

გოგატიშვილი ნ. ^{1,2}, ედიბერიძე თ. ^{2,4}, მეტრეველი მ^{2,3}, ხაჭაპურიძე ნ. ¹, კასრაძე ს. ^{2,5}
მუცლადყოფნის პერიოდში ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების ზემოქმედების ქვეშ
მყოფი ბავშვების ნეიროგანვითარებითი დარღვევები
¹ თსსუ; ² ნევროლოგიისა და ნეიროფსიქოლოგიის ინსტიტუტი; ³ ივ. ჯავახიშვილის სახ.
სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ^{4,5} სამეცნიერო მიმოხილვა სამედიცინო სკოლა “აიეტი”;
კავკასიის საერთაშორისო უნივერსიტეტი

ეპილეფსია თავის ტვინის ქრონიკული დაავადებაა, რომელიც საჭიროებს ხანგრძლივ მკურნალობას. ეპილეფსია აღენიშნება მსოფლიოს მოსახლეობის 1%-ს; საქართველოში მისი გავრცელების მაჩვენებელია 8.8 აქტიური ეპილეფსიის მქონე პაციენტი/ყოველ 1000 ფიზიკურ პირზე [1]. დაავადების კლინიკური სიმპტომია არაპროვოცირებული კრუნჩხვითი და/ან არაკრუნჩხვითი ეპილეფსიური გულყრები, რომელთა შესაწყვეტად იყენებენ გულყრების საწინააღმდეგო პრეპარატებს - ანტიკონვულსანტებს.

ანტიკონვულსიური მკურნალობის ძირითადი პრინციპები ერთნაირია ეპილეფსიის მქონე ორივე სქესის პაციენტებისთვის, მაგრამ დაავადებული ქალები მკურნალობის სპეციფიკურ მიდგომებს საჭიროებენ განსაკუთრებულ რეპროდუქციულ მდგომარეობებში (ორსულობა, ლაქტაციის პერიოდი, მენსტრუაციული ციკლი და სხვ.) .

ანტიკონვულსანტების უმრავლესობა ხასიათდება ტერატოგენული ეფექტებით, რაც შესაძლებელია დაბადებისთანავე გამოვლინდეს ახალშობილთა ფიზიკური განვითარების სხვადასხვა ტიპის დეფექტებით ან სიცოცხლის შემდგომ ეტაპებზე - უმაღლესი ფსიქიკური ფუნქციების სხვადასხვა ხარისხის დარღვევებით.

დადგენილია, რომ ეპილეფსიით დაავადებულ ქალთა უმრავლესობას ჯანმრთელი შვილები ჰყავს. თუ ორსულობის პერიოდში ეპილეფსიის მართვა და ანტიკონვულსიური თერაპია სწორი პრინციპებით ხორციელდება, მნიშვნელოვნად მცირდება ნაყოფზე ანტიკონვულსანტების უარყოფითი ზეგავლენა. შესაბამისად მცირდება ეპილეფსიის მქონე ქალების ბავშვებში როგორც ტერატოგენობის რისკი, ასევე შემდგომში კოგნიტური ფუნქციების დარღვევები.

ეპილეფსიის შესახებ საზოგადოებაში გავრცელებული არასწორი შეხედულებებისა და არასათანადო ინფორმირებულობის გამო, ეპილეფსიის მქონე ქალების ორსულობისა და შვილოსნობის შესაძლებლობას ეწინააღმდეგება საქართველოს საზოგადოების უმეტესობა, მათ შორის ექიმების ნაწილიც [2]. ასეთ ფსიქო-სოციალურ გარემოში, დაავადების გამჟღავნებისა და ნაყოფზე ანტიეპილეფსიური წამლების მავნე ზეგავლენის შიშით, ეპილეფსიის მქონე ქალები ორსულობის პერიოდში, ხშირად თვითნებურად, ზოგჯერ კი ექიმების რჩევით

წყვეტენ წამლის მიღებას, რაც საშიშროებას უქმნის როგორც დედის, ისე ნაყოფის სიცოცხლეს.

საქართველოს სტატისტიკის დეპარტამენტის 2015 წლის მონაცემებით [3] 2014 წელს ქვეყანაში 60000-ზე მეტი ორსულობაა დაფიქსირებული. ზემოაღნიშნული ეპიდემიოლოგიური მონაცემების მიხედვით [1], მათგან 500-მდე ორსულს მაინც უნდა ჰქონოდა ეპილეფსიური გულყრები, რომელთა ძირითად უმრავლესობაში, ორსულობის მიმდინარეობისა თუ მშობიარობის გამოსავლის მონაცემები ეპილეფტოლოგიური პროფილით უცნობია.

საერთაშორისო მულტიცენტრული კვლევებით დადგენილია რომ ზოგად პოპულაციასთან შედარებით, ანტიკონვულსანტების ფეტალური ზეგავლენით დაბადებულ ბავშვებში 2-3-ჯერ უფრო ხშირია ნერვული ლულის დეფექტები, გულის მანკები, ტუჩისა და სასის დეფექტები და სხვა სახის ფიზიკური განვითარების ანომალიები [4]. მკვლევარები ეპილეფსიის მქონე ორსულებში მიუთითებენ პრეეკლამფსიის, ნაადრევი მშობიარობის, მკვდრადშობადობის, სისხლდენით გართულებული მშობიარობისა და სპონტანური აბორტების გაზრდილ რისკზეც [5]. ნეიროგანვითარებით პროცესებზე ანტიკონვულსანტების ფეტალური ზეგავლენის გვიანი შედეგების შესახებ კვლევები ჯერ კიდევ საკმაოდ მწირია,

მცირერიცხოვან კვლევებზე დაყრდნობით, ეპილეფსიის მქონე ქალების ბავშვებში გამოვლენილია ანტიკონვულსანტების ფეტალური ზემოქმედებისა და ქცევითი დარღვევების გარკვეული ურთიერთკავშირი. პოპულაციასთან შედარებით, ასეთ ბავშვებში აღწერილია სწავლის სიმძნელების, ყურადღების დეფიციტისა და ჰიპერაქტივობის გაზრდილი მაჩვენებლები [6].

ანტიკონვულსანტების, განსაკუთრებით, ვალპროის მჟავის ფონზე მიმდინარე ორსულობიდან დაბადებულ ბავშვებში დაბალია კოგნიტური ფუნქციონირებისა და ინტელექტის მაჩვენებლები, მაშინ, როდესაც ლამოტრიჯინის შემთხვევაში ასეთი ცვლილებები იშვიათად ვლინდება [7].

პროსპექტული მულტიცენტრული კვლევებით, კარბამაზეპინის, ლამოტრიჯინის, ვალპროატისა და ფენიტოინის მონოთერაპიაზე მყოფი ქალების ბავშვების კოგნიტური ფუნქციების შეფასებისას, სხვა ანტიკონვულსანტებთან შედარებით, ვალპროის მჟავის ფეტალური ზეგავლენის შემთხვევაში მნიშვნელოვნად უფრო გაუარესებულია ინტელექტის კოეფიციენტის (IQ), ვერბალური უნარების, მუშა მეხსიერების, ადაპტაციური და ემოციურ-ქცევითი უნარების მაჩვენებლები. ვალპროატით ექსპოზირებულ ბავშვებს უფრო ცუდი არავერბალური უნარები და აღმასრულებელი ფუნქციები აქვთ, ვიდრე ლამოტრიჯინით ექსპოზირებულებს. ვალპროატის მაღალი დოზები ნეგატიურად აისახება (IQ) მაჩვენებლებზე [8], თუმცა,

ინტელექტის საშუალო მაჩვენებელი შედარებით უფრო მაღალია იმ ბავშვებში რომელთა დედებიც ჩასახვამდე იღებენ ფოლიუმის მჟავას [9].

დიდ ბრიტანეთში ჩატარებულმა პროსპექტულმა კოჰორტულმა კვლევამ გამოავლინა, რომ პოპულაციურ მაჩვენებლებთან შედარებით, ნეიროგანვითარებითი დარღვევები უფრო ხშირია ანტიკონვულსანტებით ექსპოზირებულ ბავშვებში (1. 87% და 7,46% შესაბამისად) [10]. ამავე კვლევამ დაადასტურა, რომ ორსულობის დროს ვალპროატის მონო- და პოლითერაპია ასოცირებულია ნეიროგანვითარებითი დარღვევების მაღალ რისკთან.

აღნიშნული მიმართულებით წარმოებული კვლევების მონაცემთა მეტაანალიზით დადასტურდა, რომ მუცლადყოფნის პერიოდში ვალპროატით ექსპოზირებულ ბავშვებს სარწმუნოდ დაბალი აქვთ ინტელექტის კოეფიციენტი (IQ), რასაც მნიშვნელოვანი ზეგავლენის მოხდენა შეუძლია ბავშვის განათლების ხარისხსა და ოკუპაციურ გამოსავალზე [9,10]

. ანტიკონვულსანტები ნაყოფის ორგანიზმში ადვილად ხვდებიან პლაცენტის გავლით და სხვადასხვა ხარისხით ავლენენ ტერატოგენულ ეფექტებს, რომელიც დამოკიდებულია არა მარტო კონკრეტულ ქიმიურ აგენტსა და მის დოზაზე [11], არამედ დედისა და ნაყოფის გენეტიკურ თავისებურებებზე და მრავალ ენდოგენურ თუ ეგზოგენურ ფაქტორზე.

მიუხედავად ამისა, დღეისათვის, ეპილეფსიური გულყრების შესაწყვეტად, ყველაზე ეფექტურ და ფართოდ გამოყენებად მიდგომას წარმოადგენს ხანგრძლივი თერაპიული მკურნალობა ანტიკონვულსანტებით, რომელთა მიღება ეპილეფსიის მქონე ქალებისთვის აუცილებელია ორსულობისა და ლაქტაციის პერიოდებშიც, რადგან კრუნჩხვითი გულყრების არსებობა როგორც ორსულის, ისე მისი ნაყოფის სიცოცხლისთვის წარმოადგენს საშიშროებას. ამიტომ, ეპილეფსიით დაავადებული ორსულები, დედათა და ბავშვთა ჯანმრთელობის დაცვის მიზნით, საჭიროებენ ანტიეპილეფსიური მკურნალობის ოპტიმიზაციას.

ფეტალური ანტიკონვულსანტური მალფორმაციების ჩამოყალიბების პრევენცია შესაძლებელია ადეკვატური სამდიცინო მომსახურებისა და სათანადო ჯანდაცვითი ზედამხედველობის პირობებში. ეპილეფსიის წინააღმდეგ მებრძოლი საერთაშორისო ლიგა (ILAE),

ეპილეფსიით დაავადებული ქალების ანტიკონვულსიური მკურნალობის საკითხზე, ფეტალური მალფორმაციების განვითარების პრევენციის მიზნით, მაღალი სარწმუნოების კვლევების მეტაანალიზის მონაცემებზე დაყრდნობით, გვაწვდის შემდეგ რეკომენდაციებს:

✓ ეპილეფსიით დაავადებულ ქალებში განსაკუთრებულად მნიშვნელოვანია ოჯახის დაგეგმვა, რაც უნდა განხორციელდეს რეპროდუქტოლოგებისა და ნევროლოგ / ეპილეფტოლოგების ერთობლივი მეთვალყურეობით;

✓ ანტიკონვულსიური მკურნალობის ოპტიმიზაცია საჭიროა ჯერ კიდევ ჩასახვამდე. ქგულყრათა კონტროლის მიზნით უნდა შეირჩეს მაქსიმალურად ეფექტური ანტიკონვულსანტი, შესაძლებლობის ფარგლებში, ტერატოგენობის დაბალი რისკით;

✓ სასურველია მონოთერაპია, მაქსიმალურად დაბალი ეფექტური დოზით;

✓ აუცილებელია ფოლიუმის მჟავის მიღება მთელი ორსულობის მანძილზე, დოზით - მინიმუმ, 5 მგ დღეში;

✓ შესაძლებლობის ფარგლებში, სასურველია, ორსულობისას ვალპროატის გამოყენების აცილება;

✓ კატეგორიულად დაუშვებელია ორსულობის პერიოდში ანტიკონვულსანტის შეწყვეტა ან დოზის შემცირება ექიმ-ნევროლოგთან/ეპილეფტოლოგთან შეთანხმების გარეშე,

✓ აუცილებელია, ქალი ჯერ კიდევ დაორსულობამდე პერიოდში იყოს ინფორმირებული ნაყოფის განვითარების დარღვევების რისკების, მათი პრევენციისა და ადრეული გამოვლენის შესაძლებლობების შესახებ.

ფეტალურ პერიოდში ანტიკონვულსანტების ზეგავლენით დაბადებული ბავშვებისთვის აუცილებელია ნეიროგანვითარებითი პროცესების მიმდინარეობის შეფასება, დარღვევების დროული გამოვლენა და პრობლემების ადეკვატური მართვა, რაც მნიშვნელოვანი წინაპირობაა ასეთი ბავშვების ფსიქიკური ჯანმრთელობისა და სრულფასოვანი ცხოვრების უზრუნველსაყოფად.

ლიტერატურა:

1. Lomidze G., Kasradze S., Kvernadze D., Okujava N., Toidze O., Hanneke M. de Boer, Dua T., Sander J.W. The prevalence and treatment gap of epilepsy in Tbilisi, Georgia. *Epilepsy Res.* 2012; 98 (2):123-129.

2. Gzirishvili N., Kasradze S., Lomidze G., Okujava N., Toidze O., M. de Boer H., Sander J.W. Knowledge, attitudes, and stigma towards epilepsy in different walks of life: A study in Georgia. *Epilepsy & Behavior*, 2013; 27(2):315-318.

3. სტატისტიკური ცნობარი “ჯანმრთელობის დაცვა საქართველოში” 2014. საქართველოს დაავადებათა კონტროლის ეროვნული ცენტრი (2015), თბილისი, საქართველო.

http://www.ncdc.ge/AttachedFiles/Yearbook_2014_GEO%20%281%29_bf6426a7-f54e445a-a1b2-c6759c4c338c.pdf

4. Denise S Hill D.S., Wlodarczyk B.J.,Palacios A.M. and Finnell R.H. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother.* 2010; 10(6): 943–959.

5. Harden, C.L., Meador, K.J., Pennell, P.B., Hauser W.A., Gronseth G.S., French J.A. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*, 2009 (b); 73: 133–141.

6. Adab, N., Kini, U., Vinten, J., Ayres J., Baker G., Clayton-Smith J. et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004; 75: 1575–1583.

7. Meador, K.J., Baker, G.A., Browning N., Cohen M.J., Clayton-Smith J., Kalayjian L.A. et al. Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain* 2011; 134: 396–404.

8. Meador K.J., Baker G.A., Browning N., Cohen M.J., Bromley R.L. et al. for the NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013; 12(3): 244–252.

9. Bromley R.L., Mawer G.E., Briggs M., Cheyne Ch., Clayton-Smith J., et al. On Behalf of the Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013; 84(6): 637–643.

10. Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 30;10:CD010236. doi:10.1002/14651858. CD010236.pub2

11. Tomson, T., Battino, D., Bonizzoni, E., Craig J., Lindhout D., Sabers A., et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011; 7: 609–617.

Gogatishvili N ^{1,2}, Ediberidze T ^{2,4}, Metreveli M ^{2,3}, Khachapuridze N ¹, Kasradze S ^{2,5}

NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS OF CHILDREN PRENATALLY EXPOSED TO ANTIEPILEPTIC DRUGS

TBILISI STATE MEDICAL UNIVERSITY, INSTITUTE OF NEUROLOGY AND NEUROPSYCHOLOGY, 2 IV. JAVAKISHVILI TBILISI STATE UNIVERSITY, AIETI MEDICAL SCHOOL, 5 4 3 CAUCASUS INTERNATIONAL UNIVERSITY

Treatment decisions for women with epilepsy are difficult due to conflicting risks. Although the majority of children born to women with epilepsy are normal, these women are at increased risk for complications during pregnancy, and their children are at increased risk for poor outcomes. Risks include prematurity, low birth weight, increased fetal and neonatal death rates, congenital malformations, and developmental delay. From the current literature, the most salient point regarding a specific AED is that fetal valproate exposure poses a special risk for cognitive development in the child, and that this effect is dose dependent. Valproate also carries the risk of anatomical teratogenesis in addition to the behavioral/cognitive risks. Carbamazepine and lamotrigine appear to have low risk based on current studies. Due to inconsistent or absent data, the risks for other AEDs are uncertain. It appears that polytherapy exposure poses a risk for cognitive development based on limited studies. Present guidelines are constructed to minimize risk to the fetus and the mother while obtaining the maximal benefit of seizure control. This includes optimizing epilepsy treatment prior to conception, choosing the most effective AED to control seizures, using monotherapy and the lowest effective dose if possible, and supplementing with folate. The guidelines also recommend avoiding valproate when possible. Sudden cessation or lowering of AEDs should not be done by a WWE without consultation with her physician.