Отмена препаратов вальпроевой кислоты во время беременности при эпилепсии

Наумова Г.И.¹, Власов П.Н.², Прусакова О.И.³, Усольцева А.А.⁴, Шнайдер Н.А.^{4,5}, Дмитренко Д.В.⁴

¹Центр пароксизмальных состояний УЗ «Витебский областной клинический диагностический центр», Витебск, Республика Беларусь; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ³УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь; ⁴ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; ⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург
¹Республика Беларусь, 210023, Витебск, 1-я ул. Доватора, 2; ²Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; ³Республика Беларусь, 210009, Витебск, просп. Фрунзе, 27; ⁴Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ⁵Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Цель исследования – проанализировать особенности течения эпилепсии у женщин после отмены препаратов вальпроевой кислоты (ВК) во время беременности.

Материал и методы. Исследование проведено в центре пароксизмальных состояний УЗ «Витебский областной диагностический центр». В исследование включено 58 женщин, страдающих эпилепсией и родивших в 2018–2020 гг., использован также проспективный анализ по данным Российского регистра беременности и эпилепсии (РРБЭ). Оцениваемая группа включала 112 женщин с эпилепсией, которые на момент зачатия принимали ВК. В 16,1% случаев (n=18 из 112) ВК была отменена в I триместре (группа отмены), в 83,9% случаев (n=94) продолжена терапия препаратами ВК. Проведен анализ частоты эпилептических приступов в зависимости от использования ВК на протяжении беременности для каждого триместра и для всей беременности в целом.

Результаты. По данным Витебского областного диагностического центра, препараты ВК принимали 32 из 58 (55,2%) пациенток, у всех в структуре эпилептических приступов регистрировались генерализованные судорожные приступы. Семь из 32 пациенток (21,8%) получали ВК в дозе <700 мг/сут; 10 (31,3%) – 700–1000 мг/сут, 15 (46,9%) – 1000–1500 мг/сут. Препараты ВК отменены в двух случаях, из них с развитием тонико-клонических приступов – у одной пациентки. По данным РРБЭ, в 9 из 65 (13,8%) случаев ВК была отменена в I триместре (группа отмены), в 55 из 65 (84,6%) случаев продолжена терапия препаратами ВК, в одном случае проведена замена препарата. Число женщин с эпилепсией, принимающих ВК во время беременности, снизилось с 38,9% (275 из 707) в 2017 г. до 24,9% (112 из 450) к январю 2023 г. По данным РРБЭ, у большинства пациенток продолжена терапия ВК на протяжении гестации, если беременность наступила на фоне приема данного противоэпилептического препарата. Зарегистрирован высокий удельный вес назначения препаратов ВК пациенткам с фокальной эпилепсией – 58,9% (66 из 112) с продолжением терапии ВК на протяжении беременности в 61,7% случаев. Среди пациенток с генерализованной формой эпилепсии препараты ВК принимали 36,6% (41 из 112). Большинство пациенток (35,1%; 33 из 94) продолжили прием ВК на протяжении всей гестации. Около половины пациенток принимали ВК в дозе >700 мг/сут в I триместре и на протяжении всей гестации. Статистически значимых различий в частоте тонико-клонических и других типов эпилептических приступов во время беременности у пациенток, отменивших ВК и продолжавших терапию, по данным РРБЭ не выявлено.

Заключение. Необходимы дальнейшие проспективные и контролируемые исследования с большим размером выборки, чтобы выработать наиболее эффективную и безопасную стратегию отмены препаратов ВК.

Ключевые слова: вальпроевая кислота; беременность; эпилепсия; противоэпилептические препараты; генерализованные тонико-клонические приступы.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vpn_neuro@mail.ru

Для ссылки: Наумова ГИ, Власов ПН, Прусакова ОИ, Усольцева АА, Шнайдер НА, Дмитренко ДВ. Отмена препаратов вальпроевой кислоты во время беременности при эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(2):27–33. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-27-33

Withdrawal of valproic acid during pregnancy in women with epilepsy

Navumava H.I.¹, Vlasov P.N.², Dmitrenko D.V.⁴, Prusakova A.I.³, Usoltseva A.A.⁴, Shnayder N.A.^{4,5}

¹Center of paroxysmal conditions, Vitebsk Regional Clinical Diagnostic center, Vitebsk, Belarus; ²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Vitebsk State Medical University Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus; ⁴Prof. V.F. Voino-Yasenevsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk; ⁵V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

¹2, The 1st Dovatora St., Vitebsk 210023, Vitebsk, Belarus; ²20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia;

³27, Frunze Ave, Vitebsk 210009, Belarus; ⁴1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

⁵3, Bekhtereva St., Russia, St. Petersburg 192019, Russia

Objective: to analyze the course of epilepsy in women after withdrawal of valproic acid (VA) during pregnancy.

Material and methods. The study was conducted in the Center of paroxysmal conditions of Vitebsk Regional Clinical Diagnostic Center. The study included 58 women with epilepsy who gave birth in 2018–2020; a prospective analysis was also done using the Russian Register of Pregnancy and Epilepsy (RRPE) data. The study group included 112 women with epilepsy who were taking VA at the time of conception. In 16.1% of cases ($n=18$ out of 112) VA was discontinued in the first trimester (withdrawal group), in 83.9% of cases ($n=94$) VA therapy was continued. We analyzed the frequency of epileptic seizures depending on the use of VA during pregnancy for each trimester and for the entire pregnancy as a whole.

Results. According to the Vitebsk Regional Clinical Diagnostic Center, 32 out of 58 (55.2%) patients took VA, all of them had generalized tonic-clonic seizures in the structure of epileptic seizures. Seven of 32 patients (21.8%) received VA at a dose of <700 mg/day; 10 (31.3%) – 700–1000 mg/day, 15 (46.9%) – 1000–1500 mg/day. VA was canceled in two cases, in one of them a tonic-clonic seizure developed. According to the RRPE data, in 9 out of 65 (13.8%) cases VA was discontinued in the first trimester (withdrawal group), in 55 out of 65 (84.6%) cases the therapy with VA was continued, and in one case – the drug was changed. The number of women with epilepsy taking VA during pregnancy has decreased from 38.9% (275 out of 707) in 2017 to 24.9% (112 out of 450) by January 2023. According to the RRPE, the majority of patients continued VA therapy during gestation if pregnancy occurred while taking this antiepileptic drug. A high fraction of prescribing VA in patients with focal epilepsy was registered – 58.9% (66 out of 112) with continuation of VA therapy during pregnancy in 61.7% of cases. Among patients with generalized form of epilepsy, VA drugs were taken by 36.6% (41 out of 112). The majority of patients (35.1%; 33 of 94) continued to take VA throughout the entire gestation. About half of the patients took VA at a dose of >700 mg/day in the first trimester and throughout gestation. There were no statistically significant differences in the frequency of tonic-clonic and other types of epileptic seizures during pregnancy in patients who canceled VA and continued therapy, according to RRPE.

Conclusion. Further prospective and controlled studies with large sample sizes are needed to determine the most effective and safe strategy for VA withdrawal.

Keywords: valproic acid; pregnancy; epilepsy; antiepileptic drugs; generalized tonic-clonic seizures.

Contact: Pavel Nikolaevich Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

For reference: Navumava HI, Vlasov PN, Dmitrenko DV, Prusakova AI, Usoltseva AA, Shnayder NA. Withdrawal of valproic acid during pregnancy in women with epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):27–33. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-27-33

Возросшая доступность информации для населения, внедрение новых противоэpileптических препаратов (ПЭП), существенно улучшающих качество жизни пациентов, обеспеченность современным медицинским оборудованием, позволяющим отслеживать комплекс объективных показателей развития беременности, привели к увеличению числа беременностей и родов у женщин с эпилепсией [1–3].

Вальпроевая кислота (ВК) является ПЭП широкого спектра действия и эффективна против большинства типов эпилептических приступов. Применение ВК целесообразно при генерализованных эпилепсиях, для которых альтернативные варианты лечения немногочисленны и часто менее эффективны [4].

В последние годы появилось большое количество сообщений о риске применения препаратов ВК у женщин детородного возраста, особенно во время беременности [5]. Согласно рекомендациям Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) и Российской противоэпилептической лиги (РПЭЛ), применение ВК противопоказано: в период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения, что может побудить врачей рассмотреть вопрос об отмене или замене ВК в течение беременности. Такая стратегия является дискуссионной, поскольку возможные преимущества сокращения сроков тератогенного действия сомнительны, в то время как риск потери контроля над эпилептическими приступами может оказаться значительным [4, 6]. С одной стороны, судороги могут являться симптомом эклампсии, одного из самых опасных осложнений беременности. С другой стороны, та-

кие осложнения эпилепсии, как увеличение частоты приступов, кластер или серия эпилептических приступов, эпилептический статус, требуют неотложной терапии и потенцируют летальный исход в данной группе пациентов. В недавних исследованиях акцентируется внимание на рисках для матери, связанных с эпилептическими приступами во время беременности. Указанные факторы могут стать одной из причин гибели плода [7, 8]. Опрос, проведенный в 2014 г. в Великобритании, установил число случаев смерти, связанных с эпилепсией, во время или вскоре после беременности с частотой 1:1000, что примерно в десять раз выше, чем материнская смертность среди населения в целом [7].

Другое исследование 2015 г., основанное на данных регистра США, выявило 80 смертей на 100 тыс. беременностей у женщин с эпилепсией по сравнению с шестью на 100 тыс. женщин без эпилепсии [8]. Считается, что риски для плода в связи с неконтролируемыми эпилептическими приступами изучены недостаточно. В проспективном исследовании EURAP генерализованные судорожные приступы (ГСП) во время беременности не влияли на риск мертворождений / самопроизвольных абортов / частоту врожденных пороков развития (ВПР) [9]. Два исследования сообщили о худшем когнитивном развитии у детей, матери которых перенесли пять или более ГСП во время беременности, в сравнении с группой матерей, у которых было менее пяти приступов [10, 11], однако отчет, опубликованный в 2015 г., не подтвердил эту взаимосвязь [12].

Основные риски для плода, связанные с лечением ВК во время беременности, включают повышение частоты крупных ВПР [2, 4, 13], нарушение когнитивного развития

ребенка, внутриутробно подвергшегося действию ВК [2, 12, 14, 15] и, возможно, учащение расстройств аутистического спектра [2, 16, 17]. Все это привело к единому мнению о том, что следует по возможности избегать назначения ВК женщинам детородного возраста [18]. В идеале все изменения в лечении женщин, принимающих ВК, рекомендуется завершать и оценивать не менее чем за 6 мес до зачатия [18, 19]. Однако сведений об исходах беременностей, во время которых ВК была отменена, в настоящее время недостаточно.

Цель исследования — проанализировать особенности течения эпилепсии у женщин после отмены ВК во время беременности.

Материал и методы. Исследование проведено в центре пароксизмальных состояний учреждения здравоохранения «Витебский областной диагностический центр». В исследование включено 58 беременностей, завершившихся родами в 2018–2020 гг. у женщин, страдающих эпилепсией. Из 58 женщин 44 (75,9%) получали монотерапию ПЭП [карбамазепин — 10 (17,2%), ламотриджин — 5 (8,7%), топирамат — 2 (3,4%); бензонал — 1 (1,7%), ВК — 26 (44,9%)] и 14 (24,1%) — политерапию [в том числе ВК и ламотриджин — 4/14 (28,6%), сочетание ВК и карбамазепина, ВК и топирамата — по одному случаю].

Проведен проспективный анализ по данным Российского регистра беременности и эпилепсии (РРБЭ). РРБЭ — это российское национальное проспективно-ретроспективное наблюдательное исследование без вмешательства в противозепилептическую терапию, предписанную лечащим врачом пациентки детородного возраста, проживающей в субъекте Российской Федерации [20]. *Критерии включения:* женщины, принимающие ПЭП во время беременности и зарегистрированные врачом до 16-й недели беременности. В РРБЭ учитываются данные о форме эпилепсии, типе и частоте эпилептических приступов, сопутствующих заболеваниях, анамнезе ВПР, медикаментозном лечении, включая прием фолиевой кислоты, курение, употребление алкоголя и другие факторы риска ВПР. Данные собираются в каждом триместре, при рождении и через 12 мес после рождения [20]. Настоящий анализ фокусируется на проспективно оцененных беременностях у женщин с эпилепсией, получавших ВК на момент зачатия. На момент анализа (январь 2023 г.) по данным РРБЭ зарегистрировано 1157 случаев беременностей, завершившихся родами. Ретроспективная группа (беременности до 2017 г.) включала 707 случаев, проспективная группа (2017–2020) — 450 беременностей. Следует отметить, что количество женщин с эпилепсией, принимающих ВК во время беременности, снизилось с 38,9% (275/707) в 2017 г. до 24,9% (112/450), однако сохраняется на достаточно высоком уровне [21]. Оцениваемая в данном исследовании группа включала 112 женщин с эпилепсией, которые на момент зачатия принимали ВК. В 16,1% (18/112) случаев ВК была отменена в I триместре (группа отмены), в 94/112 (83,9%) случаев продолжена терапия препаратами ВК.

Проведен анализ частоты эпилептических приступов в зависимости от использования ВК на протяжении беременности для каждого триместра и для всей беременности в целом.

Результаты. По данным Витебского областного диагностического центра, препараты ВК принимали 32/58

(55,2%) пациенток. У всех в структуре эпилептических приступов регистрировались ГСП. Из них 7/32 (21,8%) пациенток получали ВК в дозе <700 мг/сут; 10 (31,3%) — 700–1000 мг/сут; 15 (46,9%) человек — 1000–1500 мг/сут.

Десять пациенток обратились за консультацией в другие лечебные учреждения. В восьми случаях (80%) было рекомендовано продолжить терапию ВК в прежних дозах. В двух случаях (20%) пациенткам, получавшим ВК в дозе 600 мг/сут, было рекомендовано воздержаться от терапии препаратами ВК из-за возможного негативного действия на плод. Отмена ВК была рекомендована на сроке гестации 17 и 16–17 нед соответственно с учетом отсутствия отрицательной динамики на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), но без учета сохраняющихся эпилептических приступов (редкие ГСП и редкие типичные абсансы; миоклонические приступы, ГСП соответственно). После отмены ВК зарегистрирована отрицательная динамика по результатам ЭЭГ (увеличился индекс эпилептиформной активности) на сроке гестации 37 нед и развитие ГСП, миоклоний и абсансов в 32–33 нед беременности. Пациентки возобновили прием ВК: в одном случае в прежней дозе, во втором случае суточная доза ВК была повышена до 1000 мг/сут на 32-й неделе гестации.

Таким образом, в обоих случаях отмены ВК наблюдалось ухудшение клинико-нейрофизиологической картины.

Одна пациентка самостоятельно прекратила прием ВК в сроке 11–12 нед и перешла на прием бензонала.

У 20/29 (69,0%) пациенток, продолжающих терапию ВК, эпилептические приступы в течение беременности отсутствовали. Пациентки принимали препараты ВК в дозе: <700 мг/сут — 7/20 женщин; 700–1000 мг/сут — 10/19; 1000–1500 мг/сут — 3/19.

У 9/29 (31,0%) пациенток, продолжающих прием ВК, приступы повторялись либо была отрицательная динамика по результатам ЭЭГ. В связи с этим доза ВК была увеличена до 1000–1500 мг/сут в III триместре, в одном случае — в I триместре (1000 мг/сут).

Результаты анализа контроля за эпилептическими приступами во время беременности, проведенного по данным РРБЭ, представлены в таблице. В 16,1% (18/112) случаев ВК была отменена в I триместре (группа отмены), в 94/112 (83,9%) случаев продолжена терапия препаратами ВК. Из данных РРБЭ следует, что у большинства пациенток продолжена терапия препаратами ВК на протяжении всего срока гестации, если беременность наступила на фоне приема данного ПЭП.

Отмена ВК в I триместре беременности проведена лишь в 18 (16,1%) из 112 случаев, преимущественно при генерализованной форме эпилепсии (19,5%; 8/41). По данным РРБЭ зарегистрирован высокий удельный вес назначения препаратов ВК пациенткам с фокальной эпилепсией — 58,9% (66/112) с продолжением терапии вальпроатами на протяжении беременности в 61,7% случаев. Среди пациенток с генерализованной формой эпилепсии препараты ВК принимали 41/112 (36,6%) пациенток, большинство из них (35,1%; 33/94) продолжили прием ВК на протяжении всего гестационного периода.

Обращает на себя внимание, что около половины пациенток принимали ВК в дозе >700 мг/сут в I триместре и на протяжении всей беременности. Получали несколько ПЭП в I триместре 29,7% пациенток, продолжающих прием

Демографические данные пациенток и контроль за эпилептическими приступами по данным РРБЭ, n (%)
Patient demographics and control of epileptic seizures according to RRPE, n (%)

Критерии	Отмена ВК в течение I триместра беременности (n=18)	Продолжение терапии ВК в течение I триместра беременности (n=94)
Форма эпилепсии:		
генерализованная	8 (44,4)	33 (35,1)
фокальная	8 (44,4)	58 (61,7)
неуточненная/неклассифицированная	2 (11,1)	3 (3,2)
Доза ВК, мг/сут:		
в I триместре:		
<700	—	50 (53,2)
700–1499	—	32 (34,0)
≥1500	—	12 (12,8)
во II триместре:		
<700	4 (22,2)	52 (55,3)
700–1499	2 (11,1)	34 (36,2)
≥1500	—	8 (8,5)
в III триместре:		
<700	4 (22,2)	50 (53,2)
700–1499	2 (11,1)	35 (37,2)
≥1500	—	9 (9,6)
Количество принимаемых ПЭП:		
в I триместре:		
1	10 (55,6)	66 (70,2)
2	8 (44,4)	27 (28,7)
≥3	0	1 (1,1)
во II триместре:		
1	12 (66,7)	67 (71,3)
2	6 (33,3)	25 (26,6)
≥3	0	2 (2,1)
в III триместре:		
1	12 (66,7)	67 (71,3)
2	6 (33,3)	24 (25,5)
≥3	0	3 (3,2)
Количество пациенток с эпилептическими приступами во время беременности:		
ГСП в I триместре	4 (22,2)	16 (17,1)
ГСП во II триместре	5 (27,7)	22 (23,4)
ГСП в III триместре	4 (22,2)	13 (13,8)
ГСП в течение всей беременности	4 (22,2)	7 (7,4)
другие типы приступов в I триместре	1 (5,5)	22 (23,4)
другие типы приступов во II триместре	4 (22,2)	2 (2,1)
другие типы приступов в III триместре	3 (16,7)	16 (17,0)
Изменение противоэпилептической терапии:		
в I триместре:		
нет	10 (66,7)	87 (92,5)
увеличение дозы ВК	0	2 (2,1)
уменьшение дозы ВК	0	4 (4,2)
добавление нового ПЭП	0	1 (1,1)
отмена одного ПЭП с увеличением дозы второго	8 (33,7)	0
во II триместре:		
нет	7 (38,9)	70 (74,5)
увеличение дозы ВК	5 (27,8)	14 (14,9)
уменьшение дозы ВК	0	8 (8,5)
добавление нового ПЭП	6 (33,3)	2 (2,1)
в III триместре:		
нет	13 (72,2)	75 (79,8)
увеличение дозы ВК	5 (27,8)	12 (12,8)
уменьшение дозы ВК	0	5 (5,3)
добавление нового ПЭП	0	2 (2,1)
Способ родоразрешения:		
кесарево сечение	10 (66,7)	62 (65,9)
неинструментальные пособия	8 (33,3)	32 (34,1)

ВК, и 44,4% в группе отмены ВК. Частота использования нескольких ПЭП значительно не менялась на протяжении беременности у пациенток с фокальной эпилепсией.

В группе пациенток, продолживших прием ВК, потребовалось повышение суточной дозы ВК во II и III триместрах (14,9 и 12,8% соответственно) и в четырех случаях (4,2%) – добавление второго ПЭП.

В группе отмены ВК зарегистрировано значимое увеличение частоты ГСП ($p < 0,05$) с необходимостью возврата приема препарата в 33,3% (6/18) случаев в связи с учащением эпилептических приступов. Частота всех типов эпилептических приступов также увеличивалась ($p < 0,05$) во II триместре по сравнению с I триместром беременности в группе отмены ВК.

Обращает на себя внимание высокая частота оперативного родоразрешения, в том числе в группе женщин с эпилепсией, продолжавших прием ВК (65,9%), при отсутствии в исследуемой выборке эпилептических статусов и учащения ГСП в III триместре.

ВПР у детей, рожденных от матерей, которые принимали препараты ВК во время гестации, были зарегистрированы в 6,3% (7/112) случаев.

Обсуждение. Следует констатировать, что, несмотря на рекомендации по ограничению применения во время беременности препаратов ВК, частота их использования продолжает оставаться достаточно высокой как по результатам настоящего анализа, так и по данным других авторов. Согласно результатам проспективного исследования пациенток Самарского областного противоэпилептического центра за период 2007–2013 гг., включавший 116 беременностей, монотерапия ВК использовалась в 19,0% случаев, политерапия – в 17,2% [22]. По данным Московского областного НИИ акушерства и гинекологии, в период 2014–2019 гг. были обследованы и родоразрешены 262 женщины, из них беременность наступила на фоне приема вальпроатов в 27,7% наблюдений [23].

В результате настоящего анализа оказалось, что в группе пациенток, отменивших ВК во время I триместра беременности, значимо повысилась частота как ГСП ($p < 0,05$), так и других эпилептических приступов ($p < 0,05$).

По данным витебской выборки, во всех двух случаях отмечены ВК была получена отрицательная динамика — как клиническая (учащение приступов), так и электроэнцефалографическая. В белорусской и российской выборках потребовалась коррекция терапии: возврат к ВК в прежней и повышенной дозе; перевод на другой ПЭП; комбинация ВК + другой ПЭП; повышение дозы ВК в комбинации с ПЭП другого механизма действия.

Следует отметить, что, несмотря на неоднократно публикуемые рекомендации по преимущественному родоразрешению пациенток с эпилепсией через естественные родовые пути, по данным РРБЭ, частота кесарева сечения превысила 60%, что требует проведения дальнейшей разъяснительной работы с врачами по этой проблеме.

Полученная в результате настоящего исследования частота ВПР при применении ВК составила 6,3%, что на 2% выше по сравнению с данными Европейского регистра беременности у пациенток с эпилепсией (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy, EURAP) на ноябрь 2022 г. при использовании монотерапии различными ПЭП.

В исследовании T. Tomson и соавт. (2016) [24] проведен анализ данных EURAP с 1999 по 2013 г. с использованием байесовской статистики; сравнивали контроль эпилептических приступов у беременных при отмене ВК (группа отмены; n=93), замене ее на другой ПЭП (группа замены; n=38) и у продолживших лечение (группа продолжения; n=1588) в течение I триместра. На момент зачатия ВК принимали в качестве монотерапии 39/93 (41,9%) пациенток в группе отмены и 1224/1558 (77%) пациентки в группе продолживших терапию. В группе из 38 беременных, получавших несколько ПЭП, ВК была заменена на другой препарат. При этом оказалось, что у 11 (29%) из них ВК была заменена на фенобарбитал, тератогенное действие которого, включая нарушение умственных способностей ребенка, статистически значимо превышает действие ВК. Средняя доза ВК при зачатии была ниже в группе отмены (688,1 мг/сут), чем в группе замены (830,6 мг/сут) или в группе продолжения (845,3 мг/сут). Женщин с юношеской миоклонической эпилепсией в группе отмены было значительно меньше: 12 (12,9%), 10 (26,3%) и 395 (24,9%) соответственно [24]. ГСП как в I триместре, так и на протяжении всей беременности значимо реже встречались в группе продолживших принимать ВК. При оценке на протяжении всей беременности количество женщин с ГСП было приблизительно в два раза больше в группах отмены и замены ВК, чем в группе продолживших принимать ВК. Доля женщин с ГСП в группе продолживших принимать ВК также была ниже, чем в группе отмены ВК во II триместре, и ниже, чем в группе замены в течение III триместра. На основании этого анализа было показано, что женщины, у которых было отменено лечение ВК или проведена замена на другой ПЭП в течение I триместра, имели более высокую вероятность развития ГСП во время беременности по сравнению с теми, кто продолжил лечение ВК. Кроме того, почти в 20% случаев после отмены ВК в течение I триместра позднее во время беременности повторно возобновлен прием ВК или добавлен другой ПЭП. Также повторно в терапию введены препараты ВК в 8% случаев после попытки перейти на другой ПЭП в течение I триместра. Эпилептический статус развился у двух паци-

енток из 93 (2,2%; бессудорожный) в группе отменивших ВК и у 8 из 1588 пациенток, продолживших лечение ВК (0,5%; три случая — судорожный и пять — бессудорожный эпилептический статус). В группе замены ВК эпилептический статус не зарегистрирован [24].

Кроме того, по данным D. Battino и соавт. (2013) [25, 26], 75,0% женщин, принимавших ВК, оставались свободными от приступов на протяжении всей беременности, по сравнению с 67,3% на фоне приема карбамазепина и 58,2% — ламотриджина.

Вероятно, худший контроль за эпилептическими приступами у женщин, получавших другие ПЭП, особенно ламотриджин и леветирacetам, может быть связан со значительным снижением концентрации этих препаратов в сыворотке крови во время беременности и может быть скорректирован путем регулярного мониторинга концентрации препарата в сыворотке [25, 27].

Таким образом, женщины, которым лечение ВК отменяют или заменяют на лечение другим препаратом в I триместре гестации, подвергаются более высокому риску развития ГСП по сравнению с теми, кто продолжил лечение. Исходя из вышеизложенного, отмена или замена ВК в I триместре беременности может привести к ухудшению контроля эпилептических приступов.

Заключение. Стратегия ведения беременности по-прежнему основывается на предположении о том, что эпилептические приступы, особенно судорожные, являются более опасными для матери и плода, чем тератогенное действие ПЭП, так как имеются единичные сообщения о внутричерепном кровоизлиянии у плода и внутриутробной смерти плода после единичного ГСП у матери [28].

Исходя из этого в настоящее время среди эпилептологов достигнут консенсус о том, что отменять ВК или заменять ее на другой ПЭП необходимо при планировании беременности, изменения лечения должны быть завершены и оценены до зачатия [29–31]. Особенного внимания требуют пациентки с фокальной эпилепсией, отмена или замена ВК возможна при фокальной эпилепсии даже при лекарственной устойчивости [32]. У пациенток с генетическими генерализованными эпилепсиями, особенно юношеской миоклонической эпилепсией, фармакорезистентность является неблагоприятным маркером для отмены ВК [32].

Переключение следует начинать рано, по крайней мере за 2 года до беременности, чтобы добиться успешного переключения [29]. Однако, по данным одноцентрового когортного исследования, около 60% женщин детородного возраста с эпилепсией, принимающих препараты ВК, не соглашаются прекратить лечение даже после тщательного рассмотрения потенциальных рисков, а оставшиеся 40% продолжают ее прием, потому что беременность маловероятна и/или другие методы лечения не дали результата [32]. Когда лечение ВК считается необходимым, следует использовать самую низкую эффективную дозу, предпочтительно не превышающую 500–600 мг/сут [32]; по другим данным, минимальная доза оставляет 800 мг/сут (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2013). Для беременных пациенток, уже получающих ВК, риски, связанные с отменой или переходом на другой ПЭП, вероятно, перевешивают возможные преимущества [32].

Против переключения с ВК на другой ПЭП во время беременности свидетельствует также тот факт, что пациентка, узнав о своей беременности, обращается к неврологу-эпилептологу на 9–10-й неделе беременности, когда основной гистоорганогенез уже произошел и отмена ВК не отразится на частоте ВПР [1]. Соответственно дальнейшая задача врача – выявление возможных ВПР при проведении УЗИ

плода в срок 21–22 нед беременности на аппарате экспертного уровня [33].

Необходимы дальнейшие проспективные и контролируемые исследования с большим размером выборки, чтобы выяснить наиболее эффективную и безопасную стратегию отмены препаратов ВК или перехода на другие ПЭП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Власов ПН. Алгоритм применения препаратов вальпроевой кислоты у женщин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;(4):36–40. doi: 10.17116/jnevro20151154136-40 [Vlasov PN. Algorithms of using valproic acid drugs in women. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;(4):36–40. doi: 10.17116/jnevro20151154136-40 (In Russ.)].
2. Наумова ГИ, Прусакова ОИ, Пашков АА и др. Особенности ведения беременности у женщин, страдающих эпилепсией. Витебск; 2007. [Naumova GI, Prusakova OI, Pashkov AA, et al. *Osobennosti vedeniya beremennosti u zhen-shchin, stradayushchikh epilepsiyey* [Features of pregnancy in women suffering from epilepsy]. Vitebsk; 2007 (In Russ.)].
3. Томсон Т. Лечение эпилепсии у мужчин и женщин. В сб.: Материалы спутелитного симпозиума 7-го Европейского конгресса по эпилепсии. Санкт-Петербург; 2006. С. 164–8. [Thomson T. Epilepsy treatment in men and women. In: *Materialy satellitnogo simpoziuma 7-go Yevropeyskogo kongressa po epilepsii* [Proceedings of the satellite symposium of the 7th European Congress on Epilepsy]. St. Petersburg; 2006. P. 164–8 (In Russ.)].
4. Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol*. 2016;15(2):210–8. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00314-2
5. Власов ПН. Применение вальпроатов у женщин детородного возраста и беременных, страдающих эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(1S):4–9. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1S-4-9 [Vlasov PN. Application of valproat for the women of childbearing age and pregnant women having epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1S):4–9. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1S-4-9 (In Russ.)].
6. Авакян ГН, Блинов ДВ, Авакян ГГ и др. Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019;11(2):110–23. doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123 [Avakyan GN, Blinov DV, Avakyan GG, et al. Restrictions on the use of valproate in female patients of reproductive age: the updated recommendations based on recent clinical data. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya = Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2019;11(2):110–23. doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123 (In Russ.)].
7. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia*. 2014;55(7):72–4. doi: 10.1111/epi.12621
8. MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, et al. Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States. *JAMA Neurol*. 2015;72(9):981–8. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1017
9. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011 Jul;10(7):609–17. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70107-7
10. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child*. 2011;96(7):643–7. doi: 10.1136/adc.2009.176990
11. Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(11):1575–83.
12. Baker GA, Bromley RL, Briggs M, et al. Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology*. 2015;84(4):382–90. doi: 10.1212/WNL.0000000000001182
13. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Строчкая ИГ и др. Механизмы вальпроат-индуцированного тератогенеза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1S):89–96. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-89-96 [Dmitrenko DV, Shnyder NA, Strotskaya IS, et al. Mechanisms of the valproat-induced teratogenesis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1S):89–96. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-89-96 (In Russ.)].
14. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12(3):244–52. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70323-X
15. Bromley R, Weston J, Adab N, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 30;2014(10):CD010236. doi: 10.1002/14651858.CD010236.pub2
16. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013;309(16):1696–703. doi: 10.1001/jama.2013.2270
17. Wood AG, Nadebaum C, Anderson V, et al. Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia*. 2015;56:1047–55. doi: 10.1111/epi.13007
18. Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. 2015;56(7):1006–19. doi: 10.1111/epi.13021
19. European Medicines Agency. Amendments to be included in sections of the summary of product characteristics for valproic acid/valproate containing medicinal products, as relevant, 2010. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/valproate_31/WC500105844.pdf (accessed March 2017).
20. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Горшкин АН и др. Российский регистр беременности и эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1S):21–5. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-21-25 [Dmitrenko DV, Schnaider NA, Goroshkin AN, et al. Russian register of pregnancy and epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1S):21–5. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-21-25 (In Russ.)].
21. Dmitrenko DV, Shnyder NA, Vlasov PN, et al. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from Russian Register of Pregnancy and Epilepsy. *Epilepsia*. 2018;59(3):322.

22. Якунина АВ, Повереннова ИЕ, Вельдяксова ЕД. Особенности течения фокальной эпилепсии в период беременности и после родов. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(1):63-9. doi: 10.20333/2500136-2017-1-63-69 [Yakunina AV, Poverennova IE, Veldiaksova ED. The peculiarities of focal epilepsy during pregnancy and after childbirth. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye = Siberian Medical Review*. 2017;(1):63-9. doi: 10.20333/2500136-2017-1-63-69 (In Russ.)].
23. Петрухин ВА, Ефимкова ЕБ, Дулаева ЕВ и др. Рождение ребенка у женщин с эпилепсией: вопросы и ответы. *Акушерство и гинекология*. 2021;(8):153-9. doi: 10.18565/aig.2021.8.153-159 [Petrukhin VA, Yefimkova EB, Dulayeva EV, et al. Childbirth in women with epilepsy: questions and answers. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;(8):153-9. doi: 10.18565/aig.2021.8.153-159 (In Russ.)].
24. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: Observations from EURAP. *Epilepsia*. 2016;57(8):173-7. doi: 10.1111/epi.13437
25. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. EURAP Study Group. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*. 2013;54(9):1621-7. doi: 10.1111/epi.12302
26. Perucca E, Battino D, Tomson T. Gender issues in antiepileptic drug treatment *Neurobiol Dis*. 2014 Dec;72 Pt B:217-23. doi: 10.1016/j.nbd.2014.05.011. Epub 2014 May 20.
27. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Management of epilepsy in pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord*. 2019 Dec 1;21(6):497-517. doi: 10.1684/epd.2019.1105
28. Власов ПН. Роль вальпроатов в терапии эпилепсии сегодня. *Consilium medicum*. 2014;(9):104-9. [Vlasov PN. The role of valproates in epilepsy therapy today. *Consilium medicum*. 2014;(9):104-9 (In Russ.)].
29. Kuo C-Y, Liu Y-H, Chou I-J, et al. Valproic Acid to Levetiracetam in Women of Childbearing Age With Epilepsy: A Retrospective Investigation and Review of the Literature. *Front Neurol*. 2020 Apr 24;11:330. doi: 10.3389/fneur.2020.00330. eCollection 2020.
30. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Егорова АТ. Эпилепсия и беременность. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 296 с. [Dmitrenko DV, Shnayder NA, Yegorova AT. *Epilepsiya i beremennost'* [Epilepsy and pregnancy]. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 296 p. (In Russ.)].
31. Atalar AC, Sirin NG, Bebek N, Baykan B. Predictors of successful valproate withdrawal in women with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021;119:107980. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107980
32. Bosak M, Slowik A, Turaj W. Why do some women with epilepsy use valproic acid despite current guidelines? A single-center cohort study. *Epilepsy Behav*. 2019;98(Pt A):1-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.06.031
33. Власов ПН, Петрухин ВА. Эпилепсия. В кн.: Неврологическая патология и беременность. Москва: МЕДпресс-информ; 2022. С. 92-102. [Vlasov PN, Petrukhin VA. Epilepsy. In: *Nevrologicheskaya patologiya i beremennost'* [Neurological pathology and pregnancy]. Moscow: MEDpress-inform; 2022. P. 92-102 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.11.2022/24.01.2023/26.01.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Наумова Г.И. <https://orcid.org/0000-0001-5317-7801>

Власов П.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Прусакова О.И. <https://orcid.org/0000-0003-1453-1913>

Усольцева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-9678-6719>

Шнайдер Н.А. <http://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Дмитренко Д.В. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>