

Безопасность и переносимость антиэпилептических препаратов у женщин с эпилепсией (обзор литературы и собственные данные)

К.Ю. Мухин^{1, 2}, О.А. Пылаева^{1, 2}, А.С. Петрухин²

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 108841 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

²ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»;

Россия, 119579 Россия, Москва, ул. Акад. Анохина, 9

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. Авторы представляют обзор современной литературы, посвященной безопасности и переносимости разных АЭП у девушек и женщин репродуктивного возраста, нейроэндокринным нарушениям на фоне приема АЭП и исходам беременности у женщин с эпилепсией. Также представлены собственные данные. Проведен ретроспективный анализ данных, полученных у 345 пациенток в возрасте от 15 до 40 лет, наблюдавшихся в ИДНЭ им. Свт. Луки в период с 2000 г. по сентябрь 2018 г. включительно. Отдельно проведен анализ нейроэндокринных нарушений у наблюдавшихся женщин и исхода беременности. При ретроспективном анализе данных было выявлено 65 случаев (18,8 % в исследуемой группе) возникновения выраженных нейроэндокринных репродуктивных и косметических нарушений (включая нарушения менструального цикла: дисменорею, опсоменорею, аменорею, ановуляторные циклы, бесплодие, а также косметические нейроэндокринные нарушения: ожирение, гирсутизм, выпадение волос), значительно снижающих качество жизни женщин с эпилепсией, также отмечены случаи неблагоприятного исхода беременности. У большинства пациенток сочеталось несколько данных нарушений. В целом нейроэндокринные нарушения зарегистрированы у 55 пациенток, неблагоприятный исход беременности отмечен в 10 (14,2 %) из 70 беременностей.

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 2-м месте по тератогенному эффекту и репродуктивным нарушениям препараты из группы карбамазепина. Наиболее благоприятные результаты отмечены при применении новых АЭП: окскарбазепина, топирамата, леветирацетама.

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

Для цитирования: Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Петрухин А.С. Безопасность и переносимость антиэпилептических препаратов у женщин с эпилепсией (обзор литературы и собственные данные). Русский журнал детской неврологии 2018;13(4):7–22.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-4-7-22

SAFETY AND TOLERABILITY OF ANTIEPILEPTIC DRUGS IN WOMEN WITH EPILEPSY (LITERATURE REVIEW AND OWN DATA)

K. Yu. Mukhin^{1, 2}, O. A. Pylaeva^{1, 2}, A. S. Petrukhin²

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia;

²Svt. Luka's Institute of Pediatric and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akad. Anokhina St., Moscow 119571, Russia

Women with epilepsy are at particular risk of developing side effects due to antiepileptic drugs (AED). Neuroendocrine disorders in women can be caused by both epilepsy itself and the therapy. This literature review aims to evaluate safety and tolerability of different AED in girls and women of reproductive age, incidence of neuroendocrine disorders associated with AED, and pregnancy outcomes in women with epilepsy. We also provide some own research results. We conducted a retrospective analysis of data for 345 female patients aged between 15 and 40 years that were followed up at the Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy between 2000 and 2018. We also performed a separate analysis of neuroendocrine disorders and pregnancy outcomes in these women. We found that 65 patients (18.8 %) developed pronounced neuroendocrine reproductive and cosmetic disorders (menstrual disorders, including dysmenorrhea, opsomenorrhea, amenorrhea, anovulatory cycles, and infertility; cosmetic neuroendocrine disorders, including obesity, hirsutism, and hair loss; adverse pregnancy outcomes), which significantly reduced the quality of life. Neuroendocrine disorders were observed in 55 patients, whereas adverse pregnancy outcomes were registered in 10 (14.2 %) out of 70 pregnancies.

Our findings suggest that the majority of women with epilepsy successfully gave birth to healthy children. The outcome of pregnancy depends on many factors, including the use of different AED. Valproic acid has the highest teratogenic potential. In our study, neuroendocrine reproductive disorders were primarily reported by women receiving valproic acid. Carbamazepines were the second most common AED associated

with teratogenic effects and reproductive disorders. The most favorable results were observed in women receiving new AED, including oxcarbazepine, topiramate, and levetiracetam.

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

For citation: Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Petrukhin A.S. Safety and tolerability of antiepileptic drugs in women with epilepsy (literature review and own data). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = *Russian Journal of Child Neurology* 2018;13(4):7–22.

Основной принцип лечения эпилепсии может быть сформулирован следующим образом: максимум терапевтической эффективности при минимуме побочных эффектов (ПЭ) [12]. Больные, страдающие эпилепсией, вынуждены принимать антиэпилептические препараты (АЭП) ежедневно, в большинстве случаев — несколько раз в день (как правило, 2–3 раза в день, в настоящее время лишь единичные АЭП можно принимать однократно в сутки), в течение многих лет. В связи с этим важнейшее требование к антиэпилептической терапии — минимизация негативного влияния заболевания и его лечения на качество жизни пациентов. Однако в настоящее время нет ни одного АЭП, полностью лишенного ПЭ; при этом возможны как ПЭ со стороны центральной нервной системы, включая когнитивные функции и психическую сферу, так и негативное влияние на внутренние органы. В некоторых случаях ПЭ АЭП могут снижать качество жизни, а также социальную и семейную адаптацию в большей степени, чем само заболевание (эпилептические приступы). При появлении серьезных ПЭ возникает необходимость изменения схемы терапии, что особенно тяжело в психологическом отношении, если препарат оказался эффективен как средство контроля приступов и привел к их прекращению. При выборе АЭП следует стремиться к достижению наиболее благоприятного компромисса между частотой приступов и выраженностью ПЭ у каждого конкретного пациента [7, 12]. По мнению С.Р. Panayiotopoulos (2007, 2010), не следует стремиться достичь свободы от приступов ценой серьезных ПЭ, связанных с лечением. Лечение не должно переноситься тяжелее, чем само заболевание [45, 46].

Среди пациентов с эпилепсией выделяют особые группы риска — категории пациентов (дети, пожилые пациенты, пациенты с тяжелыми соматическими заболеваниями, женщины детородного возраста), которые обладают определенными особенностями фармакодинамики и фармакокинетики АЭП и повышено уязвимы к проявлениям некоторых ПЭ.

Очень важную группу риска представляют девочки, девушки и женщины детородного возраста. При проведении антиэпилептической терапии у женщин необходимо учитывать возможные специфические для этой категории ПЭ АЭП, значительно снижающие качество жизни [20, 38, 41], а именно:

- косметические ПЭ;
- влияние АЭП на массу тела;
- влияние АЭП на гормональную контрацепцию и другие нейроэндокринные ПЭ, включая нарушения менструального цикла, поликистозные изменения в яичниках и др., которые могут приводить к нарушению репродуктивной функции и к бесплодию;
- возможность негативного влияния АЭП на течение беременности и родов;
- тератогенное действие АЭП, влияние на здоровье потомства (аномалии развития плода, отдаленные когнитивные и психические нарушения у детей, влияние на показатели роста и массы тела, 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, повышение риска развития остеопороза.

Основные проблемы в лечении эпилепсии у женщин кратко обобщены С.Р. Panayiotopoulos. Повышение риска специфических ПЭ АЭП у женщин (по сравнению с мужчинами), по данным С.Р. Panayiotopoulos [45, 46], заключается в следующем:

- вальпроат: негативное влияние АЭП на репродуктивную функцию;
- АЭП, вызывающие увеличение массы тела (вальпроат, вигабатрин, габапентин, прегабалин);
- АЭП, вызывающие косметические нарушения (фенитоин, вальпроат);
- АЭП, связанные с повышением риска тератогенности (препараты, относящиеся к категории D — обладающие тератогенным действием);
- АЭП, снижающие эффективность гормональной контрацепции и влияющие на вероятность возникновения беременности (АЭП — индукторы ферментов печени).

Еще одной особенностью лечения эпилепсии у женщин служит возможная зависимость ухудшения

течения эпилепсии от фазы менструального цикла («катамениальная эпилепсия»). Такая закономерность присутствует у 35 % женщин с эпилепсией. При ухудшении течения эпилепсии в перименструальном периоде может быть эффективна гормональная терапия препаратами прогестерона [20].

Так называемые **косметические ПЭ**, приводящие к изменению внешности пациентов, не требуют отмены препарата, так как не создают угрозу для жизни, однако они могут значительно снижать качество жизни и стать причиной отказа от лечения, особенно у женщин. Фенитоин — наиболее токсичный препарат в этом отношении, может вызвать целый ряд косметических нарушений: огрубение черт лица, гиперплазию десен, гирсутизм, алопецию, акне (угревую сыпь). Также известны возможные косметические эффекты препаратов вальпроевой кислоты: ожирение, алоpecia, акне, гирсутизм [7, 11].

Изменение массы тела, связанное с лечением, — важная проблема, особенно у женщин, да и у пациентов других категорий, включая пожилых, так как избыточная масса тела не только является косметическим ПЭ, но и повышает риск многих серьезных заболеваний, включая инфаркт, инсульт и сахарный диабет.

С.Р. Panayiotopoulos [45, 46] разделил АЭП по их возможному влиянию на массу тела на 3 группы:

- АЭП, которые могут вызывать увеличение массы тела: габапентин, прегабалин, вальпроат, вигабатрин*, карбамазепин (для карбамазепина влияние на массу тела встречается реже и менее выражено);
- АЭП, которые могут вызывать значительное и стойкое снижение веса: топирамат, зонисамид, фелбамат* (для фелбамата снижение массы тела менее выражено и встречается после длительного применения препарата);
- АЭП, не влияющие на массу тела: ламотриджин, леветирацетам, фенитоин.

Е. Ben-Menachem (2007) относит к АЭП, уменьшающим массу тела, фелбамат, топирамат и зонегран; к АЭП, увеличивающим ее, — габапентин, прегабалин, вальпроевую кислоту, вигабатрин и, возможно, карбамазепин; к АЭП, не влияющим на массу тела, — ламотриджин, леветирацетам и фенитоин [14].

Однако знания о новых АЭП постоянно обновляются, и в последние годы получены данные о том, что леветирацетам также может вызывать как выраженное увеличение [48], так и уменьшение [24] массы тела [7, 11].

Одним из предполагаемых механизмов развития ожирения при приеме вальпроата является гиперинсулинемия, приводящая к повышению аппетита [17, 19, 42], а также повышение уровня лептина

и нейропептида Y (эти показатели были выше при терапии вальпроатом, нежели при приеме топирамата и в контрольной группе, и ассоциировались со значительным увеличением массы тела в исследовании N.P. Çiçek и соавт., 2018 [17]). При приеме препаратов вальпроевой кислоты увеличение массы тела встречается наиболее часто — с частотой от 14 до 50 % случаев, при этом было зарегистрировано увеличение массы тела пациентов на 8–49 кг (J.I. Isojarvi, 1996, 2000). Выраженность нейроэндокринных нарушений при приеме вальпроата нарастает постепенно в течение первых 1–6 мес терапии, после чего состояние стабилизируется, однако избыточная масса тела сохраняется на протяжении всего периода лечения. Наиболее склонны к ожирению женщины, пациенты с изначально повышенной массой тела, с тенденцией к конституциональному ожирению [7, 11, 42].

Уменьшение массы тела — один из основных ПЭ топирамата и зонисамида, отмечается примерно у 17 % больных [53], преимущественно у пациентов с избыточной массой тела (индекс массы тела >30). Потеря массы тела составляет обычно от 1,6 до 6,5 кг [49]. Этот эффект предположительно связан с ингибированием карбоангидразы, что приводит к уменьшению количества подкожной жировой клетчатки. Считается, что данный эффект линейно зависит от дозы препарата и чаще возникает при применении высоких доз. По мере продолжения приема топирамата снижение массы тела прекращается. Снижение массы тела не вызывает у большинства пациентов субъективного или объективного ухудшения самочувствия и нередко рассматривается как «положительный» или желательный ПЭ [49], особенно у лиц, склонных к ожирению, у женщин. Однако оно может представлять значительную проблему у маленьких детей с низкой массой тела и может привести к отмене топирамата [7, 11].

Репродуктивные нейроэндокринные нарушения. АЭП могут изменять концентрацию половых гормонов в плазме и вносить вклад в развитие репродуктивной дисфункции у лиц с эпилепсией. Ингибиторы ферментов печени (вальпроат) могут повышать уровень андрогена (гиперандрогения), что лежит в основе целого ряда нейроэндокринных ПЭ: ожирения, аменореи, олигоменореи, ановуляторных циклов (до 55 %) [25, 33, 41] и синдрома поликистозных яичников (до 40 %), который включает, кроме изменения структуры яичников, частые ановуляторные циклы и другие эндокринные нарушения. Частота нейроэндокринных нарушений особенно высока в тех случаях, когда лечение начинается ранее 20-летнего возраста. Поликистозные изменения в яичниках, ожирение и нарушения менструального цикла могут претерпевать обратное развитие после отмены вальпроата.

* Препарат не зарегистрирован и отсутствует в РФ.

Женщинам, получающим вальпроат, необходимо наблюдаться у гинеколога и эндокринолога, регулярно исследовать гормональный профиль и проводить ультразвуковое исследование яичников [7, 11, 26].

Индукторы ферментов печени (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин) усиливают метаболизм андрогенов и эстрогенов и уменьшают их концентрацию (что может способствовать развитию гипосексуальности). Ингибиторы ферментов печени (вальпроат), напротив, повышают уровень андрогена (что патогенетически связано с увеличением массы тела и развитием синдрома поликистозных яичников) [7, 11, 38].

Сексуальная дисфункция. Следует отдельно упомянуть сексуальную дисфункцию, которая часто встречается как у женщин, так и у мужчин, принимающих АЭП, и вносит значительный вклад в снижение фертильности и качества жизни. В обзорной статье Y. Yang и X. Wang (2016) сексуальная дисфункция рассматривается как результат ПЭ антиэпилептической терапии. Сексуальная дисфункция, связанная с приемом АЭП, встречается достаточно часто. Возможны следующие варианты: эректильная дисфункция, нарушение эякуляции, гипосексуальность, гиперсексуальность. Прием вальпроата и АЭП, индуцирующих ферменты печени, с высокой частотой вызывают снижение либидо. В настоящее время появились данные о том, что новые АЭП (топирамат, прегабалин, габапентин) также могут вызывать сексуальную дисфункцию, в то время как ламотриджин и леветирацетам могут улучшать сексуальную функцию. Поскольку лечение сексуальной дисфункции, вызванное приемом АЭП, недостаточно разработано, выходом может быть переход на другой АЭП [61].

Влияние на гормональную контрацепцию. Большинство АЭП имеют двунаправленные взаимодействия с гормональными контрацептивами. Индукторы ферментов печени (CYP450) активируют метаболизм половых гормонов и в результате снижают эффективность гормональной контрацепции (снижают эффективность действия прогестинных гормонов, поскольку ускоряют метаболизм как эндогенных, так и экзогенно введенных половых гормонов). Карбамазепин, барбитураты, фенитоин и перампанел являются мощными индукторами ферментов, а также могут повышать продукцию белка-глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG). Оба механизма приводят к снижению уровня биологически активных половых гормонов и уменьшают эффективность гормональной контрацепции. Клобазам*, эсикарбазепин, ламотриджин, окскарбазепин и топирамат (в дозе >200 мг/сут) в меньшей степени индуцируют (активируют) половые гормоны, но могут снижать продукцию SHBG и, таким образом, также

приводить к снижению эффективности гормональной контрацепции. Эстрогенсодержащие контрацептивы, включая комбинированные оральные контрацептивы, повышают активность глюкуронилтрансферазной системы, что приводит к снижению сывороточной концентрации АЭП, метаболизм которых осуществляется посредством данной системы, включая ламотриджин и вальпроат [22]. Остальные АЭП не влияют на метаболизм оральных контрацептивов и не снижают их противозачаточного эффекта. Вместе с тем следует иметь в виду, что совместное применение оральных контрацептивов и препаратов вальпроевой кислоты потенцирует ряд нежелательных ПЭ, в частности увеличение массы тела и возникновение отеков [58].

Тератогенное воздействие. АЭП повышают риск макроаномалий развития не менее чем в 2–3 раза (на 4–6 % по сравнению с 2–4 % у женщин, не страдающих эпилепсией) [3–6, 29, 30]. Однако доказано, что риск для жизни матери и плода, связанный с генерализованными судорожными приступами (ГСП) во время беременности, выше, чем риск, связанный с приемом АЭП [13, 27–30, 39].

Тератогенный риск выше при приеме АЭП в I триместре беременности; при политерапии; зависит от дозы препарата (например, для вальпроата >1000 мг/сут) или высокой концентрации в плазме (для вальпроата >100 мкг/мл). Наиболее высокий тератогенный риск имеют вальпроат, фенитоин, карбамазепин, бензодиазепины, фенобарбитал [23, 52, 57]. Прием АЭП может стать причиной больших аномалий развития плода, таких как пороки развития нервной трубки (риск *spina bifida* при приеме вальпроата увеличивается в 20 раз, анэнцефалия — крайне редко), пороки развития сердца, мочевыводительных путей, конечностей и другие аномалии скелета, краниофациальные аномалии, расщелины губы и нёба, дисморфические черты строения [47, 57]. Профилактика тератогенного риска включает применение монотерапии и минимальных терапевтически эффективных доз АЭП, при возможности — перевод на АЭП с низким тератогенным риском (все изменения терапии должны проводиться до наступления беременности!), прием фолиевой кислоты в I триместре беременности [1–4, 7, 11].

Данные по риску и частоте макроаномалий развития плода при приеме АЭП во время беременности приведены в табл. 1, 2.

Представленные в табл. 2 данные регистров беременности показывают, что наименьший риск тератогенного воздействия связан с приемом окскарбазепина, леветирацетама и ламотриджина, сопоставим при приеме этих 3 АЭП и находится в пределах 2,0–2,4 % (для сравнения: частота пороков развития без лечения составила 1,1 % [52]).

* Препарат не зарегистрирован и отсутствует в РФ.

Таблица 1. Абсолютный риск макроаномалий развития плода при приеме антиэпилептических препаратов во время беременности (адаптировано из [27])

Table 1. Absolute risk of major fetal malformations in women receiving antiepileptic drugs during pregnancy (adapted from [27])

Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug	Абсолютный риск, % Absolute risk, %
Карбамазепин Carbamazepine	2,3
Фенитоин Phenytoin	3,7
Вальпроат Valproate	6,2
Ламотриджин Lamotrigine	3,2
Без лечения No treatment	3,5

Применение вальпроата во время беременности сопряжено с наиболее высоким тератогенным риском (5,4–20,3 %); при этом риск значительно повышен при применении суточной дозы >600 мг/сут и особенно высок при использовании дозы >1000 мг/сут [23].

Предполагается, что новые АЭП имеют более низкий тератогенный риск, однако информация по этому вопросу постоянно обновляется. В исследовании F.J. Vajda и соавт. (2014) [57] с участием 1572 женщин, получавших АЭП в I триместре беременности, и 153 женщин, не получавших АЭП в I триместре, частота пороков развития плода составила 3,3 % — у женщин, не получавших АЭП; при монотерапии: 4,6 % — при приеме ламотриджина, 2,4 % — при приеме леветирацетама, 2,4 % — при приеме топирамата. Различия для монотерапии были статистически незначимыми. При политерапии частота значительно увеличивалась для топирамата: 14,1 %; а для вальпроата отмечено повышение частоты пороков развития как при монотерапии (13,8 %), так и при политерапии (10,2 %).

Таблица 2. Частота макроаномалий развития плода по данным регистров беременности [52]

Table 2. Incidence of major fetal malformations according to pregnancy registers [52]

Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug	NAAAPR (North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry); n = 4899; Hernandez-Diaz et al. (2012)	EURAP (International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy); n = 4540; Tomson et al. (2011)
	Число пациенток, n (%; 95 % доверительный интервал) Number of patients, n (%; 95 % confidence interval)	Число пациенток, n (%; 95 % доверительный интервал); доза антиэпилептического препарата, мг/сут Number of patients, n (%; 95 % confidence interval); dose of antiepileptic drug, mg/day
Ламотриджин Lamotrigine	31 (2,0; 1,4–2,8)	17 (2,0; 1,19–3,24); <300 20 (4,5; 2,77–6,87); ≥300
Леветирацетам Levetiracetam	11 (2,4; 1,2–4,3)	—
Карбамазепин Carbamazepine	31 (3,0; 2,1–4,2)	5 (3,4; 1,11–7,71); <400 56 (5,3; 4,07–6,89); 400–1000 18 (8,7; 5,24–13,39); ≥1000
Фенитоин Phenytoin	12 (2,9; 1,5–5,0)	—
Вальпроат Valproate	30 (9,3; 6,4–13,0)	24 (5,6; 3,60–8,17); <700 50 (10,4; 7,83–13,50); 700–500 24 (24,2; 16,19–33,89); >1500
Топирамат Topiramate	15 (4,2; 2,4–6,8)	—
Окскарбазепин Oxcarbazepine	4 (2,2; 0,6–5,5)	—
Клоназепам Clonazepam	2 (3,1; 0,4–10,8)	—
Фенобарбитал Phenobarbital	11 (5,5; 2,8–9,7)	9 (5,4; 2,51–10,04); <150 7 (13,7; 5,70–26,26); >150
Без лечения No treatment	5 (1,1; 0,37–2,6)	—

В исследовании I. Petersen и соавт. (2017) [47], проведенном в Великобритании, из 240 071 беременной женщины, идентифицированной по базе The Health Improvement Network, во время беременности получали АЭП (>90 % — для лечения эпилепсии) 229 — вальпроат, 357 — ламотриджин, 334 — карбамазепин; 239 151 женщина не получала АЭП.

Макроаномалии развития плода (учитывались только дети, родившиеся живыми) были выявлены у 15 (6,6 %) из 229 женщин, принимавших вальпроат (при политерапии с включением вальпроата частота пороков развития плода возрастала и составила 9,4 % (5 женщин из 53)), у 11 (2,7 %) — при приеме ламотриджина, у 10 (3,3 %) — при приеме карбамазепина, и у 2,2 % женщин ($n = 5315$), не принимавших АЭП во время беременности.

Наиболее распространенные пороки развития плода включали пороки развития сердца, в том числе дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки, гипоспадию, расщелину нёба. Эти данные согласуются с данными более ранних исследований. Влияние других факторов (курение и др.) на исход беременности в рамках этого исследования оказалось статистически незначимым [47].

По данным R.L. Bromley и соавт. (2017), тератогенный риск составил 2,31 % (из 4195 беременностей) при приеме ламотриджина и 1,77 % (из 817 беременностей) при приеме леветирацетама и был наиболее высок при терапии вальпроатом (10,93 % из 2565 беременностей) по сравнению с женщинами, не страдающими эпилепсией (2,51 % из 2154 беременностей) [15].

Также к настоящему времени накоплены данные о возможности негативного влияния приема АЭП во время беременности на отдаленные когнитивные и психические нарушения у детей. Применение вальпроата и возникновение более 5 судорожных приступов во время беременности были независимыми предикторами риска снижения вербального коэффициента интеллекта (IQ) у потомства [28]. Прием вальпроата, фенитоина или фенobarбитала в монотерапии ассоциировался с нарушением когнитивных функций у детей. Прием вальпроата во время беременности связан со снижением IQ у детей: этот показатель был примерно на 10 баллов ниже, чем в контрольной группе. Карбамазепин не был ассоциирован с риском когнитивных нарушений у потомства в этом исследовании. Риск когнитивных нарушений был также более высок при политерапии [27–30, 54]. Результаты ряда исследований показали, что аутистическое поведение у детей также может рассматриваться как отдаленное осложнение антиэпилептической терапии во время беременности [36, 43].

Популяционное исследование детей, родившихся живыми, проведенное в Дании (1996–2006 гг.),

включало детей в возрасте 4–14 лет (средний возраст 8,85 года) [16]. Зарегистрировано значительное повышение распространенности аутистических расстройств у детей, родившихся от женщин с эпилепсией, получавших вальпроат во время беременности. Абсолютный риск аутистических нарушений среди населения в целом составил 1,53 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,47–1,58) и 0,48 % (95 % ДИ 0,46–0,51) для детского аутизма. Среди 508 детей, получавших вальпроат, абсолютный риск составил 4,42 и 2,50 % соответственно. В когорте из 6584 детей, родившихся у женщин с эпилепсией, абсолютный риск аутистических расстройств у 432 детей от женщин, получавших вальпроат, составил 4,15 % (95 % ДИ 2,20–7,81) (скорректированное отношение рисков 1,7; 95 % ДИ 0,9–3,2), риск детского аутизма — 2,95 % (95 % ДИ 1,42–6,11) (скорректированное отношение рисков 2,9; 95 % ДИ 1,4–6,0). По сравнению с ними у 6152 детей, матери которых не получали вальпроат, риск составил 2,44 % (95 % ДИ 1,88–3,16) для аутистических расстройств и 1,02 % (95 % ДИ 0,70–1,49) для детского аутизма [16].

Международные рекомендации по ведению женщин с эпилепсией, планирующих беременность [29–31] (все изменения терапии должны проводиться до наступления беременности!):

- избегать назначения вальпроата и политерапии в I триместре беременности для снижения риска аномалий развития плода (уровень В);
- по возможности избегать приема вальпроата и политерапии на протяжении всей беременности для снижения риска когнитивных нарушений у потомства (уровень В);
- по возможности избегать приема фенитоина и фенobarбитала на протяжении всей беременности для снижения риска когнитивных нарушений у потомства (уровень С) (C.L. Harden и соавт., 2009);
- рекомендовано применение монотерапии АЭП в наименее высокой дозе, требуемой для достижения контроля над приступами (N. Adab и соавт., 2004);
- женщинам, принимающим вальпроат и планирующим беременность, рекомендуется замена вальпроата на другие АЭП [3–6, 16, 20, 29–31]. Если избежать приема вальпроата во время беременности невозможно, рекомендуется применение минимально эффективных доз, деление суточной дозы на 2–3 приема; предпочтительно проведение монотерапии [23, 29–31, 43].

В январе 2015 г. Агентство по контролю за качеством лекарств и медицинских препаратов Великобритании (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) усилило предупреждение о рисках, связанных с

применением вальпроата у лиц женского пола: «Препараты вальпроевой кислоты не должны назначаться девочкам, девушкам и женщинам детородного возраста, а также беременным женщинам, за исключением тех случаев, когда другие АЭП неэффективны или непереносимы» [32]. Недавно полученные данные позволяют предполагать, что тератогенное влияние вальпроата может быть связано также с негативным эффектом на плаценту [50]. Исследование экспрессии переносчиков веществ, необходимых для развития плода, до и после кратковременного воздействия вальпроата на плаценту, полученную в результате кесарева сечения (проведенного у женщин, не получавших вальпроат во время беременности и не страдающих эпилепсией) в лабораторных условиях, показало значительное влияние вальпроата на экспрессию переносчиков фолиевой кислоты, глюкозы, холина, тиреоидных гормонов и серотонина ($p < 0,05$) и снижение плазменной концентрации фолата на 25–35 % ($p = 0,059$); эти эффекты были получены при использовании терапевтических концентраций и отчасти были зависимы от повышения концентрации препарата.

Таким образом, применение вальпроата во время беременности не рекомендовано по следующим причинам [16, 20]:

- доказанный высокий тератогенный потенциал;
- возможное повышение риска когнитивных нарушений и аутистических расстройств у потомства.

В настоящее время наиболее благоприятными АЭП по параметрам безопасности считаются ламотридин и леветирацетам [15, 20, 23].

Существуют данные о том, что терапия окскарбазепином во время беременности не ассоциируется с повышенным тератогенным риском, и в литературе представлены описания случаев рождения здоровых детей у матерей с эпилепсией, получающих окскарбазепин [21, 37, 39, 52].

S. Eisenschenk (2006) представил описание случая пациентки 23 лет, страдающей эпилепсией со сложными парциальными приступами и легкой формой депрессии. В качестве стартовой терапии пациентка получала фенитоин, в дальнейшем в течение нескольких лет — фенитоин в сочетании с габапентином. При планировании беременности пациентка была переведена на монотерапию окскарбазепином (фенитоин и габапентин были постепенно отменены). Во время беременности при монотерапии окскарбазепином сохранялась ремиссия, и пациентка родила здоровую девочку. В течение 6 мес проводилось грудное вскармливание на фоне терапии окскарбазепином без каких-либо ПЭ со стороны ребенка. В дальнейшем эта пациентка родила второго здорового ребенка, беременность проходила также на фоне монотерапии окскарбазепином [21].

R. Meischenguiser и соавт. (2004) [37] опубликовали результаты многоцентрового клинического

исследования в Аргентине, включавшего 114 случаев беременности на фоне приема АЭП; зарегистрировано 16 случаев макроаномалий развития плода, большинство из которых наблюдались в связи с приемом фенобарбитала, вальпроата и карбамазепина. Из 55 детей, матери которых получали окскарбазепин (20 — в комбинированной терапии, 35 — в монотерапии), зарегистрирован только 1 случай макроаномалии развития плода (порок развития сердца), но не в монотерапии, а в комбинации с фенобарбиталом (который является АЭП с достаточно высокой тератогенностью). Авторы сделали вывод о том, что тератогенный риск окскарбазепина, вероятно, значительно меньше, чем таковой для традиционных АЭП.

Анализ кокреновских баз данных и регистров (данные до сентября 2015 г.) не показал повышения риска макроаномалий развития плода при приеме матерью во время беременности окскарбазепина наряду с другими АЭП в монотерапии (ламотридин, габапентин, леветирацетам, примидон, зонисамид); однако авторы сделали акцент на малочисленность данных о применении этих АЭП во время беременности [60].

На основании обзора литературы с использованием регистров беременности из 6 стран данные о применении окскарбазепина во время беременности обобщил G. Montouris (2005) [39]. Получены данные о 248 случаях беременности на фоне монотерапии окскарбазепином и о 61 — при применении окскарбазепина в комбинированной терапии. Зарегистрировано 6 (2,4 %; 6/248) случаев макроаномалий развития плода в группе монотерапии. Автор обращает внимание на то, что этот показатель не превышает частоту мальформаций плода в общей популяции, которая составляет 2–4 %. В группе политерапии с участием окскарбазепина зарегистрировано 4 случая мальформаций, частота составила 6,6 % (4/61).

По данным Североамериканского регистра антиэпилептической терапии и беременности (North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry, NAAPR), риск тератогенного воздействия, связанный с приемом окскарбазепина, был наименьшим и сопоставимым с таковым леветирацетама и ламотридина (находился в пределах 2,0–2,4 % для этих 3 АЭП (для сравнения: частота пороков развития без лечения составила 1,1 %) [52].

Грудное вскармливание. Плазменная концентрация АЭП у новорожденных, получающих грудное вскармливание, во всех случаях ниже ожидаемой в связи с высокими показателями элиминации [34, 56, 59]. В связи с незрелостью путей метаболизма лекарственных препаратов у новорожденных существует риск, что некоторые из старых АЭП (преимущественно барбитураты) могут накапливаться в организме ребенка и вызывать вялость, гипотонию и слабое сосание,

Таблица 3. Показатели связывания антиэпилептических препаратов с белками плазмы (альбумином) (из [7, 11], с изменениями)

Table 3. Plasma protein binding (albumin) with antiepileptic drugs (adapted from [7, 11], with changes)

Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug	Связывание с белками плазмы, % Plasma protein binding, %
Вальпроевая кислота Valproic acid	90–95
Перампанел Perampanel	90–95
Стирипентол* Stiripentol*	99
Карbamазепин Carbamazepine	70–80
Клоназепам Clonazepam	85
Фенитоин Phenytoin	69–96
Сультиам* Sultiame*	60
Ламотриджин Lamotrigine	55
Фенобарбитал Phenobarbital	50 (взрослые), 30–40 (маленькие дети) 50 (adults), 30–40 (infants)
Оскарбазепин Oxcarbazepine	40
Эсликарбазепин Eslicarbazepine	<40
Зонисамид Zonisamide	40–50
Руфинамид Rufinamide	34
Бриварацетам Brivaracetam	<20
Примидон Primidone	<20
Клобазам* Clobazam*	10–20
Топирамат Topiramate	15
Лакосамид Lacosamide	≤15
Леветирацетам Levetiracetam	<10
Габапентин Gabapentin	<3
Этосуксимид Ethosuximide	Незначительное (практически не связывается) Low (almost doesn't bind)
Прегабалин Pregabalin	Незначительное (практически не связывается) Low (almost doesn't bind)
Вигабатрин Vigabatrin	0

*Препарат не зарегистрирован в РФ.

*The drug is not registered in the Russian Federation.

а при отмене препарата возможно появление гипервозбудимости [35].

Для АЭП, проходящих глюкуронизацию, включая ламотриджин, концентрация в плазме ребенка может достигать 40 % от концентрации в плазме матери, и свободная концентрация препарата может быть выше в плазме ребенка, чем в крови матери, что не сопровождалось клинически значимыми последствиями [51]. Важно понимать, что во время беременности АЭП поступают в организм плода в значительно большем количестве, чем с грудным молоком, поэтому отмена грудного вскармливания в большинстве случаев нецелесообразна. Степень связывания препарата с белками плазмы (альбумином) (табл. 3) играет важную роль в оценке его фармакодинамики, так как препараты с высоким показателем связывания с белками (например, вальпроат) чаще вступают в лекарственные взаимодействия при политерапии, и их переносимость ухудшается при снижении уровня альбумина плазмы (что возможно при голодании, дефиците белка различной этиологии).

Однако препараты с высоким показателем связывания с белками имеют преимущество при грудном вскармливании, так как содержатся в грудном молоке в низкой концентрации (в связи с тем, что между содержанием препарата в плазме и в грудном молоке имеется обратная зависимость). Для АЭП с высоким показателем связывания с белками плазмы (например, вальпроата) характерна низкая концентрация в грудном молоке. Таким образом, в грудном молоке выше концентрация АЭП с низким показателем связывания с белками и хорошо растворимых в жирах (табл. 4).

По данным обзора литературы, оценивающего эффект 15 АЭП при грудном вскармливании [18], фенобарбитал, примидон, карbamазепин, вальпроат и леветирацетам можно считать препаратами, относительно безопасными в отношении грудного вскармливания. При лечении фенитоином, этосуксимидом, клоназепамом, окскарбазепином, вигабатрином, топираматом, габапентином, прегабалином, ламотриджином и зонисамидом грудное вскармливание может быть разрешено при тщательном контроле состояния ребенка и мониторинге ПЭ.

В настоящее время недостаточно данных для оценки риска грудного вскармливания для ребенка на фоне приема матерью метсуксимида, клобазам*, руфинамида, лакосамида, сультиама*, фелбамата* и ретигамина*, поэтому в целом грудное вскармливание не рекомендовано при приеме этих АЭП и решение в каждом случае индивидуально, исходя из соотношения польза/риск. По мнению авторов, такой подход (оценка соотношения пользы и риска и принятие решения в зависимости от индивидуальных факторов

*Препарат не зарегистрирован и отсутствует в РФ.

Таблица 4. Содержание антиэпилептических препаратов в грудном молоке [51]

Table 4. Concentration of antiepileptic drugs in breast milk [51]

Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug	Доля препарата в грудном молоке относительно уровня препарата в крови, % Milk to plasma concentration ratio, %
Вальпроат Valproate	3
Бензодиазепины Benzodiazepines	15
Фенитоин Phenytoin	20
Карбамазепин Carbamazepine	40–45
Зонисамид Zonisamide	40–60
Фенобарбитал Phenobarbital	40–60
Ламотриджин Lamotrigine	50–60
Топирамат Topiramate	86
Оскарбазепин Oxcarbazepine	80
Этосуксимид и леветирацетам Ethosuximide and levetiracetam	90

риска) должен быть применен во всех случаях грудного вскармливания на фоне приема любых АЭП.

В отношении приема матерью окскарбазепина во время грудного вскармливания в настоящее время отсутствуют данные о том, что этот препарат может вызвать какие-либо неблагоприятные ПЭ у ребенка, особенно в возрасте старше 2 мес. При проведении грудного вскармливания на фоне приема окскарбазепина и других АЭП рекомендуется контролировать состояние ребенка в отношении избыточной сонливости, темпы увеличения массы тела, динамику развития. Особенно это касается детей первых месяцев жизни, получающих исключительно грудное вскармливание, и в случае комбинированной терапии АЭП у матери [44].

Представленные в литературе описания случаев и результаты исследований позволяют предполагать безопасность применения окскарбазепина при грудном вскармливании [21, 39].

В 2015 г. мы опубликовали результаты ретроспективного исследования безопасности и переносимости

различных АЭП у девушек и женщин репродуктивного возраста, находившихся под наблюдением в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки (ИДНЭ) в период с 2000 по 2014 г. включительно [8]. В связи с появлением новых данных после публикации этой работы за последние 3 года мы повторно провели анализ результатов исследования с включением новых случаев.

В анализ данных были включены все пациентки, наблюдавшиеся в период с 2000 г. по сентябрь 2018 г. включительно, в возрасте от 15 до 40 лет ($n = 345$). В исследование включали пациенток, у которых были диагностированы различные формы фокальной или генерализованной эпилепсии, получавших АЭП как в монотерапии, так и в политерапии. Проанализированы все случаи возникновения нейроэндокринных и особенно репродуктивных нарушений, включая значительное увеличение массы тела, нарушения менструального цикла, бесплодие, на фоне приема АЭП. Также проанализированы исходы 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 17 лет.

Всем включенным в исследование пациенткам проводилось обследование, включавшее подробный сбор анамнестических данных, оценку неврологического статуса, краткое нейропсихологическое тестирование (оценка памяти, внимания, уровня развития когнитивных функций), электроэнцефалографию (ЭЭГ) в динамике, обязательно видео-ЭЭГ-мониторирование с включением сна (ЭЭГА-21/26 Энцефалан-131-03), магнитно-резонансную томографию (GE, напряженность магнитного поля 1,5 T) или высоко-разрешающую магнитно-резонансную томографию (3 T по эпилептологической программе — по показаниям), определение концентрации вальпроевой кислоты или карбамазепина (для пациенток, получающих эти препараты) в крови методом газо-жидкостной хроматографии, для исключения ПЭ терапии — общий и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, консультацию педиатра, по показаниям — консультацию психиатра.

При появлении жалоб, позволяющих предполагать нейроэндокринные нарушения, связанные с ПЭ АЭП, пациентки были направлены к гинекологу с проведением соответствующих обследований и специфической терапии в большинстве случаев.

При возникновении беременности пациентки находились под наблюдением акушера-гинеколога и эпилептолога. Нами были рекомендованы прием фолиевой кислоты в I триместре беременности, осмотр невролога-эпилептолога, определение концентрации АЭП в крови и проведение видео-ЭЭГ-мониторинга 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, пациентке заранее давались рекомендации по приему фолиевой кислоты и планированию обследования и наблюдения во время беременности.

При обращении беременных пациенток, которые не планировали беременность и не готовились к ее возникновению, коррекция терапии проводилась только при ухудшении состояния с целью минимизации риска возникновения или учащения эпилептических приступов (особенно ГСП) во время беременности. В данных случаях коррекция терапии, как правило, заключалась в повышении дозы АЭП или добавлении 2-го препарата.

При ретроспективном анализе данных были выявлены 65 случаев (18,8 % в исследуемой группе) возникновения выраженных нейроэндокринных репродуктивных и косметических нарушений (включая нарушения менструального цикла: дисменорею, опсоменорею, аменорею, ановуляторные циклы, бесплодие, а также косметические нейроэндокринные нарушения: ожирение, гирсутизм, выпадение волос), значительно снижающих качество жизни женщин с эпилепсией, а также осложненное течение и неблагоприятные исходы беременности. У большинства пациенток сочеталось несколько типов нарушений. Мы отдельно рассматривали нейроэндокринные ПЭ ($n = 55$) и неблагоприятные исходы беременности ($n = 10$).

Нейроэндокринные ПЭ. Большинство случаев нейроэндокринных ПЭ зарегистрировано на фоне длительного приема **препаратов вальпроевой кислоты** (41 из 55 пациенток с выявленными нарушениями) — 74 % всех случаев нейроэндокринных репродуктивных нарушений, зарегистрированных у женщин с эпилепсией на фоне приема АЭП в нашем исследовании. Из них 31 пациентка получала препараты вальпроевой кислоты в монотерапии, 10 — в политерапии. Длительность приема препаратов вальпроевой кислоты составила от 8 мес до 15 лет.

У всех пациенток с зарегистрированными нарушениями ($n = 41$) были жалобы на нарушение регулярности менструального цикла (удлинение продолжительности и нерегулярность менструального цикла, дисменорея, опсоменорея, стойкая аменорея), на длительное бесплодие — у 11 пациенток. Полип эндометрия или кисты яичников с последующим оперативным лечением — 5 случаев.

Данные нарушения сочетались со значительным увеличением массы тела (>7 – 10 кг) в 18 случаях, с гирсутизмом — в 7, с выпадением волос — в 19, с отеками ног — в 1 случае. Проведение гормональной терапии с целью коррекции менструального цикла

потребовалось в 12 случаях. Замена или отмена вальпроатов в связи с ПЭ или плановая отмена — в связи с длительной ремиссией — проведена в 22 случаях. Во всех 22 случаях при переходе с вальпроата на другой препарат (12 случаев) или при постепенной отмене препарата вальпроевой кислоты (10 пациенток) отмечены улучшение или исчезновение данных нарушений, снижение массы тела, нормализация менструального цикла. Однако в 4 случаях замена препарата вызвала ухудшение течения эпилепсии, и прием вальпроата был возобновлен, что сопровождалось и возобновлением ПЭ. В 3 случаях результат после отмены вальпроата в настоящее время оценить невозможно, так как прошло недостаточно времени.

В остальных 19 случаях пациентки продолжали принимать вальпроат в связи с отказом от перевода на другой препарат из-за высокой эффективности первого (длительная ремиссия) (9 случаев) или с ухудшением состояния (рецидив или повышение частоты приступов) при ранее проводимых попытках замены терапии (10 случаев).

Пациентка Б.В., 1985 г.р., 31 год. Диагноз: идиопатическая генерализованная эпилепсия. После перехода на ламотриджин в дозе 300 мг/сут, несмотря на уменьшение нейроэндокринных ПЭ и улучшение общего состояния, сохраняется бесплодие в течение года. При этом отмечена менее высокая эффективность ламотриджина по сравнению с вальпроатом в отношении эпилептических приступов.

Пациентка С.А., 1995 г.р., 23 года. Диагноз: фокальная эпилепсия неизвестной этиологии. В настоящее время ремиссия приступов с декабря 2014 г. на фоне терапии вальпроатом (конвулекс) в дозе 1000 мг/сут. Приступы (билатеральные судорожные приступы и зрительные ауры, эпилептический миоклонус век) с 14 лет. Монотерапия левитирацетамом в дозе 2000 мг/сут была недостаточно эффективной (сохранение эпилептического миоклонуса век). Рецидив билатеральных судорожных приступов 25 января и в начале февраля 2014 г.; в связи с недостаточной эффективностью левитирацетама в декабре 2014 г. проведена его замена на монотерапию вальпроатом (конвулекс). Все виды приступов прекратились сразу после введения конвулекса, однако уже в первые месяцы терапии были отмечены резкое выпадение волос, увеличение массы тела (на 4 кг); в дальнейшем — жалобы на аменорею.

Пациентка М.Н., 1982 г.р., 36 лет. Диагноз: юношеская миоклоническая эпилепсия. На фоне приема вальпроата (депакин хроно) в дозе 1500 мг/сут достигнута длительная клиническая ремиссия. При попытке снижения дозы депакина до 250 мг/сут на ночь спустя 5 лет ремиссии возник рецидив (ГСП), что привело к возобновлению приема депакина в дозе 1000 мг/сут. В 2014 г. на фоне 5-летней ремиссии в связи с выраженными ПЭ

(увеличение массы тела, нарушение менструального цикла, выпадение волос, отеки ног) по настоянию пациентки был рекомендован постепенный переход на ламотриджин в дозе 200 мг/сут. На фоне монотерапии ламотриджином возник рецидив ГСП в декабре 2015 г. (через 6 мес после замены препарата), с тех пор ГСП продолжались с частотой до 4 раз в год, однако общее состояние пациентки улучшилось. В связи с недостаточной эффективностью монотерапии ламотриджином в июне 2017 г. к терапии был добавлен 2-м препаратом депакин в минимальной дозе 500 мг/сут. До настоящего времени приступы отсутствуют, однако с момента повторного введения депакина переносимость терапии вновь ухудшилась, и возобновились нейроэндокринные ПЭ в виде увеличения массы тела, нарушения менструального цикла, выпадения волос и отеков ног.

Вторыми по доле репродуктивных нарушений были **препараты карбамазепина** (8 из 55 пациенток) — 14 % всех случаев, из них 6 пациенток получали препараты карбамазепина в монотерапии, 2 — в политерапии. Длительность приема препаратов карбамазепина у данных больных составила от 11 мес до 9 лет.

У всех 8 пациенток были жалобы на нарушение регулярности менструального цикла (удлинение продолжительности и нерегулярность менструального цикла, дисменорею, опсоменорею, длительную аменорею).

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 (рецидив или повышение частоты приступов) при попытках снижения дозы препарата.

На фоне приема **окскарбазепина (трилептал)** нейроэндокринные ПЭ (увеличение массы тела, нарушение менструального цикла) зарегистрированы только в 1 случае (1,8 % в общей группе).

На фоне приема **топирамата** зарегистрировано 2 случая (3,6 % в общей группе) репродуктивных нарушений (1 пациентка из 2 получала топамакс в комбинации с препаратами вальпроевой кислоты).

При приеме **ламотриджина** зарегистрировано 2 случая нейроэндокринных нарушений (обе пациентки получали ламотриджин в сочетании с вальпроатами и при расчетах были включены в группу вальпроевой кислоты) — длительное нарушение регулярности менструального цикла. Еще у 1 пациентки (Б.В., 1985 г.р.) в настоящее время сохраняется бесплодие в течение года после перехода на ламотриджин при уменьшении выраженности других нейроэндокринных ПЭ после длительного приема вальпроата

в монотерапии. Этот случай вошел в группу ламотриджина, хотя и расценивается нами как проявление отдаленных ПЭ вальпроата.

На фоне приема **леветирацетама** зарегистрировано 2 случая нейроэндокринных нарушений (нарушение менструального цикла, длительное бесплодие). В одном из этих случаев пациентка Б.Т., 1990 г.р., с диагнозом идиопатической затылочной эпилепсии сообщила об установленном бесплодии в 2017 г., в возрасте 27 лет, через несколько месяцев после отмены кеппры после длительной терапии этим препаратом. Ранее пациентка в течение 5 лет получала препараты вальпроевой кислоты (с 10 до 15 лет, после дебюта приступов в 10 лет).

Исходы беременности. Всего в рамках нашего ретроспективного исследования зарегистрировано 70 беременностей у 66 пациенток (у 4 женщин возникало 2 беременности за период наблюдения), из них на монотерапии вальпроатом — 17 беременностей (у 16 пациенток), карбамазепином — 19 (у 18 пациенток), топираматом — 8, леветирацетамом — 9 (8 пациенток), окскарбазепином (трилептал) — 7. На политерапии протекало 2 беременности (в обоих случаях применялась комбинация вальпроата и топирамата). Восемь беременностей (у 7 пациенток) протекали без приема АЭП.

Благополучный исход беременности (рождение здоровых детей) был отмечен в 60 (85,7 %) случаях: в 13 из 17 случаев — на фоне монотерапии препаратами вальпроевой кислоты; в 16 из 19 — на фоне монотерапии карбамазепином; в 8 из 8 — на фоне монотерапии топамаксом; в 8 из 9 случаев — на фоне монотерапии кеппррой; в 7 из 7 — на фоне монотерапии трилепталом; в 8 из 8 — без лечения (женщины с эпилепсией не получали АЭП во время беременности). У 1 рожденного здоровым мальчика в дальнейшем отмечено развитие идиопатической генерализованной эпилепсии — юношеской миоклонической эпилепсии (мать ребенка также страдает идиопатической генерализованной эпилепсией, во время беременности АЭП не получала). Этот случай отнесен к категории благоприятного исхода, так как мальчик родился здоровым, развивался по возрасту (в настоящее время успешно учится в институте).

Неблагополучный исход беременности отмечен в 10 (14,2 %) случаях: в 4 из 17 случаев — на фоне монотерапии препаратами вальпроевой кислоты, в 3 из 19 — на фоне монотерапии карбамазепином, в 1 случае — на фоне монотерапии кеппррой; в 2 случаях — на фоне применения комбинации топирамата и вальпроевой кислоты.

В результате нашего исследования тяжелые пороки развития плода были зарегистрированы в 6 (8,5 %) из 70 случаев: 2 — на фоне монотерапии препаратом вальпроевой кислоты, 2 — на фоне монотерапии карбамазепином, 1 — на фоне монотерапии кеппррой

(до беременности пациентка длительное время получала препараты вальпроевой кислоты), 1 — на фоне политерапии (топирамат + вальпроат).

У 1 ребенка, рожденного на фоне монотерапии препаратами вальпроевой кислоты, диагностированы пороки развития пальцев (синдактилия) и задержка психомоторного развития. Этот случай не отнесен к категории тяжелых пороков развития.

В 1 случае беременность завершилась выкидышем на ранних сроках.

В 1 случае проведено преждевременное прерывание беременности по настоянию врача по месту жительства, основанием для которого врач посчитал «сам факт возникновения беременности у женщины с эпилепсией, принимающей АЭП».

В 1 случае у девочки, рожденной от матери с эпилепсией и мутацией в гене *SCN1A*, диагностированы эпилепсия, выраженная задержка развития; при генетическом исследовании у нее также выявлена мутация в гене *SCN1A*. В данном случае в связи с более тяжелым течением заболевания и задержкой развития у девочки нельзя исключить дополнительный тератогенный фактор (мать во время беременности получала политерапию — сочетание вальпроата и топирамата).

Вальпроаты в монотерапии получали 16 пациенток (17 случаев беременности). Из них 1 пациентка родила 2 здоровых мальчиков (исход 2 разных беременностей от 1 брака), у остальных пациенток получены данные об 1 возникшей беременности.

В целом родилось 13 здоровых детей.

Один случай — рождение девочки с пороком развития (синдактилия), в дальнейшем — легкая задержка психомоторного развития; 1 — замершая беременность (множественные пороки развития плода); 1 — мертворожденный (множественные пороки развития легких и скелета); в дальнейшем у этой пациентки родилась здоровая девочка на монотерапии топамаксом.

У 1 пациентки (У.Л., 1986 г.р.) с диагнозом юношеской миоклонической эпилепсии в возрасте 23 лет возникла беременность на фоне монотерапии вальпроатом в дозе 1800 мг/сут. Врач по месту жительства направил пациентку на искусственное прерывание на сроке 14 нед на том основании, что она получает депакин. В дальнейшем у пациентки отмечалось нарушение менструального цикла, и следующие попытки возникновения беременности были безуспешными (диагностировано бесплодие).

Карбамазепин в монотерапии получали 18 пациенток, зарегистрировано 19 беременностей. Из них у 1 пациентки зарегистрированы 2 беременности: 1-я беременность закончилась искусственным прерыванием в связи с диагностированными по данным ультразвукового исследования пороками развития плода, 2-я (другой брак) — рождением здоровой девочки.

У остальных пациенток получены данные об 1 возникшей беременности.

В целом родилось 16 здоровых детей.

Один случай — пороки развития плода, искусственное прерывание беременности; 1 — пороки развития плода, мертворожденный; 1 — выкидыш на раннем сроке.

Топирамат в монотерапии получали 8 пациенток. У 1 пациентки зарегистрировано 2 беременности: 1-я беременность (на фоне приема комбинации топирамат + вальпроевая кислота) — мертворожденный, 2-я беременность (на фоне монотерапии топамаксом) — здоровый мальчик.

Всего на фоне терапии топираматом зарегистрировано рождение 8 здоровых детей. Один случай мертворождения был зарегистрирован на фоне политерапии с участием топирамата, следовательно, отнесен к категории политерапии.

В 1 случае пациентка (Л.П., 1987 г.р., 31 год) с диагнозом «предположительно структурная фокальная эпилепсия» в возрасте 30 лет родила здоровую девочку в мае 2017 г. на фоне монотерапии топираматом в дозе 175 мг, несмотря на то что на поздних сроках (32 нед) беременности возник рецидив ГСП при применении топирамата в дозе 150 мг/сут с последующим ее увеличением до 175 мг/сут.

Леветирацетам получали 8 пациенток, зарегистрировано 9 беременностей. Одна пациентка родила 2 здоровых детей, мальчика и девочку, от 2 разных беременностей в 1 браке. У остальных пациенток получены данные об 1 возникшей беременности.

В целом родилось 8 здоровых детей.

Отмечен 1 случай неблагоприятного исхода беременности на монотерапии кеппрой в дозе 2000 мг/сут: в связи с длительным бесплодием проведено экстракорпоральное оплодотворение, по данным ультразвукового исследования диагностированы сросшиеся (сиамские) близнецы, что привело к прерыванию беременности. В этом случае препарат вальпроевой кислоты был заменен кеппрой непосредственно перед беременностью, поэтому данный случай, хотя и возникший на фоне монотерапии кеппрой, вероятно, обусловлен тератогенными нарушениями, связанными с приемом вальпроата.

Трилептал в монотерапии во время беременности получали 7 пациенток. Во всех случаях беременности закончились рождением здоровых детей.

Пациентка В.О., 1978 г.р., наблюдается в ИДНЭ им. Св. Луки с 2003 г., с возраста 23 лет, с диагнозом «структурная фокальная мезиальная височная эпилепсия слева». Этиология: склероз гиппокампа слева в сочетании с фокальной кортикальной дисплазией левой парагиппокампальной области. Приступы: моторные с фокальным началом с автоматизмами.

Дебют эпилептических приступов в 16 лет: возникли приступы с застываниями и автоматизмами сглатывания. Сначала приступы возникали в дневное время, в состоянии бодрствования, затем присоединились ночные приступы во сне. Частота приступов в начале заболевания составляла 3–4 раза в год; в течение заболевания отмечались ремиссии продолжительностью до 2 лет и периоды учащения приступов. В последние годы приступы наблюдаются только в ночное время, с частотой от 1–2 до 10 раз в год.

Видео-ЭЭГ-мониторинг (многосуточный прехирургический мониторинг по системе 10–10): зарегистрированы 2 приступа с ороалиментарными автоматизмами, вокализацией и дистонией в конечностях с началом в левых задних височных отведениях (T7–P7), интериктальная эпилептиформная активность в левой заднетеменной области (с максимумом по электроду P7).

Высокоразрешающая магнитно-резонансная томография (снимки консультированы проф. Хольтхаузенем): гиппокампулярный склероз слева в сочетании с изменением (повышением) сигнала в задних отделах парагиппокампулярной области слева, в том числе в режимах T2 и FLAIR.

С 1998 г. в течение 9 лет получала карбамазепин (финлепсин) в дозе 300 мг/сут — дневные приступы прекратились. На фоне лечения отмечались нейроэндокринные нарушения: поликистозные изменения яичников, нарушение менструального цикла — опсоменорея, диагностировано бесплодие; получала гормональную терапию препаратом дюфастон. В этот период обследовалась по поводу бесплодия, диагностирована непроходимость маточных труб, проведена операция по поводу эндометриоза. Финлепсин был отменен в 2010 г.; после рецидива приступов введен топирамат (топамакс) — на фоне терапии отмечала ухудшение памяти. В дальнейшем в связи с ПЭ и недостаточной эффективностью лечения проведена замена топамакса на окскарбазепин (трилептал) в дозе 750 мг/сут.

В 2011 г. на фоне терапии трилепталом в дозе 750 мг/сут возникла беременность, которая протекала без осложнений, и 25 апреля 2012 г. пациентка родила здорового мальчика (масса тела при рождении — 3000 г, длина тела — 50 см, оценка по шкале Апгар — 9/10 баллов). Ребенок родился путем планового кесарева сечения по рекомендации акушера-гинеколога (в связи с эпилепсией), хотя, по мнению эпилептолога, противопоказания к естественным родам в связи с заболеванием нервной системы отсутствовали.

Ребенок находился на грудном вскармливании на 1-м году жизни.

На момент последнего обращения пациентки в ИДНЭ им. Свт. Луки в апреле 2016 г. (в связи с учащением приступов до 8 за 2 мес) ребенок в возрасте 4 лет развивался нормально, отмечались небольшие проявления гиперактивности.

После проведенного прехирургического обследования пациентке была рекомендована коррекция антиэпилептической терапии: постепенное повышение дозы окскарбазепина.

В 8 случаях беременность у женщин с эпилепсией проходила без лечения АЭП — во всех случаях родились здоровые дети, у 1 мальчика в дальнейшем диагностирована идиопатическая генерализованная эпилепсия.

В 2 из этих случаев через какое-то время после родов терапия АЭП была возобновлена в связи с рецидивом или продолжением приступов.

Политерапию во время беременности получали 2 пациентки (сочетание вальпроата и топирамата). У 1 пациентки зарегистрировано 2 беременности: 1-я беременность (на фоне терапии комбинацией топирамат + вальпроевая кислота) завершилась неблагоприятно (мертворожденный); через несколько лет наступила 2-я беременность (на фоне монотерапии топамаксом) и завершилась рождением здорового мальчика.

Во 2-м случае пациентка не наблюдалась в нашей клинике во время беременности, и данный случай стал известен ретроспективно после консультации ее дочери. Мать (пациентка Н.Р.) обратилась в нашу клинику с ребенком (пациентка Р.В.) в июне 2017 г.

Пациентка Р.В., 2014 г. р., 2 года 6 мес. *Страдает эпилепсией с дебютом приступов в возрасте 1 года. В картине заболевания сочетаются приступы нескольких типов: миоклонические абсансы, гемиклонические, билатеральные тонико-клонические. Часть приступов ассоциирована с лихорадкой. После начала приступов стала заметной выраженная задержка развития. При сборе анамнеза выяснилось, что мать ребенка страдает эпилепсией с ГСП с детства. Беременность протекала на фоне приема 2 АЭП (депакин хроно в дозе 1000 мг/сут, топамакс в дозе 100 мг/сут). Мать развивалась по возрасту, получила высшее образование. Во время беременности приступов не было. Однако в настоящее время приступы продолжаются с частотой 1–2 раза в год.*

При проведении генетического исследования (панель генов «Наследственные эпилепсии») у девочки выявлена гетерозиготная, ранее не описанная мутация в экзоне 12 гена SCN1A. Данная мутация в дальнейшем была выявлена также у матери и отсутствует у отца ребенка.

Несмотря на это, клиническая картина заболевания с наличием миоклонических абсансов и продолженных полипик-волновых разрядов, а также с дебютом в возрасте 1 года не укладывается в классическую картину синдрома Драве, данный случай расценен как генетическая эпилепсия (вероятно, имеющая семейный характер). Течение заболевания у ребенка значительно более тяжелое, чем у матери (полиморфизм приступов, высокая частота приступов, выраженная задержка развития,

ранний дебют). Тяжесть заболевания у девочки может объясняться как феноменом антиципации и действием других, точно не известных генетических механизмов, так и дополнительным тератогенным эффектом проводимой во время беременности политерапии АЭП, с учетом и дозы вальпроата 1000 мг/сут. Несмотря на то что девочка родилась здоровой, данный случай мы отнесли к категории осложнений беременности на фоне терапии, так как нельзя исключить дополнительный тератогенный эффект вальпроата.

Результаты нашего исследования показывают, что в значительно 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 2-м месте по тератогенному эффекту и репродуктивным нарушениям — карбамазепин.

Наиболее благоприятные результаты отмечены при применении новых АЭП: окскарбазепина, левитирацетама, топирамата. 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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Власов П.Н., Карлов В.А., Петрухин А.С. Эпилепсия и беременность: современная терапевтическая тактика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2013;(1):13–7. [Vlasov P.N., Karlov V.A., Petrukhin A.S. Epilepsy and pregnancy: current treatment strategy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2013;(1):13–7. (In Russ.)].
2. Власов П.Н. Эпилепсия у женщин: клинические, электрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001. 48 с. [Vlasov P.N. Epilepsy in women: clinical, electrophysiological, hormonal, and therapeutic aspects. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2001. 48 p. (In Russ.)].
3. Жидкова И., Карлов В., Адамян Л. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины. Клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. Palmarium Academic Publishing, 2012. 278 с. [Zhidkova I., Karlov V., Adamyan L. Epilepsy and female reproductive health. Clinical, pathogenetic, and therapeutic aspects. Palmarium Academic Publishing, 2012. 278 p. (In Russ.)].
4. Жидкова И.А. Влияние эпилепсии и антиэпилептической терапии на репродуктивное здоровье женщины. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 153 с. [Zhidkova I.A. Effect of epilepsy and antiepileptic therapy on women's reproductive health. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2010. 153 p. (In Russ.)].
5. Карлов В.А., Власов П.Н., Кушлинский Н.Е. и др. Эпилепсия и беременность. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. С. 543–562. [Karlov V.A., Vlasov P.N., Kushlinskiy N.E. et al. Epilepsy and pregnancy. In: Epilepsy in children and adult men and women. Moscow: Meditsina, 2010. Pp. 543–562. (In Russ.)].
6. Карлов В.А. Лечение эпилепсии. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. С. 631–659. [Karlov V.A. Treatment of epilepsy. In: Epilepsy in children and adult men and women. Moscow: Meditsina, 2010. P. 631–659. (In Russ.)].
7. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. 4-е изд. М.: ООО «Бином», 2018. 608 с. [Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Bobylova M.Yu. et al. Epileptic syndromes. Diagnosis and treatment. 4th edn. Moscow: "Binom" LLC, 2018. 608 p. (In Russ.)].
8. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Безопасность и переносимость антиэпилептических препаратов у женщин с эпилепсией (данные Института детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки). Русский журнал детской неврологии 2015;10(1):16–23. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Safety and tolerability of antiepileptic drugs in women with epilepsy (the data of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2015;10(1):16–23. (In Russ.)].
9. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Юношеская миоклоническая эпилепсия: акцент на применение топирамата (обзор литературы и собственные данные). Русский журнал детской неврологии 2017;12(2):8–20. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-8-20. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Juvenile myoclonic epilepsy: emphasis on the use of topiramate (literature review and own data). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(2): 8–20. (In Russ.)].
10. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Морозов Д.В. Особенности лечения эпилепсии у девочек и женщин. Русский журнал детской неврологии 2015;10(1):24–39. [Py-laeva O.A., Mukhin K.Yu., Morozov D.V. Treatment of epilepsy in girls and women. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2015;10(1):24–39. (In Russ.)].
11. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. М.: Гранат, 2016. 232 с. [Py-laeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Side effects of antiepileptic medication. Moscow: Granat, 2016. 232 p. (In Russ.)].
12. Эпилептология детского возраста: руководство для врачей. Под ред. А.С. Петрухина. М.: Медицина, 2000.

- 624 с. [Pediatric epileptology: guide for clinicians. Ed. by A.S. Petrukhin. Moscow: Meditsina, 2000. 624 p. (In Russ.)].
13. Battino D., Tomson T. Management of epilepsy during pregnancy. *Drugs* 2007;67(18):2727–46. PMID: 26187231. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001840.
14. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy – a review. *Epilepsia* 2007;48(suppl 9):42–5. PMID: 18047602. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01402.x.
15. Bromley R.L., Weston J., Marson A.G. Maternal use of antiepileptic agents during pregnancy and major congenital malformations in children. *JAMA* 2017;318(17):1700–1. DOI: 10.1001/jama.2017.14485.
16. Christensen J., Grønberg T.K., Sørensen M.J. 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. Çiçek N.P., Kamaşak T., Serin M. et al. The effects of valproate and topiramate use on serum insulin, leptin, neuropeptide Y and ghrelin levels in epileptic children. *Seizure* 2018;58:90–5. PMID: 29679911. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.03.013.
18. Crettenand M., Rossetti A.O., Buclin T., Winterfeld U. Use of antiepileptic drugs during breastfeeding: What do we tell the mother? *Nervenarzt* 2018;89(8):913–921. PMID: 29487964. DOI: 10.1007/s00115-018-0496-2.
19. Demir E., Aysun S. Weight gain associated with valproate in childhood. *Pediatr Neurol* 2000;22(5):361–4. PMID: 10913727.
20. Dupont S. Specific aspects of the management of women with epilepsy. *Presse Med* 2018;47(3):251–60. DOI: 10.1016/j.lpm.2018.01.020.
21. Eisenschenk S. Treatment with oxcarbazepine during pregnancy. *Neurologist* 2006;12(5):249–54. PMID: 16990737. DOI: 10.1097/01.nrl.0000215743.02301.17.
22. Espinosa A.R., Gavvala J., Bellinski I. et al. Counseling by epileptologists affects contraceptive choices of women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016;65:1–6. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.08.021.
23. Galappathay P., Liyanage C.K., Lucas M.N. et al. Obstetric outcomes and effects on babies born to women treated for epilepsy during pregnancy in a resource limited setting: a comparative cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18(1):230. DOI: 10.1186/s12884-018-1857-3.
24. Gelisse P., Juntas-Morales R., Genton P. et al. Dramatic weight loss with levetiracetam. *Epilepsia* 2008;49(2):308–15. PMID: 17825078. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01273.x.
25. Genton P., Bauer J., Duncan S. et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. *Epilepsia* 2001;42(3):295–304. PMID: 11442143.
26. Genton P. Valproic acid, adverse effects. In: *Antiepileptic Drugs*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. Pp. 837–851.
27. Harden C.L. Antiepileptic drug teratogenesis: what are the risks for congenital malformations and adverse cognitive outcomes? *Int Rev Neurobiol* 2008;83:205–13. PMID: 18929083. DOI: 10.1016/S0074-7742(08)00011-1.
28. Harden C.L. Pregnancy and epilepsy. *Semin Neurol* 2007;27(5):453–9. PMID: 17940924. DOI: 10.1055/s-2007-991125.
29. Harden C.L., Meador K.J., Pennell P.B. et al. Management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review). II: Teratogenesis and perinatal outcomes. *Epilepsia* 2009;50(5):1237–46. PMID: 19507301. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181a6b312.
30. Harden C.L., Meador K.J., Pennell P.B. et al. 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 Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73(2):133–41. PMID: 19398681. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181a6b312.
31. Harden C.L., Pennell P.B., Koppel B.S. et al. Management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;50(5):1247–55.
32. NICE guidance. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance>.
33. Isojarvi J.I., Tapanainen J.S. Valproate, hyperandrogenism, and polycystic ovaries: a report of 3 cases. *Neurol* 2000;57(7):1064–8. PMID: 10891991.
34. Johannessen S.I., Helde G., Brodtkorb E. Levetiracetam in serum and in breastmilk at birth and during lactation. *Epilepsia* 2005;46:775–7. PMID: 15857447. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.54804.x.
35. Kuhn W., Kock S., Helge H. et al. Primidone and phenobarbital during lactation period in epileptic women: total and free drug serum levels in the nursed infants and their effects on neonatal behavior. *Dev Pharmacol Ther* 1988;11:147–54. PMID: 3383727.
36. Kuwagata M., Ogawa T., Shioda S., Nagata T. Observation of fetal brain in a rat valproate-induced autism model: a developmental neurotoxicity study. *Int J Dev Neurosci* 2009;27(4):399–405. PMID: 19460635. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2009.01.006.
37. Meischenguiser R., D’Giano C.H., Ferraro S.M. Oxcarbazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina. *Epilepsy Behav* 2004;5(2):163–7.
38. Mikkonen K., Vaniopaa K., Pakarinen A.J. et al. Long-term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurology* 2004;62:445–50. PMID: 14872028.
39. Montouris G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin* 2005;21(5):693–701. PMID: 15969868. DOI: 10.1185/030079905X43640.
40. Morrell M.J., Guidice L., Flynn K.L. et al. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol* 2002;52:704–11. PMID: 12447923. DOI: 10.1002/ana.10391.
41. Morrell M.J., Montouris G.D. Reproductive disturbances in patients with epilepsy. *Cleveland Clinic J Med* 2004;71(suppl 2):19–24. PMID: 15379296.
42. Novak G.P., Maytal J., Alshansky A. et al. Risk of excessive weight gain in epileptic children treated with valproate. *J Child Neurol* 1999;14:490–5. PMID: 10456757. DOI: 10.1177/088307389901400802.
43. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol* 2009;28(1):1–10. PMID: 1.9490988. DOI: 10.1016/j.reprotox.2009.02.014.
44. Oxcarbazepine. *Drugs and Lactation Database (LactMed)*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501243/>.
45. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd edn. Springer, 2010. Pp. 45–49; 325–335.
46. Panayiotopoulos C.P. Principles of Therapy in the Epilepsies. In: *Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. Berlin: Springer, 2007. Pp. 155–84.
47. Petersen I., Collings S.-L., McCrea R.L. et al. Antiepileptic drugs prescribed in pregnancy and prevalence of major congenital malformations: comparative prevalence studies. *Clin Epidemiol* 2017;9:95–103.
48. Pickrell W.O., Lacey A.S., Thomas R.H. et al. Weight change associated with antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:796–9. PMID: 23236017. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303688.
49. Reife R., Pledger G., Wu S.C. Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1):S66–71. PMID: 10768304.
50. Rubinchik-Stern M., Shmuel M., Bar J. et al. Adverse placental effects of valproic acid: Studies in perfused human placentas. *Epilepsia* 2018;59(5):993–1003. DOI: 10.1111/epi.14078.

51. Sabers A., Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol* 2009;22(2): 157–61. PMID: 19532039. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32832923d7.
52. Sima I.P., Page B.P. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9(2):118–29. DOI: 10.1177/1756285615623934.
53. Tassinari C.A., Michelucci R., Chauvel P. et al. Double-blind placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1996;37:763–8.
54. Titze K., Koch S., Helge H. et al. Prenatal and family risks of children born to mothers with epilepsy: effects on cognitive development. *Dev Med Child Neurol* 2008;50(2):117–22. PMID: 18177411. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2007.02020.x.
55. Tomson T., Battino D., Bonizzoni E. et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10(7):609–17.
56. Tomson T., Palm R., Källén K. et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period and lactation. *Epilepsia* 2007;48:1111–6. PMID: 17381438. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01032.x.
57. Vajda F.J., O'Brien T.J., Lander C.M. et al. The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs – an update. *Acta Neurol Scand* 2014;130(4):234–8. DOI: 10.1111/ane.12280.
58. Wang H., Bos J.H., de Jong-van den Berg L.T. Co-prescription of antiepileptic drugs and contraceptives. *Contraception* 2012;85(1):28–31. PMID: 22067799. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.04.017.
59. Westin A.A., Reimers A., Helde G. et al. Serum concentration/dose ratio of levetiracetam before, during and after pregnancy. *Seizure* 2008;17:192–8.
60. Weston J., Bromley R., Jackson C.F. et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD010224. PMID: 27819746. DOI: 10.1002/14651858.CD010224.pub2.
61. Yang Y., Wang X. Sexual dysfunction related to antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(1):31–42. DOI: 10.1517/14740338.2016.1112376.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.