

## Особенности лечения эпилепсии у девочек и женщин

О.А. Пылаева<sup>1</sup>, К.Ю. Мухин<sup>1</sup>, Д.В. Морозов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;  
Россия, 143396, Москва, Троицк, п. Пучково, ул. Светлая, 6;

<sup>2</sup>кафедра детской неврологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России;  
Россия, 420139, Казань, ул. Галеева, 11

**Контакты:** Ольга Анатольевна Пылаева [olgapylaeva@yandex.ru](mailto:olgapylaeva@yandex.ru)

В лечении эпилепсии необходимо руководствоваться существующими общими принципами и стандартами терапии, применяя при этом дифференцированный подход к каждому больному. Кроме особенностей лечения разных типов приступов и форм эпилепсии существуют также дифференцированные подходы к ведению особых групп пациентов. Одна из таких групп — женщины детородного возраста. Эти пациентки представляют группу особого риска по развитию определенных побочных эффектов антиэпилептических препаратов (АЭП). В рамках данной статьи подробно рассмотрены особенности лечения женщин с эпилепсией с акцентом на переносимость и безопасность антиэпилептической терапии у этой категории пациентов. Необходимо учитывать, что нейроэндокринные нарушения у женщин могут быть следствием как самого заболевания — эпилепсии (в этом случае нарушения зависят от возраста дебюта, формы эпилепсии, локализации очага, длительности заболевания и других факторов, связанных с заболеванием), так и проводимой терапии. В рамках данной статьи рассматриваются только вопросы, связанные с лечением, т.е. побочные эффекты АЭП и их вклад в снижение качества жизни женщин с эпилепсией. Так как репродуктивная функция женщины начинает формироваться задолго до наступления детородного возраста, необходимо включить в эту особую категорию не только женщин и молодых девушек, но также и девочек. Хотя так называемые доброкачественные формы эпилепсии проходят к периоду полового созревания (идиопатические фокальные эпилепсии, некоторые формы идиопатической генерализованной эпилепсии), во многих случаях эпилепсия, начавшаяся в детстве, продолжается и во взрослом возрасте. В то же время возможны отдаленные негативные последствия антиэпилептической терапии, которые могут проявляться у женщины при достижении репродуктивного возраста. Приведенные в статье данные свидетельствуют о необходимости правильного выбора АЭП у женщин детородного возраста с 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. При этом следует помнить, что детородная функция является крайне важной не только с точки зрения здоровья женщины, но также и ее семейного и социального статуса. У женщин и мужчин детородного возраста (включая подростков) по возможности следует избегать назначения АЭП с мощным индуцированием ферментной системы печени (все барбитураты, гидантоины, карбамазепин), а у женщин также и препаратов вальпроевой кислоты. В этих случаях приоритетным может быть назначение новых АЭП, существенно не влияющих на нейроэндокринные функции и репродуктивную систему.

**Ключевые слова:** эпилепсия, женщины с эпилепсией, антиэпилептический препарат, побочные эффекты, нейроэндокринные побочные эффекты, косметические побочные эффекты, репродуктивная функция, качество жизни

DOI: 10.17650/2073-8803-2015-1-24-39

### PECULIARITIES OF TREATMENT OF EPILEPSY AT GIRLS AND WOMEN

O.A. Pylaeva<sup>1</sup>, K. Yu. Mukhin<sup>1</sup>, D. V. Morozov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 6 Svetlaya St., Puchkovo Settlement, Troitsk, Moscow, 143396, Russia;

<sup>2</sup>Department of Children Neurology, Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 11 Galeeva St., Kazan, 420139, Russia

The epilepsy treatment is to be based on existing general principles and standards of therapy with differential approach to each patient. Besides peculiarities of treatment of different types of seizures and forms of epilepsy there are also differential approaches to special groups of patients. To one of such groups are referred to women of reproductive age. These patients are referred to special group of risk due to the development of certain side effects of antiepileptic drugs (AED). This article focuses in details on peculiarities of treatment of women of reproductive age with epilepsy with accent made on tolerability and safety of the antiepileptic therapy. It is necessary to take into consideration, that at women neuroendocrinal disorders can be caused both by the disease itself — epilepsy (in such case disorders depend on the starting age, form of epilepsy, focal localization, duration of disorder and other factors, referred to the disease), as well as by the undertaken therapy. The article hereunder considers only issues, referred to the treatment, i. e. AED side effects and its input in the decrease of life quality of women with epilepsy. As women's reproductive function starts forming long ago before childbearing age, it is necessary for this category to comprise not only women and adolescents, but girls as well. Notwithstanding the fact that so called benign forms of epilepsy pass before the pubescence period (idiopathic focal epilepsies, several forms of idiopathic generalized epilepsy), in many cases the epilepsy, which has started in childhood, continues in the adult age as well. In the same time there can be possible remote negative consequences of the antiepileptic therapy, which can show at a woman of a reproductive age.

The data, given in the article, witnesses the need of the right AED selection at women of reproductive age, suffering from epilepsy. The AED should be selected not only depending on the form of the epilepsy and on the kind of seizures, but also provided its influence on the neuroen-

*doctrinal status of a woman, as well as on its influence on the reproductive system. With that it should be kept in mind that the reproductive function is very important not only from the point of view of woman's health, but also from the point of view of her family and social status. If possible, women and men of reproductive age (including adolescents) should avoid AED with strong induction of the fermentative system of the liver (all barbiturates, hydantoin, carbamazepine), women should also avoid AED, containing valproic acid. In such cases the priority can be given to new AED, not affecting neuroendocrinal functions and the reproductive system.*

**Key words:** *epilepsy, women with epilepsy, antiepileptic drug, side effects, neuroendocrinal side effects, cosmetic side effects, reproductive function, life quality*

В настоящее время, благодаря совершенствованию классификации, диагностики и терапии эпилепсии, приблизительно у 60–70 % пациентов наступает ремиссия или наблюдается уменьшение частоты приступов более чем на 50 % [13, 18]. Однако, несмотря на значительные успехи эпилептологии, доля резистентных к лечению случаев эпилепсии по-прежнему достаточно высока и составляет не менее 30 % [76]. В то же время нельзя считать окончательно решенными вопросы безопасности и переносимости лечения. Эпилепсия — заболевание, требующее длительной многолетней терапии, а все антиэпилептические препараты (АЭП), включая и препараты последнего поколения (создаваемые на основе принципов меньшей эффективности и лучшей переносимости по сравнению с традиционными АЭП), не лишены побочных эффектов (ПЭ). ПЭ АЭП проявляются у 15–60 % пациентов [5]. Возможно негативное влияние антиконвульсантов как на нервную систему, включая когнитивные функции, и психическую сферу, так и на внутренние органы. Таким образом, наряду с негативным влиянием эпилептических приступов на качество жизни больных эпилепсией, ПЭ антиэпилептической терапии могут также отрицательно сказываться на социальной и семейной адаптации пациентов, иногда даже в большей мере, чем само заболевание. В процессе лечения больного эпилепсией врач постоянно стремится сохранить хрупкое равновесие между частотой приступов и медикаментозными осложнениями терапии на том уровне, который в наименьшей степени снижает качество жизни больного [4, 5, 12, 13, 17, 76]. По мнению С.Р. Panayotopoulos (2007), традиционная цель лечения эпилепсии — полная свобода от приступов при отсутствии клинически значимых ПЭ — в настоящее время значительно изменилась, расширилась и включает оценку показателя качества жизни, связанного со здоровьем, охватывающего различные сферы жизни больного (физическое и психическое здоровье, образование, социальное и психологическое функционирование). Традиционные понятия эффективности и переносимости лечения в настоящее время также изменились и расширились. Выделяют понятия:

- efficacy («сила» терапевтического действия препарата) — это способность препарата предотвращать

возникновение эпилептических приступов и достигать свободы от приступов [95]. Данное понятие принципиально отличается от более широкого параметра для оценки эффективности лечения;

- effectiveness (общая эффективность лечения) — термин, позволяющий оценить как редукцию частоты приступов, так и переносимость лечения (которая оценивается по показателю удержания на терапии). Понятие общей эффективности лечения включает множество компонентов, в том числе переносимость, когнитивные функции, настроение и качество жизни. Переносимость лечения — термин, оценивающий частоту, тяжесть и негативное влияние ПЭ терапии [95].

В лечении эпилепсии необходимо руководствоваться существующими общими принципами и стандартами терапии, применяя при этом дифференцированный подход к каждому больному. Кроме особенностей лечения разных типов приступов и форм эпилепсии существуют также дифференцированные подходы к ведению особых групп пациентов (выделенных по возрасту и полу: дети, подростки, пожилые, женщины детородного возраста; а также пациенты с психическими нарушениями и др. сопутствующими заболеваниями, в том числе множественными соматическими заболеваниями). Эти пациенты представляют группу особого риска по развитию ПЭ АЭП. В рамках данной статьи будет подробно рассмотрен вопрос особенностей лечения женщин с эпилепсией с акцентом на переносимость и безопасность антиэпилептической терапии у этой категории пациентов. Необходимо учитывать, что нейроэндокринные нарушения у женщин могут быть следствием как самого заболевания — эпилепсии (в этом случае нарушения зависят от возраста дебюта, формы эпилепсии, локализации очага, длительности заболевания и других факторов, связанных с заболеванием), так и проводимой терапии [87]. В рамках данной статьи рассматриваются только вопросы, связанные с лечением, т. е. ПЭ АЭП и их вклад в снижение качества жизни женщин с эпилепсией.

Так как репродуктивная функция женщины начинает формироваться задолго до наступления детородного возраста, необходимо включить в эту особую категорию не только женщин и молодых девушек, но также и девочек. Хотя так называемые доброкаче-

ственные формы эпилепсии проходят к периоду полового созревания (идиопатические фокальные эпилепсии, некоторые формы идиопатической генерализованной эпилепсии), во многих случаях эпилепсия, начавшаяся в детстве, продолжается и во взрослом возрасте. В то же время возможны отдаленные негативные последствия антиэпилептической терапии, которые могут проявляться у женщин при достижении репродуктивного возраста.

При проведении антиэпилептической терапии у женщин необходимо учитывать возможные ПЭ АЭП, значительно снижающие качество жизни (К. Mikkonen et al., 2004; M.J. Morrell, G.D. Montouris, 2004):

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

Основные проблемы лечения эпилепсии у женщин кратко обобщены С.Р. Panayotopoulos (2007) [95]. Повышение риска специфических ПЭ АЭП у женщин (в отличие от мужчин):

- негативное влияние АЭП на репродуктивную функцию (вальпроат);
- повышение веса (вальпроат, вигабатрин, габапентин, прегабалин), синдром поликистозных яичников;
- косметические нарушения (фенитоин, вальпроат);
- повышение риска тератогенности (препараты, относящиеся к категории D – обладающие тератогенным действием);
- снижение эффективности гормональной контрацепции и влияние на вероятность возникновения беременности (АЭП – индукторы ферментов печени).

#### **Косметические побочные эффекты**

Так называемые косметические ПЭ, приводящие к изменению внешности пациентов, не требуют отме-

ны препарата, так как не создают угрозу для жизни, однако могут значительно снижать качество жизни и стать причиной отказа от лечения, особенно у женщин.

Фенитоин – наиболее токсичный препарат в этом отношении и может вызвать целый ряд косметических нарушений.

Косметические ПЭ фенитоина:

- огрубение черт лица;
- гиперплазия десен;
- гирсутизм;
- алопеция;
- акне.

Косметические ПЭ фенитоина были ярко описаны даже в литературном произведении – известном романе К. Кизи «Пролетая над гнездом кукушки». Страдающий эпилепсией с генерализованными судорожными приступами (ГСП) герой романа Сефелт сознательно отказывался от лечения и регулярно отдавал свою дозу препарата (дилантин, действующее вещество – фенитоин) другу именно в связи с косметическими ПЭ: «портится внешность, кожа становится дряблой, глаза – безжизненными ... гниют десны, а после приступа крошатся зубы ...». Он переживает, что «женщины считают его уродом, и он думает, что от дилантина ... И свое облысение он приписывает лекарству ...» [9]. Таким образом, не только для женщин, но и для мужчин косметические ПЭ АЭП могут стать решающим аргументом для отказа от лечения.

Также известны возможные косметические ПЭ препаратов вальпроевой кислоты: ожирение (14–50 %), алопеция (8–12 %), акне, гирсутизм [1, 44].

Алопеция, индуцированная лекарствами, чаще встречается при приеме вальпроевой кислоты (8–12 % больных), реже этот ПЭ вызывают фенитоин или карбамазепин (не более 6 %, по данным M.J. Brodie et al., 1997 [29]). Вальпроаты могут способствовать преждевременной гибели волосных фолликулов (телогеновое выпадение волос); выпадение волос становится заметным через 2–4 мес (точнее через 6–16 нед) приема препарата. Лекарственная алопеция обычно бывает диффузной и, как правило, обратима. Выпадение волос заметно уменьшается после снижения дозы и самопроизвольно прекращается через 8–12 мес терапии. Вырастающие вновь волосы могут быть более кудрявыми, чем прежде, иногда они несколько отличаются по цвету [36, 39, 45, 59, 82, 100, 116, 120, 124]. Прекращение приема препарата или уменьшение дозы практически всегда приводит к полному восстановлению роста волос. Выпадение волос может быть связано с гипотиреозом, развивающимся на фоне приема АЭП и в сочетании с гиперандрогенией. Данный тип алопеции выявляется у женщин с поликистозом яичников, часто в сочетании с появлением акне, гирсутизма и нарушением менструального цикла,

как правило, на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты [26, 83].

Избыточный рост волос (гирсутизм, гипертрихоз) наиболее часто наблюдается при приеме фенитоина (9 % пациентов) и возможен также при приеме вальпроатов (в связи с развитием гиперандрогении) [39, 85, 116, 120].

Гиперплазия десен, которая носит дозозависимый характер, наблюдается у 25 % больных, получающих фенитоин. Выраженная гиперплазия может вызывать значительный дискомфорт у пациента, затруднять прием пищи и является косметическим дефектом. Отмечено, что гиперплазия десен чаще развивается при плохой гигиене полости рта. В некоторых случаях возникает необходимость в оперативном лечении (гингивэктомия) [1, 14].

Алопеция и другие косметические ПЭ не являются показанием к отмене препарата, однако могут существенно снижать качество жизни, особенно у женщин и подростков обоого пола, приводить к снижению комплаентности и даже отказу от применения препарата.

В этом отношении, без сомнения, имеют преимущества новые АЭП, не вызывающие косметические нарушения, такие как топирамат (Топамакс), ламотридин, леветирацетам, окскарбазепин.

#### **Влияние антиэпилептических препаратов на вес тела**

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

С. Р. Panayotopoulos (2007) разделил АЭП по их возможному влиянию на вес на три группы:

- АЭП, которые могут вызывать повышение веса: габапентин, прегабалин, вальпроат, вигабатрин, карбамазепин (влияние на вес тела встречается реже и менее выражено);
- АЭП, которые могут вызывать значительное и стойкое снижение веса: топирамат, зонисамид, фелбамат (снижение веса менее выражено и встречается после длительного применения препарата);
- АЭП, не влияющие на вес тела: ламотридин, леветирацетам, фенитоин [95].

Е. Ven-Menachem (2007) относит к АЭП, снижающим вес тела, фелбамат, топирамат и зонегран; к АЭП, повышающим вес тела, — габапентин, прегабалин, вальпроевую кислоту, вигабатрин и, возможно, карбамазепин; к АЭП, не влияющим на вес, — ламотридин, леветирацетам и фенитоин [27].

Увеличение веса тела на фоне терапии АЭП встречается наиболее часто.

В целом ожирение констатируется у 30–35 % больных эпилепсией. Проявляется преимущественным

отложением жира в области таза, бедер, нижних отделов живота; может сочетаться с алопецией и другими нейроэндокринными нарушениями. При приеме препаратов вальпроевой кислоты повышение веса встречается наиболее часто — от 14 до 50 % [35, 62], при этом было зарегистрировано увеличение массы тела пациентов на 8–49 кг [62]. Выраженность нейроэндокринных нарушений при приеме вальпроатов 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 повышенным весом тела, с тенденцией к конституциональному ожирению [90]. Одним из предполагаемых механизмов развития ожирения при приеме вальпроатов является гиперинсулинемия, приводящая к повышению аппетита [32, 90].

Повышение веса не было выражено при проведении опорных исследований прегабалина, однако эта проблема была выявлена при постмаркетинговом анализе длительной терапии у пациентов с эпилепсией [22]. Повышение веса регистрируется в качестве основного ПЭ прегабалина многими авторами [43, 60, 78, 86], встретилось у 5,4–17,1 % пациентов (у 24 % пациентов при длительной терапии [103]), расценивалось как дозозависимый эффект [43]. Среднее увеличение массы тела составило 4,0 кг, не коррелировало с числом одновременно получаемых других АЭП [60].

Повышение веса тела отмечено также на фоне терапии вигабатрином (4,5–11 %; в комбинации с вальпроевой кислотой — у 55 % пациентов) и габапентином [46]. При терапии карбамазепином повышение массы тела возможно, но встречается реже (около 5 % пациентов) [29]. Е. Ven-Menachem (2007) считает, что малоподвижный образ жизни у пациентов с эпилепсией вносит важный вклад в повышение веса на фоне терапии [27].

Уменьшение массы тела — один из основных ПЭ топирамата, возникающий примерно у 17 % больных [110], преимущественно у пациентов с избыточной массой тела (индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup>). Потеря веса составляет обычно от 1,6 до 6,5 кг [102]. Этот эффект, предположительно, связан с блокирующим воздействием препарата на фермент карбоангидразу, что в результате приводит к уменьшению подкожной жировой клетчатки. Считается, что данный эффект имеет линейную зависимость от дозы и чаще возникает при применении высоких доз. В дальнейшем по мере продолжения приема топирамата снижение веса принимает характер плато. Снижение веса не вызывает у большинства пациентов субъективного или объективного ухудшения самочувствия и нередко рассматривается как положительный или желательный ПЭ [102], особенно у лиц, склонных к ожирению, и у женщин. Однако снижение веса при приеме топирамата



может представлять большую проблему у маленьких детей с низкой массой тела и может быть показанием к отмене терапии.

Так как зонисамид и топирамат имеют общий механизм (ингибирование карбоангидразы), зонисамид также может вызывать снижение веса (до 20 % пациентов в исследовании S.P. Park et al., 2007 [96]). Снижение аппетита и веса может рассматриваться как желательный эффект у пациентов с избыточной массой тела. Кроме того, проводились исследования, доказывающие эффективность топирамата и зонисамида в лечении избыточного веса [38, 64].

У 5 % пациентов, получавших препараты вальпроевой кислоты, и у 4 % пациентов, получавших фелбамат, также регистрировалось снижение массы тела вследствие развития анорексии. Снижение веса при приеме фелбамата менее выражено и встречается после длительного применения препарата [95].

Считается, что прием ламотриджина, леветирацетама и окскарбазепина не влияет на вес тела [33, 108].

Однако в последние годы появляются данные о том, что леветирацетам также может повышать или снижать вес тела (опровергающие первое мнение о том, что леветирацетам занимает нейтральное положение в отношении веса тела).

В исследовании W.O. Pickrell et al. (2013) с участием 1423 пациентов старше 18 лет с эпилепсией изменение веса проводилось в 12-месячный период до начала лечения и через 3–12 мес после начала лечения. По результатам исследования леветирацетам и вальпроат ассоциировались со значительным повышением веса, топирамат — со значительным снижением веса, ламотриджин и карбамазепин значительно на вес тела не влияли [99].

С другой стороны, P. Gelisse et al. (2008) описали 19 случаев резкого снижения веса (от 7 до 20 кг) при приеме леветирацетама. Зависимость от веса пациентов до начала лечения не выявлена [40].

По мнению многих авторов, изменение веса тела при длительном лечении часто снижает качество жизни больных и может привести к нарушению комплаентности терапии и даже к самопроизвольной отмене препарата. Поэтому выбор препарата, не влияющего на вес тела (ламотриджин и леветирацетам) или снижающего вес у пациентов с избыточным весом (топирамат), имеет несомненное преимущество для пациентов [28, 33, 94, 108].

#### **Влияние антиэпилептических препаратов на гормональную контрацепцию**

АЭП, которые являются мощными индукторами микросомальных ферментов печени (барбитураты, дифенин, карбамазепин), снижают эффективность действия прогестиновых гормонов, так как ускоряют метаболизм как эндогенных, так и экзогенно введен-

ных половых гормонов. Данный механизм конкурентного взаимодействия лежит в основе частого возникновения нежелательной беременности у больных эпилепсией при совместном применении АЭП и оральных контрацептивов. Не рекомендовано совместное применение оральных контрацептивов со следующими АЭП: фенобарбитал, бензонал, примидон, фенитоин, карбамазепин. Окскарбазепин и топирамат (Топамакс), а также эсикарбазепин являются слабыми индукторами ферментов печени, в связи с чем в низких дозах практически не влияют на метаболизм контрацептивов. Считается безопасным применение топирамата в дозе до 200 мг/сут. 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 прибавку массы тела и возникновение отеков [123].

#### **Влияние антиэпилептических препаратов на фертильность**

Результаты исследований показывают снижение фертильности у женщин с эпилепсией по сравнению с общей популяцией [63, 69]. Люди, страдающие эпилепсией, реже вступают в брак. У замужних женщин с эпилепсией число детей в среднем меньше ожидаемого. Эта закономерность чаще прослеживается, если эпилепсия начинается в детском возрасте. В нескольких исследованиях показано снижение сексуальности у пациентов, страдающих эпилепсией, особенно при височной эпилепсии [11, 16]. В снижение фертильности у женщин с эпилепсией вносит вклад целый ряд факторов, включая гормональные, социальные и другие факторы [69, 71]. Однако в рамках статьи мы рассматриваем прежде всего роль ПЭ АЭП.

#### **Нейроэндокринные побочные эффекты, включая нарушения менструального цикла, поликистозные изменения в яичниках, которые могут приводить к нарушению репродуктивной функции и бесплодию**

АЭП могут изменять концентрацию половых гормонов в плазме и вносить вклад в развитие репродуктивной дисфункции у людей с эпилепсией [77]. Ингибиторы ферментов печени (вальпроаты) могут повышать уровень андрогена (гиперандрогения), что вызывает повышение массы тела, нарушения менструального цикла, поликистозные изменения яичников [83]. В работе L.K. Vainionpää et al. (1999) средняя концентрация тестостерона у пациенток пре-, пост- и пубертатного периода, получающих вальпроат, была значительно повышена по сравнению с контрольной группой; гиперандрогения определялась у 38 % пациенток в препубертатном периоде, 36 % пациенток пубер-

татного возраста и 57 % в постпубертатном периоде (в этом возрасте ожирение также встречалось чаще у девушек, получающих вальпроаты) [117]. Авторы предполагают, что препараты вальпроевой кислоты могут вызывать гиперандрогению во время особенно чувствительного периода — полового созревания. Гиперандрогения служит причиной развития эндокринных нарушений, которые могут вызывать косметические дефекты и приводить к снижению репродуктивной функции у женщин детородного возраста и у девочек-подростков: гиперандрогения патогенетически связана с повышением массы тела и развитием синдрома поликистозных яичников [26, 83]. Основные нейроэндокринные нарушения, связанные с приемом АЭП: повышение массы тела, гиперандрогения, аменорея, олигоменорея, патологическое изменение продолжительности (удлинение, сокращение) менструального цикла, ановуляторные циклы (до 55 %), поликистозные изменения в яичниках (до 40 %), синдром поликистозных яичников преимущественно вызывают препараты вальпроевой кислоты [2, 42, 62, 77, 88]. Гиперандрогения и ассоциированные с ней нейроэндокринные нарушения чаще встречаются у женщин с идиопатической генерализованной эпилепсией. Синдром поликистозных яичников включает кроме изменения структуры яичников частые ановуляторные циклы, эндокринные нарушения и ассоциируется с повышенным риском развития рака матки и молочных желез, диабета и атеросклероза [6, 42, 62, 88], особенно в тех случаях, когда лечение начинается ранее 20-летнего возраста [42, 62, 83, 88, 117]. Поликистозные изменения в яичниках, ожирение и нарушения менструального цикла могут претерпевать обратное развитие после отмены вальпроатов [88].

Женщинам, получающим вальпроаты, необходимо регулярно исследовать гормональный профиль и проводить ультразвуковое исследование яичников [41, 42].

Индукторы ферментов (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин и др.) усиливают метаболизм андрогенов и эстрогенов и уменьшают их концентрацию — могут вызвать гипосексуальность [10, 16, 29, 62].

Индукторы ферментов печени: фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, а также ингибиторы ферментов — вальпроаты могут оказывать влияние на функцию щитовидной железы (вероятно, за счет влияния на ферменты печени, осуществляющие метаболизм гормонов, и на гипоталамо-гипофизарную систему) и вызывать снижение уровня циркулирующего тироксина, свободного трийодтиронина и свободного тироксина и подъем тироксинсвязывающего глобулина. Отмечено, что индукторы ферментов (карбамазепин) чаще снижают уровень тироксина, в том числе свободного тироксина (так как ускоряют метаболизм гормонов) в крови, а вальпроаты могут повышать уровень свободного тироксина. Клинически выраженные нарушения чаще возникают у пациентов с заболеваниями

ми щитовидной железы в анамнезе или в эндемичных районах. Изменение лабораторных показателей носит обратимый характер на фоне отмены препарата [29, 34]. Однако нарушение функции щитовидной железы может вносить вклад в развитие нейроэндокринных изменений у женщин в целом.

#### **Возможность негативного влияния антиэпилептических препаратов на течение беременности и роды**

Распространенность эпилепсии у беременных женщин достигает 0,7 %. От 0,3 до 0,7 % случаев всех беременностей регистрируются у женщин с эпилепсией [122]. По данным W.A. Hauser et al. (1996), каждые 3–5 на 1000 новорожденных рождаются от матерей, страдающих эпилепсией [54]. Хотя большинство женщин с эпилепсией могут родить здорового ребенка, эпилепсия у матери значительно повышает риск осложнений беременности и родов. При этом неблагоприятные последствия связаны с эпилепсией у матери, но не у отца ребенка [109].

Результаты исследований показали, что наибольшую опасность для матери и плода имеют ГСП во время беременности. Их вред значительно превышает возможное тератогенное воздействие и другие неблагоприятные эффекты АЭП [7, 8]. Поэтому терапия АЭП должна быть направлена на обязательный контроль ГСП во время беременности у женщин с приступами этого типа [19, 20, 25, 104]. Частота приступов во время беременности может уменьшаться, не изменяться или повышаться (до 30 % случаев) [109].

Возможные механизмы рецидива или учащения приступов во время беременности включают снижение концентрации некоторых АЭП (ламотриджина, фенитоина и в меньшей степени карбамазепина, а также, возможно, леветирацетама и активного метаболита окскарбазепина), что без коррекции дозы может приводить к повышению частоты приступов. Американская академия неврологии (American Academy of Neurology — AAN) рекомендует проводить мониторинг концентрации ламотриджина, фенитоина и карбамазепина во время беременности [51]. Причины снижения уровня концентрации АЭП — физиологические изменения во время беременности: увеличение объема плазмы во II и III триместрах беременности — снижается концентрация АЭП при введении в организм прежней дозы; увеличение скорости выведения препаратов из организма; изменение метаболизма некоторых АЭП (например индукция глюкуронизации ламотриджина); изменение связывающей способности белков плазмы и реже — нарушение абсорбции лекарств [25]. В отдельных случаях причиной может быть и отказ от лечения, неправильное выполнение рекомендаций врача (в связи с опасением, что АЭП могут вызывать тератогенный эффект) или ограничение сна [104].

Во время беременности возможно снижение концентрации леветирацетама в связи с изменением метаболизма [51]. По данным исследований, проблему может представлять повышение клиренса леветирацетама во время беременности, что требует коррекции дозы [57].

### Тератогенное действие антиэпилептических препаратов

Механизмы тератогенного влияния АЭП недостаточно изучены; в качестве возможных механизмов предполагаются: дефицит фолатов в результате ингибирующего действия на фолиевую кислоту при приеме вальпроевой кислоты [106]; ингибирующий эффект вальпроатов на деацетилазы гистонов и изменения генной экспрессии, а также усиление фетального оксидативного стресса, индуцированного вальпроевой кислотой (так как головной мозг более чувствителен к оксидативному стрессу, чем другие органы плода [93]); первичный эффект АЭП на плаценту (на ее функцию и морфологию) [106]. Риск связан с принимаемыми во время беременности препаратами, а не зависит от формы эпилепсии, так как отсутствовали статистически значимые различия частоты пороков развития в потомстве женщин с генерализованными и фокальными формами эпилепсии [112]. По данным крупного исследования T. Tomson et al. (2011), отсутствовала связь между типом эпилепсии, ГСП в I триместре и более высоким риском основных пороков развития [114].

Известно, что антиэпилептическая терапия во время беременности повышает риск пороков развития у плода в целом в 2–3 раза (4–6 % против 2–4 % у женщин, не страдающих эпилепсией) [25]. Однако риск для жизни матери и плода, связанный с ГСП, выше, чем риск, связанный с приемом АЭП [19, 20, 25, 104].

Основные факторы риска формирования пороков развития на фоне приема АЭП во время беременности: 1) высокая доза препарата и его концентрация в плазме; 2) политерапия; 3) специфические эффекты определенных АЭП и комбинаций АЭП [91].

Риск тератогенного воздействия наиболее высок в I триместре беременности [98, 126].

Наиболее высокий тератогенный риск имеют вальпроаты, фенитоин, карбамазепин, бензодиазепины, фенобарбитал. Хотя ни один из АЭП не является абсолютно безопасным во время беременности, риск различается для разных АЭП (для новых АЭП риск точно не определен в связи с недостаточным количеством наблюдений). Абсолютный риск при приеме карбамазепина оценивается как 2,2 %, ламотриджина – 3,2 %, фенитоина – 3,7 %, у нелеченых женщин с эпилепсией риск составляет 3,5 %, а при приеме вальпроатов повышается до 6,2 % [47]. Данные по эпилепсии и беременности (для оценки влияния АЭП)

в разных странах мира показали более высокий тератогенный риск вальпроатов (как в политерапии, так и в монотерапии) по сравнению с другими АЭП [25, 49], а именно по сравнению с карбамазепином (в 3 раза выше), а также с фенитоином и ламотриджином и с риском у женщин с эпилепсией, не получающих лечения [49–53].

До недавнего времени исследователи указывали на тератогенный риск только для старых и традиционных АЭП, так как в связи с недостаточным количеством наблюдений риск для новых АЭП не был известен. В последние годы появились результаты исследований тератогенного потенциала также и отдельных новых АЭП. В основном работы посвящены АЭП, принимаемым наиболее часто: ламотриджин, леветирацетам и топирамат.

Результаты большинства исследований показали низкий тератогенный риск для монотерапии новыми АЭП. Риск сравним с таковым у женщин, не получающих АЭП, и достоверно ниже, чем риск, связанный с традиционными АЭП, особенно вальпроатами. По-прежнему наиболее тератогенным препаратом, а также препаратом с неблагоприятным отдаленным влиянием на когнитивные функции и психику ребенка (включая аутизм) остается вальпроат [48].

Риск выше при политерапии [25, 50–53, 80, 81, 91, 98], особенно включающей комбинацию двух или более АЭП: фенобарбитал, фенитоин или вальпроат [80]. N. Adab et al. (2004) сообщают, что риск пороков развития при политерапии выше, чем при монотерапии любым из АЭП [19]. E. Perucca (2005) сообщает о повышении риска при монотерапии в 2–3 раза (по сравнению с женщинами, не получающими АЭП); при политерапии риск значительно возрастает [98]. По данным метаанализа K. Meador et al. (2008) (59 исследований, включавших 65 533 беременности у женщин с эпилепсией и 1 817 024 беременности у здоровых женщин), частота пороков развития плода возрастала на политерапии (16,78 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,51–33,05) и была наиболее высока при приеме вальпроатов, достигая 10,73 % на монотерапии вальпроатами (95 % ДИ 8,16–13,29) [80].

Для топирамата риск низкий в монотерапии, приближающийся к общепопуляционному риску, но существенно повышается при политерапии. Это указывает на необходимость применения топирамата во время беременности именно в монотерапии [119].

Целью исследования F.J. Vajda et al. (2014) была оценка тератогенного риска наиболее широко применяемых новых АЭП: ламотриджина, леветирацетама и топирамата. В исследование были включены 1572 женщины, получавшие АЭП в I триместре беременности, и 153 женщины, не получавшие АЭП в I триместре. Зарегистрированная частота пороков

развития плода: 3,3 % – у женщин, не получающих АЭП; для монотерапии: 4,6 % – при приеме ламотриджина; 2,4 % – при приеме леветирацетама; 2,4 % – при приеме топирамата. Различия для монотерапии были статистически незначимыми. Однако в политерапии частота значительно увеличивалась для топирамата и достигала 14,1 %. Для вальпроата зарегистрировано повышение частоты пороков развития как в монотерапии (13,8 %), так и в политерапии (10,2 %) [119].

Риск зависит от дозы АЭП или высокой концентрации в плазме. Тератогенное действие вальпроатов возрастает в дозе 800–1000 мг или более [21, 25, 93, 98].

Более высокий риск основных пороков развития при приеме ламотриджина в дозах более 200 мг в день был идентифицирован регистром Соединенного Королевства [89], однако не подтвердился в последующих исследованиях [31, 58].

Данные регистра Соединенного Королевства также позволяют предположить более высокий риск при приеме повышенных доз карбамазепина [89].

По данным крупного исследования Т. Tomson et al. (2011), риск основных пороков развития увеличивается в зависимости от дозы при приеме всех оцениваемых АЭП (вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин, фенобарбитал). Авторы зарегистрировали особенно высокую частоту пороков развития при приеме вальпроевой кислоты в дозе 1500 мг в день или выше. Частота пороков развития при приеме вальпроевой кислоты в дозах менее 700 мг в день была сходна с аналогичной частотой для карбамазепина в дозе от 400 до 1000 мг в день, для фенобарбитала в дозе менее 150 мг в день и для ламотриджина в дозе 300 мг в день или выше. Для всех препаратов было зарегистрировано увеличение частоты основных пороков развития по мере увеличения дозы препарата на момент зачатия [114].

#### **Специфические пороки развития плода при приеме отдельных антиэпилептических препаратов**

Самые известные тератогенные эффекты вальпроатов – пороки развития нервной трубки (риск увеличивается в 20 раз, по данным R. Alsdorf, D.F. Wyszynski, 2005 [21]), в том числе spina bifida, анэнцефалия (крайне редко), пороки развития сердца (межпредсердной перегородки), мочевыделительных путей, конечностей и другие аномалии скелета, краниофациальные аномалии, (краниостеноз, расщелины губы и неба), дисморфические черты строения [21, 66]. Обнаружена достоверная связь между приемом вальпроатов и формированием spina bifida, пороков сердца и крупных сосудов, пальцев, костей черепа и головного мозга [119]. При этом риск значительно возрастает для второго сиблинга после рождения одного ребенка с пороками развития на вальпроатах [121].

Карбамазепин связан с более высоким риском развития spina bifida [15, 65].

В рамках Международного регистра по применению АЭП во время беременности (International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy – EURAP) Т. Tomson et al. (2011) провели проспективное наблюдение 5366 беременностей, протекавших на фоне монотерапии одним из четырех АЭП, применяемых в разных дозах: карбамазепин, ламотриджин, вальпроевая кислота или фенобарбитал. Получены данные за 11 лет наблюдения. Пороки сердца встречались наиболее часто после приема четырех исследуемых АЭП (особенно при приеме фенобарбитала (8 %) и вальпроевой кислоты в дозе  $\geq 1500$  мг в день (7 %)). Выявлено 11 случаев пороков развития нервной трубки из 1010 пациентов, получавших вальпроевую кислоту, 5 из 1402 случаев – при приеме карбамазепина, и 1 из 217 случаев – при приеме фенобарбитала. Отмечена самая низкая частота пороков развития при дозе ламотриджина менее 300 мг в день (2,0 % ( $n = 17$ ); 95 % ДИ 1,19–3,24) и при дозе карбамазепина менее 400 мг в день (3,4 % ( $n = 5$ ); 95 % ДИ 1,11–7,71). В сравнении с монотерапией ламотриджином в дозе менее 300 мг в день риск пороков развития был статистически значимо выше при приеме вальпроевой кислоты и фенобарбитала во всех исследуемых дозах, а также при приеме карбамазепина в дозе выше 400 мг в день. Таким образом, на риск основных пороков развития оказывал влияние не только тип АЭП, но также и доза препарата [114].

Для новых АЭП риск тератогенного воздействия точно не установлен. Имеются данные об относительной безопасности ламотриджина в монотерапии (риск не превышает 2–3 %). По результатам крупного исследования влияния терапии ламотриджином на исход беременности, риск врожденных аномалий составил 1,8 % при монотерапии [111], грубых врожденных и специфических аномалий описано не было.

В отдельных исследованиях [61, 79] получены обнадеживающие данные по исходам беременностей у 263 женщин, которые получали леветирацетам в моно- и политерапии; родились 249 живых новорожденных, у 5 из них отмечались грубые врожденные аномалии развития (леветирацетам в политерапии). У всех 95 матерей, принимавших леветирацетам в монотерапии, дети родились без грубых врожденных аномалий развития. Однако исследования новых АЭП носят пока единичный характер. В исследовании Е. Mawhinney et al. (2013) частота макроаномалий развития составила 0,70 % при монотерапии леветирацетамом и 5,56 % при политерапии [79]. При этом частота зависела от одновременно применяемого препарата и была низкой при приеме ламотриджина (1,77 %; 95 % ДИ 0,49–6,22) по сравнению с вальпроатом (6,90 %; 95 % ДИ 1,91–21,96) или карбамазепи-



ном (9,38 %; 95 % ДИ 4,37–18,98). По данным S. Shorvon (2006, 2010), тератогенный риск леветирацетама низкий и составляет 2,7–3,1 % [107].

S.A. Chaudhry, G. Jong, G. Koren (2014) опубликовали систематический обзор доступных литературных данных о безопасности применения леветирацетама во время беременности [30]. В обзор вошло 8 исследований, отвечавших критериям включения; 5 регистров беременностей и 1 популяционное когортное исследование. В целом у 1213 беременных женщин, включенных в анализ, было диагностировано 27 случаев врожденных пороков развития плода при монотерапии леветирацетамом, таким образом, общая частота врожденных пороков развития составила 2,2 % (27 из 1213; 95 % ДИ 1,53–3,22). Напротив, политерапия с включением леветирацетама была ассоциирована с более высокой частотой врожденных мальформаций – 6,3 % (34 из 541; 95 % ДИ 4,53–8,65;  $p < 0,001$ ). В двух дополнительных исследованиях изучалось влияние леветирацетама во время беременности на развитие детей – показатели развития детей были значительно лучше, чем в случаях воздействия вальпроевой кислоты во время беременности, и соответствовали показателям, полученным в контрольной группе (дети, матери которых не получали АЭП во время беременности) [30].

Для топирамата выявлен более высокий специфический риск порока развития ротовой щели, в том числе расщелины неба, однако тяжесть и опасность пороков развития при применении топирамата и вальпроатов не сопоставимы (для сравнения, для вальпроатов характерен высокий риск пороков развития нервной трубки, пороков сердца и множественных аномалий развития) [118, 119].

D. Mines et al. (2014) провели ретроспективное исследование в период с 1997 по 2011 г. Зарегистрированная частота пороков развития ротовой щели: у женщин, принимавших топирамат в I триместре беременности: 0,36 % (7 из 1945); у женщин, в прошлом получавших топирамат или другие АЭП: 0,14 % (20 из 13 512); у женщин с близкими параметрами состояния здоровья, не получавших топирамат и другие АЭП: 0,07 % (9 из 13 614).

Таким образом, распространенность данного порока развития при приеме топирамата в I триместре возросла в 2,5 раза (95 % ДИ 1,0–6,0) по сравнению с женщинами, ранее получавшими топирамат или другие АЭП, и в 5,4 раза (95 % ДИ 2,0–14,6) по сравнению с женщинами, не получавшими АЭП [84].

Также существуют исследования, подтверждающие более высокий риск пороков развития ротовой щели при применении ламотриджина во время беременности. L.V. Holmes et al. (2008) опубликовали данные Североамериканского регистра беременности и эпилепсии. В целом у 16 (2,3 %) из 684 детей, матери которых

получали ламотриджин во время беременности, были зарегистрированы врожденные аномалии развития. У 5 детей (7,3 на 1000) зарегистрированы пороки развития ротовой щели: расщелина неба ( $n = 3$ ), расщелина губы ( $n = 1$ ) и комбинированный порок – расщелина губы и неба ( $n = 1$ ). Частота пороков развития увеличивалась в 10,4 раза (95 % ДИ 4,3–24,9) в сравнении с детьми, матери которых не получали АЭП (206 224 живых ребенка), частота изолированного порока ротовой щели составила 0,7 на 1000. Данные сравнивались с данными других 5 регистров, включавших 1623 ребенка, рожденных от матерей, получавших монотерапию ламотриджином: выявлено 4 ребенка с пороком развития ротовой щели; распространенность 2,5 на 1000 (3,8; 95 % ДИ 1,4–10,0) [58].

### Влияние на отдаленные когнитивные и психические нарушения у детей

Применение вальпроатов и возникновение более 5 судорожных приступов во время беременности были независимыми предикторами риска снижения вербального коэффициента интеллекта (IQ) у потомства [49].

По данным C.L. Harden et al. (2008, 2009), прием вальпроатов, фенитоина или фенобарбитала в монотерапии ассоциировался с нарушением когнитивных функций у детей. Прием вальпроатов во время беременности связан со снижением риска вербального коэффициента 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 также более высок при политерапии [47, 50–53, 113].

Некоторые авторы указывают на возможность транзиторной задержки психомоторного развития у детей, родившихся от матерей с эпилепсией [68]. По данным исследования K. Titze et al. (2008), включавшего 67 детей, рожденных от матерей с эпилепсией, и 49 детей, родившихся от здоровых матерей (контрольная группа), IQ подростков, матери которых получали АЭП во время беременности, был ниже, чем в контрольной группе, как при монотерапии АЭП (IQ в среднем ниже на 6 баллов), так и при политерапии (IQ в среднем ниже на 12 баллов). ГСП отмечены у половины матерей с эпилепсией, но не усугубляли отрицательного эффекта АЭП на когнитивные функции. Особенности семейной обстановки оказывали переменный эффект на интеллект детей. Развитие детей, рожденных от матерей с эпилепсией, оказалось более уязвимым в случае неблагоприятной семейной обстановки [113].

T. Hirano et al. (2004) изучали психомоторное развитие детей, родившихся у женщин с эпилепсией ( $n = 71$ ), и детей контрольной группы ( $n = 99$ ), соот-

ветствующих по возрасту, уровню образования и возрасту матери, а также социально-экономическому статусу семьи. Обследование в возрасте 1,5 года показало связь уменьшения коэффициента развития (Development Quotient – DQ), включая показатель двигательного и речевого развития или их сочетание с эпилептическими приступами у матери во время беременности, высокой дозой АЭП во время беременности и низким показателем окружности головы при рождении. При обследовании в возрасте 3 лет показатель двигательного развития был ниже при сложных фокальных приступах у матери, чем при простых фокальных приступах. Обследование в возрасте 1,5 года выявило обратную связь между общей суточной дозой АЭП во время беременности с показателем двигательного развития; а обследование в возрасте 3 лет продемонстрировало связь между уровнем образования у матери и показателем развития в нескольких сферах, включая речевую функцию. Негативное влияние АЭП и судорог у матери во время беременности было более выражено в раннем возрасте. В более старшем возрасте основное значение имели такие факторы, как обстановка в семье, уровень образования и способность матери заниматься воспитанием ребенка [56].

S. Koch et al. (1999) оценивали отдаленные эффекты АЭП во время беременности на функцию нервной системы и интеллектуальное развитие детей. Обследование детей проводилось в школьном и подростковом возрасте. В исследовании участвовали 67 детей, родившихся от матерей с эпилепсией (из них в 13 случаях матери не получали АЭП во время беременности, в 31 случае проводилась монотерапия и в 23 случаях – политерапия), а также 49 детей контрольной группы. Результаты исследования показали, что именно форма эпилепсии у матери и характер антиэпилептической терапии во время беременности, а не частота приступов, коррелировали с патологическими изменениями на электроэнцефалограмме детей. Частота «легких» неврологических нарушений была низкой в контрольной группе, увеличивалась в группе детей женщин с эпилепсией, не получавших АЭП во время беременности, и была максимальной на политерапии. Снижение IQ в подгруппе политерапии было выявлено главным образом у детей, матери которых получали примидон. Отмечалась обратная связь IQ и дозы примидона. Негативное влияние на все исследуемые параметры (нарушения на электроэнцефалограмме, минимальная неврологическая дисфункция и IQ) было наиболее выражено в группе политерапии [73].

R. Banach et al. (2010) провели метаанализ данных литературы (до апреля 2009 г.). Из включенных в анализ данных: 67 женщин с эпилепсией получали валь-

проаты, 151 – карбамазепин, 494 ребенка, родившихся от здоровых женщин или женщин с эпилепсией, не получающих лечения, составили контрольную группу. Показатели интеллекта были достоверно ниже в группе детей, матери которых получали вальпроевую кислоту во время беременности, по сравнению с детьми, матери которых не получали АЭП во время беременности. Карбамазепин не вызывал достоверного снижения общего показателя интеллекта и показателя вербального интеллекта у детей. Однако показатель невербального интеллекта по шкале Векслера был достоверно ниже при приеме карбамазепина во время беременности, чем в контрольной группе [24].

Результаты ряда исследований показали, что аутистическое поведение также может рассматриваться как отдаленное осложнение антиэпилептической терапии во время беременности [75, 93]. A.D. Rasalam et al. (2005) изучали возможность влияния антиэпилептической терапии у матери на формирование аутистического поведения детей. Авторы обследовали 626 детей, рожденных от матерей с эпилепсией, получавших АЭП, на протяжении 20-летнего периода. Целью исследования явилось изучение отдаленных эффектов антиэпилептической терапии во время беременности у 260 детей. Из них у 26 детей были отмечены поведенческие или социальные расстройства. Одиннадцать детей (6 мальчиков и 5 девочек) отвечали критериям аутистического расстройства по DSM-IV и 1 ребенок (девочка) – диагностическим критериям синдрома Аспергера по DSM-IV. Таким образом, аутистические расстройства были диагностированы у 4,6 % обследованных детей, матери которых получали АЭП во время беременности. Средний возраст, в котором было выявлено аутистическое расстройство, составил 5 лет 4 месяца. Другие дети из группы, включавшей 26 детей, демонстрировали нарушение речи и коммуникативных навыков, однако не отвечали критериям расстройств аутистического спектра. Из всех АЭП вальпроат натрия наиболее часто ассоциировался с развитием аутистических проявлений. У 5 (8,9 %) из 56 обследованных детей, матери которых получали вальпроат натрия во время беременности в монотерапии, было отмечено развитие аутистического расстройства или синдрома Аспергера. Авторы сделали вывод о том, что антиэпилептическая терапия во время беременности служит фактором риска развития аутистических нарушений у детей [101]. Возможность развития аутистического расстройства как отдаленное следствие терапии вальпроатами во время беременности указывается и другими авторами [75, 93]. Данные были получены в исследованиях на животных и с участием людей. У детей, матери которых получали вальпроаты во время беременности, с более высокой частотой встречаются нарушения развития, проявляющиеся в виде снижения показателя вербального интеллекта и нарушения ком-

муникативных навыков, входящие в структуру аутистических расстройств. Негативное действие вальпроатов в этом аспекте также возрастает в дозе 1000 мг или более и на политерапии.

Результаты проспективного обсервационного исследования продемонстрировали, что показатели вербального интеллекта ребенка в возрасте 3 лет находились в обратной зависимости от дозы карбамазепина, принимаемой матерью во время беременности [81].

### Негативное влияние антиэпилептических препаратов на росто-весовые показатели и физическое развитие детей

Результаты исследования продемонстрировали тенденцию к снижению веса при рождении у детей, матери которых получали АЭП [118], тенденцию к уменьшению росто-весовых показателей в целом (по отношению к гестационному возрасту), а также более вероятное снижение балла по шкале Апгар < 7 на первой минуте [50–53, 109]. Внутриутробная гипотрофия и недоношенность регистрируются у 7–10 % и 4–11 % детей, рожденных от матерей с эпилепсией, соответственно [109]. Задержка физического развития (так же как и интеллектуального) может иметь транзитный характер; например, в исследовании T. Hirano et al. (2004) признаки внутриутробной задержки роста исчезли к 3 годам [56].

Топирамат и зонисамид могут также повышать риск более низкого веса при рождении по отношению к гестационному возрасту: в исследовании S. Hernández-Díaz et al. (2014) уменьшение веса плода зарегистрировано в 17,9 % случаев на топирамате, 12,2 % на зонисамиде и для сравнения – 6,8 % на ламотриджине [55].

### Рекомендации по ведению женщин во время беременности

Основные методы профилактики осложнений антиэпилептической терапии во время беременности: 1) монотерапия; 2) минимальная эффективная доза препарата; 3) перевод на АЭП с низким тератогенным потенциалом; 4) крайне важно, чтобы все изменения терапии были проведены до наступления беременности [25, 50–53].

Так как для плода и матери особенно опасны генерализованные тонико-клонические приступы, лечение эпилепсии во время беременности должно быть направлено на предотвращение ГСП при сведении к минимуму риска для плода [25].

В соответствии с современными рекомендациями по возможности следует избегать назначения вальпроатов и политерапии в I триместре беременности для снижения риска аномалий развития (уровень В); приема вальпроатов и политерапии на протяжении всей беременности для снижения риска когнитивных

нарушений (уровень В); приема фенитоина и фенобарбитала на протяжении всей беременности для снижения риска когнитивных нарушений у потомства (уровень С) [50–53]. Женщинам с эпилепсией рекомендуется продолжать лечение АЭП во время беременности с применением монотерапии в наименее высокой дозе, требуемой для достижения контроля над приступами [19, 20]. Женщинам, принимающим вальпроаты и планирующим беременность, рекомендуется замена вальпроатов на другие АЭП [19, 25, 47, 70, 71]. Если избежать приема вальпроатов во время беременности невозможно, рекомендуется применение минимально эффективных доз, деление суточной дозы на 2–3 приема; предпочтительно проведение монотерапии [93]. Применение монотерапии и уменьшение дозы АЭП во время беременности до разумного минимума позволяет минимизировать риск пороков развития плода [105, 106] и другие риски для плода [68].

Желательно, чтобы все изменения АЭП были проведены до зачатия [25]!

Рекомендации AAN включают применение в пренатальном периоде витамина К. Однако риск геморрагических осложнений у новорожденных, матери которых получали АЭП во время беременности, точно не определен [7, 50–53].

Так как во время беременности имеет место индукция метаболизма некоторых АЭП, особенно ламотриджина, окскарбазепина, леветирацетама, необходим тщательный клинический мониторинг и частое определение уровня этих АЭП в плазме. В соответствии с рекомендациями AAN, во время беременности необходим мониторинг ламотриджина, фенитоина и карбамазепина; желательно также контролировать концентрацию леветирацетама и окскарбазепина (активного метаболита – моногидроксипроизводного) [49, 51].

Вопрос профилактического эффекта фолиевой кислоты в отношении пороков развития широко изучается в последние годы. На фоне терапии фолиевой кислотой зарегистрировано уменьшение частоты пороков развития нервной трубки и других аномалий развития, что подтверждается, однако, не во всех исследованиях. Предполагается, что вальпроаты нарушают обмен фолиевой кислоты и целесообразность дополнительного ее введения до начала и во время беременности обусловлена антифолатной активностью вальпроатов. Рекомендации AAN включают применение фолиевой кислоты до зачатия и во время беременности в качестве метода профилактики макроаномалий развития плода [50–53, 93]. Проводились исследования, оценивающие эффективность фолиевой кислоты при приеме других АЭП, исключая вальпроатовую кислоту. Результаты исследования D. Kjaer et al.

(2008) показали, что риск пороков развития, связанный с приемом матерью во время беременности карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала или примидона, снижается при заместительной терапии фолиевой кислотой, но не в полной мере [72].

#### **Возможность негативного влияния антиэпилептических препаратов в период лактации**

В большинстве случаев грудное вскармливание не противопоказано, так как его польза перевешивает риск возможного негативного влияния АЭП, но вопрос должен решаться индивидуально [68]. Концентрация АЭП в материнском молоке зависит от степени связывания АЭП с белками плазмы, а также от особенностей организма ребенка (способности к абсорбции и элиминации).

Чем сильнее препарат связывается с белками, тем меньше его концентрация в молоке:

- очень низкая концентрация: вальпроаты, фенитоин и тиагабин; вероятно, не проникают в грудное молоко;
- низкая и средняя концентрация: карбамазепин, фенобарбитал, окскарбазепин, ламотриджин, топирамат и зонисамид;
- высокая концентрация: этосуксимид, вигабатрин, габапентин, прегабалин и леветирацетам (концентрация в грудном молоке может быть эквивалентна концентрации в плазме матери).

Однако плазменная концентрация АЭП у новорожденных, получающих грудное вскармливание, во всех случаях ниже ожидаемой в связи с высокими показателями элиминации. В большинстве случаев при приеме новых АЭП даже при их проникновении в молоко в достаточно высокой концентрации не рекомендуется отменять грудное вскармливание. Например, леветирацетам значительно проникает в грудное молоко, но большинство авторов рекомендуют не прерывать грудного вскармливания [67, 115, 125].

Но в связи с незрелостью путей метаболизма лекарственных препаратов у новорожденных существует риск, что некоторые из старых АЭП (барбитураты) могут накапливаться в организме ребенка и вызывать вялость, гипотонию и слабое сосание, а при отмене препарата возможно появление гипервозбудимости [74, 88].

Для АЭП, проходящих глюкуронизацию, включая ламотриджин, концентрация в плазме ребенка может достигать 40 % от концентрации в плазме матери [92], и свободная концентрация препарата может быть выше в плазме ребенка, чем в крови матери, что, однако, не сопровождалось клинически значимыми последствиями [104].

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.

#### **Возможность влияния гормональных изменений во время менструального цикла, в течение беременности и в период менопаузы на концентрацию антиэпилептических препаратов в крови, а следовательно, и на эффективность лечения**

Половые гормоны могут влиять на уровень АЭП. Этим обусловлено колебание концентрации фермент-индуцирующих АЭП во время менструального цикла; в то время как стабильная концентрация АЭП в крови способствует достижению эффективного контроля над приступами, что особенно важно при эпилепсии, обусловленной циклическими гормональными изменениями (катамениальной эпилепсии) [2, 37]. Влияние гормональных и других физиологических изменений на концентрацию АЭП и возможное изменение эффективности лечения во время беременности описано выше.

#### **Влияние антиэпилептических препаратов на метаболизм костной ткани и повышение риска развития остеопороза**

В настоящее время считается, что фермент-индуцирующие АЭП (карбамазепин, фенитоин, барбитураты) и, в меньшей степени, ингибиторы ферментов (вальпроаты) могут изменять метаболизм (ускорять катаболизм) витамина D, оказывать негативное влияние на метаболизм костной ткани и повышать риск развития остеопороза и переломов костей при длительном приеме. Однако это имеет клиническое значение преимущественно у женщин в перименопаузальном периоде, когда повышается риск гормонально-обусловленного остеопороза, что усугубляется приемом АЭП. Чаше остеопороз возникает у женщин в период менопаузы на фоне длительного применения барбитуратов [3]. Отмечается повышенная частота переломов при минимальных травмах, ушибах, падениях; хронический болевой синдром в области позвоночника. Нередко возникают переломы костей конечностей после травм, полученных в результате ГСП. Вместе с тем в последние годы показана возможность появления остеопороза при длительном применении препаратов вальпроевой кислоты [94]. Проведение денситометрии — основной метод верификации остеопороза и определения показаний к назначению терапии. Лечение осуществляется препаратами кальция (1000–1500 мг/сут), витамином D (400–600 МЕ/сут), бисфосфонатами [29, 94, 97]. Приблизительно у 50 % больных, принимающих АЭП, определяется значительное снижение содержания кальция и фосфатов, а также увеличение щелочной фосфатазы в сыворотке крови; на фоне приема препаратов, индуцирующих ферменты печени, возможно снижение уровня 25-дигидроксивитамина D [1, 23].



Учитывая отдаленные эффекты антиэпилептической терапии на репродуктивную функцию и исходы беременности у женщин с эпилепсией, необходимо уделять особое внимание выбору АЭП у женщин репродуктивного возраста [6, 69]. В связи с возможностью продолжения течения большинства форм эпилепсии и соответственно продолжения терапии во взрослом возрасте, а также в связи с возможными отдаленными негативными последствиями приема АЭП для репродуктивной функции, необходимо учитывать те же критерии безопасности терапии и при выборе АЭП у девочек с эпилепсией. Предпочтение следует отдавать новым АЭП с минимальным неблагоприятным влиянием на нейроэндокринную сферу, репродуктивную функцию и минимальным тератогенным риском при условии их эффективности при данной форме эпилепсии, включая прежде всего топирамат, ламотриджин, окскарбазепин и леветирацетам. В связи с длительным периодом применения этих препаратов в клинической практике их побочные эффекты и тератогенный риск достаточно хорошо изучены, и препараты данных групп имеют благоприятный

потенциал для применения у пациенток женского пола.

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости правильного выбора АЭП у женщин детородного возраста с 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. При этом следует помнить, что детородная функция является крайне важной не только с точки зрения здоровья женщины, но также и ее семейного и социального статуса. Результаты наших наблюдений и данные литературы свидетельствуют, что у мужчин и женщин детородного возраста (включая подростков) по возможности следует избегать назначения АЭП с мощным индуцированием ферментативной системы печени (все барбитураты, гидантоины, карбамазепин), а у женщин также препаратов вальпроевой кислоты. В этих случаях приоритетным может быть назначение новых АЭП, существенно не влияющих на нейроэндокринные функции и репродуктивную систему.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Астахова А.В., Ушкалова Е.А. Побочные реакции, вызываемые противосудорожными средствами у детей. Безопасность лекарственных средств 1997;2:5–12. [Astakhova A.V., Ushkalova E.A. Side reactions at children, caused by anticonvulsants. Bezopasnost' lekarstv = Safety of drugs 1997;2:5–12. (In Russ.)].
- Бадалян Л.О., Темин П.А., Аметов А.С., Мухин К.Ю. Дискуссионные вопросы и проблемы менструальной эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1988;88(6):120–3. [Badalyan L.O., Temin P.A., Ametov A.S., Mukhin K.Yu. Debating points of the menstrual epilepsy problems. Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 1988;88(6):120–3. (In Russ.)].
- Власов П.Н. Алгоритмы диагностики и терапии эпилепсии у взрослых в поликлинических условиях. Фарматека 2006;7:96–104. [Vlasov P.N. Algorithms of epilepsy diagnostics and therapy at adults in polyclinic conditions. Farmateka = Pharmateca 2006;7:96–104. (In Russ.)].
- Воронкова К.В., Петрухин А.С., Пылаева О.А., Холин А.А. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия. М.: Бином, 2008. 192 с. [Voronkova K.V., Petrukhin A.S., Pylaeva O.A., Kholin A.A. Rational antiepileptic pharmacotherapy. Moscow: Binom, 2008. 192 p. (In Russ.)].
- Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. СПб.: Речь, 2000. 201 с. [Gusev E.I., Belousov Y.B., Geht A.B. Treatment of epilepsy: rational dosage of anticonvulsants. St. Petersburg: Rech, 2000. 201 p. (In Russ.)].
- Жидкова И.А., Карлов В.А., Адамян Л.В. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины. Клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. Palmarium Academic Publishing, 2012. 278 с. [Zhidkova I.A., Karlov V.A., Adamyan L.V. Epilepsy and woman's reproductive health. Clinical, pathogenic and therapeutic aspects. Palmarium Academic Publishing, 2012. 278 p. (In Russ.)].
- Карлов В.А. Лечение эпилепсии. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Под ред. В.А. Карлова. М.: Медицина, 2010. С. 631–59. [Karlov V.A. Treatment of epilepsy. In: Epilepsy at children, adult women and men. Ed. by V.A. Karlov. Moscow: Medicine, 2010. Pp. 631–59. (In Russ.)].
- Карлов В.А., Власов П.Н., Кушлинский Н.Е., Петрухин В.А. Эпилепсия и беременность. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Под ред. В.А. Карлова. М.: Медицина, 2010. С. 543–62. [Karlov V.A., Vlasov P.N., Kushlinsky N.E., Petrukhin V.A. Epilepsy and pregnancy. In: Epilepsy at children, adult women and men. Ed. by
- V.A. Karlov. Moscow: Meditsina, 2010. Pp. 543–62. (In Russ.)].
- Кизи К. Пролетая над гнездом кукушки. СПб.: Амфора, 2003. С. 178. [Kesev K. One flew over the cuckoo's nest. St. Petersburg: Amphora, 2003. P. 178. (In Russ.)].
- Котов С.В., Мухин К.Ю. Заболевания половых желез. В кн.: Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. Под ред. А.П. Калинина, С.В. Котова. М.: Медицина, 2001. С. 220–56. [Kotov S.V., Mukhin K.Yu. Sexual glands' diseases. In: Neurologic disorders at endocrinal diseases. Ed. by A.P. Kalinin, S.V. Kotov. Moscow: Meditsina, 2001. Pp. 220–56. (In Russ.)].
- Мухин К.Ю. Задержка полового развития у подростков мужского пола, больных эпилепсией. Актуальные вопросы неврологии 1987;157–60. [Mukhin K.Yu. Arrest of the sexual development at male adolescents, suffering with epilepsy. Aktual'nye voprosy neurologii = Actual issues of neurology 1987;157–60. (In Russ.)].
- Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и стандарты терапии (справочное руководство). М., 2005. 143 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Diagnostics and therapeutic standards (reference manual). Moscow, 2005. 143 p. (In Russ.)].
- Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы у детей: диагностика

- и лечение (методические рекомендации). М.: Фармаграфикс, 2000. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes at children: diagnostics and treatment (methodic recommendations). Moscow: Pharmagraphics, 2000. (In Russ.)].
14. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Рыкова Е.А. Побочные эффекты антиконвульсантов при лечении идиопатической генерализованной эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1997;7:25–31. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Rykova E.A. Side effects of anticonvulsants at treatment of the idiopathic generalized epilepsy. Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 1997;7:25–31. (In Russ.)].
15. Овчинникова Е.О., Миронов М.Б., Мухин К.Ю. и др. Клинический случай spina bifida у ребенка, рожденного больной эпилепсией на фоне приема карбамазепина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2014;1:39–44. [Ovchinnikova E.O., Mironov M.B., Mukhin K.Yu. et al. Clinical case of spina bifida at a child, born by a woman with epilepsy at the carbamazepine background. Nevrologiya, neiropsichiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics 2014;1:39–44. (In Russ.)].
16. Темин П.А., Мухин К.Ю., Новиков А.А., Маковецкий М.Л. Гипосексуальность у мужчин с эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1988;88(6):46–8. [Temin P.A., Mukhin K.Yu., Novikov A.A., Makovetsky M.L. Hyposexuality at men with epilepsy. Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 1988;88(6):46–8. (In Russ.)].
17. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Калинина Л.В., Пылаева О.А. Ламиктал: поли- и монотерапия эпилепсии. Психиатрия и психофармакотерапия 2004;(прил 1):20–5. [Petrukhin A.S., Mukhin K.Yu., Kalinina L.V., Pylaeva O.A. Lamictal: poly- and monotherapy of epilepsy. Psichiatriya i psichofarmakoterapiya = Psychiatry and psychopharmacotherapy 2004;(Suppl 1): 20–5. (In Russ.)].
18. Эпилептология детского возраста. Руководство для врачей. Под ред. А.С. Петрухина. М.: Медицина, 2000. 624 с. [Children's epileptology. Manual for physicians. Ed. by A.S. Petrukhin. Moscow: Meditsina, 2000. 624 p. (In Russ.)].
19. 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.
20. Adab N., Tudur S.C., Vinten J. et al. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2004;(3):CD004848.
21. Alsdorf R., Wyszynski D.F. Teratogenicity of sodium valproate. Expert Opin Drug Saf 2005;4(2):345–53.
22. Arain A.M. Pregabalin in the management of partial epilepsy. Neuropsychiatr Dis Treat 2009;5:407–13.
23. Babayigit A., Dirik E., Bober E., Cakmakci H. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. Pediatr Neurol 2006;35(3):177–81.
24. Banach R., Boskovic R., Einarson T., Koren G. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. Drug Saf 2010;33(1):73–9.
25. Battino D., Tomson T. Management of epilepsy during pregnancy. Drugs 2007;67(18):2727–46.
26. Bauer J., Jarre A., Klingmuller D., Elger C.E. Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. Epilepsy Res 2000;41(2):163–7.
27. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy – a review. Epilepsia 2007; 48 Suppl 9:42–5.
28. Biton V. Weight change and antiepileptic drugs: health issues and criteria for appropriate selection of an antiepileptic agent. Neurologist 2006;12(3):163–7.
29. Brodie M.J., Johnson F.N. Carbamazepine in the treatment of seizure disorders: efficacy, pharmacokinetics and adverse event profile. Rev Contemp Pharmacother 1997;8:87–122.
30. Chaudhry S.A., Jong G., Koren G. The fetal safety of Levetiracetam: a systematic review. Reprod Toxicol 2014;46:40–5.
31. Cunnington M., Ferber S., Quarteny G. et al. Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study. Epilepsia 2007;48(6):1207–10.
32. Demir E., Aysun S. Weight gain associated with valproate in childhood. Pediatr Neurol 2000;22(5):361–4.
33. Devinsky O., Vuong A., Hammer A., Barrett P.S. et al. Stable weight during lamotrigine therapy: a review of 32 studies. Neurology 2000;54(4):973–5.
34. Eiris-Puñal J., Del Río-Garma M., Del Río-Garma M.C. et al. Long-term treatment of children with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. Epilepsia 1999;40(12): 1761–6.
35. El-Khatib F., Rauchenzauner M., Lechleitner M. et al. Valproate, weight gain and carbohydrate craving: a gender study. Seizure 2007;16(3):226–32.
36. Fatemi S.H., Calabrese J.R. Treatment of valproate induced alopecia. Ann Pharmacother 1995;29(12):1302.
37. Foldary-Schaefer N., Harden C., Herzog A., Falcone T. Hormones and seizures. Cleve Clin J Med 2004;71 Suppl 2: S11–8.
38. Gadde K.M., Franciscy D.M., Wagner H.R. 2<sup>nd</sup>, Krishnan K.R. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. JAMA 2003;289(14):1820–5.
39. Gautam M. Alopecia due to psychotropic medications. Ann Pharmacother 1999;33(5):631–7.
40. Gelisse P., Juntas-Morales R., Genton P. et al. Dramatic weight loss with levetiracetam. Epilepsia 2008;49(2):308–15.
41. Genton P. Valproic acid, adverse effects. In: Antiepileptic Drugs. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2002. Pp. 837–51.
42. Genton P., Bauer J., Duncan S. et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. Epilepsia 2001;42(3):295–304.
43. Gil-Nagel A., Zaccara G., Baldinetti F., Leon T. Add-on treatment with pregabalin for partial seizures with or without generalisation: pooled data analysis of four randomised placebo-controlled trials. Seizure 2009;18(3):184–92.
44. Goldensohn E.S., Glaser G.H., Goldberg M.A. Epilepsy. In: Merritt textbook of neurology. L.P. Rowland (ed.). Lea&Febiger, 1989. 798 p.
45. Gollnick H., Blume U., Orfanos C.E. Adverse drug reactions on hair. Z Hautkr 1990;65(12):1128–34.
46. Guberman A., Bruni J. Long-term open multicentre, add-on trial of vigabatrin in adult resistant partial epilepsy. The Canadian Vigabatrin Study Group. Seizure 2000;9(2):112–8.
47. Harden C.L. Antiepileptic drug teratogenesis: what are the risks for congenital malformations and adverse cognitive outcomes? Int Rev Neurobiol 2008;83:205–13.
48. Harden C.L. Pregnancy and epilepsy. Continuum (Minneapolis) 2014;20 (1 Neurology of Pregnancy):60–79.
49. Harden C.L. Pregnancy and epilepsy. Semin Neurol 2007;27(5):453–9.
50. Harden C.L., Hopp J., Ting T.Y. et al.; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: 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):1229–36.
51. Harden C.L., Meador K.J., Pennell P.B. et al.; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Epilepsia 2009;50(5):1237–46.
52. Harden C.L., Meador K.J., Pennell P.B. et al.; American Academy of Neurology;

- American Epilepsy Society. 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.
53. Harden C.L., Pennell P.B., Koppel B.S. et al.; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. 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.
54. Hauser W.A., Annegers J.F., Rocca W.A. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1996;71(6):576–86.
55. Hernández-Díaz S., Mittendorf R., Smith C.R. et al.; North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Association between topiramate and zonisamide use during pregnancy and low birth weight. *Obstet Gynecol* 2014;123(1):21–8.
56. Hirano T., Fujioka K., Okada M. et al. Physical and psychomotor development in the offspring born to mothers with epilepsy. *Epilepsia* 2004;45 Suppl 8:53–7.
57. Hoeritzauer I., Mawhinney E., Irwin B. et al. Increased levetiracetam clearance in pregnancy: is seizure frequency affected? *Seizure* 2012;21(7):559–60.
58. Holmes L.B., Baldwin E.J., Smith C.R. et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2008;70(22 Pt 2):2152–8.
59. Hopkins S.J. Investigating drug induced alopecia. *Nurs Stand* 1993;7(20):38–9.
60. Hoppe C., Rademacher M., Hoffmann J.M. et al. Bodyweight gain under pregabalin therapy in epilepsy: mitigation by counseling patients? *Seizure* 2008;17(4):327–32.
61. Hunt S., Craig J., Russell A. et al. Levetiracetam in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2006;67(10):1876–9.
62. Isojarvi J.I., Tapanainen J.S. Valproate, hyperandrogenism, and polycystic ovaries: a report of 3 cases. *Arch Neurol* 2000;57(7):1064–8.
63. Jalava M., Sillanpää M. Reproductive activity and offspring health of young adults with childhood-onset epilepsy: a controlled study. *Epilepsia* 1997;38(5):532–40.
64. Janszky J. Role of zonisamid in treating epilepsy, Parkinson disorders and other neurological diseases. *Ideggyogy Sz* 2009;62(11–12):383–9.
65. Jentink J., Dolk H., Loane M.A. et al; EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ* 2010;341:c6581.
66. Jentink J., Loane M.A., Dolk H. et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010;362(23):2185–93.
67. Johannessen S.I., Helde G., Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and in breastmilk at birth and during lactation. *Epilepsia* 2005;46(5):775–7.
68. Kaneko S. Epilepsy, pregnancy, and the child. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 9:8–13.
69. Kaplan P.W. Reproductive health effects and teratogenicity of antiepileptic drugs. *Neurology* 2004;63(10 Suppl 4):13–23.
70. Kim J.S., Kondratyev A., Tomita Y., Gale K. Neurodevelopmental impact of antiepileptic drugs and seizures in the immature brain. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 5:19–26.
71. Kim J.Y., Lee H.W. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia* 2007;48(7):1366–70.
72. Kjaer D., Horvath-Puhó E., Christensen J. et al. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *BJOG* 2008;115(1):98–103.
73. Koch S., Titz K., Zimmermann R.B. et al. Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents. *Epilepsia* 1999;40(9):1237–43.
74. Kuhn W., Kock S., Helge H., Nau H. 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(3):147–54.
75. 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.
76. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006;6(3):397–406.
77. Löfgren E., Mikkonen K., Tolonen U. et al. Reproductive endocrine function in women with epilepsy: The role of epilepsy type and medication. *Epilepsy Behav* 2007;10(1):77–83.
78. Lozsadi D., Hemming K., Marson A.G. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD005612.
79. Mawhinney E., Craig J., Morrow J. et al. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology* 2013;80(4):400–5.
80. Meador K., Reynolds M.W., Crean S. et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008;81(1):1–13.
81. Meador K.J., Baker G.A., Browning N. et al. Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain* 2011;134(Pt 2):396–404.
82. Mercke Y., Sheng H., Khan T., Lippmann S. Hair loss in psychopharmacology. *Ann Clin Psychiatry* 2000;12(1):35–42.
83. Mikkonen K., Väniopää L.K., Pakarinen A.J. et al. Long-term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurology* 2004;62(3):445–50.
84. Mines D., Tennis P., Curkendall S.M. et al. Topiramate use in pregnancy and the birth prevalence of oral clefts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23(10):1017–25.
85. Miwa L.J., Shaefer M.S., Stratta R.J. et al. Drug-induced hypertrichosis: case report and review of the literature. *DICP* 1990;24(4):365–8.
86. Modur P.N., Milteer W.E. Adjunctive pregabalin therapy in mentally retarded, developmentally delayed patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008;13(3):554–6.
87. Morrell M.J., Guidice L., Flynn K.L. et al. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol* 2002;52(6):704–11.
88. Morrell M.J., Montouris G.D. Reproductive disturbances in patients with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004;71 Suppl 2:19–24.
89. Morrow J., Russell A., Guthrie E. et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(2):193–8.
90. 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(8):490–95.
91. Oguni M., Osawa M. Epilepsy and pregnancy. *Epilepsia* 2004;45 Suppl 8:37–41.
92. Ohman I., Vitolis S., Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate and during lactation. *Epilepsia* 2000;41(6):709–13.
93. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol* 2009;28(1):1–10.
94. Pack A.M., Gidal B., Vázquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. *Cleve Clin J Med* 2004;71 Suppl 2:42–9.
95. Panayotopoulos C.P. Principles of Therapy in the Epilepsies. In: Panayotopoulos C.P. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Springer, 2007. Pp. 155–84.
96. Park S.P., Kim S.Y., Hwang Y.H. et al. Long-term efficacy and safety of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. *J Clin Neurol* 2007;3(4):175–80.

97. Penovich P.E., Eck K.E., Economou V.V. Recommendation for care of women with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004;71 Suppl 2: 49–58.
98. Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2005;4(11):781–6.
99. Pickrell W.O., Lacey A.S., Thomas R.H. et al. Weight change associated with antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(7):796–9.
100. Pillans P.I., Woods D.J. Drug-associated alopecia. *Int J Dermatol* 1995;34(3):149–58.
101. Rasalam A.D., Hailey H., Williams J.H. et al. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(8):551–5.
102. 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.
103. Rylvlin P., Perucca E., Rheims S. Pregabalin for the management of partial epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4(6):1211–24.
104. Sabers A., Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol* 2009;22(2): 157–61.
105. Semczuk-Sikora A., Rogowska W., Semczuk M. Influence of valproic acid (depakine I.V.) on human placenta metabolism – experimental model. *Ginekol Pol* 2003;74(8):596–602.
106. Semczuk-Sikora A., Semczuk M. Effect of anti-epileptic drugs on human placenta and the fetus. *Ginekol Pol* 2004;75(2):166–9.
107. Shorvon S. We live in the age of the clinical guideline. *Epilepsia* 2006;47(7):1091–3.
108. Stanaway L., Lambie D.G., Johnson R.H. Non-compliance with anticonvulsant therapy as a cause of seizures. *N Z Med J* 1985;98(774):150–2.
109. Tamer S.K., Misra S., Jaiswal S. The offspring of epileptic mother. *Indian J Pediatr* 1996;63(4):523–31.
110. 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(8):763–8.
111. Tennis P., Eldridge R.R.; International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia* 2002;43(10): 1161–7.
112. Thomas S.V., Nair R.R., Jose M., Sarma P.S. Risk of major congenital malformations in the offsprings of women with epilepsy is not related to family history. *Epilepsy Res* 2009;83(1):52–7.
113. 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.
114. 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;10(7):609–17.
115. Tomson T., Palm R., Källén K. et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period and lactation. *Epilepsia* 2007;48(6):1111–6.
116. Tosi A., Misciali C., Piraccini B. M. et al. Drug induced hair loss and hair growth. Incidence, management and avoidance. *Drug Saf* 1994;10(4):310–7.
117. Väinionpää L.K., Rättyä J., Knip M. et al. Valproate induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol* 1999;45(4):444–50.
118. Vajda F.J., Hitchcock A., Graham J. et al. The Australian Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy: the first 1002 pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47(6):468–74.
119. 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.
120. van den Bemt P.M., Brodie-Meijer C.C., Krijnen R.M., Nieboer C. Drug induced alopecia. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143(19):990–4.
121. Veiby G., Daltveit A.K., Engelsen B.A., Gilhus N.E. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol* 2014;261(3): 579–88.
122. Viinikainen K., Heinonen S., Eriksson K., Kälviäinen R. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(1):186–92.
123. 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.
124. Warnock J.K. Psychotropic medication and drug related alopecia. *Psychosomatics* 1991;32(2):149–52.
125. Westin A.A., Reimers A., Helde G. et al. Serum concentration/dose ratio of levetiracetam before, during and after pregnancy. *Seizure* 2008;17(2):192–8.
126. Wyszynski D.F., Nambisan M., Surve T. et al.; Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005;64(6): 961–5.