается точкой внутри ящика. «Усы» тянутся от минимального до максимального значения возраста.

Достоверных различий в характеристике эпилепсии в группах не выявлено, за исключением преобладания очень частых приступов в группе политерапии.

Первичная диагностика репродуктивных эндокринных нарушений проводилась врачом-эпилептологом. Скрининговое исследование включало анамнестический метод и клиничко-амбулаторное обследование. Во время первичного осмотра эпилептологом проводился скрининговый сбор акушерско-гинекологического анамнеза, позволяющий выявить характерные признаки заболевания гинекологической сферы. Почти у половины больных правильно собранный анамнез помогает поставить предварительный диагноз. При опросе пациентки выяснялись: продолжительность менструального цикла, длительность и характер менструальных выделений, возраст наступления и конституциональные особенности менархе, катамениальность (связь приступов с месячным циклом), изменение менструального цикла под действием АЭП. Нормой при оценке репродуктивного здоровья считались общепринятые показатели [6,13,19,20]. У здоровой женщины репродуктивного возраста менструальный цикл имеет следующие характеристики:

- время кровотечения – 5+/- 2 дня;
- интервал между кровотечениями – 28+/- 5 дней.

Задержка полового развития диагностировалась при отсутствии менструации после 15 лет. Начало менопаузы – с 45-47 лет.

При клиническом осмотре врача-эпилептолога проводилась комплексная оценка типа телосложения, типа оволосения, степени гирсутизма, типа распределения и развития жировой ткани, определение индекса массы тела.

Клинические проявления нарушенной функции эндокринной системы зависят от возраста, в котором произошло это нарушение [13]. Гормональные сдвиги у подростков проявляются отклонениями от нормы в соматическом и половом развитии, а у взрослых – метаболическими и физиологическими нарушениями.

Телосложение женщины формируется в зависимости от гормональной функции половых желез. Различают женский, андройдный, вирильный, евнухойдный и тернероидный типы телосложения. Особенно значимы андройдный и евнухойдный типы. Евнухойдный тип телосложения развивается при гипогонадизме и характеризуется высоким ростом, относительным удлинением конечностей по сравне-

нию с показателем роста. Андройдный тип характеризуется высоким ростом, увеличением мышечной массы в плечевом поясе и окружности грудной клетки. Подобное изменение фигуры может наблюдаться у женщин при гиперандрогении, возникшей в зрелом возрасте. При женской эпилепсии тип телосложения характеризует базовый гормональный фон и помогает определить предрасположенность к определенным гормональным отклонениям при антиэпилептическом лечении. Так, прием вальпроатов часто сочетается с гиперандрогенией, поэтому у женщин с андройдным типом телосложения вероятность гормональных нарушений будет выше, что определяет необходимость частого контроля гормонального профиля на фоне лечения.

Главными представителями андрогенов в женском организме являются тестостерон, андростендиол и дигидроэпиандростерон-сульфат [20]. Андрогены стимулируют рост волос на лобке и в подмышечных впадинах. Гиперандрогения обуславливает возникновение мужского типа оволосения у женщин. Для женского типа оволосения характерен умеренный рост волос в подмышечных впадинах, горизонтальная линия верхней границы роста волос на лобке. Клиническая оценка типа оволосения позволяет оценить базовый гормональный фон, а появление признаков оволосения по мужскому типу при лечении антиэпилептическими препаратами является признаком медикаментозно-индуцированной гиперандрогении.

При гиперандрогении развиваются гирсутизм (избыточный рост волос в андрогензависимых зонах) или гипертрихоз (общее избыточное оволосение) [22]. Для регистрации гирсутизма в неврологической практике проста и удобна в использовании шкала Бартон (1974), которая выделяет три степени гирсутизма:

1-я степень: 1) оволосение белой линии живота; 2) оволосение верхней губы; 3) оволосение околососковых полей;

2-я степень: (1), (2), (3) + 4) оволосение подбородка; 5) внутренней поверхности бедер;

3-я степень: (1), (2), (3), (4), (5) + 6) оволосение груди; 7) оволосение спины; 8) оволосение ягодиц; 9) оволосение плеч.

Оценка выраженности гирсутизма часто проводится по шкале Ферримана – Галлвея для Европейской популяции (1961). При скрининговом исследовании на эпилептологическом приеме использовалась шкала Бартон.

К группе негонададных эндокринных и метаболических расстройств относятся избыток и недостаток массы тела, гипотиреоз. При избыточной массе тела отмечается повышенная активность коры надпочечников, что ведет к увеличению выработки андрогенов и нарушению фертильности. Для определения степени избыточной массы тела использовался индекс массы тела (ИМТ), рассчитываемый как отноше-

ние массы тела (в килограммах) к длине тела (в метрах), возведенной в квадрат ($\text{кг}/\text{м}^2$). В норме ИМТ у женщины репродуктивного возраста колеблется в пределах от 20 до $25 \text{ кг}/\text{м}^2$, в зависимости от роста. Развитие жирового слоя тесно связано с возрастом и полом. У разных полов отмечается различная локализация жира.

При тиреоидной недостаточности увеличение выработки тиреотропного гормона приводит к повышению уровня пролактина и, как следствие, к снижению уровня эстрогенов [6].

Выявленные при скрининге отклонения в репродуктивном здоровье являлись основанием для направления пациенток к акушеру-гинекологу центра для углубленного обследования. Акушером-гинекологом центра проводился тщательный сбор акушерско-гинекологического анамнеза, оценивались менструальная и репродуктивная функции, проводился клинический осмотр, назначались дополнительные специальные методы исследования, необходимые для постановки окончательного диагноза. Одним из дополнительных специальных методов исследования являлась ультразвуковая диагностика (УЗИ) органов малого таза и молочных желез. Наличие овуляции определялось с помощью тестов на овуляцию. Важным диагностическим методом оценки состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниково-тиреоидной системы является определение гормонов и их метаболитов. На основании обобщения результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования устанавливался окончательный диагноз. При определении структуры гинекологической эндокринной патологии использовалась международная классификация болезней МКБ-10: класс IV – болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ и класс XIV – болезни мочеполовой системы, также классификация нарушений менструального цикла ВОЗ. При исследовании нарушений репродуктивного здоровья основное внимание было уделено репродуктивным эндокринным нарушениям, возникновение которой обусловлено эпилепсией и антиэпилептическими препаратами.

Определение достоверности причинно-следственной взаимосвязи «антиэпилептический препарат – репродуктивные эндокринные нарушения» («АЭП – РЭН») основывалось на стандартах определения достоверности связи нежелательной побочной реакции (НПР) с приемом лекарства и было ориентировано на получение информации о:

- временной связи «АЭП – РЭН», включая реакции на отмену и повторное назначение препарата;
- возможности объяснить возникновение РЭН с фармакологических позиций (концентрация в крови, литературные сведения об антиэпилептических препаратах);

- наличии характерных клинических и диагностических критериев.

Методические подходы в определении степени достоверности возникновения репродуктивных эндокринных нарушений при лечении антиэпилептическими препаратами сочетали совместную субъективную оценку врачей эпилептолога и акушера-гинеколога, а также применение стандартизированной оценки с помощью вопросников и алгоритмов. На скрининговом визите использовалась упрощенная классификация Европейского Союза (ЕС), называемая «система ABO». В данной классификации выделяется только три степени достоверности, представленные в таблице 1.

А	Сообщения содержат достаточные доказательства причинно-следственной связи для того, чтобы считать ее правдоподобной и вероятной
В	Сообщения содержат достаточно информации, чтобы признать возможность причинно-следственной связи, то есть она не невозможна и не невероятна, хотя эта связь может быть даже сомнительной, например, из-за недостаточности доказательств или наличия других объяснений, отсутствия данных
О	Сообщения, в которых причинно-следственная связь по каким-либо причинам не подлежит оценке (противоречивые данные или их отсутствие и др.)

Таблица 1. Классификация и определение степени достоверности причинно-следственной связи «лекарство – нежелательная побочная реакция», используемые в ЕС.

Исследование степени достоверности причинно-следственной взаимосвязи «антиэпилептический препарат – репродуктивные эндокринные нарушения» проведено у всех пациенток, имевших отклонения в репродуктивном здоровье. Репродуктивные эндокринные нарушения, не имевшие временной связи с приемом АЭП, возникшие до приема антиэпилептических препаратов, отнесены в группу коморбидных эндокринных расстройств репродуктивной системы.

Скрининговое обследование репродуктивного здоровья проведено всем 155 пациенткам. Показателем эффективности введенного алгоритма явилось количественное увеличение репродуктивных эндокринных нарушений по сравнению с показателями на момент обращения; показателем достоверности – количественное различие гинекологической заболеваемости в контрольной группе и группах терапии антиэпилептическими препаратами. В общей когорте по результатам проведенных исследований здоровы 47% женщин. Общая распространенность гормональнозависимой гинекологической патологии составила 53%, из них 40% составили репродуктивные нарушения, обусловленные побочными эффектами АЭП. Среди пациенток первой группы 21 женщина (30%) связывали возникновение гине-

кологической патологии с приемом АЭП. Во 2-й группе (политерапия антиэпилептическими препаратами) гормонально-зависимая гинекологическая патология, обусловленная воздействием АЭП, выявлена у 38 пациенток (59%). В контрольной группе 2 пациентки (10%) связывали возникновение гинекологической патологии с предшествующим приемом АЭП. Нарушения менструального цикла сохранялись, несмотря на отмену препаратов более шести месяцев назад, и потребовали гинекологической коррекции. Различия в частоте репродуктивных эндокринных нарушений в группах сравнения статистически достоверны ($p < 0,001$).

Заключение

Репродуктивные эндокринные нарушения являются частым побочным эффектом антиэпилептических препаратов при женской эпилепсии. Первичная оценка состояния репродуктивного здоровья при эпилепсии должна проводиться на неврологическом приеме. Для скрининговой диагностики репродуктивных эндокринных нарушений в алгоритм обследований безопасности при лечении антиэпилептическими препаратами необходимо включать мониторинг состояния репродуктивного здоровья, заключающийся в сборе гинекологического анамнеза и клиническом обследовании.

Литература:

1. Блинов Д.В., Дижевская Е.В. Здоровье матери и ребенка в современном мире. Комплексный подход к решению медицинских, экологических, гендерных проблем. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2011; 3: 45-51.
2. Блинов Д.В. Вагинальные инфекции – от диагностики к рациональной комплексной терапии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2011; 4: 44-47.
3. Власов П.Н. Фармакогормональные взаимоотношения при эпилепсии у женщин. *Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. (Эпилепсия приложение). 2006; 1: 47-52.
4. Власов П.Н. Беременность при эпилепсии, проблемы и перспективы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 4: 45-46.
5. Власов П.Н. Беременность при эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2009; 1: 8-13.
6. Гинекология от пубертата до менопаузы. Под ред. Э.К. Айламазяна. М. 2006; 496 с.
7. Горанский Ю.И. Проблема на стыке неврологии и акушерства: эпилепсия. *Здоровье Украины*. 2007; 23 (1:12): 58-59.
8. Диагностика, лечение, социальные аспекты эпилепсии. Материалы сателлитного симпозиума 7-го Европейского конгресса по эпилепсии. Под ред. Гусева Е.И., Гехт А.Б. СПб. 2006. 241 с.
9. Дижевская Е.В., Блинов Д.В. Инновационные подходы к решению практических

10. Железнова Е.В. Нейроэндокринный аспект эпилепсии у женщин в работах последних двух десятилетий. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005; 105 (2): 59-64.
11. Железнова Е.В., Соколова Л.В., Земляная А.А. О взаимосвязи эпилепсии и репродуктивной дисфункции у женщин. *Современные проблемы психиатрической эндокринологии*. М. 2004; 196.
12. Зенков Л.Р. Осложнения противосудорожной фармакотерапии. *Российский медицинский журнал*. 2005; 5: 41-46.
13. Клиническая эндокринология: руководство (3-е изд.). Под ред. Н.Т. Старковой. СПб. 2002; 576 с.
14. Макаров И.О., Овсянникова Т.В., Шеманаева Т.В., Куликов И.А., Гуриев Т.Д. Уз-диагностика при бесплодии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013; 2: 20-22.
15. Макаров И.О., Овсянникова Т.В., Шеманаева Т.В., Боровкова Е.И., Куликов И.А., Гуриев Т.Д. 3D УЗИ в норме и при изменениях шейки матки. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013; 2: 23-26.
16. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Рыкова Е.А. Побочные эффекты антиконвульсантов при лечении идиопатической генерализованной эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1997; 7: 25-31.
17. Одинцова Г.В., Королева Н.Ю., Чугунова А.А., Сайкова Л.А. Эпидемиология возраст-

18. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. Побочные эффекты и осложнения антиэпилептической терапии. *Фарматека*. 2004; 9-10: 87: 33-41.
19. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М. 2006; 1056 с.
20. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М. 2004; 520 с.
21. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Агеев М.Б., Ведерникова Н.В., Жолобова М.Н. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012; 4: 22-28.
22. Bauer J.T., Isojärvi J.I., Herzog A.G., Reuber M. et al. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2002; 73: 121-125.
23. Galimberti C., Magri F et al. Changes in sex steroid levels in women with epilepsy on treatment: Relationship with antiepileptic therapies and seizure frequency. *Epilepsia*. 2009; 50: 28-32.
24. Herzog A.G. Menstrual disorders in women with epilepsy. *Neurology*. Mar 28, 2006; 66 (3): 23-8.

References:

1. Blinov D.V., Dizhevskaja E.V. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija*. 2011; 3: 45-51.
2. Blinov D.V. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija*. 2011; 4: 44-47.
3. Vlasov P.N. *Zhurn. nevropatologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006; 1: 47-52.
4. Vlasov P.N. *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. 2011; 4: 45-46.
5. Vlasov P.N. *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. 2009; 1: 8-13.
6. *Gynecology from puberty to menopause*. ed.

- by Je.K. Ajlamazjan [*Ginekologija ot pubertata do menopauzy*. Pod red. Je.K. Ajlamazjan]. Moscow. 2006; 496 s.
7. Goranskij Ju.I. *Zdorov'e Ukrainy*. 2007; 23 (1:12): 58-59.
8. *Diagnostika, lechenie, social'nye aspekty jepilepsii. Materialy sateilitnogo simpoziuma 7-go evropejskogo kongressa po jepilepsii*. Pod red. Guseva E.I., Geht A.B. (Diagnosis, treatment, social aspects of epilepsy. Satellite Symposium Proceedings of the 7th European Congress on Epilepsy. ed. by Guseva E.I., Geht A.B. SPb.). 2006. 241 s.

9. Dizhevskaja E.V., Blinov D.V. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija*. 2011; 3: 35-44.
10. Zheleznova E.V. *Zhurn. nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005; 105 (2): 59-64.
11. Zheleznova E.V., Sokolova L.V., Zemljanaja A.A. *Sovremennye problemy psihiatricheskoj jendokrinologii*. Moscow. 2004; 196.
12. Zhenkov L.R. *Rossijskij medicinskij zhurnal*. 2005; 5: 41-46.
13. *Clinical endokrinoloriya: manual (3rd edition)*. ed. by N.T. Starkovoj [*Klinicheskaja jendokrinolorija: rukovodstvo (3 e izd.)*]. Pod red. N.T. Starkovoj]. St. Petersburg. 2002; 576 s.

14. Makarov I.O., Ovsjannikova T.V., Shemanaeva T.V., Kulikov I.A., Guriev T.D. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija*. 2013; 2: 20-22.
15. Makarov I.O., Ovsjannikova T.V., Shemanaeva T.V., Borovkova E.I., Kulikov I.A., Guriev T.D. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija*. 2013; 2: 23-26.
16. Muhin K.Ju., Petruhin A.S., Rykova E.A. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 1997; 7: 25-31.
17. Odincova G.V., Koroleva N.Ju., Chugunova A.A., Sajkova L.A. *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. 2011; 3: 29-32.
18. Pylaeva O.A., Voronkova K.V., Petruhin A.S. *Farmateka*. 2004; 9-10:87: 33-41.
19. Guidelines for outpatient care in obstetrics and gynecology. ed. by V.I. Kulakov, V.N. Prilepskaya, V.E. Radzinskiy [*Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoj pomoshhi v akusherstve i ginekologii. Pod red. V.I. Kulakova, V.N. Prilepskoj, V.E. Radzinskogo*]. Moscow. 2006. 1056 s.
20. Serov V.N., Prilepskaja V.N., Ovsjannikova T.V. *Gynecological endocrinology*. Moscow. 2004. 520 s.
21. Sidorova I.S., Unanjan A.L., Ageev M.B., Vedernikova N.V., Zholobova M.N. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija*. 2012; 4: 22-28.
22. Bauer J.T. Isojärvi J.I. Herzog A.G. Reuber M. et al. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2002; 73: 121-125.
23. Galimberti C., Magri F et al. Changes in sex steroid levels in women with epilepsy on treatment: Relationship with antiepileptic therapies and seizure frequency. *Epilepsia*. 2009; 50: 28-32.
24. Herzog A.G. Menstrual disorders in women with epilepsy. *Neurology*. Mar 28, 2006; 66 (3): 23-8.

MONITORING OF SIDE EFFECTS OF THE ANTIPILEPTIC DRUGS ON REPRODUCTIVE HEALTH IN WOMEN WITH EPILEPSY

Odintsova G.V.¹, Koroleva N.Y.¹, Chugunova A.A.¹, Saykova L.A.²

¹ *Institute of Human Brain n.a. N.P. Bekhtereva of RAS, St. Petersburg*

² *"Northwestern State Medical University n.a. I.I. Mechnikov" of Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg*

Abstract: there are two main trends: gender aspects and reproductive problems in women with epilepsy. The second trend is relatively new and is associated with exposure to antiepileptic drugs, seizures in the hormonal status and reproductive functions. In international clinical trials of new antiepileptic drugs to study their adverse events on the reproductive system is still not compulsory. A prospective observational single-center uncontrolled study of antiepileptic drugs side effects on reproductive health of women with epilepsy performed. One hundred fifty five women with epilepsy in reproductive age were included in the study. Clinical diagnostic screening's complex was developed and tested to diagnose of endocrine reproductive disorders in women with antiepileptic therapy of epilepsy. In conclusion, the primary assessment of the reproductive health status in epilepsy should conduct on the neurological visits. Safety of antiepileptic drug treatment should include of reproductive health monitoring consisting in the collection of gynecological anamnesis and clinical examination.

Key words: female epilepsy, reproductive health, antiepileptic therapy, monitoring of safety.