

УДК 616.853:618.2/.3-085

DOI: 10.22141/2224-0713.8.94.2017.120696

Литовченко Т.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

## Особенности лечения эпилепсии у женщин детородного возраста

**Резюме.** Статья посвящена особенностям лечения эпилепсии у женщин детородного возраста. В рамках публикации подробно рассмотрены физиологические особенности данной категории пациентов, нейроэндокринные нарушения, которые могут быть следствием как самого заболевания, так и проводимой терапии. Приведенные в статье данные свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к ведению данных пациентов, а также правильного выбора антиэпилептических препаратов (АЭП) в зависимости от формы эпилепсии, типа приступов, потенциального влияния АЭП на гормональный статус. При выборе противоэпилептических средств у девочек и женщин фертильного возраста предпочтение следует отдавать препаратам новой генерации (ламотриджин и леветирацетам), учитывая лекарственные аспекты данных препаратов (взаимодействие АЭП между собой, с гормональными контрацептивами, влияние препаратов на менструальный цикл, показатели фертильности, тератогенность).

**Ключевые слова:** эпилепсия; эпилепсия у женщин; беременность; антиэпилептическая терапия; тератогенность

Проблема лечения эпилепсии у женщин детородного возраста приобретает все большую актуальность в настоящее время. Больные активной эпилепсией, по результатам различных исследований, составляют в среднем около 1 % населения, в экономически развитых странах этот показатель несколько ниже (0,6–0,8 %), а в странах с низким экономическим уровнем может достигать 1,2–1,5 % и выше. От 25 до 40 % всех больных эпилепсией составляют женщины детородного возраста. По данным AAN (2007), в США около 500 000 женщин детородного возраста больны эпилепсией. До 0,7 % беременных женщин страдают эпилепсией, у 13 % из них манифестация заболевания приходится на период беременности, у 14 % развивается гестационная эпилепсия. Около 3–5 новорожденных на 1000 рождаются от матерей, больных эпилепсией, и это требует очень осторожного подхода к назначению терапии антиэпилептическими препаратами (АЭП) не только во время беременности, но и всем женщинам детородного возраста.

Лечение эпилепсии у женщин является сложной проблемой. Не случайно в последние десятилетия ген-

дерному аспекту терапии эпилепсии уделяется повышенное внимание. Это обусловлено, с одной стороны, рядом физиологических особенностей женского организма, психологическими и социальными особенностями, а с другой — значительными побочными влияниями антиэпилептической терапии на женский организм. Особенную сложность представляет лечение эпилепсии у женщин в периоды физиологических гормональных изменений: пубертатный период, беременность, роды и лактация, климакс. Кроме того, женскому организму присуща месячная цикличность изменения гормонального фона. С этими гормональными изменениями связан ряд специфических форм эпилепсии и эпилептических синдромов: половозависимые синдромы Айкарди и Ретта, катамениальная эпилепсия, фотосенситивная эпилепсия.

Эпилептические припадки, в свою очередь, оказывают неблагоприятное воздействие на гормональный статус, нарушают процессы полового созревания, показатели фертильности, обладают значимым тератогенным действием. Женщины с эпилепсией имеют более низкие коэффициенты рождаемости, частые

ановуляторные менструальные циклы. Менструальные нарушения (аменорея, менометроррагия, олигоменорея) наблюдаются у 1/3 женщин с эпилепсией по сравнению с 12–14 % случаев в популяции; ановуляторный цикл у 1/3 по сравнению с 8–10 %; синдром поликистозных яичников (СПКЯ — овуляторная дисфункция, гиперандрогенизм, гиперандрогенемия, поликистоз яичников) диагностируется у 10–20 % женщин с эпилепсией при 4–10 % в популяции. На 2009 г. до 3,8 % материнской смертности составляла смертность женщин с эпилепсией, при том что распространенность эпилепсии среди беременных составляет 0,3–0,4 % (EURAP).

Известно, что женщины с эпилепсией имеют на 25–30 % меньшую возможность забеременеть и выносить ребенка, чем женщины в общей популяции.

Снижение фертильности у женщин, страдающих эпилепсией, объясняется несколькими причинами. В первую очередь это структурно-функциональные особенности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и взаимосвязь с лимбической системой. Персистирование эпилептической активности приводит к дисфункции этих структур, изменению гормонального статуса и снижению уровня эстрогенов. Эпилептические припадки вызывают повышение уровня пролактина, который подавляет овуляцию, влияя на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Прием многих базовых АЭП (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон, тиагабин) усиливает синтез гормонсвязывающих белков и индуцирует повышение активности печеночных ферментов. Это приводит к снижению концентрации эндогенных свободных половых гормонов в плазме крови.

Несмотря на незначительное превалирование в популяции больных эпилепсией мужского пола, в пубертатном периоде (манифестация в 10–14 лет существенно преобладает у девочек, на этот возраст приходится второй пик заболеваемости после раннего детского возраста) и до 30 лет, а также после 70 лет значимо преобладает распространенность эпилепсии у женщин.

Пубертатный период характеризуется началом циклического функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы с альтернативным влиянием стероидных (эстрадиол и прогестерон) половых гормонов на эпилептическую активность и значительным усилением обменных процессов. В пубертатном периоде дебютирует и так называемая катамениальная (менструальная) эпилепсия, при которой эпилептические приступы тесно связаны с определенной фазой менструального цикла. Отмечается значительное преобладание генерализованных судорожных эпилептических приступов в структуре катамениальной эпилепсии. Еще Гиппократ указывал, что задержка *mensis* может способствовать развитию припадков.

Обычно эпилептические приступы учащаются в перименструальный период, но возникают и в другое время и гораздо реже (около 12 %) связаны только с определенной фазой цикла. Наибольшая частота приступов отмечается при нарастании уровня эстрадиола и снижении прогестерона в крови (лютеиновая фаза и первые

дни менструации). Нейроэндокринные расстройства выявляются у 58 % больных с катамениальной эпилепсией (гиперпролактинемический синдром, поликистоз яичников, гипотиреоз).

Эпилепсия — одно из немногих серьезных неврологических заболеваний, требующих непрерывного длительного лечения и во время беременности. Эпилептические припадки оказывают значительное влияние на здоровье матери и могут привести к материнской смерти (Cantwell et al., 2011). Более того, частые генерализованные тонико-клонические припадки нередко являются независимым фактором риска постнатального когнитивного снижения у детей (Adab et al., 2004; Cummings et al., 2011).

Известно, что частота припадков не изменяется в течение беременности в 47–83 % случаев (в среднем ~ 70 %) (Guveli B.T. et al., 2017), а по данным European and International Registry of Antiepileptic drugs in Pregnancy (EURAP), в 64 % случаев, причем в 93 % из них регистрируется полный контроль припадков. В результате комплексного взаимодействия целого ряда физиологических факторов во время беременности частота приступов может как увеличиваться, так и уменьшаться под влиянием изменения уровня циркулирующих стероидов, повышения объема циркулирующей крови и сердечного выброса, усиления почечной фильтрации, постуральной гипотензии, анемии, повышения уровня метаболизма, инсулиновой резистентности. Фармакокинетический профиль АЭП также играет большую роль в изменении частоты приступов при беременности.

*Изменение частоты припадков во время беременности:*

- 3–24 % — урежение припадков;
- 14–32 % — учащение припадков;
- 47–83 % — без существенной динамики;
- достижение медикаментозной ремиссии за 9–12 мес. до беременности — предиктор отсутствия припадков во время беременности (84–92 %) (уровень доказательности В).

Несмотря на значительный риск осложнений при приеме АЭП, не вызывает сомнения тот факт, что эпилепсия требует непрерывного лечения и во время беременности. Припадки во время беременности необходимо лечить не только для улучшения качества жизни матери, но и для предотвращения травматизма вследствие припадков, эпилептического статуса и других серьезных жизнеугрожающих осложнений. Наиболее значимую угрозу во время беременности припадки представляют именно для плода (Saho and Klein, 2005). Так, припадки во время беременности и в родах нарушают сердечный ритм плода, приводят к гипоксии и длительному спазму матки, кровотечениям, разрывам матки и смерти плода. Отслойка плаценты описана более чем в 5 % легких травм и в 50 % серьезных травм вследствие приступов во время беременности. Эпилептические припадки развиваются во время родов и в течение ближайших 24 часов у 5 % женщин, что представляет собой значительную угрозу для ребенка и матери. Эпилептический статус развивается у 1–3 % женщин во время беременности.

С другой стороны, несмотря на большое количество исследований, нет достоверных данных о повышении риска таких серьезных осложнений у беременных с эпилепсией, как преждевременные роды, гестационный диабет, внутриутробная смерть плода, перинатальная смерть плода или необходимость реанимационных мероприятий для ребенка, по сравнению с общими популяционными данными (Vile et al., 2015).

*Осложнения во время беременности (повышение риска):*

- преэклампсия (уровень доказательности U);
- кесарево сечение — учащение в 1,5 раза (уровень доказательности C);
- артериальная гипертензия (уровень доказательности U);
- преждевременные роды — нет значимого повышения риска, однако у курящих женщин достоверно повышается риск преждевременных родов (уровень доказательности C);
- кровотечения — учащение в 1,5 раза (уровень B);
- спонтанный аборт (уровень U);
- эпилептический статус (уровень доказательности U).

Прием АЭП во время беременности, независимо от того, назначен препарат для лечения эпилепсии или других заболеваний (хронические болевые синдромы, психические заболевания, мигрень), сопровождается значительным риском развития больших конгенитальных мальформаций и составляет в среднем 4–8 % (10 % и более при политерапии), поскольку эти препараты проходят через фетоплацентарный барьер. В общей популяции риск развития мальформаций составляет 2–3 %.

Мальформации — стойкие морфологические изменения органа, системы или организма, выходящие за пределы их строения, в результате нарушения развития зародыша.

Малые аномалии — незначительно варьирующие структурные отклонения от нормы, не требующие медикаментозной или хирургической коррекции.

Частота пороков развития у детей, рожденных от матерей с эпилепсией (принимающих и не принимающих АЭП), превышает популяционные данные в 1,2–2 раза. Первые данные о тератогенных эффектах АЭП были

опубликованы в 1960-х годах (Janz D., Fuchs U., 1964; Meadow S.R., 1968), и с тех пор исследования побочных действий АЭП во время беременности продолжают. Был выделен ряд синдромов (комбинаций различных мальформаций), характерных для приема тех или иных АЭП, так называемые *Fetal Anticonvulsant Syndromes*:

- Fetal Hydantoin Syndrome (FHS);
- Primidone Embryopathy;
- Fetal Trimethadione Syndrome;
- Fetal Phenobarbital Syndrome;
- Fetal Valproic Acid Syndrome;
- Fetal Carbamazepine Syndrome.

Наиболее частыми тератогенными эффектами АЭП являются незаращение верхней губы и неба, врожденная патология сердца, урогенитальные дефекты, дефекты развития нервной системы плода. У детей, рожденных от матерей, принимавших АЭП, такие мальформации регистрируются в 2–3 раза чаще, чем в популяции. Малые мальформации и задержка когнитивного развития являются одними из наиболее частых отсроченных осложнений приема АЭП. Значительное количество факторов влияет на формирование задержки психомоторного развития у детей, рожденных от матерей с эпилепсией, и это не только прием АЭП, но и ряд генетических факторов. В последние годы были проведены масштабные исследования, оценивавшие наличие мальформаций у детей, матери которых принимали АЭП во время беременности (табл. 1).

Дети, рожденные матерями, которые принимали вальпроаты или политерапию АЭП, в последующем имеют более низкий IQ, чем дети матерей, принимавших карбамазепин, фенитоин или ламотриджин (Harden et al., 2009, Bromley et al., 2014). Также ряд исследований показывают повышение риска заболеваний спектра аутизма у детей в сравнении с популяционными данными (Christensen et al., 2013). Новорожденные у матерей с эпилепсией, принимающих АЭП, вдвое чаще имеют меньший гестационный возраст (Harden et al., 2009).

По данным Британского регистра (UK Epilepsy and Pregnancy Register, 2009), наблюдается увеличение количества как малых, так и больших мальформаций, которое в значительной мере зависит от того, принимала женщина моно- или политерапию, какой АЭП

**Таблица 1. Наиболее частые тератогенные эффекты АЭП (Vajda et al., 2014; Vionescu and Penelli, 2015)**

АЭП	Большие конгенитальные мальформации
Фенитоин	Фетальный гидантоиновый синдром, конгенитальная патология сердца, орофациальные расщелины
Вальпроаты	Дефекты нервной трубки, краниофациальные, скелетные, кардиоваскулярные, церебральные дефекты
Карбамазепин	Дефекты нервной трубки, конгенитальная патология сердца, низкий рост, гипоспадия
Барбитураты	Краниофациальные дефекты, конгенитальная патология сердца, патология конечностей, низкий рост
Бензодиазепины	Орофациальные расщелины
Ламотриджин	Единичные сообщения о наличии орофациальных расщелин

(или комбинацию АЭП) и от дозировки препаратов (табл. 2).

По данным регистра, малые мальформации наблюдались у 6–20 % новорожденных (pesequinovagus, гипоспадия, дисплазия пальцевых фаланг, гипертелоризм, эпикант).

Таким образом, риск развития осложнений для плода при приеме матерью АЭП достаточно значим, но установлено, что припадки любого типа в первом триместре беременности увеличивают риск развития мальформаций у детей до 12,3 % по сравнению с 4 % (8 %) у детей от матерей, больных эпилепсией, но без приступов во время беременности.

До сих пор ни в одном из крупных руководств не разработаны четкие и однозначные противопоказания к беременности у женщин с эпилепсией.

## Рекомендации

В стандартах Великобритании и AAN не указаны противопоказания к беременности и рождению детей (только общие рекомендации).

В российских изданиях противопоказаниями к беременности считают развитие частых генерализованных судорожных припадков, труднокурабельную эпилепсию с частыми генерализованными припадками, статусное течение, выраженные изменения личности.

Беременность рекомендована в случаях стойкой медикаментозной ремиссии и при субкомпенсации с редкими приступами.

В Украине был разработан и утвержден «Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при епілепсії у дорослих» и «Епілепсії. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах» (наказ МОЗ 17.04.2014 № 276), где доста-

**Таблица 2. Зависимость количества больших мальформаций от способа лечения эпилепсии**

Способ лечения	Количество мальформаций (%)
<b>Без АЭП</b>	<b>1,2–4,1</b>
<b>АЭП</b>	<b>3,4–7,2</b>
<b>Политерапия</b>	<b>4,6–7,2</b>
Политерапия с вальпроатом	6,4–11,6
Политерапия с карбамазепином	3,4–7,1
Политерапия с ламотриджином	3,8–7,3
Политерапия с леветирацетамом	2,1–7,3
Политерапия с топираматом	5,2–14,0
<b>Монотерапия</b>	<b>2,9–4,9</b>
Монотерапия вальпроатом	4,5–7,4
Монотерапия карбамазепином	1,7–3,3
Монотерапия ламотриджином	1,7–3,3
Монотерапия леветирацетамом	0,0–2,3
Монотерапия топираматом	1,9–7,6

точное внимание уделено проблемам беременности и деторождения у пациенток с эпилепсией.

Основываясь на ряде европейских и американских рекомендаций, основные принципы лечения эпилепсии у беременных можно сформулировать следующим образом:

1. Беременность у женщин с эпилепсией по возможности должна быть плановой, в том числе и для коррекции доз АЭП, а в некоторых случаях для перехода на монотерапию.

2. Наиболее безопасным препаратом является тот, который максимально контролирует припадки.

3. Не показано изменение лечения в раннем периоде беременности, особенно эффективного.

4. Во время беременности по возможности следует назначать наиболее низкую дозу АЭП, которая эффективно контролирует припадки.

5. Возможность отмены АЭП рассматривается в отдельных случаях, желательно перейти на монотерапию. Не следует заменять АЭП, если пациентка находится в ремиссии, поскольку это является предиктором отсутствия приступов в большинстве случаев во время беременности.

6. Преимущество следует отдать препаратам пролонгированного действия.

## Схема наблюдения за беременными с эпилепсией

При компенсированном состоянии с ремиссией припадков регулярность наблюдения неврологом 1 раз в 2 мес., акушером-гинекологом — по нормативам.

При персистенции припадков регулярность наблюдения неврологом — 1 раз в месяц; акушером-гинекологом — 1 раз в 2 недели.

Больные должны знать о необходимости обращения к неврологу при учащении припадков.

При учащении припадков необходимо увеличить дозу АЭП или добавить новый препарат.

ЭЭГ необходимо проводить при компенсированном течении 1 раз в 2 мес., при персистенции припадков — при каждом обращении к неврологу.

Определение концентрации АЭП желательно провести до начала беременности, а затем в начале каждого триместра и в последние 4 недели до родов.

Концентрация гормонов фетоплацентарного комплекса (плацентарный лактоген, прогестерон, эстриол, кортизол) и альфа-фетопroteина исследуется начиная с конца 1-го триместра и далее не реже 1 раза в месяц.

Динамическое УЗИ плода — при постановке на учет, на 11–12-й неделе, на 19–21-й неделе и в дальнейшем 1 раз в 4 недели.

Начиная с 20-й недели, учитывая высокий риск развития фетоплацентарной недостаточности, при УЗИ оправданно проводить доплерометрическое исследование кровотока в артерии пуповины, аорте и средней мозговой артерии плода (по показаниям).

При проведении УЗ-фетометрии необходимо учитывать возможное влияние АЭП.



С учетом риска развития врожденной патологии (все АЭП потенциально тератогенны) обязательна консультация генетика до 17-й недели беременности, по показаниям — биопсия хориона, амниоцентез с определением концентрации альфа-фетопротеина в амниотической жидкости и с цитогенетическим исследованием.

Существует риск развития геморрагических осложнений у детей от матерей, принимавших карбамазепин, дифенин, примидон, фенобарбитал. Это обусловлено дефицитом витамина К. Женщины, принимающие эти препараты, должны профилактически принимать витамин К 1 раз в день начиная с 36-й недели гестации до родов, а детям в/м вводится витамин К сразу после родов.

Диагностика и лечение фетоплацентарной недостаточности проводятся по стандартным схемам.

Эпилепсия не является противопоказанием для родов через естественные родовые пути.

Показаниями для оперативного родоразрешения являются склонность к серийному течению, эпилептический статус, значительное учащение припадков, преэклампсия с тяжелым течением, негативная динамика состояния плода.

Одно из приоритетных направлений при эпилепсии у женщин по праву занимает лекарственная терапия, однако недостаточно учитывать только соответствие назначаемого препарата форме эпилепсии и типу эпилептических припадков. Лекарственный аспект предполагает учет взаимодействия АЭП (или нескольких совместно назначаемых противоэпилептических препаратов) между собой, с гормональными контрацептивами, влияние препаратов на менструальный цикл, показатели фертильности, тератогенность.

К сожалению, назначение таких эффективных и наиболее широко применяемых антиэпилептических препаратов (АЭП), как вальпроаты, фенитоин, карбамазепины, может быть нежелательно у девочек и женщин фертильного возраста: вальпроаты в период полового созревания вызывают поликистоз яичников, нарушения менструального цикла, мастопатию, прибавку веса; длительное применение фенитоина приводит к ряду косметических дефектов, карбамазепины, индуцируя ферментативную систему, снижают эффективность гормональных контрацептивов и заместительной гормональной терапии. Кроме того, прием энзиминдуцирующих АЭП приводит к нарушению минерального обмена костной ткани и, как следствие, к развитию остеопороза.

АЭП старой генерации (фенобарбитал, фенитоин) и вальпроаты имеют значительно более высокий риск тератогенности, чем ламотриджин, леветирацетам, клоназепам и габапентин (Banguar S. et al., 2016). Международная противоэпилептическая лига сформулировала основные рекомендации (Task Force of ILAE-Commission on European Affairs and EAN 2015–2016), ограничивающие применение препаратов вальпроевой кислоты у женщин: вальпроаты «...не должны применяться у детей и подростков женского пола, у женщин детородного возраста и беременных, за исключением

случаев, когда другие препараты неэффективны или непереносимы...» В случае необходимости использования препаратов вальпроевой кислоты не рекомендовано применение дозировок, превышающих 500–600 мг/сут. (North American Antiepileptic and Pregnancy Register, 2012 and UK Irel and Pregnancy Register, 2014), тогда как регистр EURAP (2011) свидетельствует о значительном снижении тератогенности при дозировках, не превышающих 700 мг/сут.

Анализ ряда регистров позволяет утверждать, что за последние годы накоплен достаточный объем данных о том, что АЭП новой генерации (ламотриджин и леветирацетам) имеют преимущества при применении у девочек и женщин детородного возраста в качестве первой монотерапии, так как не дают значимого риска повышения тератогенности по сравнению с контролем (Veroniki et al., 2017). Более того, даже политерапия ламотриджином и леветирацетамом не повышает риск развития мальформаций по сравнению с монотерапией этими препаратами (Borgelt L.M. et al., 2016).

Накоплена достаточная доказательная база о применении ламотриджина у женщин фертильного возраста и беременных. Наиболее низкий риск мальформаций наблюдается при приеме ламотриджина в дозировке < 300 мг/сут (по данным UK Registry, > 200 мг/сут), при приеме препарата более 300 мг/сут риск тератогенности увеличивается практически вдвое (Tomson T. et al., 2010).

Ламотриджин может быть препаратом выбора для первой монотерапии у женщин фертильного возраста. Препарат так же эффективен, как и вальпроаты и карбамазепин, при лечении парциальных, вторично-генерализованных и первично-генерализованных припадков (за исключением абсансов и миоклонических припадков), при этом обладает минимумом побочных эффектов на женскую половую сферу и метаболизм. Однако наблюдается достаточно значительное снижение уровня ламотриджина (во 2–3-м триместрах), которое может сопровождаться учащением или возобновлением припадков. Прием ламотриджина у беременных требует мониторинга плазмоконтентации препарата и коррекции дозировки в 20–30 % случаев.

Проведен ряд клинических и экспериментальных исследований о влиянии леветирацетама на репродуктивную функцию. Не отмечено нарушений фертильности и репродуктивной функции у экспериментальных животных при дозировках 1800 мг/кг/сут (6-кратное превышение максимальной дозы для человека). При дозировках 3600 мг/кг/сут (более чем 12-кратное превышение максимально допустимой дозы) отмечены случаи снижения массы плода, минимальные кардиоваскулярные аномалии и аномалии скелета. В клинических исследованиях не выявлено токсического влияния препарата на организм матери и плода. Не обнаружено тератогенного воздействия даже при дозировках, в несколько раз превышающих максимальные терапевтические.

По данным британского регистра, в течение 15 лет анализировались исходы беременности у пациентов, принимающих леветирацетам (UK Epilepsy and

**Таблица 3. Частота больших мальформаций у детей, рожденных от матерей, принимавших во время беременности леветирацетам (Mountaris et al. Neurology 2012, Meeting Abstract S56.003)**

Регистр	Монотерапия, %	Политерапия, %
UK Register	0	3,30
EURAP	1,60	6,90
UCB Register	7,70	12,50
NAAED	2,10	N/A*

**Примечание:** \* — N/A — данные отсутствуют.

Pregnancy Register; 362 наблюдения в течение 15 лет — 1996–2009). Было зарегистрировано всего 9 больших мальформаций у детей 229 пациенток, принимавших политерапию с леветирацетамом, что составило менее 4 %. В то время как, по данным EURAP (2009), средний уровень мальформаций при приеме других АЭП в политерапии составляет 9,2 %. При применении монотерапии в 133 наблюдениях мальформаций зарегистрировано не было. Не обнаружены также отличия в когнитивном развитии детей по сравнению с популяционными данными. Можно привести данные ряда самых крупных исследований за последние годы в Европе и США, которые свидетельствуют о максимальной возможной безопасности применения леветирацетама во время беременности в настоящее время (табл. 3).

Для леветирацетама характерно значительное снижение уровня в плазме крови (на 40–60 %) в 3-м триместре беременности, которое может сопровождаться учащением или возобновлением припадков. Это требует контроля плазмоконтентации и коррекции суточной дозировки препарата. Уровень леветирацетама быстро восстанавливается в течение 2 недель после родов, что также требует учета и изменения дозировки. Несмотря на значительное содержание леветирацетама в грудном молоке, в плазме крови новорожденных регистрируется низкая концентрация препарата (< 10–15 mM).

Проведенная нами серия клинических исследований (2008–2012) также подтвердила, что ламотриджин и леветирацетам практически не изменяют гормональный фон у девочек-подростков и женщин, не провоцируют развитие остеопороза, не вызывают изменения веса и косметических дефектов.

Достаточный интерес представляют исследования применения стимуляторов вагуса (VNS) у беременных женщин. Однако размер выборки недостаточен для того, чтобы делать какие-либо твердые выводы о безопасности VNS во время беременности. Полученные предварительные данные свидетельствуют об увеличении частоты акушерских вмешательств у таких пациенток и отсутствии четкой связи с повышением тератогенности.

Следующий вопрос обычно касается грудного вскармливания детей при приеме АЭП матерью. Абсолютно все рекомендации и исследования едины во мнении, что отказ от грудного вскармливания необоснован, т.к. во время беременности и родов уровень АЭП в крови обычно выше, чем в молоке матери. «Уніфікований

клінічний протокол...» (МОЗ України, 2014) также рекомендует грудное вскармливание. Практически все АЭП проникают и через фетоплацентарный барьер, и в той или иной мере в грудное молоко (уровень доказательности В и С). С практической точки зрения при приеме матерью высоких доз некоторых АЭП, которые могут вызвать седацию ребенка (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), можно рекомендовать замену нескольких кормлений (2–3) искусственным питанием.

В качестве дополнительной терапии для снижения риска мальформаций (особенно патологии нервной трубки) обычно рекомендуют применение фолиевой кислоты за 2–3 месяца до беременности и в течение 1–2-го триместра беременности от 0,4 до 4–5 мг/сут (уровень доказательности С). Прием матерью энзим-индуцирующих АЭП требует введения витамина К п/к 1 мг/кг сразу после рождения (уровень U). Обычно также применяют витамины группы В во время беременности в составе общего комплекса.

## Выводы

1. Наличие эпилепсии у матери не может быть противопоказанием для деторождения, за исключением некурабельных случаев, значительных психических нарушений и наличия акушерских противопоказаний.
2. Беременность у женщин с эпилепсией необходимо планировать и наблюдать по правилам, изложенным в «Уніфікованому клінічному протоколі...» (МОЗ України, 2014).
3. Медикаментозное лечение эпилепсии продолжается и во время беременности, изменение АЭП-терапии желательно провести до наступления беременности на этапе планирования (за 9–12 месяцев). Желателен переход на монотерапию.
4. При выборе АЭП у девочек и женщин фертильного возраста предпочтение следует отдать препаратам новой генерации (ламотриджин, леветирацетам) с учетом их минимального воздействия на гормональный профиль и наиболее низкой тератогенности.

**Конфликт интересов.** Не заявлен.

## Список литературы

1. Adab N., Kini U., Vinten J., Ayres J., Baker G., Clayton-Smith J., Coyle H., Fryer A. et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2004. — 75. — 1575–1583.

2. Bangar S., Shastri A., El-Sayeh H., Cavanna A.E. Women with epilepsy: clinically relevant issues // *Functional Neurology*. — 2016. — 31 (3). — 127-134.
3. Battino D., Tomson T., Bonizzoni E., Craig J., Lindhout D., Sabers A. et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry // *Epilepsia*. — 2013. — 54 (9). — 1621-1627. <http://doi.org/10.1111/epi.12302>.
4. Borgelt L.M., Hart F.M., Bainbridge J.L. Epilepsy during pregnancy: focus on management strategies // *International Journal of Women's Health*. — 2016. — 8. — 505-517.
5. Bromley R., Weston J., Adab N. et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 10. — CD010236.
6. Cantwell R., Clutton-Brock T., Cooper G., Dawson A., Drife J., Garrod D., Harper A., Hulbert D. et al. Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer; 2006–2008. The Eighth Report of the Confidential Enquires into Maternal Deaths in the United Kingdom // *BJOG*. — 2011. — 118 (Suppl. 1). — 1-203.
7. Christensen J., Gronborg T.K., Sørensen M.J., Schendel D., Parner E.T., Pedersen L.H. et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism // *JAMA*. — 2013. — 309. — 1696-1703.
8. Edey S., Moran N., Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy // *Epilepsia*. — 2014. — 55 (7). — e72-e74. <http://doi.org/10.1111/epi.12621>.
9. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry // *Neurology*. — 2006. — 66. — 354-360.
10. Güveli B.T., Rosti R.Ö., Güzeltaş A., Tuna E.B., Ataklı D., Sencer S. et al. Teratogenicity of Antiepileptic Drugs // *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. — 2017. — 15 (1). — 19-27. <https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.1.19>.
11. Harden C.L., Meador K.J., Pennell P.B., Hauser W.A., Gronseth G.S., French J.A., Wiebe S., Thurman D. et al. 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. — 1237-1246.
12. Meador K.J., Baker G.A., Browning N. et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — 360. — 1597-1605.
13. Nei M., Daly S., Liporace J. A maternal partial complex seizure in labor can affect heart rate // *Neurology*. — 1998. — 51. — 904-906.
14. Sahoo S., Klein P. Maternal complex partial seizure associated with fetal distress // *Arch Neurol*. — 2005. — 62. — 1304-1305.
15. Sarma A.K., Khandker N., Kurczewski L., Brophy G.M. Medical Management of epileptic seizures: challenges and solutions // *Dove Medical Press Limited*. — 2016. <http://www.dovepress.com/terms.php>.
16. Tomson T., Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs // *Lancet Neurol*. — 2012. — 11. — 803-813.
17. Vajda F.J., Hitchcock A., Graham J. et al. Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry // *Eur. J. Neurol*. — 2006. — 13. — 645-654.
18. Viale L., Allotey J., Cheong-See F. et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. — 2015. — 386. — 1845-1852.

Получено 19.11.2017 ■  
LAMO-PIM-122017-008

Литовченко Т.А.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

### Особливості лікування епілепсії в жінок дітородного віку

**Резюме.** Стаття присвячена особливостям лікування епілепсії у жінок дітородного віку. У рамках публікації детально розглянуті фізіологічні особливості даної категорії пацієнтів, нейроендокринні порушення, що можуть бути наслідком як самого захворювання, так і проведеної терапії. Наведені в статті дані свідчать про необхідність диференційованого підходу до ведення таких пацієнтів, а також правильного вибору антиепілептичних препаратів (АЕП) залежно від форми епілепсії, типу нападів, потенційного впливу АЕП на гор-

мональний статус. При виборі протиепілептичних засобів у дівчаток і жінок фертильного віку перевагу слід надавати препаратам нової генерації (ламотриджин і леветирacetам), з огляду на лікарські аспекти даних препаратів (взаємодія АЕП між собою, із гормональними контрацептивами, вплив препаратів на менструальний цикл, показники фертильності, тератогенність).

**Ключові слова:** епілепсія; епілепсія в жінок; вагітність; антиепілептична терапія; тератогенність

T.A. Litovchenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

### Epilepsy treatment characteristic for women of reproductive age

**Abstract.** The article deals with the peculiarities of epilepsy treatment in women of childbearing age. The publication details the physiological features of this category of patients, neuroendocrine disorders, which can be a consequence of both the disease itself and the therapy. The data presented in the article indicate the need for a differentiated approach to the management of these patients, as well as the correct choice of antiepileptic drugs (AEP) depending on the form of epilepsy, the type of seizures, the potential effect of AEP

on hormonal status. When choosing antiepileptic drugs in girls and women of fertile age, preference should be given to new generation drugs (lamotrigine and levetiracetam), taking into account the medicinal aspects of these preparations (the interaction of AEP among themselves, with hormonal contraceptives, the effect of drugs on the menstrual cycle, fertility rates, teratogenicity).

**Keywords:** epilepsy; epilepsy in women; pregnancy; antiepileptic therapy; teratogenicity