

Эпилепсия и беременность



Власов П.Н.¹, Ажигова А.М.², Ефимкова Е.Б.³, Петрухин В.А.⁴

¹Кафедра неврологии и ²неврологическое отделение Университетской клиники ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва; ³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. акад. В.И. Краснопольского», Москва; ⁴кафедра акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
¹Россия, 125006, Москва, ул. Долгоруковская, 4, стр. 7; ²Россия, 111398, Москва, Кусковская ул., 1А, стр. 4; ³Россия, 101000, Москва, ул. Покровка, 22а; ⁴Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

В настоящее время в мире насчитывается около 15 млн женщин детородного возраста, больных эпилепсией. Всего от матерей с эпилепсией рождается 0,3–0,4% новорожденных, причем почти у половины этих женщин наблюдаются повторные приступы. В статье рассматриваются вопросы, связанные с подготовкой к беременности, прогностическим влиянием частоты приступов, типа и течения эпилепсии на исходы беременности, а также потенциальные риски, связанные с этим заболеванием. Приведены сводные данные из последних рекомендаций по коррекции терапии и данные об изменении фармакокинетики противоэпилептических препаратов во время беременности. Представлена классификация противоэпилептических препаратов по тератогенному потенциалу и влиянию на развитие и поведение детей. Обсуждаются различные подходы к ведению беременности. Рассмотрены сценарии ведения беременности при плохо контролируемой эпилепсии и эпилептическом статусе, а также коррекция терапии в послеродовом периоде и меры по безопасному уходу за новорожденными.

Ключевые слова: эпилепсия; беременность; подготовка к беременности; ведение беременности; противосудорожные препараты; послеродовой период; тератогенез; крупные врожденные пороки развития.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vpn_neuro@mail.ru

Для ссылки: Власов ПН, Ажигова АМ, Ефимкова ЕБ, Петрухин ВА. Эпилепсия и беременность. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-4-11

Epilepsy and pregnancy

Vlasov P.N.¹, Azhigova A.M.², Efimkova E.B.³, Petrukhin V.A.⁴

¹Academic Department of Neurology and ²Department of Neurology of University Clinic of Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after Academician V.I. Krasnopol'sky, Moscow; ⁴Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow
¹4, Dolgorukovskaya St., Build. 7, Moscow 125006, Russia; ²1A, Kuskovskaya St., Build. 4, Moscow 111398, Russia; ³22a, Pokrovka St., Moscow 101000, Russia; ⁴61/2, Shepkina St., Moscow 129110, Russia

There are currently about 15 million women of childbearing age worldwide who suffer from epilepsy. Overall, 0.3–0.4% of newborns are born to mothers with epilepsy, and almost half of these women experience recurrent seizures. The article discusses issues related to pregnancy planning, the prognostic impact of seizure frequency, type and course of epilepsy on pregnancy outcomes, and potential risks associated with this condition. Summarized data from the latest recommendations for correction of therapy and data on changes in the pharmacokinetics of antiepileptic drugs during pregnancy are presented. A classification of antiepileptic drugs according to their teratogenic potential and their effect on the development and behaviour of the child is presented. Various approaches to pregnancy management are discussed. In addition, scenarios for pregnancy management in poorly controlled epilepsy and status epilepticus are discussed as well as adjustment of therapy in the postpartum period and measures for the safe care of newborns.

Keywords: epilepsy; pregnancy; pregnancy planning; pregnancy management; anticonvulsants; postpartum period; teratogenesis; major congenital malformations.

Contact: Pavel Nikolaevich Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

For reference: Vlasov PN, Azhigova AM, Efimkova EB, Petrukhin VA. Epilepsy and pregnancy. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(3):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-4-11

В настоящее время в мире насчитывается около 15 млн женщин детородного возраста, больных эпилепсией [1]. Распространенность эпилепсии среди беременных женщин составляет 0,33–0,49% [2, 3]. Ежегодно около 0,3–0,4% новорожденных рождаются от матерей, страдающих эпилеп-

сией, а повышение эффективности терапии эпилепсии на протяжении последних 20 лет с применением новых противоэпилептических препаратов (ПЭП) привело к четырехкратному увеличению числа беременностей у больных эпилепсией женщин [4].

Динамика частоты приступов во время беременности

В ряде исследований было показано, что ремиссия по приступам на протяжении ≥9 мес до зачатия позволяет надеяться на их отсутствие во время беременности [5].

В проспективном обсервационном многоцентровом когортном исследовании P.V. Pennell и соавт. [6] сравнили частоту приступов суммарно во время беременности и в течение первых 6 нед после родов (период наблюдения I) с частотой в послеродовом периоде (последующие 7,5 мес после беременности; период II) у 299 женщин. Контрольную группу (n=93) составили небеременные женщины с эпилепсией. Неизменная частота, учащение и урежение приступов с нарушенным сознанием как в группе беременных, так и у небеременных женщин практически совпадали и составили: неизменная частота – 63% у беременных и 65% у небеременных, урежение – соответственно в 14 и 11% случаев; учащение – в 23 и 25%.

Согласно результатам наиболее многочисленного исследования EURAP (3806 беременностей), отсутствие приступов во время беременности отмечено в 66,6% случаев. При идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) показатель составлял 73,6%, а при фокальной эпилепсии (ФЭ) – 59,5% [7]. Был зарегистрирован 21 случай эпилептического статуса (из них 10 судорожных): ни одного с материнской смертностью и только один с последующим мертворождением [7].

В одноцентровом исследовании (114 беременностей) P.E. Voinescu и соавт. [8] была выявлена четкая зависимость более доброкачественного течения ИГЭ во время беременности и ФЭ не лобной локализации, особенно при достижении контроля над приступами до беременности за 9-месячный период. Более углубленный анализ результатов выявил учащение приступов во время беременности у пациенток с лобной эпилепсией (75%) при отсутствии исходного контроля над приступами до беременности в сравнении с 33% в случае, если до беременности контроль над приступами был достигнут. Данное соотношение сохранялось в случае ФЭ иной локализации, однако оно было несопоставимо более низким (26 и 5% соответственно).

В обсервационном когортном исследовании (Нигерия) была показана более высокая вероятность приступов во время беременности при структурной ФЭ посттравматической (p=0,013) и инфекционной этиологии (p=0,041). Также авторами было отмечено, что отсутствие приступов до беременности на протяжении менее чем 6 мес неблагоприятно сказывается на исходе беременности (p=0,043) [2].

Обзор M.J. Eadie [9] посвящен анализу динамики приступов во время беременности за последние 50 лет. Наблюдалась тенденция к ухудшению контроля над эпилептическими приступами. Факторами этого ухудшения оказались: применение ПЭП с меньшим тератогенным потенциалом, некомплаентность, проэпилеп-

тическое влияние женских половых гормонов, более неблагоприятное течение ФЭ по сравнению с ИГЭ, ремиссия по приступам до зачатия на протяжении менее чем 9–12 мес, применение политерапии (вероятно, как результат фармакорезистентного течения заболевания). Кроме этого, негативное влияние на течение эпилепсии во время беременности оказывают: несоблюдение режима сон-бодрствование (особенно при ИГЭ); рвота беременных; тревога и депрессия [4].

Как следует из данных табл. 1, практически во всех публикациях за последние 10 лет отмечается тенденция к учащению приступов во время беременности [9].

В ограниченном числе исследований, посвященных динамике заболевания во время беременности при отсутствии терапии ПЭП, приступы также учащались [14].

Наш опыт свидетельствует о невозможности прогнозирования влияния предшествующей беременности на течение настоящей [4].

Подытоживая вышеизложенное, можно отметить, что при достижении контроля над приступами на протяжении 9 мес до беременности высока вероятность сохранения данного состояния во время беременности [5]; вероятность отсутствия приступов во время беременности при ФЭ составляет 59,5%, при ИГЭ – 73,6%, в среднем – 66,6% [7]; лобная ФЭ наиболее часто обостряется во время беременности в сравнении с ФЭ другой локализации [8], вероятность учащения приступов во время беременности выше при структурной ФЭ (травмы/энцефалит) [2]; эпилептический статус при беременности наблюдается в 0,55% случаев [7]. Большое значение в удержании стабильного состояния во время беременности имеют комплаентность, исключение курения и употребления алкоголя, наркотиков, достаточный ночной сон (особенно в случае ИГЭ), выявление и своевременная терапия тревоги/депрессии [4].

Эпилептические приступы: риск для матери и плода

Основной аксиомой о необходимости применения ПЭП является предотвращение судорожных приступов во время беременности, которые максимально неблагоприят-

Таблица 1. Динамика эпилептических приступов во время беременности (по [9], с дополнением)
Table 1. Dynamics of epileptic seizures during pregnancy (according to [9], with addition)

Исследование	Число беременностей	Число женщин	Урежение	Учащени
Battino D. и соавт., 2013 [7]	3806	3451	12%	15,8%
Reisinger T.L. и соавт., 2013 [10]	115	95	17,4%	38,3%
Cagnetti C. и соавт., 2014 [11]		272	17,5%	23,4%
La Neve A. и соавт., 2015 [12]	56		8%	19%
Shahla M. и соавт., 2018 [13]		94	25,5%	28,7%
Pennell P.V. и соавт., 2020 [6]		351	14%	23%
Voinescu P.E. и соавт., 2022 [8]	114	99	–	ФЭ – 21,1%; ИГЭ – 5,3%

но влияют на мать и плод/ребенка. Генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКП) и фокальные приступы с переходом в билатеральные тонико-клонические (БТКП) оказывают наиболее неблагоприятное влияние на мать (возможность черепно-мозговой травмы, повреждения конечностей, травмы позвоночника, тупой травмы живота, гипоксия, лактат-ацидоз [4], SUDEP [15] и др.) и плод (асфиксия, гипоксия, травма [1], дистресс-синдром [16], возможное снижение размеров и массы новорожденного и преждевременные роды [17]). Все остальные приступы, если они не связаны с падением беременной, оказывают минимальное влияние [4].

В настоящее время не доказана связь между приступами и возникновением у плода врожденных пороков развития (ВПР) [1], однако предпосылки к их возникновению существуют при затяжных ГТКП, БТКП или статусе ГТКП – вследствие выраженной гипоксии и ацидоза. В зависимости от сроков беременности, на которых развился приступ, может случиться выкидыш. В то же время в проспективных ис-

следованиях влияние ГТКП на развитие нервной системы оказалось не доказанным [18, 19].

Фармакокинетика ПЭП во время беременности

Во время беременности, начиная с ранних сроков, отмечаются выраженные изменения фармакокинетики ПЭП, включая изменение всасывания, увеличение объема распределения, повышенную почечную экскрецию и индукцию печеночного метаболизма. Суммарные данные по прогнозированию концентрации ПЭП во время беременности при неизменной суточной дозе представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, наиболее нестабильная фармакокинетика во время беременности отмечается при применении ФБ, ФНТ, ОКС, ЛТД, ТПМ, ЛЕВ, ЗНС, вплоть до критического снижения до 65% от уровня до беременности [10, 20, 21]. При этом понижение концентрации уже на 35% может приводить к учащению эпилептических приступов.

Таблица 2. Суммарные данные по прогнозированию концентрации ПЭП во время беременности при неизменной суточной дозе (по [1], с изменениями)

Table 2. Summary data on the prediction of concentration of anticonvulsants during pregnancy at a constant daily dose (according to [1], with modifications)

ПЭП	Снижение концентрации в сыворотке крови препарата	Снижение концентрации свободной фракции препарата	Рекомендации по выполнению ТЛМ
ФБ	До 55%	До 50%	Рекомендован
ФНТ	60–70%	20–40%	Рекомендовано определение концентрации свободной фракции ПЭП
КБЗ	0–12%	Нет снижения	Необязательно
ВПК	До 23%	« «	Необязательно, при проведении ТЛМ – определение концентрации свободной фракции ПЭП
10-моногидрокси-производный метаболит ОКС	36–62%	Неприменимо	Рекомендован
ЛТД	У 77% пациентов в популяции: снижение на 69%. У 23% пациентов в популяции: снижение на 17%	«	«
ТПМ	До 30%	«	«
ЛЕВ	40–60%, с максимальным снижением в I триместре	«	«
ЗНС	До 35%, но данных мало	«	«

Примечание. ТЛМ – терапевтический лекарственный мониторинг; ФБ – фенobarбитал; ФНТ – фени-тоин; КБЗ – карбамазепин; ВПК – вальпроевая кислота; ОКС – окскарбазепин; ЛТД – ламотриджин; ТПМ – топирамат; ЛЕВ – леветирацетам; ЗНС – зонисамид.

Влияние ПЭП на рост и развитие плода

Влияние применения моно- или политерапии ПЭП на рост и физическое развитие плода изучалось на основании ряда национальных регистров и популяционных исследований (Австралия, Дания, EURAP, Финляндия, NAAPR, NEAD, Норвегия, Россия [22], Швеция, Регистры эпилепсии и беременности Великобритании и Ирландии – UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers). Полученные результаты свидетельствуют о возможной внутриутробной задержке роста плода различной выраженности при применении матерью во время беременности политерапии, а также монотерапии такими ПЭП, как примидон, ФНБ, КБЗ, ВПК, ТПМ, ЗНС, с наибольшим негативным влиянием среди новых ПЭП у ТПМ [1].

Тератогенез

В настоящее время установлены ПЭП с минимальным (ЛТД и ЛЕВ), умеренным (ФБ, ТПМ) и максимальным (ВПК) тератогенным потенциалом (табл. 3) [1]. Вместе с тем, по результатам общенационального когортного исследования, проведенного во Франции (n = 1 886 825), показано отсутствие для ЛТД, ЛЕВ, ОКЗ и КБЗ значимых ассоциаций с ВПР [23]. Для препаратов с высоким и умеренным риском врожденных мальформаций показана прямая зависимость возрастания частоты ВПР от повышения суточной дозы, преимущественно для ВПК [1].

Влияние ПЭП на развитие и поведение ребенка

При «когнитивном тератогенезе», как и при структурном/анатомическом тератогенезе, «пальма первенства» принадлежит препаратам ВПК, сопряженным с дозозависимым риском в отношении возникновения когнитивных нарушений, нарушений развития нервной системы, расстройств аутистического спектра, синдрома дефицита внимания и гиперактивности [28], проблем развития в младенчестве [29], снижения IQ и когнитивных функций в детстве [30] и в школьном возрасте [31]. Прием даже малых доз ВПК (<400 мг/сут) был связан со снижением вербального IQ и повышенной потребностью в образовательной помощи [18, 19, 32].

Согласно данным исследований, КБЗ достоверно не вызывает серьезных нейроповеденческих нарушений [19, 33, 34]. По показателю IQ дети, рожденные от матерей, получавших ФНТ, демонстрировали лучшие результаты, чем дети, подвергшиеся воздействию вальпроата, и сопоставимые показатели с детьми матерей из групп монотерапии КБЗ и ЛТД [19, 32]. В другом исследовании дети, матери которых во время беременности получали ЛТД, по IQ были сопоставимы с детьми из контрольной группы [19], а по показателям раннего развития и школьного периода ЛТД показали лучшие результаты в сравнении с детьми, матери которых получали ВПК [18].

В отношении ЛЕВ, ТПМ и других ПЭП имеются ограниченные сведения об их влиянии на когнитивные способности и поведение в более позднем детском возрасте [1]. Следует отметить, что отсутствие доказательств вреда не должно восприниматься как свидетельство безопасности того или иного ПЭП. При подготовке к беременности следует обсуждать с пациентками имеющуюся на настоящий момент информацию о риске и пользе отдельных ПЭП.

Ведение беременности при эпилепсии

Лекарственная терапия. Согласно последним рекомендациям рабочей группы по оказанию помощи женщинам во время беременности, для ЛТД, ЛЕВ, ОКС и, в меньшей степени, для КБЗ не выявлено значимых ассоциаций их применения во время беременности с возникновением врожденных мальформаций у плода [1]. Аксиомой считается не допускать применения препаратов ВПК и ФНБ у женщин детородного возраста [35]. В случае невозможности отмены ВПК следует проводить терапию двумя ПЭП на минимальной дозе ВПК, используя в качестве дополнительного препарата ЛТД, ЛЕВ, ОКС или КБЗ.

Назначение фолиевой кислоты (ФК). В ряде исследований было показано, что при добавлении фолатов отмечается уменьшение числа врожденных пороков сердца [36], снижение расстройств аутистического спектра [37] и повышение IQ [18] у детей, рожденных от матерей с эпилепсией, принимавших ПЭП. Также описаны риски назначения повышенных доз ФК: повышение риска развития онкологических заболеваний, когнитивных расстройств и расщепления нёба [38].

В отношении применения суточной дозы ФК рекомендации существенно различаются – от 0,4 мг/сут [20] до 5 мг/сут [1]. Высокий риск незапланированных беременностей предполагает необходимость женщинам детородного возраста принимать фолаты в дозе по крайней мере 0,4 мг/сут.

Дозы свыше 0,4 мг/сут рекомендуются в случае выявления мальформаций в семейном анамнезе. В своей работе мы рекомендуем использовать регулярный прием ФК 3 мг за 1–2 мес до зачатия и на протяжении первых 12 нед беременности [39].

Подготовка к беременности. Основной задачей невролога-эпилептолога является достижение медикаментозной ремиссии эпилепсии на протяжении как минимум 9 мес перед планируемой беременностью с использованием монотерапии на минимальной дозе ПЭП. Практика показывает, что в большинстве случаев бывает достаточным период без приступов 6 мес, однако требуется дальнейшее накопление материала по данной проблеме [4]. Необходимость постоянного приема ПЭП обосновывается положением, согласно которому «генерализованный судорожный припадок опаснее для пациентки и ее ребенка, нежели постоянный прием ПЭП» [1, 4, 22, 39]. Кроме того, обязательно исключение соматической патологии, прежде всего анемии, и определение функционального состояния печени и почек, участвующих в метаболизме и выведении ПЭП.

Алгоритм подготовки к беременности и ведения беременности представлен на рисунке.

Во время беременности, начиная с конца I триместра, вследствие повышения почечного кровотока возможно снижение концентрации ЛЕВ, ЛТД, ОКС, ЗНС, ФНБ, бензонала, ФНТ. Концентрация ЛТД в крови может снижаться до 3 раз. Соответственно, врач должен знать исходный уровень в крови этих ПЭП до беременности и стремиться поддерживать этот уровень. Эксперты Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) рекомендуют контроль концентрации данных ПЭП каждые 4 нед. Клинически значимым снижением концентрации является понижение уровня в крови на 1/3. В этой ситуации суточная доза ПЭП увеличивается на 30–50%.

Таблица 3.

Распространенность основных врожденных пороков развития при применении монотерапии, по данным четырех проспективных регистров (по [1], с дополнением)

Table 3.

Prevalence of major congenital malformations on monotherapy, according to four prospective registries (according to [1], with amendment)

ПЭП	Частота врожденных пороков развития, %			
	EURAP [24]	NAAPR [25]	Великобритания и Ирландия [26]	Австралия [27]
КБЗ	5,5	3,0	2,6	5,5
ВПК	10,3	9,3	6,7	13,8
ФНБ	6,5	5,5	—	—
ТПМ	3,9	4,2	4,3	2,4
ЛТД	2,9	2,0	2,3	4,6
ЛЕВ	2,8	2,4	0,7	2,4
ФНТ	6,4	2,9	3,7	—
ОКС	3,0	2,2	—	—

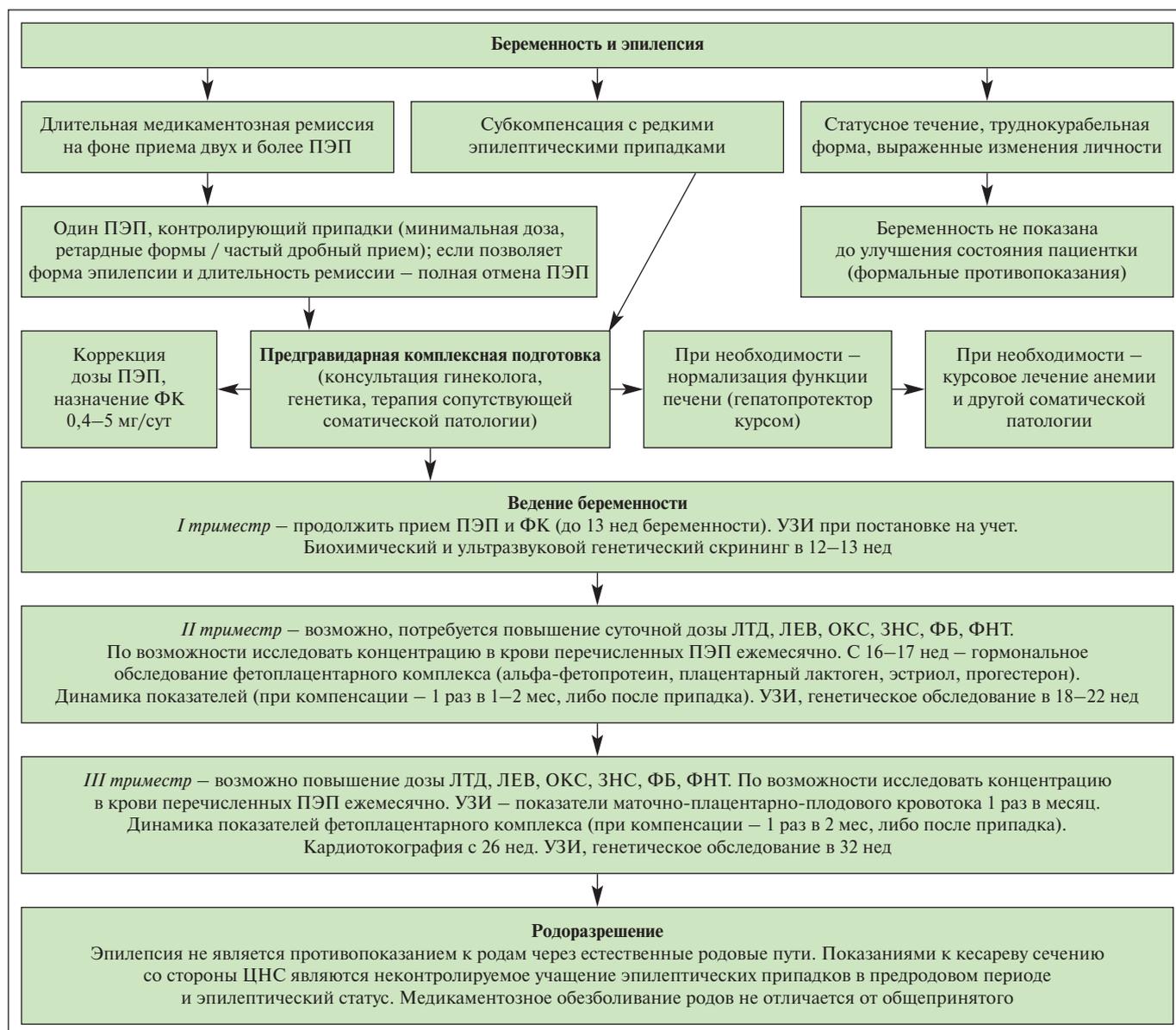
При невозможности исследовать концентрацию ПЭП во время беременности рекомендуется в конце I триместра повысить суточную дозу на 30–50% пациенткам, которые получали минимальную дозу ПЭП, имели ГТКП (и другие приступы, при которых возможно падение) или принимали ПЭП с изменчивой фармакокинетикой (ЛТД, ЛЕВ, ОКС, ЗНС, ФНБ, ФНТ). Вопрос повышения суточной дозы следует также рассмотреть в случае недлительной, нестойкой ремиссии, у пациенток с грубыми структурными изменениями головного мозга, при проведении политерапии с включением в схему ПЭП с изменяемой фармакокинетикой [1].

Вспомогательные репродуктивные технологии.

При проведении экстракорпорального оплодотворения с применением высоких доз эстрогенов возможен рецидив эпилептических припадков вследствие проэпилептического влияния эстрогенов, а также снижение концентрации ЛТД

в крови под их влиянием в 2 раза и более. При длительной, стойкой медикаментозной клинической ремиссии рекомендации сводятся к регулярному приему ПЭП и соблюдению режима сна и бодрствования. При недостаточно компенсированном состоянии основного заболевания перед проведением процедуры стимуляции яичников желательнее исследовать уровень ПЭП в крови исходно и на фоне введения половых гормонов [39]. При понижении концентрации ПЭП на $\frac{1}{3}$ рекомендовано повышение суточной дозы на 30–50%. Если же определение концентрации ЛТД невозможно, перед проведением экстракорпорального оплодотворения дозу ПЭП следует повысить на 50%.

Ведение беременности. Формальными противопоказаниями к вынашиванию беременности являются: труднокурабельная эпилепсия с частыми эпилептическими приступами, сопровождающимися падениями, ГТКП или фокаль-



Алгоритм подготовки к беременности, ведения беременности и родоразрешения пациенток с эпилепсией [40]
 Algorithm for pregnancy planning, pregnancy management and delivery in patients with epilepsy [40]

ными приступами с переходом в БТКП; статусное течение эпилепсии; выраженные изменения личности, представляющие угрозу для здоровья и жизни как матери, так и плода [4, 39]. Формальными они являются вследствие того, что если женщина решит забеременеть, то неврологи и акушеры обязаны будут использовать все возможности для сохранения наступившей беременности.

Учитывая определенный риск развития ВПР, обязательной является консультация генетика. По показаниям проводятся инвазивные методы генетического исследования.

При компенсированном состоянии эпилепсии с ремиссией эпилептических припадков регулярность наблюдения неврологом составляет 1 раз в 2 мес, акушером-гинекологом — согласно нормативам. При наблюдающихся фокальных припадках регулярность наблюдения неврологом — 1 раз в месяц; акушером-гинекологом — 1 раз в 2–3 нед. Следует настоятельно рекомендовать пациенткам и их родственникам обращаться к epileптологу при любом учащении эпилептических припадков.

Определение концентрации ПЭП проводится при компенсированном течении эпилепсии — 1 раз в 2 мес и реже, при наблюдающихся припадках — 1 раз в месяц или при каждом обращении беременной к неврологу. На практике в I триместре беременности следует обязательно исследовать концентрацию ПЭП с изменяющейся фармакокинетикой: ЛТД, ЛЕВ, ОКС, ФБ, ТПМ, ЗНС, так как в конце I триместра вследствие усиления почечного кровотока повышается клиренс и их концентрация может снижаться. В отношении ЛТД играет роль не только почечный кровоток, но и изменение фармакокинетики: повышается глюкуронизация и конъюгация препарата, что может суммарно снизить концентрацию ЛТД в 3 раза [41, 42].

Эпилептический статус. Статус ГТКП и фокальных приступов с переходом в БТКП лечится в соответствии с рекомендациями 2022 г. [43, 44]. Наряду с общепринятыми акушерскими показаниями, эпилептический статус, неконтролируемое учащение эпилептических припадков в предродовом периоде являются основанием к проведению кесарева сечения [39]. Статус фокальных приступов без изменения и с изменением сознания, статус абсансов не являются показанием к прерыванию беременности или кесареву сечению. Кесарево сечение осуществляется во всех случаях по акушерским показаниям, за исключением статуса ГТКП и БТКП в предродовом периоде.

Роды, обезбоживание, исходы беременности. Эпилепсия не является противопоказанием для родов через естественные родовые пути. Медикаментозное ведение родов и их обезбоживание при эпилепсии не отличаются от обычного.

У всех женщин, прошедших предгравидарную подготовку, в подавляющем большинстве случаев беременность и основное заболевание (эпилепсия) протекали благоприятно: 78% женщин находились в ремиссии на протяжении всей беременности; 20% женщин благополучно выносили беременность без ПЭП, 80% — получая монотерапию с минимально эффективными дозами ПЭП. Из осложнений беременности наблюдались: угроза прерывания, анемия, токсикоз, гестоз, — причем протекали эти осложнения преимущественно в легкой форме и регрессировали на фоне проводимого лечения. Частота врожденных мальформаций и микроаномалий у новорожденных не превышала общепопуляционную [4].

Ведение послеродового периода. В связи с риском обострения эпилепсии в послеродовом периоде настоятельно рекомендуется соблюдение регулярности приема ПЭП и режима отдыха [1, 4].

Снижение потребности в ПЭП после родов обуславливает возможность их передозировки из-за относительного повышения концентрации препаратов вследствие снижения массы тела роженицы, кровопотери в родах, изменения абсорбции ПЭП и некоторых других факторов. В послеродовом периоде следует возвратиться к суточной дозе, применявшейся до беременности (в случаях, если суточная доза ПЭП во время беременности повышалась). Нормализация фармакокинетики ЛТД происходит на протяжении 3 нед послеродового периода [1]. На практике признаков передозировки ПЭП в послеродовом периоде мы не наблюдали [39].

Опасность для ребенка представляют любые эпилептические приступы с изменением сознания и приступы с возможным падением: ГТКП, фокальные с переходом в БТКП, атонические, миоклонические, миоклонико-тонико-клонические. При сохраняющихся припадках либо угрозе их возникновения/рецидива рекомендуется постоянное нахождение с роженицей кого-то из родственников для помощи в уход за ребенком [39]. Кормление грудью необходимо осуществлять в положении лежа. Отказ от грудного вскармливания новорожденного совершенно не обоснован, так как попадание ПЭП в кровь ребенка во время беременности обычно выше, чем с молоком матери [1].

В настоящий момент недостаточно данных, подтверждающих либо опровергающих необходимость назначения витамина К новорожденному в раннем послеродовом периоде при применении ПЭП, стимулирующих систему цитохрома P450 [20]. В своей работе мы не назначали дополнительно витамин К, так как ранее проведенные исследования свидетельствуют о сбалансированности системы гемостаза у новорожденных вне зависимости от применяемого ПЭП [45].

Заключение

По проблеме «Эпилепсия и беременность» работа ведется постоянно, однако многое еще предстоит изучить. Трудности анализа публикаций заключаются в малой выборке наблюдений, недостаточном уровне качества проводимых исследований, этической невозможности проведения двойных слепых плацебоконтролируемых исследований и пр., поэтому основные рекомендации по ведению «эпилепсии при беременности» / «беременности при эпилепсии» основаны на экспертных мнениях, а не на доказательствах. Однако неуклонное, поступательное продвижение на этом пути очевидно, особенно за последние годы. Существенным достижением следует считать публикацию «Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy» [1, 46], в которой рассмотрены основные проблемы, направления дальнейших исследований и рекомендации по подготовке и ведению беременности у больных эпилепсией. Этой же группой исследователей в 2020 г. был проведен глобальный опрос национальных отделений ILAE. Было установлено, что во многих странах используются устаревшие или чрезмерно общие руководства по проблеме, в то время как информация ежегодно существенно обновляется. Планируется создание серии страниц ILAE в Wikipedia, содержащих рекомендации по беременности у женщин с эпилепсией [47].

1. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord.* 2019 Dec 1;21(6):497-517. doi: 10.1684/epd.2019.1105
2. Watila MM, Beida O, Kwari S, et al. Seizure occurrence, pregnancy outcome among women with active convulsive epilepsy: one year prospective study. *Seizure.* 2015 Mar;26:7-11. doi: 10.1016/j.seizure.2015.01.007. Epub 2015 Jan 14.
3. De Lima Leite M, Toporcov TN, Pai JD, da Silva JC. Socio-demographic profiles and obstetrics outcomes of pregnant women with epilepsy in a vulnerability State, Brazil. *PLoS One.* 2022 Jul 20;17(7):e0271328. doi: 10.1371/journal.pone.0271328
4. Карлов ВА, Власов ПН, Петрухин ВА и др. Глава 32.3 «Эпилепсия и беременность». В кн.: Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. Москва: Издательский дом «БИНОМ»; 2019. С. 672-91. [Karlov VA, Vlasov PN, Petrukhin VA, et al. Chapter 32.3 Epilepsy and pregnancy. In: Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin. Rukovodstvo dlya vrachey* [Epilepsy in children and adults, women, and men. A Guide for Physicians]. 2nd ed. Moscow: BINOM Publishing House; 2019. P. 672-91 (In Russ.)].
5. Harden CL, Hopp J, Ting TY, 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 May;50(5):1229-36. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02128.x
6. Pennell PB, French JA, May RC, et al; MONEAD Study Group. Changes in Seizure Frequency and Antiepileptic Therapy during Pregnancy. *N Engl J Med.* 2020 Dec 24;383(26):2547-56. doi: 10.1056/NEJMoa2008663
7. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al; EURAP Study Group. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia.* 2013 Sep;54(9):1621-7. doi: 10.1111/epi.12302. Epub 2013 Jul 12.
8. Voinescu PE, Ehler AN, Bay CP, et al. Variations in Seizure Frequency During Pregnancy and Postpartum by Epilepsy Type. *Neurology.* 2022 Feb 22;98(8):e802-e807. doi: 10.1212/WNL.0000000000013056. Epub 2021 Dec 10.
9. Eadie MJ. Pregnancy and the Control of Epileptic Seizures: A Review. *Neurol Ther.* 2021 Dec;10(2):455-68. doi: 10.1007/s40120-021-00252-5. Epub 2021 May 14.
10. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, et al. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013 Oct;29(1):13-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.06.026. Epub 2013 Aug 2.
11. Cagnetti C, Lattanzi S, Foschi N, et al. Seizure course during pregnancy in catamenial epilepsy. *Neurology.* 2014 Jul 22;83(4):339-44. doi: 10.1212/WNL.0000000000000619. Epub 2014 Jun 18.
12. La Neve A, Boero G, Francavilla T, et al. Prospective, case-control study on the effect of pregnancy on seizure frequency in women with epilepsy. *Neurol Sci.* 2015 Jan;36(1):79-83. doi: 10.1007/s10072-014-1908-0. Epub 2014 Jul 29.
13. Shahla M, Hijran B, Sharif M. The course of epilepsy and seizure control in pregnant women. *Acta Neurol Belg.* 2018 Sep;118(3):459-64. doi: 10.1007/s13760-018-0974-0. Epub 2018 Jul 6.
14. Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, et al. Does pregnancy per se make epilepsy worse? *Acta Neurol Scand.* 2016 May;133(5):380-3. doi: 10.1111/ane.12479. Epub 2015 Sep 8.
15. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia.* 2014 Jul;55(7):e72-4. doi: 10.1111/epi.12621. Epub 2014 Apr 22.
16. Sahoo S, Klein P. Maternal complex partial seizure associated with fetal distress. *Arch Neurol.* 2005 Aug;62(8):1304-5. doi: 10.1001/archneur.62.8.1304
17. Chen YH, Chiou HY, Lin HC, Lin HL. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Arch Neurol.* 2009 Aug;66(8):979-84. doi: 10.1001/archneur.2009.142
18. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar;12(3):244-52. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70323-X. Epub 2013 Jan 23.
19. Baker GA, Bromley RL, Briggs M, et al; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology.* 2015 Jan 27;84(4):382-90. doi: 10.1212/WNL.0000000000001182. Epub 2014 Dec 24.
20. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, 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 May;50(5):1247-55. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02130.x
21. Voinescu PE, Park S, Chen LQ, et al. Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. *Neurology.* 2018 Sep 25;91(13):e1228-e1236. doi: 10.1212/WNL.0000000000006240. Epub 2018 Sep 5.
22. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Горошкин АН и др. Российский регистр беременности и эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(1S):21-5. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-21-25. [Dmitrenko DV, Schnaider NA, Goroshkin AN, et al. Russian register of pregnancy and epilepsy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(1S):21-5. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-21-25 (In Russ.)].
23. Blotiere PO, Raguideau F, Weill A, et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology.* 2019 Jul 9;93(2):e167-e180. doi: 10.1212/WNL.0000000000007696. Epub 2019 Jun 12.
24. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al; EURAP Study Group. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol.* 2018 Jun;17(6):530-8. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30107-8. Epub 2018 Apr 18.
25. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al; North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology.* 2012 May 22;78(21):1692-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182574f39. Epub 2012 May 2.
26. Campbell E, Kennedy F, Russell A, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Sep;85(9):1029-34. doi: 10.1136/jnnp-2013-306318. Epub 2014 Jan 20.
27. Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, et al. The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs – an update. *Acta Neurol Scand.* 2014 Oct;130(4):234-8. doi: 10.1111/ane.12280. Epub 2014 Jul 18.
28. Huber-Mollema Y, Oort FJ, Lindhout D, Rodenburg R. Behavioral problems in children of mothers with epilepsy prenatally exposed to valproate, carbamazepine, lamotrigine, or levetiracetam monotherapy. *Epilepsia.* 2019 Jun;60(6):1069-82. doi: 10.1111/epi.15968
29. Veiby G, Daltveit AK, Schjolberg S, et al. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia.* 2013 Aug;54(8):1462-72. doi: 10.1111/epi.12226. Epub 2013 Jul 19.

30. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al; NEAD Study Group. Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain*. 2011 Feb;134(Pt 2):396-404. doi: 10.1093/brain/awq352. Epub 2011 Jan 11.
31. Bromley RL, Calderbank R, Cheyne CP, et al; UK Epilepsy and Pregnancy Register. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology*. 2016 Nov 1;87(18):1943-53. doi: 10.1212/WNL.0000000000003157. Epub 2016 Aug 31.
32. Bromley R, Weston J, Adab N, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 30;2014(10):CD010236. doi: 10.1002/14651858.CD010236.pub2
33. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al; Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (NEAD) Study Group. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr*. 2014 Aug;168(8):729-36. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.118
34. Elkaer LS, Bech BH, Sun Y, et al. Association Between Prenatal Valproate Exposure and Performance on Standardized Language and Mathematics Tests in School-aged Children. *JAMA Neurol*. 2018 Jun 1;75(6):663-71. doi: 10.1001/jamaneuro.2017.5035
35. Авакян ГН, Блинов ДВ, Авакян ГГ и др. Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019;11(2):110-23. [Avakyan GN, Blinov DV, Avakyan GG, et al. Limitations of the use of valproic acid in girls and women: expansion of contraindications in the instructions for medical use based on real clinical practice data. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019;11(2):110-23 (In Russ.)].
36. Czeizel AE, Dudas I, Vereczkey A, Banhidy F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients*. 2013 Nov 21;5(11):4760-75. doi: 10.3390/nu5114760
37. Bjork M, Riedel B, Spigset O, et al. Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero. *JAMA Neurol*. 2018 Feb 1;75(2):160-8. doi: 10.1001/jamaneuro.2017.3897. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2018 Apr 1;75(4):518.
38. Husebye ESN, Gilhus NE, Riedel B, et al. Verbal abilities in children of mothers with epilepsy: Association to maternal folate status. *Neurology*. 2018 Aug 28;91(9):e811-e821. doi: 10.1212/WNL.0000000000006073. Epub 2018 Aug 1.
39. Власов ПН. Глава 5. Эпилепсия. В кн.: Власов ПН, редактор. Неврологическая патология и беременность. Москва: МЕДпресс-информ; 2022. С. 92-102. [Vlasov PN. Chapter 5. Epilepsy. In: Vlasov PN, editor. *Nevrologicheskaya patologiya i beremennost'* [Neurological pathology and pregnancy]. Moscow: MEDpress-inform; 2022. P. 92-102 (In Russ.)].
40. Власов ПН, Петрухин ВА, Ахвледиани КН, Лубнин АЮ. Неврологическая патология и беременность. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2023. 216 с. [Vlasov PN, Petrukhin VA, Akhvladiani KN, Lubnin AYU. *Nevrologicheskaya patologiya i beremennost'* [Neurological pathology and pregnancy]. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2023. 216 p. (In Russ.)].
41. Reimers A, Helde G, Brathen G, Brodtkorb E. Lamotrigine and its N2-glucuronide during pregnancy: the significance of renal clearance and estradiol. *Epilepsy Res*. 2011 May;94(3):198-205. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.02.002. Epub 2011 Feb 26.
42. Karanam A, Pennell PB, French JA, et al. Lamotrigine clearance increases by 5 weeks gestational age: Relationship to estradiol concentrations and gestational age. *Ann Neurol*. 2018 Oct;84(4):556-63. doi: 10.1002/ana.25321. Epub 2018 Oct 11.
43. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей». Москва; 2022. 277 с. [Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. *Klinicheskiye rekomendatsii "Epilepsiya i epilepticheskiy status u vzroslykh i detey"* [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations "Epilepsy and status epilepticus in adults and children"]. Moscow; 2022. 277 p. (In Russ.)].
44. Minicucci F, Ferlisi M, Brigo F, et al. Management of status epilepticus in adults. Position paper of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2020 Jan;102:106675. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106675. Epub 2019 Nov 22.
45. Vlasov PN, Drojina GR, Petrukhin VA, et al. Haemostatic parameters of newborns from mothers with epilepsy. *Epileptologia*. 2012;20(1):5-9.
46. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Executive Summary: Management of epilepsy in pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epilepsia*. 2019 Dec;60(12):2343-5. doi: 10.1111/epi.16395. Epub 2019 Nov 24.
47. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Global Survey of Guidelines for the Management of Epilepsy in Pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epilepsia Open*. 2020 Aug 5;5(3):366-70. doi: 10.1002/epi4.12420

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
06.02.2024/03.05.2024/03.05.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

Власов П.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>
Ажигова А.М. <https://orcid.org/0000-0003-1345-1049>
Ефимкова Е.Б. <https://orcid.org/0000-0002-4325-0654>
Петрухин В.А. <https://orcid.org/0000-0003-0460-3047>