

Безопасность и переносимость антиэпилептических препаратов у женщин с эпилепсией (данные Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки)

К. Ю. Мухин, О. А. Пылаева

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;
Россия, 143396, Москва, Троицк, п. Пучково, ул. Светлая, 6

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Женщины с эпилепсией представляют группу особого риска по развитию побочных эффектов антиэпилептических препаратов (АЭП). Нейроэндокринные нарушения у женщин могут быть следствием как самого заболевания — эпилепсии, так и проводимой терапии. Для оценки безопасности и переносимости разных АЭП у девушек и женщин репродуктивного возраста мы провели ретроспективное исследование. Проведен анализ базы данных пациентов Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, в который были включены все пациентки, наблюдавшиеся в период с 2000 по 2014 г. включительно в возрасте от 15 до 40 лет (n = 301). В исследование вошли пациентки, у которых диагностированы различные формы фокальной или генерализованной эпилепсии, получавшие АЭП как в монотерапии, так и в политерапии. Проанализированы все случаи возникновения нейроэндокринных и особенно репродуктивных нарушений, включая значительное повышение веса, нарушения менструального цикла, бесплодие, на фоне приема АЭП. Также проанализирован исход всех зарегистрированных беременностей, возникавших у женщин с эпилепсией (как на фоне антиэпилептической терапии, так и без лечения в период беременности).

При ретроспективном анализе данных был выявлен 51 случай (17 % в исследуемой группе) возникновения выраженных нейроэндокринных репродуктивных и косметических нарушений (включая нарушение менструального цикла: дисменорея, опсоменорея, аменорея, ановуляторные циклы, бесплодие, неблагоприятные исходы беременности, а также косметические нейроэндокринные нарушения: ожирение, гирсутизм, выпадение волос), значительно снижающих качество жизни женщин с эпилепсией. У большинства пациенток сочеталось несколько данных нарушений.

Результаты нашего исследования показывают, что в большем числе случаев беременность у женщин с эпилепсией завершается рождением здорового ребенка, исход беременности зависит от многих факторов, в том числе различается при применении разных АЭП. Наиболее высокий тератогенный риск выявлен у препаратов вальпроевой кислоты. Также на фоне терапии препаратами вальпроевой кислоты зарегистрировано большинство случаев нейроэндокринных репродуктивных нарушений у женщин в рамках нашего исследования. На втором месте по тератогенному эффекту и репродуктивным нарушениям — препараты из группы карбамазепина. Наиболее благоприятные результаты наблюдаются при применении новых АЭП (топирамат, леветирацетам, окскарбазепин).

Ключевые слова: эпилепсия, женщины с эпилепсией, антиэпилептические препараты, побочные эффекты, нейроэндокринные нарушения, беременность, тератогенный эффект

DOI: 10.17650/2073-8803-2015-1-16-23

SAFETY AND TOLERABILITY OF ANTIEPILEPTIC DRUGS AT WOMEN WITH EPILEPSY (DATA OF SVT. LUKA'S INSTITUTE OF CHILD NEUROLOGY AND EPILEPSY)

K. Yu. Mukhin, O. A. Pylaeva

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 6 Svetlaya St., Puchkovo Settlement, Troitsk, Moscow, 143396, Russia

Women with epilepsy are referred to the special risk group due to the development of side effects of antiepileptic drugs (AED). Women's neuroendocrinal disorders can be caused by the disease itself—epilepsy, as well as by the undertaken therapy.

We have carried out a retrospective research in order to assess the safety and the tolerance of different AED at young girls and women of reproductive age. Was analyzed the data base of patients of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, comprising all patients, who have been monitored in the period between 2000 and 2014 inclusive at the age between 15–40 years (n = 301). The research included patients, with different diagnosed forms of focal or generalized epilepsy, who were taking AED both during mono and polytherapy. Were analyzed all cases of neuroendocrinal, especially reproductive disorders, including the considerable gain of weight, menstrual disorder, sterility at AED background. Also was analyzed the result of all registered pregnancies at women with epilepsy (at the background of the antiepileptic therapy, as well as without treatment during pregnancy).

The retrospective data analysis has revealed 51 case (17 % in the group under review) of expressed neuroendocrinal, reproductive and cosmetic side effects (including the menstrual disorder: dysmenorrhea, opsomenorrhea, amenorrhea, anovulatory cycles, sterility, unfavorable pregnancy outcomes, as well as cosmetic endocrinal side effects: obesity, hirsutism, hair loss. Most patients have got such combined side effects. Our research results show, that in most cases the pregnancy at women with epilepsy ends by birth of a healthy child, the pregnancy outcome depends on many factors, it also differs according to applied AED. Valproic acid drugs show the highest teratogenic risk. Also at the back-

ground of the therapy with valproic acid have been registered most cases of neuroendocrinal reproductive diseases at women, who had been included in our research. The second most frequent type of the teratogenic effect and reproductive diseases are AED of carbamazepine group. Most favorable results are shown, when new AED are applied (topiramate, levetiracetam, oxcarbazepine).

Key words: *epilepsy, women with epilepsy, antiepileptic drugs, side effects, neuroendocrinal disorders, pregnancy, teratogenic effect*

Женщины с эпилепсией представляют группу особого риска по развитию побочных эффектов антиэпилептических препаратов (АЭП). Необходимо учитывать, что нейроэндокринные нарушения у женщин могут быть следствием как самого заболевания — эпилепсии (в этом случае нарушения зависят от возраста дебюта, формы эпилепсии, локализации очага, длительности заболевания и других факторов, связанных с заболеванием), так и проводимой терапии [2]. При проведении антиэпилептической терапии у женщин необходимо учитывать возможные побочные эффекты АЭП, значительно снижающие качество жизни. К ним относятся:

- косметические побочные эффекты и влияние на вес тела;
- влияние на эффективность гормональной контрацепции;
- другие нейроэндокринные побочные эффекты, включая нарушения менструального цикла, поликистозные изменения в яичниках и др., которые могут приводить к нарушению репродуктивной функции и бесплодию;
- возможность негативного влияния АЭП на течение беременности и родов;
- тератогенное действие АЭП, влияние на здоровье потомства (аномалии развития, отдаленные когнитивные и психические нарушения у детей, влияние на росто-весовые показатели, физическое развитие детей);
- возможность негативного влияния АЭП в период лактации;
- возможность влияния гормональных изменений во время менструального цикла, в течение беременности и в период менопаузы на концентрацию АЭП в крови, а следовательно, и на эффективность лечения;
- влияние АЭП на метаболизм костной ткани и повышение риска развития остеопороза [1–4].

Для оценки безопасности и переносимости разных АЭП у девушек и женщин репродуктивного возраста мы провели ретроспективное исследование. Проведен анализ базы данных пациентов Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (ИДНЭ). В анализ данных были включены все пациентки, наблюдавшиеся в период с 2000 по 2014 г. включительно в возрасте от 15 до 40 лет ($n = 301$). В исследование вошли пациентки, у которых диагностированы различные

формы фокальной или генерализованной эпилепсии, получавшие АЭП как в монотерапии, так и в политерапии. Проанализированы все случаи возникновения нейроэндокринных и особенно репродуктивных нарушений, включая значительное повышение веса, нарушения менструального цикла, бесплодие на фоне приема АЭП. Также проанализирован исход всех зарегистрированных беременностей, возникавших у женщин с эпилепсией (как на фоне антиэпилептической терапии, так и без лечения в период беременности).

Период наблюдения за пациентками составил от 1 до 14 лет.

Всем включенным в исследование пациенткам проводилось обследование в следующем объеме:

- 1) подробный сбор анамнестических данных;
- 2) оценка неврологического статуса;
- 3) краткое нейропсихологическое тестирование (оценка памяти, внимания, уровня развития когнитивных функций);
- 4) электроэнцефалография (ЭЭГ) в динамике, обязательно видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна (ЭЭГА-21/26 ЭНЦЕФАЛАН-131-03);
- 5) магнитно-резонансная томография (МРТ) (GE; 1,5 Тл) или МРТ высокого разрешения (3 Тл по эпилептологической программе — по показаниям);
- 6) определение концентрации вальпроевой кислоты или карбамазепина (для пациентов, получающих эти препараты) в крови методом газожидкостной хроматографии;
- 7) для исключения побочных эффектов терапии — общий и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, консультация педиатра, по показаниям — консультация психиатра.

При появлении жалоб, позволяющих предполагать нейроэндокринные нарушения, связанные с побочными эффектами АЭП, пациентки были направлены к гинекологу (и длительно находились под наблюдением с проведением специфической терапии в большинстве случаев), проводилось УЗИ органов малого таза, исследования содержания гормонов в крови.

При возникновении беременности женщины находились под наблюдением акушера-гинеколога и эпилептолога: нами был рекомендован прием фолиевой кислоты в I триместре беременности; осмотр невролога-эпилептолога; определение концентрации АЭП в крови и проведение видео-ЭЭГ-мониторинга были

рекомендованы не менее 2 раз на протяжении беременности.

При планировании пациенткой беременности все изменения антиэпилептической терапии (попытки перехода на монотерапию наименее тератогенными АЭП и снижение доз препаратов до минимальных терапевтических) проводились до возникновения беременности, заранее пациентке были даны рекомендации о приеме фолиевой кислоты и планировании обследования и наблюдения во время беременности.

При обращении беременных пациенток, которые не планировали беременность и не готовились к ее возникновению заранее, коррекция терапии проводилась только при ухудшении состояния в целях минимизации риска возникновения или учащения эпилептических приступов (особенно генерализованных судорожных приступов (ГСП)) во время беременности.

При ретроспективном анализе данных был выявлен 51 случай (17 % в исследуемой группе) возникновения выраженных нейроэндокринных репродуктивных и косметических нарушений (включая нарушение менструального цикла: дисменорею, опсоменорею, аменорею, ановуляторные циклы, бесплодие, неблагоприятные исходы беременности, а также косметические нейроэндокринные нарушения: ожирение, гирсутизм, выпадение волос), значительно снижающих качество жизни женщин с эпилепсией. У большинства пациенток сочеталось несколько данных нарушений.

Мы отдельно рассматривали нейроэндокринные побочные эффекты ($n = 43$) и неблагоприятные исходы беременности ($n = 8$).

Нейроэндокринные побочные эффекты

Большинство случаев зарегистрировано на фоне длительного приема препаратов вальпроевой кислоты (32 из 43 пациенток) — 74 % всех случаев нейроэндокринных репродуктивных нарушений, зарегистрированных у женщин с эпилепсией на фоне приема АЭП. Из них 24 пациентки получали препараты вальпроевой кислоты в монотерапии, 8 — в политерапии. Длительность приема препаратов вальпроевой кислоты составила от 8 мес до 11 лет. У всех 32 пациенток были жалобы на нарушения регулярности менструального цикла (удлинение продолжительности и нерегулярность менструального цикла, дисменорея, опсоменорея, длительная аменорея), у 7 — длительное бесплодие.

Данные нарушения сочетались с выпадением волос — 15 случаев, значительным повышением веса (более 7–10 кг) — 12, гирсутизмом — 5 случаев. Проведение гормональной терапии в целях коррекции менструального цикла потребовалось в 8 случаях. Замена или отмена вальпроатов проведена в связи с побочными эффектами или планоно — в связи с длительной

ремиссией ($n = 18$). Во всех 18 случаях при переходе с вальпроатов на другой препарат ($n = 8$) или при постепенной отмене препаратов вальпроевой кислоты ($n = 10$) отмечено улучшение или исчезновение данных нарушений, снижение веса, нормализация менструального цикла. В остальных 14 случаях пациентки продолжали принимать препарат вальпроевой кислоты в процессе наблюдения в связи с отказом от попытки перевода на другой препарат или в связи с высокой эффективностью терапии (длительная ремиссия) — 6 случаев, или с ухудшением состояния (рецидив или повышение частоты приступов) при попытках замены терапии — 8 случаев.

Пациентка А.А., 31.05.1985 г.р. Диагноз: юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ). Перинатальный анамнез неотягощен. Раннее развитие по возрасту. Дебют заболевания (с приступов абсансов) — с 6 лет, получала препарат вальпроевой кислоты более 10 лет (депакин хроно). На фоне приема депакина хроно в дозе 1000 мг/сут была достигнута ремиссия продолжительностью более 3 лет, однако при попытках снижения дозы возникал рецидив приступов. От перехода на другой препарат пациентка отказывалась в связи с эффективностью вальпроатов. На фоне препаратов вальпроевой кислоты отмечались множественные репродуктивные проблемы: нарушение менструального цикла, бесплодие; проводилось медикаментозное и оперативное лечение (непроходимость маточных труб). При планировании беременности пациентка согласилась на переход на леветирацетам (кепра; в дозе 2000 мг/сут), который был проведен непосредственно перед возникновением беременности (экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)). Исход беременности неблагоприятный — при проведении УЗИ диагностированы сросшиеся (сиамские) близнецы, проведено преждевременное прерывание беременности.

Пациентка Г.О., 15.07.1983 г.р. Диагноз: криптогенная фокальная эпилепсия. Простые и сложные парциальные приступы. Клиническая ремиссия с июня 2001 г. Перинатальный анамнез неотягощен. Раннее развитие по возрасту. Дебют эпилепсии в 19 лет. Находится под наблюдением с 2001 г. (после дебюта заболевания). Ремиссия достигнута на дуотерапии: депакин хроно 1750 мг/сут и суксилеп 750 мг/сут.

С 2006 г. (в возрасте 23 лет) появились жалобы на аменорею на фоне проводимой терапии. Аменорея сохраняется на протяжении всего дальнейшего периода лечения. Периодически проходит курсы оральных контрацептивов для восстановления менструального цикла, однако эффект временный. Постепенно сформировались и другие нейроэндокринные и косметические побочные эффекты: выраженное ожирение и гирсутизм.

В неврологическом статусе: очаговые симптомы отсутствуют.

При проведении ночного видео-ЭЭГ-мониторинга (НВЭМ) полной нормализации добиться не удается,

на всем протяжении периода лечения сохраняется мультирегиональная эпилептиформная активность среднего индекса. Периодически регистрируются короткие диффузные разряды с акцентом по лобным отведениям то слева, то справа.

МРТ в норме, патологических изменений не выявлено.

После трехлетней ремиссии началось снижение дозы суксилена, что вызвало ухудшение на ЭЭГ; прием суксилена был возобновлен, доза депакина снижена до 1000 мг/сут.

В 2011 г. суксилеп был постепенно отменен в связи с длительной ремиссией. Пациентка и ее мать категорически против отмены депакина в связи с опасностью возобновления приступов с учетом сохраняющихся изменений на ЭЭГ.

В течение последних 4 лет пациентка проходит постоянное лечение у гинеколога. При исследовании гормонального фона диагностирована гиперандрогения. При УЗИ выявлены поликистозные изменения в яичниках. Проводилась гормональная терапия. Несмотря на лечение, менструальный цикл не восстанавливается, желаемая беременность не наступает — диагностировано бесплодие.

Можно сделать вывод о том, что на фоне многолетней терапии препаратом вальпроевой кислоты сформировались стойкие нейроэндокринные побочные эффекты: нарушение менструального цикла (аменорея), бесплодие, ожирение, гирсутизм. Данные побочные эффекты снижают репродуктивные возможности пациентки и качество ее жизни.

Возможным выходом была бы замена терапии препаратами вальпроевой кислоты на препарат с низким риском репродуктивных нарушений. Однако пациентка находится в длительной ремиссии и категорически отказывается от попыток отмены или замены препаратов вальпроевой кислоты.

На втором месте по доле репродуктивных нарушений были препараты карбамазепина (8 из 43 пациенток) — 18 % всех случаев, из них 6 пациенток получали препараты карбамазепина в монотерапии, 2 — в политерапии. Длительность приема препаратов карбамазепина у данных пациенток составила от 11 мес до 9 лет.

У всех 8 пациенток были жалобы на нарушение регулярности менструального цикла (удлинение продолжительности и нерегулярность менструального цикла, дисменорея, опсоменорея, длительная аменорея).

У 3 пациенток диагностировалось длительное бесплодие, проводилось медикаментозное лечение. В 3 случаях карбамазепин был успешно отменен после длительной ремиссии, что сопровождалось нормализацией менструального цикла. В остальных 5 случаях пациентки продолжали принимать препарат карбамазепина в процессе наблюдения в связи с высокой эффективностью терапии и ухудшением состояния (ре-

цидив или повышение частоты приступов) при попытках снижения дозы препарата.

Пациентка В.О., 12.12.1978 г.р. Диагноз: криптогенная височная эпилепсия; находится под наблюдением с 2003 г. Перинатальный анамнез неотягощен. Раннее развитие по возрасту. Дебют фокальных приступов с 16 лет. С начала заболевания в течение 9 лет получала препарат карбамазепина (финлепсин) в дозе 300 мг/сут. На фоне длительного лечения финлепсином отмечалось нарушение менструального цикла (опсоменорея), длительно получала гормональную терапию (дюфастон), в дальнейшем диагностировано бесплодие. При проведении УЗИ: поликистоз яичников. Обследование выявило непроходимость маточных труб. Проводилась операция по поводу хирургического лечения эндометриоза. Неоднократные попытки снижения дозы финлепсина вызывали ухудшение состояния (рецидив или учащение приступов). В 2010 г. пациентка была переведена на монотерапию трилепталом в дозе 750 мг/сут. Беременность (2011—2012 гг.) на фоне терапии трилепталом. В апреле 2012 г. родила здорового мальчика (вес 3 кг, оценка по шкале Апгар — 10 баллов). Грудное вскармливание проводилось на фоне терапии трилепталом. Жалоб в настоящее время нет.

Пациентка Б.Э., 17.12.1981 г.р. Диагноз: криптогенная височная эпилепсия. Перинатальный анамнез неотягощен. Раннее развитие по возрасту. Дебют фокальных эпилептических приступов с 15 лет. Находится под наблюдением в ИДНЭ с 2002 г. С января 2002 г. получала карбамазепин в монотерапии (финлепсин ретард в дозе до 1000 мг/сут). В 2005 г. возникла первая беременность на фоне монотерапии финлепсином. На УЗИ диагностированы множественные пороки развития плода. Проведено искусственное прерывание беременности. Неудачный исход беременности привел к ухудшению отношений в семье и разводу. С января 2006 г. проводилось снижение дозы финлепсина до 500 мг/сут. В дальнейшем проводились неоднократные попытки снижения дозы и отмены финлепсина после длительной ремиссии, но возникал рецидив и прием финлепсина был продолжен. В 2010—2011 гг. диагностировано бесплодие, проводилось лечение. Перед наступлением беременности доза финлепсина была снижена до 200 мг/сут. Однако во время беременности (2012—2013 гг.) отмечались короткие фокальные приступы, в связи с чем доза финлепсина была вновь повышена с 200 до 400 мг/сут. В августе 2013 г. родила здоровую девочку. В настоящее время жалоб нет.

На фоне приема окскарбазепина (трилептал) нейроэндокринные побочные эффекты зарегистрированы только в 1 (2,5 %) случае.

Пациентка Б.П., 07.12.1987 г.р. Диагноз: идиопатическая генерализованная эпилепсия с ГСП. Дебют приступов с 12 лет, находится под наблюдением с 2004 г. При поступлении под наблюдение длительно

получала топамакс в дозе 200 мг/сут, на фоне терапии достигнута длительная ремиссия, однако при попытке снижения дозы и отмены топамакса возник рецидив, и в 2013 г. пациентка была переведена на монотерапию трилепталом в дозе 600 мг/сут. Приступы отсутствуют. Однако после перехода на трилептал отмечалось значительное повышение веса. Попытки планирования беременности были безуспешными. Диагностировано бесплодие.

На фоне приема топирамата зарегистрированы 2 (5 %) случая репродуктивных нарушений (1 из 2 пациенток получала топамакс в комбинации с препаратами вальпроевой кислоты).

При приеме ламотриджина зарегистрированы 2 (5 %) случая нейроэндокринных нарушений (обе пациентки получали ламотриджин в сочетании с вальпроатами и при расчетах включены в группу вальпроевой кислоты) – длительное нарушение регулярности менструального цикла.

На фоне приема леветирацетама зарегистрирован 1 (2,5 %) случай нейроэндокринных нарушений (нарушение менструального цикла, длительное бесплодие), однако до перехода на леветирацетам пациентка длительно получала вальпроаты (таблица).

Данные по исходу беременности у женщин с эпилепсией

Всего в рамках нашего ретроспективного исследования зарегистрировано 62 беременности. Благополучный исход беременности зафиксирован в 54 (87 %) случаях: рождение здоровых детей на фоне монотерапии препаратами вальпроевой кислоты ($n = 12$), монотерапии карбамазепином ($n = 15$), монотерапии топамаксом ($n = 7$), монотерапии кеппрой ($n = 8$), монотерапии трилепталом ($n = 5$), без лечения – женщины с эпилепсией не получали АЭП во время беременности ($n = 7$).

У 1 ребенка, рожденного на монотерапии препаратами вальпроевой кислоты, диагностирован порок развития (синдактилия) и задержка психомоторного развития.

У 1 рожденного здоровым мальчика в дальнейшем отмечено развитие идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) (мать страдает ИГЭ, во время беременности АЭП не получала).

Неблагополучный исход беременности отмечен в 8 (13 %) из 62 случаев: в 3 случаях на фоне монотерапии препаратами вальпроевой кислоты, в 3 – на фоне монотерапии карбамазепином, в 1 – на фоне комбинации

Нейроэндокринные репродуктивные и косметические побочные эффекты АЭП ($n = 43$)*

Препарат	Количество и доля пациенток (n , %) в общей группе нейроэндокринных нарушений	Репродуктивные и косметические нарушения	Количество и доля пациенток (n , %) в группе нейроэндокринных нарушений на данном АЭП
Вальпроаты	32 (74,4 %): 24 – монотерапия; 8 – политерапия	Нарушение регулярности менструального цикла (удлинение продолжительности и нерегулярность менструального цикла, дисменорея, опсоменорея, длительная аменорея); при этом необходимость гормональной терапии для коррекции менструального цикла; длительное бесплодие; увеличение веса (более 7–10 кг); гирсутизм; выпадение волос	32 (100 %) 8 (25 %) 7 (21 %) 12 (37,5 %) 5 (16 %) 15 (47 %)
Карбамазепин	8 (18,6 %): 6 – монотерапия; 2 – политерапия	Нарушение регулярности менструального цикла (удлинение продолжительности и нерегулярность менструального цикла, дисменорея, опсоменорея, длительная аменорея); длительное бесплодие, проводилось медикаментозное лечение	8 (100 %) 3 (37,5 %)
Оскарбазепин	1 (2,5 %)	Длительное бесплодие + ожирение	
Топирамат	2 (5 %): 1 – политерапия в комбинации с вальпроевой кислотой	Нарушение менструального цикла, длительное бесплодие	
Леветирацетам	1 (2,5 %)	Нарушение менструального цикла, длительное бесплодие	
Ламотриджин	2 (5 %) – политерапия в комбинации с вальпроатами	Нарушение менструального цикла	

Примечание. * – общее количество случаев больше, чем число пациенток, за счет больных, находящихся на политерапии. У одной пациентки могло сочетаться несколько нарушений.

ции топирамата и вальпроевой кислоты, в 1 случае — на фоне монотерапии кеппрой.

Тяжелые пороки развития плода зарегистрированы в 6 (9 %) из 62 случаев: 2 — монотерапия препаратом вальпроевой кислоты, 2 — монотерапия на карбамазепине, 1 — монотерапия кеппрой (до беременности пациентка длительное время получала препараты вальпроевой кислоты), 1 — политерапия (топирамат + вальпроат).

Вальпроаты в монотерапии получали 15 пациенток (16 случаев беременности). Из них 1 пациентка родила 2 здоровых мальчиков (исход 2 разных беременностей от одного брака), у остальных пациенток получены данные об одной возникшей беременности.

В целом родились 12 здоровых детей; 1 девочка с пороком развития (синдактилия), легкой задержкой психомоторного развития; 1 замершая беременность (множественные пороки развития плода); 1 мертворожденный ребенок (множественные пороки развития легких и скелета); 1 выкидыш.

У 1 пациентки — мертворожденный ребенок на монотерапии препаратом вальпроевой кислоты, в дальнейшем родилась здоровая девочка на монотерапии топамаксом.

Карбамазепин в монотерапии получали 17 пациенток, зарегистрировано 18 беременностей. Из них у 1 пациентки зарегистрированы 2 беременности: 1-я беременность — искусственное прерывание беременности в связи с пороками развития плода, 2-я беременность (другой брак) — родилась здоровая девочка. У остальных пациенток получены данные об одной возникшей беременности.

В целом родились 15 здоровых детей; 1 искусственное прерывание беременности (пороки развития плода); 1 мертворожденный ребенок (пороки развития плода); 1 выкидыш.

Топамакс получали 7 пациенток, зарегистрировано 8 беременностей. У одной пациентки зарегистрировано 2 беременности: 1-я беременность — мертворожденный ребенок (на фоне комбинации топирамата и вальпроевой кислоты) и 2-я беременность — здоровый мальчик (монотерапия топамаксом).

Всего на терапии топамаксом зарегистрировано рождение 7 здоровых детей и 1 случай мертворождения (политерапия).

Кеппру получали 8 пациенток, зарегистрировано 9 беременностей (у 1 пациентки зарегистрировано рождение 2 здоровых детей: мальчик и девочка, от двух разных беременностей в одном браке). У остальных пациенток получены данные об одной возникшей беременности.

В целом родились 8 здоровых детей; 1 случай неблагоприятного исхода беременности на монотерапии кеппрой в дозе 2000 мг/сут — в связи с бесплодием

проведено ЭКО, на УЗИ диагностированы сросшиеся (сиамские) близнецы, проведено прерывание беременности (замена вальпроата на кеппру непосредственно перед беременностью).

Трилептал в монотерапии во время беременности получали 7 пациенток — во всех случаях родились здоровые дети.

В 7 случаях беременность у женщин с эпилепсией проходила без лечения АЭП — во всех случаях родились здоровые дети, у 1 мальчика в дальнейшем диагностирована идиопатическая эпилепсия.

Пациентка Г.К., 29.07.1986 г.р., диагноз: ЮМЭ. ГСП и миоклонические приступы. Ремиссия с 2006 г. Перинатальный анамнез не отягощен. Раннее развитие по возрасту. Дебют ГСП в 15 лет. Большинство приступов женщина связывает с менструальным циклом (приступы возникают за несколько дней до менструации или сразу после). Частота приступов: 1 раз в 1–2 мес.

Получала финлепсин, ламиктал — без существенного эффекта.

Находится под наблюдением с 2006 г., переведена на монотерапию топамаксом в дозе 300 мг/сут. На фоне лечения топамаксом сразу достигнута стойкая ремиссия, сохраняющаяся до настоящего времени.

В неврологическом статусе: очаговые симптомы отсутствуют.

На ЭЭГ в начале заболевания регистрировались постоянные диффузные субклинические полипик-волновые разряды продолжительностью до 4 с при гипервентиляции, ритмической фотостимуляции (РФС), в фоне с акцентом в лобных отведениях, во сне и бодрствовании.

В настоящее время на ЭЭГ сохраняются редкие диффузные разряды с началом в лобных отведениях, продолжительностью до 2 с. При попытке снижения дозы топамакса отмечено усиление диффузных разрядов.

МРТ: потенциально эпилептогенных изменений не выявлено.

Беременность первая, физиологическая; наступила практически сразу после замужества. Беременность на фоне терапии топамаксом в дозе 200 мг/сут (доза была очень медленно снижена в связи с предполагаемой беременностью). Роды (01.03.2012) в срок, проведено кесарево сечение в связи с эпилепсией по требованию акушера-гинеколога (по мнению эпилептолога, показаний к проведению кесарева сечения не было). Родилась здоровая девочка, проводилось грудное вскармливание на фоне терапии топамаксом.

В 2014 г. доза топамакса постепенно снижена до 150 мг/сут. Пациентка планирует второго ребенка.

Можно сделать следующие выводы: пациентка с ЮМЭ получала финлепсин и ламиктал — без эффекта. Финлепсин первоначально назначен в связи с диагностическими сложностями — проводился дифференциальный диагноз с симптоматической фокальной эпилепсией. В ИДНЭ диагностирована ЮМЭ, назна-

чен топамакс в монотерапии. На фоне монотерапии топамаксом достигнута ремиссия приступов и улучшение на ЭЭГ. Нейроэндокринные нарушения отсутствуют. Пациентка родила здорового ребенка. В настоящее время планирует вторую беременность.

Пациентка С.А., 16.03.1984 г.р. Диагноз: юношеская абсансная эпилепсия. ГСП и абсансы. Ремиссия с 2007 г. Перинатальный анамнез неотягощен. Ранее развитие по возрасту. Дебют эпилепсии в 6 лет с ГСП, далее в 14 лет присоединились абсансы (после отмены ранее проводимого лечения). Находится под наблюдением в ИДНЭ с 2006 г.

В неврологическом статусе: очаговые симптомы отсутствуют.

На ЭЭГ (октябрь 2005 г.): диффузная пик-волновая активность с частотой около 4 Гц с региональным преобладанием в правой гемисфере.

МРТ: без патологии.

При первом обращении пациентка получала депакин хроно 900 мг/сут. В связи с планируемой беременностью было рекомендовано постепенное снижение дозы депакина, в случае ухудшения — переход на менее тератогенный АЭП. Однако беременность наступила в начале снижения дозы депакина. Попытки дальнейшего небольшого снижения дозы в связи с возникновением беременности привели к рецидиву ГСП на сроке 10 нед. Данная беременность протекала на фоне терапии депакином в дозе 600 мг/сут; отмечались 4-кратные ГСП. В срок родила мертвого ребенка со множественными пороками развития, включая гипоплазию легких и пороки скелета.

После родов доза депакина была повышена до 1050 мг/сут.

На НВЭМ (2007 г., после родов): в бодрствовании регистрируются диффузные пик-волновые разряды 4 Гц продолжительностью до 5 с, во сне — частые короткие диффузные разряды; все разряды регистрируются интериктально.

Совместно с пациенткой в 2007 г. принято решение о переходе на монотерапию топамаксом в дозе 200 мг/сут. Беременность планируется через 1 год.

После перехода на монотерапию топамаксом с сентября 2007 г. достигнута ремиссия приступов, сохраняющаяся на протяжении всего периода дальнейшего наблюдения. Также отмечено улучшение на ЭЭГ в виде уменьшения индекса и укорочения диффузных разрядов.

Вторая беременность (2009 г.): физиологическая, на фоне монотерапии топамаксом в дозе 200 мг/сут; 22.05.2009 родилась здоровая девочка.

Можно сделать вывод о том, что у данной пациентки с ИГЭ монотерапия препаратами вальпроевой кислоты не привела к ремиссии приступов и вызвала тератогенные нарушения. Переход на монотерапию топамаксом в дозе 200 мг/сут привел к стойкой ремиссии приступов и рождению здорового ребенка.

Пациентка Т.Е., 02.05.1980 г.р. Диагноз: ИГЭ с изолированными ГСП. Клиническая ремиссия приступов с июля 1998 г. Дебют ГСП с 14 лет. Находится под наблюдением в ИДНЭ с 17.11.2000. При поступлении находилась на терапии: депакин хроно 1750 мг/сут и бензонал 100 мг/сут. Жалобы на выраженное ожирение на фоне терапии, снижение внимания и сонливость.

В неврологическом статусе: очаговые симптомы отсутствуют.

МРТ: патологии не выявлено.

ЭЭГ до назначения депакина (1999 г.): единичные короткие разряды генерализованной пик-волновой активности.

ЭЭГ после начала лечения депакином (2000 г.): вариант нормы.

С 2002 г. проведена постепенная замена бензонала на ламиктал 200 мг/сут в связи с побочными эффектами бензонала (заторможенность, сонливость, снижение концентрации внимания). После перехода на ламиктал отмечено некоторое снижение веса и улучшение общего состояния. Однако в дальнейшем пациентка самостоятельно отменила ламиктал по экономическим соображениям.

При осмотре в 2006 г.: после отмены ламиктала отмечалось резкое ухудшение при НВЭМ: появление частых диффузных разрядов полиспайков при РФС и во сне. Кроме того, пациентка резко прибавила в весе; появились жалобы на нарушение менструального цикла (аменорея). Рекомендован переход на монотерапию топамаксом в дозе 250 мг/сут.

При осмотре в мае 2007 г.: отмечено снижение веса на 8 кг! Появились менструации, восстановился регулярный менструальный цикл. При НВЭМ — улучшение. Диффузные интериктальные разряды полиспайков отмечались только при РФС.

Рекомендовано увеличить дозу топамакса до 300 мг/сут.

Можно сделать вывод о том, что на фоне терапии препаратами вальпроевой кислоты у пациентки с ИГЭ не было отмечено нормализации ЭЭГ, отмечались выраженные нейроэндокринные побочные эффекты в виде ожирения и аменореи. При переходе на монотерапию топамаксом сохраняется ремиссия, отмечено улучшение на ЭЭГ; пациентка похудела на 8 кг, нормализовался менструальный цикл.

Результаты нашего исследования показывают, что в большинстве случаев беременность у женщин с эпилепсией завершается рождением здорового ребенка, исход беременности зависит от многих факторов, в том числе различается при применении разных АЭП. Наиболее высокий тератогенный риск выявлен у препаратов вальпроевой кислоты. Также на фоне терапии препаратами вальпроевой кислоты зарегистрировано большинство случаев нейроэндокринных репродуктивных нарушений у женщин в рамках нашего

исследования. На втором месте по тератогенному эффекту и репродуктивным нарушениям — препараты из группы карбамазепина.

Наиболее благоприятные результаты наблюдаются при применении новых АЭП (топирамат, леветирацетам, окскарбазепин). Однако наше исследование показало, что ни один из исследуемых препаратов нельзя назвать абсолютно безопасным при проведении терапии у женщин. Можно говорить

лишь о различиях в безопасности и переносимости разных АЭП.

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости правильного выбора АЭП у женщин детородного возраста, больных эпилепсией. Выбор препарата должен осуществляться не только в зависимости от формы эпилепсии и типа приступов, но также с учетом влияния на нейроэндокринный статус женщины и ее репродуктивную систему.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Mikkonen K., Vainionpää K., Pakarinen A.J. et al. Long-term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurology* 2004;62(3):445–50.
2. Morrell M.J., Guidice L., Flynn K.L. et al. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol* 2002;52(6):704–11.
3. Morrell M.J., Montouris G.D. Reproductive disturbances in patients with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004;71 Suppl 2:19–24.
4. Panayotopoulos C.P. Principles of therapy in the epilepsies. In: Panayotopoulos C.P. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. Springer, 2007. Pp. 155–84.