

## Королевский колледж акушеров-гинекологов Великобритании

# «Эпилепсия во время беременности»

Руководство №68. Июнь 2016. Королевский колледж акушеров-гинекологов Великобритании.  
[https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg68\\_epilepsy.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg68_epilepsy.pdf)  
 Печатается с сокращениями. Адаптировано – С.А. Шурпяк

Это первое издание данного руководства, выпускаемого Королевским колледжем акушеров и гинекологов (RCOG) и одобренного следующими организациями: Ассоциацией британских неврологов, Epilepsy Action, Королевским колледжем врачей общей практики, Королевским колледжем акушеров и Королевским колледжем врачей.

### 1. Назначение и область применения

В этом руководстве приведены фактические данные об исходах для плода и матери с эпилепсией (WWE). В нем содержатся рекомендации по антенатальному, интранатальному и послеродовому менеджменту женщин с эпилепсией. Это руководство не охватывает методов диагностики эпилепсии, детальной классификации судорог или стратегии по менеджменту эпилепсии, поскольку они подробно рассматриваются в Национальном руководстве по эпилепсии [1, 2].

### 2. Введение и эпидемиология

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний во время беременности с частотой 0,5–1% [3]. По оценкам, каждый год в Великобритании 2500 детей рождаются от женщин с эпилепсией [4], поскольку около одной трети женщин с эпилепсией находятся в репродуктивном возрасте [5]. Риск смерти у беременных с эпилепсией увеличивается в десять раз по сравнению со здоровыми беременными [3]. Четырнадцать случаев материнской смертности в период между 2009 и 2012 годами были связаны с эпилепсией (данные отчета 2014-MBRRACE Великобритании (конфиденциальный опрос о материнской смертности и заболеваемости) [6]. Двенадцать из этих 14 случаев были классифицированы как SUDEP (внезапная смерть при эпилепсии), основным фактором которой является плохой контроль судорог. В докладе также подчеркивается актуальность разработки междисциплинарного руководства по стандартизации и улучшению ухода за беременными с эпилепсией.

Риск тяжелых врожденных пороков развития плода увеличивается у пациенток с эпилепсией, которые принимают противосудорожные препараты (ПЭП) [7–13]. Воздействие вальпроата натрия и потенциально других ПЭП может также оказать негативное влияние на развитие нервной системы у новорожденных в долгосрочной перспективе [14, 15]. Материнская озабоченность по поводу последствий приема ПЭП для ребенка может привести к прекращению приема или снижению дозы препарата, тем самым увеличивая риск развития судорог и SUDEP. Прекращение приема или снижение дозы ПЭП во время беременности оказывает огромное влияние на жизнь матери.

Менеджмент пациенток с эпилепсией продолжает быть фрагментированным. В конфиденциальном опросе о материнской смертности и заболеваемости Великобритании неоднократно акцентировалось внимание на необходимости повышения качества менеджмента и наблюдения за пациентками с эпилепсией, а также взаимодействия с пациентками в период зачатия и во время беременности [6, 16, 17]. Любая структура, осуществляющая менеджмент пациенток во время беременности, должна предоставить основную информацию и фактические данные о рисках для матери и ребенка

и преимущества соответствующего лечения. Такая стратегия позволит расширить возможности родителей для выбора стратегии менеджмента.

### 3. Определение и оценка доказательств

Это руководство было разработано в соответствии со стандартной методологией RCOG для рекомендаций Green-top. Был проведен поиск в базах MEDLINE, EMBASE и Кокрановской библиотеке с момента создания до 2015 года для соответствующих рандомизированных, когортных исследований, отчетов, реестров серии случаев и систематических обзоров. При поиске использовались следующие термины: «эпилепсия», «беременность», «судороги», «прегравидарная подготовка», «антенатальная», «интранатальная», «послеродовая», «противоэпилептические препараты», «осложнения» и «плод» в соответствующих медицинских предметных рубриках (MeSH). Поиск был ограничен данными, касающимися людей, и не имел никаких языковых ограничений.

Там, где это возможно, рекомендации основаны на наличии доказательств.

При отсутствии опубликованных данных они были аннотированы как «хорошие моменты практики». Более подробная информация об оценке доказательств и классификации рекомендаций приведены в Приложении I.

### 4. Диагностика эпилепсии

**4.1 Какие аспекты диагностики являются специфическими для беременности и послеродового периода, в том числе определение судорог для акушера?**

Диагноз эпилепсии и эпилептических судорог должен устанавливать эпилептолог или невропатолог.

Женщин с историей эпилепсии, которые не имеют высокого риска неспровоцированных судорог, можно вести как пациенток с низким риском во время беременности.

Специалисты в области здравоохранения, работающие с женщинами, страдающими эпилепсией, должны быть осведомлены о том, что эпилепсия представляет собой гетерогенную группу заболеваний мозга с общим симптомом – судороги. Эпилептолог или, как правило, невропатолог устанавливает диагноз эпилепсии и проводит ее категоризацию. Любая оценка состояния во время беременности должна включать продолжительность и тяжесть, тип и частоту приступов, а также влияние эпилепсии на состояние и возможности беременной: вождение автомобиля, несчастные случаи, семейная жизнь и занятость. История приема медикаментов, как эффективных так и неэффективных, является важным моментом, в том числе и анамнез побочных эффектов.

### Уровень доказательств 2-

Женщины, у которых эпилептические приступы не наблюдались в течение, по крайней мере, 10 лет (5 последних лет без ПЭП) и с синдромом детской эпилепсии, которые в зрелом возрасте не имели приступов и не принимают лечения, в дальнейшем не считаются большими эпилепсией [18].

Эпилептолог (невролог) также может принять решение об излечении от эпилепсии на индивидуальной основе. Менеджмент таких женщин можно проводить как беременных с низким уровнем риска или с отсутствием других факторов риска.

**4.2 Каково значение классификации типа приступов и синдрома эпилепсии?**

Женщины с эпилепсией, члены их семей и работники здравоохранения должны быть осведомлены о различных типах эпилепсии и их манифестации для оценки конкретных рисков для матери и ребенка. ✓

**Уровень доказательств 2-**

Точная документация типа приступов и их частоты будет способствовать выявлению провоцирующих факторов, улучшению плана ведения и возможности ретроспективного аудита. Увеличение частоты приступов во время беременности может быть связано с типом приступов [19].

**Уровень доказательств 4**

Неконтролируемые тонико-клонические судороги являются самым сильным фактором риска SUDEP, которая является основной причиной смерти беременных с эпилепсией [20]. SUDEP определяется как «внезапная, неожиданная, очевидная или неочевидная, нетравматическая смерть пациенток с эпилепсией с или без доказательств приступа за исключением задокументированного эпилептического статуса, при котором патологоанатомическое исследование не находит токсикологической или анатомической причины для смерти» [21].

**4.3 Какие другие состояния во время беременности следует учитывать при дифференциальной диагностике эпилептических приступов?**

У беременных с приступами судорог во второй половине беременности, которые не могут быть четко отнесены к эпилепсии, лечение должно начинаться немедленно и проводиться в соответствии с протоколом менеджмента эклампсии до момента установления окончательного диагноза после полного неврологического обследования. ✓

При дифференциальной диагностике следует учитывать другие сердечные, метаболические и внутричерепные нарушения, а также нейropsychические состояния, включая неэпилептические причины приступов. ✓

**Уровень доказательств 4**

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) считает необходимым придерживаться клинических руководств, если присутствует диагностическая неопределенность или неэффективность лечения [1]. Неправильный диагноз подвергает мать и еще не родившего ребенка ненужному и потенциально вредному медикаментозному лечению в дополнение к психосоциальным нагрузкам, таким, как потеря водительских прав или ограничения занятости [23, 24]. При диагностической неопределенности пациентки с приступами должны быть проконсультированы невропатологом [25].

**Уровень доказательств 3**

Диагноз может основываться на анамнестической истории эпилепсии или на факторах риска развития преэклампсии [26, 27].

Таблица 1

**Клинические проявления различных типов эпилепсии и их влияние на мать и ребенка**

Наиболее распространенные типы эпилепсии / приступов	Клинические проявления	Влияние на мать и ребенка
Тонико-клонические приступы (ранее известные как гранд маль)	Внезапное быстрое начало с оглушенностью и сонливостью после приступа.	Внезапная потеря сознания с неконтролируемым падением без предвестников. Обуславливает гипоксию плода [22]. Высокий риск SUDEP.
Абсансные приступы	Генерализованные припадки, которые состоят из кратковременной потери сознания с последующим быстрым восстановлением.	Непосредственные эффекты проявляются кратковременной потерей сознания, а физиологические эффекты являются незначительными. Ухудшение абсансных приступов у женщины значительно повышает риск тонико-клонических судорог.
Юношеская миоклоническая эпилепсия	Миоклонические судороги являются ключевой особенностью этой формы эпилепсии и часто предшествуют тонико-клоническим судорогам. Проявляются в виде неожиданных и непредсказуемых движений и представляют собой генерализованный приступ.	Возникают при нарушениях сна, в период вскоре после пробуждения или при усталости. Внезапные судороги могут сопровождаться падениями или сбрасыванием предметов, в том числе ребенка.
Координационные приступы (ранее определено как «сложные парциальные приступы», если судороги нарушают сознание, и «простые парциальные приступы», если сознание не нарушается)	Симптомы варьируемы в зависимости от пораженных участков и проводных путей ЦНС. Приступы похожие и стереотипные, могут нарушать сознание. Первичные очаговые припадки могут подвергаться вторичной генерализации. Аура является первичными очаговыми приступами.	Потеря сознания увеличивает риск переломов, челюстно-лицевых или черепно-мозговых травм, поражения электрическим током или ожогов по сравнению с приступами с сохранением сознания (только эпилептическая аура). Они могут быть связаны с периодическими периодами гипоксии плода и риском SUDEP.

**Уровень доказательств 3**

Методы визуализации, такие, как магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ), считаются безопасными во время беременности для обследования пациенток с приступами [28, 29]. Риск для плода от однократного воздействия минимальный [30].

**Уровень доказательств 1+**

Если есть сомнения, являются ли приступы вторичными по отношению к эпилепсии или эклампсии, сульфат магния как препарат выбора для лечения экламптических судорог следует вводить до установления окончательного диагноза [31].

**Уровень доказательств 3**

Дифференциальный диагноз относительно судорог во время беременности должен включать исключение церебрально-венозного тромбоза синуса, синдрома задней обратной лейкоэнцефалопатии, объемных образований и синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции. Другие состояния, такие, как обмороки, связанные с сердечными аритмиями, стенозом аорты, вазовагальной потерей сознания и метаболическими состояниями, такими, как гипогликемия, гипонатриемия и болезнь Аддисона, должны быть исключены при первой манифестации судорог во время беременности [32].

Неэпилептические приступы судорог, также называемые психогенными неэпилептическими приступами, диссоциативными судорогами или псевдоприступами, являются важной составляющей дифференциальной диагностики у пациентов с устойчивостью к лекарственной терапии [33]. Неэпилептические приступы могут сосуществовать с эпилепсией и создают сложные диагностические и терапевтические проблемы, которые требуют мультидисциплинарного менеджмента с привлечением психологов или психиатров.

**5. Консультирование и менеджмент на этапе планирования беременности**

**5.1 Каковы риски врожденных пороков развития плода у беременных с эпилепсией, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию ПЭП?**

Пациентки с эпилепсией, планирующие беременность, должны наблюдаться у врача, компетентного в лечении эпилепсии, который может взять на себя ответственность за использование и выбор дозы ПЭП, основанные на риске для плода и контроле судорог.

**С** Пациентки с эпилепсией должны быть информированы, что большинство матерей имеют нормальных здоровых детей и риск врожденных пороков развития является низким, если им не проводили противосудорожной терапии в период зачатия.

**В** Женщины должны быть информированы, что риск развития врожденных пороков у плода зависит от типа, количества и дозы антиэпилептических препаратов.

**Уровень доказательств 2+**

У пациенток с эпилепсией, не подвергавшихся воздействию противосудорожных препаратов, частота врожденных пороков развития схожа с популяционной [34]. В проспективном исследовании среди финского населения частота врожденных пороков развития у детей, рожденных женщи-

нами с эпилепсией, не принимавших противосудорожных препаратов в I триместре беременности, составила 2,8% (26/939) [7].

У пациенток с эпилепсией, которые принимают противосудорожные препараты, риск больших врожденных пороков развития плода зависит от типа, количества и дозы ПЭП. Среди антиэпилептических препаратов наименьший риск больших врожденных пороков развития у потомства вызывают ламотриджин и карбамазепин при монотерапии низкими дозами [13].

**Уровень доказательств 2++**

Наиболее распространенными врожденными пороками развития плода, связанными с приемом антиэпилептических препаратов, являются дефекты развития нервной трубки, пороки сердца, мочевыводящих путей и аномалии скелета и нёба [9, 11, 13]. Вальпроат натрия связан с возникновением у плода дефектов нервной трубки, лица и гипоспадии; фенобарбитал и фенитоин – врожденных пороков сердца; фенитоин и карбамазепин – аномалий нёба.

**Уровень доказательств 3**

Принятие репродуктивных решений у людей, страдающих эпилепсией, может зависеть от повышенного риска наследования у потомства [35]. Если известны факторы риска наследования эпилепсии или имеются риски наследования, должно быть предложено генетическое консультирование [36].

**Уровень доказательств 2++**

В систематическом обзоре и мета-анализе 59 исследований была проведена оценка распространенности врожденных пороков развития плодов, рожденных женщинами, которые принимали различные ПЭП [11]. Риск был самым высоким для женщин, получающих как монотерапию вальпроатом натрия (10,7 на 100 человек; 95% ДИ 8,16–13,29), так и комбинированную терапию (16,8 на 100; 95% ДИ 0,51–33,05) по сравнению с 2,3 на 100 (95% ДИ 1,46–3,1) у матерей без эпилепсии [11].

**Уровень доказательств 2+**

Данные EURAP исследовательской группы [13] показывают, что самые низкие показатели пороков развития наблюдались у женщин, подвергшихся воздействию менее 300 мг в день ламотриджина (2 на 100; 95% ДИ 1,19–3,24) и менее 400 мг в день карбамазепина (3,4 на 100; 95% ДИ 1,11–7,71). Частота основных врожденных пороков развития в Великобритании и Ирландии [10] также была ниже в группе монотерапии леветирацетамом (0,7 на 100; 95% ДИ 0,19–2,51), чем в группе политерапии (5,6 на 100; 95% ДИ 3,54–8,56) [10].

Существует недостаточно доказательств, чтобы обеспечить надежную оценку риска основных врожденных пороков развития плода при монотерапии другими антиэпилептическими препаратами, такими, как эсикарбазепин, габапентин, лакозамид, окскарбазепин, перампанел, топирамат или зонисамид.

**Уровень доказательств 2+**

Риск врожденных пороков развития был увеличен (16,8 на 100) у женщин с эпилепсией при наличии врожденных пороков развития у предыдущего ребенка [37]. Не выявлено никакой существенной связи между типом эпилепсии, тонико-клоническими судорогами в I триместре беременности и врожденными пороками развития.

**5.2 Каковы долгосрочные результаты развития нервной системы у детей, рожденных женщинами с эпилепсией, при воздействии антиэпилептических препаратов и приступов матери?**

**С** Женщины с эпилепсией и их партнеры должны быть информированы о возможном негативном воздействии на долгосрочное развитие нервной системы у новорожденных при внутриутробном воздействии вальпроата натрия.

**С** На основании ограниченного объема доказательств можно предположить, что внутриутробное воздействие карбамазепина и ламотриджина не оказывает отрицательного влияния на развитие нервной системы у детей. Существует очень мало доказательств для левитирацетама и фенитоина. Родители должны быть проинформированы, что фактические данные о долгосрочных результатах основываются на небольшом количестве наблюдаемых детей.

**Уровень доказательств 2++**

Кохрановский обзор 2014 года показал, что не было никаких существенных различий в развитии детей, подвергшихся воздействию антиэпилептических препаратов карбамазепин, ламотриджин и фенитоин, по сравнению с детьми матерей без эпилепсии или с потомством матерей с эпилепсией, которые не принимали антиэпилептические препараты [38].

Дети, подвергшиеся воздействию вальпроата натрия внутриутробно, имели значительно более низкий коэффициент развития по сравнению с детьми, рожденными пациентками с эпилепсией, которые не принимали антиэпилептические препараты, а также теми, кто был рожден женщинами без эпилепсии [38].

Коэффициент интеллекта (IQ), вербальные способности и производительность были ниже у детей, подвергшихся воздействию вальпроата натрия, по сравнению с детьми из здоровых женщин и от женщин, не принимавших антиэпилептических препаратов [14, 38]. Карбамазепин не влиял на IQ, вербальные способности и производительность этих детей по сравнению с потомством женщин без эпилепсии или тех, кто не принимал лекарств [38].

Дети, подвергшиеся воздействию вальпроата натрия, имели более низкий IQ в 6 лет по сравнению с теми, кто подвергался воздействию карбамазепина ( $P=0,0015$ ), ламотриджина ( $P=0,0003$ ) или фенитоина ( $P=0,0006$ ). [15] Они также показали худшие результаты при исследовании вербальных способностей и памяти по сравнению с детьми, подвергшимися воздействию других антиэпилептических препаратов, и имели более низкие невербальные способности и функции лидерства по сравнению с детьми, подвергшимися воздействию ламотриджина (но не карбамазепина или фенитоина) [15]. Высокие дозы вальпроата натрия связаны с негативным влиянием на вербальные, невербальные способности, IQ, память и функции лидерства, что не наблюдалось при использовании других антиэпилептических препаратов [15].

**Уровень доказательств 2+**

Внутриутробное воздействие вальпроата натрия связано с увеличением уровня детского аутизма (относительный риск 2,9, 95% ДИ 1,4–6,0) [39, 40].

**Уровень доказательств 2-**

Очень мало исследований на сегодняшний день оценивали познавательные способности детей, подвергшихся воздействию левитирацетама, но первоначальные результаты, основанные на ограниченном количестве наблюдений, были обнадеживающими [41, 42].

**5.3 В какой степени врожденные аномалии могут быть сведены к минимуму у пациенток с эпилепсией?**

Всем пациенткам с эпилепсией следует рекомендовать принимать 5 мг/день фолиевой кислоты до зачатия с продолжением приема, по крайней мере, до конца I триместра для снижения частоты врожденных пороков развития плода.

**С** Прием фолиевой кислоты при беременности в дозе 5 мг/сут может быть полезным в снижении риска когнитивных нарушений, связанных с ПЭП.

**В** Следует использовать наиболее низкую эффективную дозу наиболее подходящего антиэпилептического препарата.

Воздействие вальпроата натрия и других противоэпилептических препаратов при политерапии должны быть сведены к минимуму путем смены препарата до момента зачатия по рекомендации эпилептолога после тщательной оценки потенциальных рисков и выгод.

**Уровень доказательств 2-**

Исследования влияния фолиевой кислоты во время беременности у женщин с эпилепсией на частоту врожденных пороков развития показали различные результаты [43, 44]. Два исследования установили связь между низким уровнем фолиевой кислоты [45] или отсутствием приема [46] и врожденными пороками развития, два других не установили преимуществ приема фолиевой кислоты в снижении частоты врожденных пороков развития [47, 48].

**Уровень доказательств 2+**

Долгосрочное наблюдение за детьми, рожденными пациентками с эпилепсией, которые принимали ламотриджин, карбамазепин, фенитоин или вальпроат натрия в режиме монотерапии во время беременности, показало, что по сравнению с неэкспонированными детьми (101, 95% ДИ 98–104) средние IQ были выше у детей, матери которых подверглись влиянию фолиевой кислоты до зачатия (108, 95% ДИ 106–111) ( $P=0,0009$ ) [15]. Учитывая потенциальные выгоды фолиевой кислоты для долгосрочных когнитивных результатов, известной безопасности и отсутствие доказательств ее неэффективности в предотвращении серьезных врожденных пороков развития, пациенткам с эпилепсией рекомендуется назначение высоких доз фолиевой кислоты (5 мг в день), по крайней мере, за 3 мес до зачатия и до конца I триместра.

**5.4 Каково влияние беременности на приступы у пациенток с эпилепсией?**

**С** Пациентки с эпилепсией должны быть информированы о том, что две трети их не будут иметь ухудшения приступов во время беременности.

**В** Беременные женщины, у которых наблюдались приступы в течение года до зачатия, требуют тщательного мониторинга за их состоянием.

**Уровень доказательств 2-**

У большинства женщин (67%) не наблюдается усиления приступов во время беременности [19]. Продолжительность периода без приступов является наиболее важным фактором при оценке риска ухудшения течения заболевания [49]. Пациентки, у которых не было приступов от 9 мес до 1 года до беременности с вероятностью 74–92% не будут иметь приступов во время беременности [49–51].

**Уровень доказательств 2+**

Данные исследования EURAP (Международный регистр противоэпилептических препаратов и беременности) показали, что беременные женщины с идиопатической генерализованной эпилепсией чаще не имеют приступов во время беременности (74%), чем с фокусной эпилепсией (60%) [19]. Существует недостаточно доказательств для оценки риска эпилептического статуса у беременных с эпилепсией по сравнению с небеременными женщинами. Эпилептический статус определяется как 30 мин непрерывной судорожной активности или серия приступов, между которыми не наблюдается полного или почти полного восстановления сознания и нормализации состояния. В настоящее время нет никаких тестов для определения риска развития эпилептического статуса во время беременности.

**5.5 Как следует сообщать сведения о риске пациенткам с эпилепсией?**

Пациентки с эпилепсией должны быть обеспечены устной и письменной информацией о пренатальном скрининге и риске самостоятельного прекращения приема антиэпилептических препаратов, а также о последствиях приступов и влиянии антиэпилептических препаратов на плод в период беременности и кормления грудью и при контрацепции.

Пациентки с эпилепсией должны быть проинформированы о том, что мерами предосторожности можно значительно снизить риск возникновения приступов и свести к минимуму беспокойство.

**D** Медицинские работники должны понимать озабоченность пациенток и их влияние на проведение терапии антиэпилептическими препаратами.

**Уровень доказательств 3**

Беременные с эпилепсией склонны переоценивать риски тератогенности, связанной с приемом ПЭП. Восприятие рисков, вероятно, оказывает значительное влияние на приверженность приему антиэпилептических препаратов во время беременности [52].

Наблюдательное исследование у беременных с эпилепсией, которые принимали левитиралетам или карбамазепин, установило, что 15% (4/26) матерей самостоятельно прекратили прием препаратов во время беременности [53]. Этот показатель может быть выше для беременных, принимающих вальпроат натрия, из-за его высокого тератогенного потенциала. Соотношение риск/польза для здоровья матери и ребенка при помощи эпилепсии и воздействия антиэпилептических препаратов должны доводиться до пациенток.

У пациенток присутствует обеспокоенность по поводу последствий эпилепсии и ее лечения на материнство, что включает в себя страх навредить ребенку или быть не в состоянии выполнять роль матери [54]. Поскольку риск утопления является высоким как для матери, так и для ребенка необходимо рекомендовать купание на мелководье или с помощью средств для минимизации этого риска [6].

**Уровень доказательств 2-**

Пациентки с эпилепсией также считают, что существует недостаток понимания специалистами проблем эпилепсии и конкретных вопросов, связанных с беременностью. Исследование показало, что 87% пациенток хотели бы получить консультацию по поводу риска эпилепсии и антиэпилептических лекарств для их еще не родившегося ребенка и около

половины из них хотели бы играть более активную роль в принятии решений о лечении [55].

**Уровень доказательств 3**

Письменное и устное общение имеет важное значение, кроме того, пациентки считают важным наличие доступа к специалистам [54].

**6. Дородовое наблюдение**

**6.1 Какие рекомендуемые модели для дородового наблюдения за пациентками с эпилепсией и каковы преимущества совместных акушерско-неврологических клиник?**

Беременные с эпилепсией должны иметь доступ к регулярной плановой дородовой помощи, которая осуществляется командой, имеющей опыт в ведении пациентов с эпилепсией.

Пациентки с эпилепсией, которые принимали антиэпилептические препараты и забеременели непланово, должны иметь возможность обсуждать терапию со специалистами по эпилепсии в срочном порядке. Не рекомендуется прекращать или менять антиэпилептические препараты резко, без информированного обсуждения с пациенткой.

Все беременные с эпилепсией должны быть обеспечены информацией о регистре эпилепсии при беременности Великобритании с предложением зарегистрироваться.

**Уровень доказательств 3**

Конфиденциальные данные о материнской смертности в связи с эпилепсией выявили необходимость совместной работы акушеров, акушерок и эпилептологов во время беременности [17]. Быстрое установление координационных связей между специалистами первичной медицинской помощи и акушерских отделений позволит направлять беременных в совместные клиники на более раннем этапе.

**Уровень доказательств 4**

Все беременные должны быть приглашены присоединиться к регистру эпилепсии при беременности Великобритании с доведением информации об анонимности сбора данных и значении данных для клинической практики и дальнейших исследований [4].

**6.2 Каков оптимальный способ и сроки проведения скрининга для выявления аномалий плода?**

Ранний срок беременности может быть использован для скрининга структурных аномалий. Исследование должно проводиться на 18<sup>+0</sup> – 20<sup>+6</sup> нед беременности и может выявить основные сердечные аномалии в дополнение к дефектам нервной трубки.

**D** Всем пациенткам с эпилепсией должно быть предложено прохождение детального ультразвукового обследования в соответствии со стандартами Программы скрининга национальной службы здравоохранения относительно фетальных аномалий.

**Уровень доказательств 2-**

Биохимический скрининг в сочетании с ультразвуковым исследованием повышает уровень выявления дефектов нервной трубки на 94–100% [56], что дает возможность обнаружить эти аномалии на ранних сроках беременности.

**6.3 Как следует проводить мониторинг женщин, принимающих антиэпилептические препараты, для избежания ухудшения течения заболевания? Является ли увеличение дозы лучшим вариантом, чем выжидательная тактика, для пациенток, принимающих антиэпилептические препараты?**

**С** На основании имеющихся данных, рутинный мониторинг сывороточных уровней ПЭП во время беременности не рекомендуется, хотя отдельные обстоятельства могут быть приняты во внимание.

**Уровень доказательств 2-**

Уровень большинства антиэпилептических лекарств, как известно, снижается во время беременности из-за изменений фармакокинетики всасывания, обмена веществ, гемодилюции и экскреции [57–59]. Уровни ламотриджина в крови, как известно, падают до 70% во время беременности [60].

**Уровень доказательств 4**

Существует мнение, что падение уровня препаратов может способствовать обострению судорог, в результате чего некоторые врачи профилактически увеличивают дозы ламотриджина во время беременности. Другие врачи обеспокоены потенциальным вредом увеличения дозы препарата во время беременности без четких доказательств обладания пользы над риском. Текущая практика мониторинга ПЭП включает либо регулярный терапевтический лекарственный мониторинг [61], либо мониторинг, основанный на клинических признаках, для корректировки дозы ПЭП [1, 2]. Тем не менее, четких доказательств того, что терапевтический лекарственный мониторинг снижает риск учащения приступов по сравнению с клиническим контролем, нет.

**Уровень доказательств 2-**

Результаты систематического обзора оценки эффективности двух вышеупомянутых методов мониторинга у беременных, принимающих ламотриджин, имеют ограничения в связи с включением наблюдательных исследований низкого качества с небольшим числом пациенток [62]. Систематический обзор включал пять исследований, которые были неоднородны по численности пациенток и вмешательствам. Только в одном (15 пациенток) из пяти исследований непосредственно сравнивали две стратегии у пациенток, принимающих ламотриджин. Учитывая скудность доказательств, нет четких показаний для проведения рутинного терапевтического лекарственного мониторинга во время беременности.

**6.4 Каковы негативные влияния приема антиэпилептических препаратов во время беременности на мать и как они могут быть сведены к минимуму?**

**Д** Медицинский персонал должны чутко реагировать на признаки появления депрессии, тревоги и любых психоневрологических симптомов у матерей, принимающих антиэпилептические препараты.

**Уровень доказательств 2-**

Клиницисты, осуществляющие наблюдение за беременными с эпилепсией, которые принимают антиэпилептические препараты, должны быть осведомлены об эффектах препаратов, особенно тех, которые касаются когнитивных и психических расстройств [63]. Пациенткам с эпилепсией следует иметь в виду, что некоторые виды эпилепсии, а также конкретные антиэпилептические препараты провоцируют повышенный риск развития депрессии, угнетенного настроения, ухудшения когнитивных способностей, концент-

рации внимания, усталости, раздражительности или гнева [64]. Самоконтроль этих симптомов и раннее вмешательство могут улучшить качество жизни пациенток.

Антиэпилептические препараты имеют потенциальное негативное влияние на материнские когнитивные способности, особенно при использовании высоких доз или политерапии. Дополнительные факторы, такие, как психосоциальные проблемы, страх возникновения приступов, могут оказать негативное влияние на когнитивные функции [65].

**6.5 Каковы риски акушерских осложнений у беременных с эпилепсией, в том числе у тех, кто принимает антиэпилептические препараты?**

**В** Работники здравоохранения должны быть осведомлены о небольшом, но статистически значимом увеличении акушерских рисков для пациенток с эпилепсией и тех, кто подвергается воздействию антиэпилептических препаратов, о чем информация должна быть доведена до пациенток при консультировании.

**Уровень доказательств 2++**

Систематический обзор 2015 года [66] включал 38 исследований (2 837 325 женщин), изучавших беременность и репродуктивные результаты у пациенток с эпилепсией. У беременных с эпилепсией по сравнению с женщинами без эпилепсии вероятность спонтанного выкидыша (ОР 1,54; 95% ДИ 1,02–2,32), дородового кровотечения (ОР 1,49; 95% ДИ 1,01–2,20), гипертензивных нарушений (ОР 1,37; 95% ДИ 1,21–1,55), индукции родов (ОР 1,67; 95% ДИ 1,31–2,11), кесарева сечения (ОР 1,40; 95% ДИ 1,23–1,58), преждевременных родов (менее 37 нед; ОР 1,16; 95% ДИ 1,01–1,34), задержки роста плода (ОР 1,26; 95% ДИ 1,20–1,33) и послеродового кровотечения (ОР 1,29; 95% ДИ 1,13–1,49) была увеличена. Не было никаких различий между двумя группами в шансах развития гестационного диабета или перинатальной смертности.

По сравнению с беременными с эпилепсией, которые не принимали противоэпилептических препаратов [66], те, кто их принимал, продемонстрировали более высокое отношение шансов индукции родов (ОР 1,40; 95% ДИ 1,05–1,85), задержки роста плода (ОР 3,51; 95% ДИ 1,23–10,01) и послеродового кровотечения (ОР 1,33; 95% ДИ 1,16–1,54). Вероятность поступления в отделение интенсивной терапии новорожденных была выше в той же группе (ОР 1,42; 95% ДИ 1,13–1,78). Не было никаких существенных различий между двумя группами для гипертензивных нарушений, кесарева сечения, самопроизвольного выкидыша, дородового кровотечения, преждевременных родов или перинатальной смертности.

В исследованиях, в которых сравнивали результаты пациенток, получавших монотерапию или политерапию [66], шансы кесарева сечения были увеличены в группе политерапии (ОР 1,47; 95% ДИ 1,07–2,02). Не было никаких различий в отношении риска самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов до 36 или 37 нед беременности, дородового или послеродового кровотечения. Обе группы не показали никакой разницы в шансах рождения детей с низкой массой для гестационного срока, мертворождения или госпитализаций в неонатальное отделение интенсивной терапии.

**6.6 Как следует проводить мониторинг пациенток с эпилепсией во время беременности?**

В антенатальный период следует регулярно оценивать состояние беременных с эпилепсией в отношении оценки факторов риска развития судорог, нарушения сна и стресса; приема ПЭП; типа приступов и их частоты.

Если требуется госпитализация, пациентки при рисках возникновения приступов должны быть размещены в условиях, которые позволяют проводить непрерывное наблюдение лицами, осуществляющими уход, партнером или средним медицинским персоналом. ✓

#### Уровень доказательств 4

Если имеется ухудшение контроля приступов, требуется раннее и соответствующее консультирование эпилептологом или невропатологом. Факторы, предрасполагающие к возникновению приступов, такие, как голодание, расстройство сна и стресс, должны быть идентифицированы и соответствующим образом нивелированы [67]. Консультация специалиста может включать в себя изменение дозы препарата, добавление новых медикаментов или рекомендацию госпитализации.

#### Уровень доказательств 3

У пациенток с эпилепсией и активными приступами необходимо свести к минимуму период времени вне наблюдения. Лица с незафиксированными припадками подвергаются высокому риску SUDEP, а ночные припадки являются независимым фактором риска [68]. Консультирование пациенток с эпилепсией может включать рекомендации не спать по ночам одной.

#### 6.7 Каким образом осуществлять мониторинг плода во время беременности? Как отражается прием антиэпилептических препаратов на кардиотокографии?

**B** Серийные ультразвуковые исследования внутриутробного состояния плода необходимы для обнаружения малых для гестационного возраста детей и планирования дальнейшего менеджмента беременных с эпилепсией, принимающих антиэпилептические препараты.

**D** Рутинная антенатальная кардиотокография не увеличивает выживаемости плода у беременных с эпилепсией, принимающих антиэпилептические препараты.

#### Уровень доказательств 2++

Шансы рождения малых для гестационного возраста плодов увеличиваются у женщин с эпилепсией (ОР 1,26; 95% ДИ 1,20–1,33) по сравнению с пациентками без эпилепсии. Шансы в 3,5 раза выше у беременных с эпилепсией, которые принимали антиэпилептические препараты (ОР 3,51; 95% ДИ 1,23–10,01) по сравнению с теми, которые их не принимали [66]. Учитывая повышенный риск у беременных с эпилепсией, принимающих ПЭП, последовательные ультразвуковые исследования должны начинаться с 28-й недели гестации для выявления задержки роста плода.

#### Уровень доказательств 2-

Эмбриональные изменения сердечного ритма, такие, как брадикардия и снижение вариабельности во время приступа, были зарегистрированы в связи с возможной гипоксией плода [22, 69, 70]. Небольшое исследование, в котором изучали кардиотокографию у беременных, принимающих антиэпилептические препараты, не показало никакой разницы в параметрах сердечного ритма плода, таких, как исходная частота сердечных сокращений, количество акселераций [71]. Не было найдено доказательств пользы для рутинной кардиотокографии на антенатальном этапе у пациенток с эпилепсией, принимающих антиэпилептические препараты.

#### 6.8 Какова роль витамина К в профилактике геморрагической болезни новорожденных и кровотечения у пациенток с эпилепсией, принимающих антиэпилептические препараты?

Всем детям, рожденным от женщин с эпилепсией, которые принимали фермент-индуцирующие антиэпилептические препараты, необходимо назначить внутримышечно 1 мг витамина К для предотвращения геморрагической болезни новорожденных. ✓

**D** Существует недостаточно доказательств для рекомендации рутинного применения перорально витамина К для предотвращения геморрагической болезни новорожденных беременным с эпилепсией, которые принимают фермент-индуцирующие антиэпилептические препараты.

Существует недостаточно доказательств для рекомендаций применения витамина К для профилактики послеродовых кровотечений у пациенток с эпилепсией. ✓

#### Уровень доказательств 2+

Фермент-индуцирующие антиэпилептические препараты (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, окскарбазепин, топирамат и эликарбазепин) считаются конкурентными ингибиторами предшественников факторов свертывания крови и влияют на микросомальные ферменты плода, которые разрушают витамин К, тем самым увеличивая риск геморрагической болезни новорожденных. Систематический обзор для оценки влияния пренатального приема витамина К для профилактики геморрагической болезни новорожденных у беременных с эпилепсией, которые принимают фермент-индуцирующие ПЭП, не выявил никаких рандомизированных исследований по данному вопросу [72]. Два наблюдательных исследования не установили положительных эффектов пренатального приема витамина К для профилактики геморрагической болезни новорожденных [73, 74], однако стоит отметить, что детям в этих исследованиях обычно вводили 1 мг витамина К в виде инъекции при рождении. Несмотря на отсутствие объективных доказательств, представляется целесообразным предложить назначение парентерального введения витамина К всем детям, рожденным от матерей, принимающих фермент-индуцирующие антиэпилептические препараты.

#### 6.9 Какие оптимальные сроки и вид родоразрешения показаны для пациенток с эпилепсией, основываясь на контроле приступов?

Пациентки с эпилепсией должны быть уверены в том, что у большинства из них будут неосложненные роды. ✓

**D** Диагноз эпилепсии сам по себе не является показанием для планового кесарева сечения или индукции родов.

#### 6.10 Как должно проводиться консультирование и урания пациенток с неэпилептическими расстройствами во время беременности и как следует осуществлять менеджмент неэпилептических приступов?

Необоснованные медицинские вмешательства, в том числе назначение ПЭП или проведение ятрогенных преждевременных родов, следует избегать при диагнозе неэпилептического расстройства.

**Уровень доказательств 3**

Диагностика неэпилептических расстройств является важным первым шагом в менеджменте [75]. Считается, что неэпилептические расстройства имеют психологическую причину, не приводят к эпилептиформным изменениям электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и не будут реагировать на антиэпилептические препараты. Менеджмент пациенток с неэпилептическими расстройствами должен включать доступ к специализированной психиатрической или психологической помощи.

**6.11 В случае необходимости какая доза кортикостероидов должна быть назначена пациенткам с эпилепсией, принимающим фермент-индуцирующие антиэпилептические препараты?**

**D** Беременным с эпилепсией, которые принимают фермент-индуцирующие антиэпилептические препараты, с повышенным риском преждевременных родов удвоение антенатальной дозы кортикостероидов для профилактики респираторного дистресс-синдрома у новорожденных не рекомендуется.

**Уровень доказательств 4**

Беременные с эпилепсией, принимающие фермент-индуцирующие антиэпилептические препараты, такие, как фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, могут иметь ускоренный метаболизм кортикостероидов с уменьшением терапевтической эффективности [76]. Исследования не оценивали эффективности более высоких доз или повторное применение кортикостероидов в отношении неонатальных исходов у беременных с эпилепсией и риском преждевременных родов на фоне применения фермент-индуцирующих ПЭП. При отсутствии доказательств пользы от увеличения дозы кортикостероидов, а также потенциального вреда от применения высоких доз не рекомендуется удвоения дозы.

**7. Уход в родах**

**7.1 Каковы риски и факторы риска развития приступов во время родов у пациенток с эпилепсией и как они могут быть сведены к минимуму?**

**C** До беременных с эпилепсией следует доводить информацию о том, что риск приступов в родах является низким.

Должны быть обеспечены адекватная анальгезия и надлежащий уход во время родов, чтобы свести к минимуму факторы риска приступов, таких, как бессонница, стресс и обезвоживание организма.

**D** Применение бензодиазепинов пролонгированного действия можно рассматривать при очень высоком риске возникновения судорог в период родов.

Прием ПЭП должен быть продолжен во время родов.   
Если пероральный прием невозможен, необходимо альтернативно применять парентеральные препараты.

**Уровень доказательств 3**

Тонико-клонические судороги в родах наблюдаются примерно у 1–2% пациенток с эпилепсией и в течение следующих 24 ч еще у 1–2% [77]. В реестре EURAP сообщалось о возникновении судорог в родах у 3,5% (60/1956) пациенток с эпилепсией [78].

Приступы в родах могут привести к материнской гипоксии (из-за апноэ во время приступа) и гипоксии плода с

вторичным ацидозом по отношению к гипертонусу матки [22, 79].

**Уровень доказательств 2-**

Нарушение сна и отсутствие приема антиэпилептических препаратов являются факторами риска возникновения приступов в родах, кроме того, считается, что боль, усталость, стресс и обезвоживание также могут быть факторами риска [80]. Работники здравоохранения должны гарантировать, что прием дозы антиэпилептических лекарств не будет пропущен во время родов, а также следует рассмотреть вопрос о парентеральных альтернативах в случаях сильной рвоты. Достаточная регидратация и облегчение боли с применением эпидуральной анестезии позволяют свести к минимуму риски, связанные с приступами в родах, и обеспечивают максимальную безопасность в случае приступа. Задержки при плановой индукции родов или элективного кесарева сечения должны быть сведены к минимуму.

**Уровень доказательств 4**

Женщин с очень высоким риском судорог можно курировать с применением бензодиазепинов, таких, как клобазам [81]. Профилактическое применение клобазам рассматривается в следующих случаях: недавние судорожные припадки, стресс, или нарушения сна, или история приступов в предыдущих родах. Риски от применения клобазам, такие, как угнетение дыхания у новорожденных, должны быть тщательно взвешены и быть ниже предполагаемой пользы за счет предотвращения приступов.

**7.2 Какие оптимальные методы менеджмента эпилептических приступов в родах?**

Каждый родильный комплекс должен иметь письменные клинические рекомендации по менеджменту приступов в родах.

**D** Приступы в родах должно быть купированы как можно скорее, чтобы избежать гипоксии матери и ацидоза у плода. Бензодиазепины являются препаратами выбора.

Непрерывный мониторинг состояния плода рекомендуется у женщин с высоким риском приступа во время родов, а также после возникновения приступа в родах.

**Уровень доказательств 2-**

Любой приступ длительностью более 5 мин является фактором высокого риска прогрессирования до эпилептического статуса как состояния, угрожающего жизни и требующего неотложной медицинской помощи, что касается около 1% беременных с эпилепсией [82]. Терапия должна быть начата настолько быстро, насколько возможно, до развития эпилептического статуса и фармакорезистентности [83, 84].

**Уровень доказательств 2++**

Если судороги нельзя контролировать, необходимо рассмотреть возможность введение фенитоина или фосфенитоина. Ударная доза фенитоина составляет 10–15 мг/кг при внутривенном введении, с обычной дозой для взрослого около 1000 мг. Руководство по менеджменту приступов доступно в клиническом руководстве по эпилепсии NICE [1].

**Уровень доказательств 2-**

Неонатологи должны быть проинформированы, поскольку существует риск неонатального синдрома отмены при использовании бензодиазепинов и антиэпилептических препаратов [85]



**7.3 Каковы рекомендуемые методы обезболивания в родах для пациенток с эпилепсией?**

Обезболивание в родах методами, включающими чрескожную электрическую стимуляцию нервов (TENS), закись азота и кислорода, Entonox® и региональную анестезию, должно быть приоритетом у пациенток с эпилепсией.

**D** Петидин следует использовать с осторожностью для обезболивания в родах у пациенток с эпилепсией. Необходимо отдавать предпочтение диаморфину по сравнению с петидином.

**Уровень доказательств 4**

TENS, Entonox® и региональное обезболивание (эпидуральная, спинальная, комбинированная анестезия) являются подходящими и безопасными методами обезболивания в родах [86]. Применение эпидуральной анестезии на раннем этапе может минимизировать провоцирующие факторы для возникновения приступов во время родов, таких, как гипервентиляция, лишение сна, боль и эмоциональный стресс.

**Уровень доказательств 3**

Диаморфин для обезболивания в родах предпочтительнее петидина. Петидин метаболизируется до норпетидина, который, как известно, имеет эпилептогенный эффект при введении в высоких дозах пациентам с нормальной функцией почек. Поэтому петидина следует избегать или использовать с осторожностью [87, 88].

Если общая анестезия становится необходимой, разумно избегать таких анестетиков, как петидин, кетамин и севофлуран. Первые два из них, как известно, снижают порог судорожной готовности, а третий может иметь эпилептогенный потенциал [89–91].

**7.4 Каковы эффекты индукции родов у пациенток с эпилепсией и имеют ли ПЭП влияние на препараты, используемые для индукции родов?**

Нет никаких известных противопоказаний к использованию любых препаратов для индукции родов у пациенток с эпилепсией, принимающих ПЭП.

**Уровень доказательств 2+**

Эпилепсия сама по себе не является показанием для индукции родов. Частота индукции родов у пациенток с эпилепсией выше, чем у пациенток без эпилепсии [92]. Работники здравоохранения должны знать, что такие факторы риска, как стресс, бессонница и обезвоживание, у женщин с длительной индукцией родов необходимо свести к минимуму.

**7.5 Где наиболее безопасное проведение родов у пациенток с эпилепсией?**

Пациентки с эпилепсией и риском приступов во время родов должны быть направлены в специальные учреждения с акушерским стационаром и материнской и неонатальной реанимацией [GPP].

Решение использовать воду для обезболивания родов должно приниматься на индивидуальной основе. Пациенткам с эпилепсией, которые не принимают ПЭП и значительное время не имели приступов, могут быть предложены роды в воде после обсуждения с эпилептологом [GPP].

**Уровень доказательств 4**

Если ожидается возникновение приступов во время родов, пациентки должны рожать в клиниках, где есть условия для реанимации матери и новорожденных, а также купирования приступов [1]. Рекомендуется проводить непрерывный электронный мониторинг состояния плода во время родов, что должно быть отражено в плане менеджмента. У пациенток с низким риском развития судорог во время родов мониторинг состояния плода может осуществляться путем периодической аускультации.

**8. Послеродовой менеджмент**

**8.1 Каков риск ухудшения течения эпилепсии после родов и как он может быть сведен к минимуму?**

**C** Пациентки с эпилепсией, а также люди, осуществляющие уход за ними, должны знать, что хотя общий шанс возникновения судорог во время и сразу после родов низок, он все же относительно выше, чем во время беременности.

Пациенткам с эпилепсией следует рекомендовать продолжать прием ПЭП после родов.

Матери должны иметь очень хорошую поддержку и уход в послеродовой период, чтобы гарантировать сведение к минимуму триггерных факторов, вызывающих возникновение приступов, таких, как нарушение сна, стресс и боль.

**Уровень доказательств 2+**

Период сразу после родов является периодом высокого риска обострения эпилепсии из-за повышенного стресса, уменьшения периода сна, нарушения режима приема лекарств. Проспективное исследование 1297 беременностей у пациенток с эпилепсией показало, что период максимального обострения наблюдался в первые 3 дня послеродового периода. Риск был самым высоким у женщин, у которых приступы наблюдались в течение месяца до беременности, по сравнению с теми, кто не имел приступов в тот же период (ОР 3,7; 95% ДИ 2,4–5,9) [93].

**8.2 Есть ли необходимость изменять дозу АЭП после родов?**

Если доза ПЭП была увеличена во время беременности, она должна быть пересмотрена в течение 10 дней с момента родов во избежание токсичности.

**Уровень доказательств 3**

Многие женщины в конце беременности принимают более высокие дозы ПЭП по сравнению с начальной. В послеродовой период физиологические изменения, которые произошли во время беременности, такие, как увеличение почечного и печеночного клиренса и гемодилуция, подвергаются обратным изменениям, и эти женщины подвергаются риску токсичности высоких доз ПЭП [94, 95].

**8.3 Каковы последствия воздействия ПЭП на новорожденных при прохождении через плаценту и с грудным молоком? Как должен осуществляться мониторинг младенцев, рожденных матерями, принимавшими ПЭП?**

**D** У детей, рожденных пациентками с эпилепсией, принимавшими ПЭП, должен осуществляться мониторинг для выявления неблагоприятных эффектов, связанных с внутриутробным воздействием препаратов.

**С** У пациенток с эпилепсией, которые принимали ПЭП во время беременности, следует поощрять грудное вскармливание.

**Д** На основании имеющихся данных матери должны быть проинформированы о том, что риск неблагоприятных последствий относительно когнитивных функций не увеличивается у детей, подвергшихся воздействию ПЭП через грудное молоко.

### Уровень доказательств 3

Скорость передачи ПЭП к плоду через плаценту и новорожденному через грудное молоко может варьировать. Многие из ПЭП старого поколения, такие, как фенobarбитал, карбамазепин и фенитоин, а также препараты нового поколения, такие, как ламотриджин, окскарбазепин и топирамат, имеют концентрацию в пуповинной крови, практически не отличающуюся от концентрации в материнской крови, что предполагает свободное прохождение ПЭП через плаценту [96]. Фетальная аккумуляция незначительно увеличивается для леветирacetамa, вальпроата натрия и габапентина [96].

### Уровень доказательств 4

Дети, рожденные от матерей, принимающих ПЭП, могут иметь неблагоприятные эффекты, такие, как вялость, трудности вскармливания, чрезмерная седация или абстинентный синдром с безутешным плачем. Персонализированная оценка должна проводиться на основании послеродового мониторинга и необходима для выявления абстинентного синдрома, а также каких-либо признаков токсического воздействия. Это особенно важно у недоношенных детей, при необходимости должны быть исследованы сывороточные уровни ПЭП у ребенка [97].

Количество ПЭП, способное повлиять на неонатальные и детские последствия при грудном вскармливании, неизвестно. Американская академия неврологии/Американское общество эпилепсии считает клинически значимым показатель передачи ПЭП 0,6 (соотношение концентрации в плазме ребенка и матери или соотношение концентраций в молоке и сыворотке крови матери – М/С) или повышение концентрации ПЭП у новорожденного на 25% в течение дальнейшего периода наблюдения (от 3 дней до 1 мес) [61].

### Уровень доказательств 3

Ламотриджин (М/С 0,6), леветирacetам (М/С 1–3,09) и топирамат (М/С 0,66–1,1) имеют более высокие показатели передачи к ребенку через грудное молоко по сравнению с вальпроатом натрия (М/С 0,01–0,1), карбамазепином (М/С 0,36–0,41) и фенитоином (М/С 0,06–0,19), которые имеют минимальные показатели передачи [96].

### Уровень доказательств 2+

Не было показано никакого влияния грудного вскармливания на когнитивные результаты у детей 3 лет, которые были подвержены действию монотерапии ламотриджином, вальпроатом натрия, фенитоином или карбамазепином внутривутробно [98].

### Уровень доказательств 2++

В проспективном исследовании детей, которые подвергались воздействию ПЭП внутривутробно, установлено, что развитие психомоторных функций у детей, находящихся на грудном вскармливании, лучше на 6-м и 18-м месяцах по сравнению с теми, кто не был на грудном вскармливании или был на грудном вскармливании в течение менее 6 мес [99]. Возможно рассмотрение других вариантов, таких, как

чередование грудного молока и смесей для вскармливания при наличии опасений по поводу воздействия ПЭП на ребенка.

### 8.4 Какие рекомендации в отношении стратегии безопасности и ухода за ребенком?

Послеродовые рекомендации в отношении безопасности должны быть частью дородового и послеродового консультирования матери наряду с такими вопросами, как грудное вскармливание, ухудшение течения заболевания и приема ПЭП.

После родов пациентки с эпилепсией при разумном риске возникновения судорог должны быть размещены в отдельных помещениях только при наличии возможности постоянного наблюдения лицами, осуществляющими уход, партнером или медперсоналом.

### 8.5 Как должен проводиться скрининг депрессии в послеродовой период?

**Д** У пациенток с эпилепсией должен осуществляться скрининг депрессивных расстройств в послеродовой период. Пациентки должны быть проинформированы о симптомах и обеспечены контактными данными для любой помощи.

### Уровень доказательств 2-

Пациентки с эпилепсией имеют повышенный риск развития депрессии в послеродовой период по сравнению с матерями без эпилепсии. Показатели послеродовой депрессии выше у пациенток с эпилепсией, чем у женщин без эпилепсии (29% против 11% в контрольной группе) [100] в проспективном исследовании у 56 пациенток с эпилепсией. Как факторы риска развития депрессии были рассмотрены мультипаритет (OR 12,5; 95% ДИ 1,9–82,7) и полигравидия ПЭП (OR 9,3; 95% ДИ 1,5–58) [101]. Самоконтроль симптомов и дальнейшее раннее вмешательство могут улучшить качество жизни.

## 9. Контрацепция

### 9.1 Какие противозачаточные средства можно смело предлагать женщинам, принимающим ПЭП?

Пациенткам с эпилепсией должны быть предложены эффективные контрацептивные средства.

**Д** Медные внутриматочные спирали (ВМС), левоноргестрел-рилизинг внутриматочная система (ЛГР-ВМС) и инъекции медроксипрогестерона ацетата следует поощрять в качестве надежных методов контрацепции, на которые не влияют фермент-индуцирующие ПЭП.

**С** Женщин, которые принимают фермент-индуцирующие ПЭП (карбамазепин, фенитоин, фенobarбитал, примидон, окскарбазепин, топирамат и эскарбазепин) следует проконсультировать о риске наступления беременности относительно некоторых гормональных контрацептивов.

**С** Женщины должны быть проинформированы, что эффективность оральных контрацептивов (КОК, ПТП – таблетки с низкими дозами прогестагенов), трансдермальных пластырей, вагинальных колец и чисто прогестиновых имплантатов может быть снижена, если они

принимают фермент-индуцирующие ПЭП (например, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, окскарбазепин и эсликарбазепин).

- С** Женщинам, принимающим нефермент-индуцирующие ПЭП (например, вальпроат натрия, леветирacetам, габапентин, вигабатрин, тиагабин и прегабалин), могут быть предложены все методы контрацепции.
- С** Пациентки, принимающие фермент-индуцирующие ПЭП, должны быть проинформированы о том, что медные ВМС являются предпочтительным выбором для экстренной контрацепции. Эффективность препаратов для экстренной контрацепции с левоноргестрелом или улипристала ацетатом уменьшается под влиянием фермент-индуцирующих ПЭП.
- С** Пациентки, принимающие монотерапию ламотриджином и использующие эстрогенсодержащие контрацептивы, должны быть информированы о потенциальном увеличении риска приступов из-за падения уровня ламотриджина.

**Уровень доказательств 4**

У женщин, принимающих фермент-индуцирующие препараты и желающих использовать пероральные контрацептивы, противозачаточная эффективность может быть повышена за счет увеличения эстрогенного компонента до 50 мкг (не более 70 мкг), уменьшения интервала без препарата – с 7 дней до 4 дней или непрерывного приема на протяжении трех циклов [107]. Однако нет никаких данных об успешности таких мер.

Барьерные методы контрацепции должны быть дополнительно применены, если пациентка, принимая фермент-индуцирующие ПЭП, использует оральные контрацептивы (КОК или прогестинные таблетки), трансдермальные пластыри, вагинальные кольца или чисто прогестагенные имплантаты [108].

Для экстренной контрацепции пациенткам, принимающим фермент-индуцирующие ПЭП, рекомендуется использовать только медные ВМС. Остается неясным, является ли достаточно эффективной более высокая доза левоноргестрела или улипристала ацетата. Двойная доза левоноргестрела (3 мг в виде однократной дозы в течение 120 ч после незащищенного полового акта) может быть использована прагматически, улипристала ацетат не должен применяться [108].

Классификация уровней доказательств	Класс рекомендаций
1++ Высококачественные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированных контролируемых исследований с очень низким риском систематической ошибки	[A] По крайней мере, один мета-анализ, систематический обзор или рандомизированное контролируемое исследование, которое оценивается как 1++, и непосредственно применимое к целевой популяции. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований или совокупность доказательств, состоящая главным образом из исследований, оцениваемых как 1+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов
1+ Хорошо проведенные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированных контролируемых исследований с низким риском систематической ошибки	[B] Совокупность доказательств, в том числе исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих однородность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцененные как 1++ или 1+
1- Мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с высоким риском систематической ошибки	[C] Совокупность доказательств, в том числе исследований, оцененных как 2+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 2++
2++ Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований, или исследования случай-контроль, или когортные исследования высокого качества с очень низким риском ошибочных выводов, предвзятости или случайности и высокой вероятностью причинно-следственных отношений	[D] Уровень доказательности 3 или 4; или Экстраполированные данные исследований, оцениваемых как 2+
2+ Правильно проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования с низким риском ошибочных выводов или случайности и средней вероятностью причинно-следственных отношений	[✓] Рекомендации по улучшению клинической практики, основанные на клиническом опыте группы разработчиков руководства
2- Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском влияния случайности и значительным риском отсутствия причинно-следственных отношений	
3 Неаналитические исследования, например, сообщения о случае, серии случаев	
4 Мнение эксперта	

**Уровень доказательств 3**

Оральные гормональные контрацептивы могут изменять эффективность некоторых ПЭП за счет увеличения метаболизма глюкуронидированных препаратов через индукцию уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (UGT1A4). Хотя ламотридин не является фермент-индуцирующим, использование оральных контрацептивов было связано со снижением уровня ламотридина на 25–70%, с падением более чем на 20% в течение первых 3 дней после приема таблетки [109], при этом имеется потенциальная возможность для увеличения частоты приступов [110]. Такое падение уровня более вероятно при использовании монотерапии ламотридином и эстрогенсодержащих противозачаточных средств. При использовании чисто прогестиновых таблеток, прогестиновых имплантатов и инъекции или ЛНГ-МС изменения концентрации ламотридина неизвестны [105].

Нет доступных данных о взаимодействии между прогестогенами и фермент-индуцирующими ПЭП. Прием фермент-индуцирующих ПЭП связан со снижением уровня эстрогена и прогестерона [102, 111, 112]. Существует недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать прием чисто прогестагенных препаратов для пациенток, принимающих фермент-индуцирующие ПЭП. Есть сообщения об истинных контрацептивных неудачах у женщин, использующих

ПЭП и чисто прогестиновые имплантаты (Implanon®, Nexplanon®) [113, 114].

**9.2 Каковы предпочтительные противозачаточные средства для пациенток с эпилепсией и какие риски должны быть озвучены, чтобы помочь им принимать обоснованные решения?**

Риски контрацептивной неудачи и краткосрочных и долгосрочных побочных эффектов каждого метода контрацепции должны быть тщательно разъяснены пациентке. Эффективная контрацепция чрезвычайно важна с точки зрения стабилизации эпилепсии и планирования беременности для оптимизации результатов.

**Уровень доказательств 2-**

Опрос 537 пациенток с эпилепсией показал, что 85% были в курсе, что некоторые ПЭП взаимодействуют с гормональными контрацептивами, 51% – получили информацию, что ПЭП могут сделать гормональные контрацептивы менее эффективными, только 9% сказали, что их ПЭП не будет взаимодействовать с гормональными контрацептивами, и 25% не имели никакой информации [116].

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- National Institute for Health and Care Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guideline 137. [Manchester]: NICE; 2012.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of epilepsy in adults: A national clinical guideline. SIGN publication no. 143. Edinburgh: SIGN; 2015.
- Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia* 2014;55:e72–4.
- UK Epilepsy and Pregnancy Register [http://www.epilepsyandpregnancy.co.uk/]. Accessed 2016 Jan 6.
- Acland N, Chadwick DW. Management of women with epilepsy during pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2006;8:20–5.
- Knight M, Kenyon S, Brocklehurst P, Neilson J, Shakespeare J, Kurinczuk JJ (Eds.) on behalf of MBRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care: Lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009–12. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit; 2014 [https://www.npeu.ox.ac.uk/mbrace-uk/reports].
- Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005; 64:1874–8.
- Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, 26. Hauser WA, Yerby M, et al.; North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78:1692–9.
- Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000;343:1608–14.
- Mawhinney E, Craig J, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, et al. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology* 2013;80:400–5.
- Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsia Res* 2008;81:1–13.
- Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:193–8.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, 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;10:609–17.
- Banach R, Boskovic R, Einarson T, Koren G. Long-term developmental outcome of children of women with 33. epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf* 2010;33: 73–9.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, 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;12:244–52.
- Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. Why Mothers Die 2000–2002. The Sixth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: RCOG Press; 2004.
- Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–08. The Eighth Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011;118 Suppl 1:1–203.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475–82.
- Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al.; EURAP Study Group. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013;54: 1621–7.
- Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet* 2011;378:2028–38.
- Nashef L. Sudden unexpected death in

- epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia* 1997;38 Suppl s11:S6–8.
- Teramo K, Hillesmaa V, Bardy A, Saarikoski S. Fetal death during a maternal grand mal epileptic seizure. *J Perinat Med* 1979;7:3–6.
- Chadwick D, Smith D. The misdiagnosis of epilepsy. *BMJ* 2002;324:495–6.
- Chowdhury FA, Nashef L, Elwes RD. Misdiagnosis in epilepsy: a review and recognition of diagnostic uncertainty. *Eur J Neurol* 2008;15:1034–42.
- Edlow JA, Caplan LR, O'Brien K, Tibbles CD. Diagnosis of acute neurological emergencies in pregnant and post-partum women. *Lancet Neurol* 2013;12:175–85.
- Enye S, Ganapathy R, Braithwaite O. Proteinuria in status epilepticus or eclampsia: a diagnostic dilemma. *Am J Emerg Med* 2009;27:625.e5–6.
- Pandey R, Garg R, Darlong V, Punj J, Khanna P. Recurrent seizures in pregnancy-epilepsy or eclampsia: a diagnostic dilemma? A case report. *AANA J* 2011;79:388–90.
- Gaillard WD, Cross JH, Duncan JS, Stefan H, Theodore WH; Task Force on Practice Parameter Imaging Guidelines for the International League Against Epilepsy, Commission for Diagnostics. Epilepsy imaging study guideline criteria: commentary on diagnostic testing study guidelines and practice parameters. *Epilepsia* 2011;52:1750–6.
- Dineen R, Banks A, Lenthall R. Imaging of acute neurological conditions in pregnancy and the puerperium. *Clin Radiol* 2005;60:1156–70.
- ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion. Number 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:647–51.
- Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al.; Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877–90.
- Beach RL, Kaplan PW. Seizures in pregnancy: diagnosis and management. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:259–71.
- Reuber M, Baker GA, Gill R, Smith DF, Chadwick DW. Failure to recognize psychogenic nonepileptic seizures may cause death. *Neurology* 2004;62:834–5.
- Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P, Walshaw D, White K, Montgomery TL, et al. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *BMJ* 2000;321:674–5.
- Helbig KL, Bernhardt BA, Conway LJ, Valverde KD, Helbig I, Sperling MR. Genetic risk perception and reproductive decision making among people with epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:1874–7.
- Shostak S, Ottman R. Ethical, legal, and social dimensions of epilepsy genetics. *Epilepsia* 2006;47:1595–602.
- Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, 54. Morrison PJ, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol* 55. *Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1029–34.
- Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(10): CD010236.
- Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, Cheyne C, Clayton-Smith J, Garcia-Ficana M, et al.; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. The prevalence of neuro-developmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:637–43.
- Christensen J, Grunberg TK, Surenson MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309:1696–703.
- Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J, Baker GA; Liverpool Manchester Neurodevelopment Group; UK Epilepsy and Pregnancy Register. Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology* 2011;76:383–9.
- Shallcross R, Bromley RL, Cheyne CP, Garcia-Ficana M, Irwin B, Morrow J, et al.; Liverpool and Manchester Neurodevelopment

- Group; UK Epilepsy and Pregnancy Register. In utero exposure to levetiracetam vs valproate: development and language at 3 years of age. *Neurology* 2014;82:213–21.
43. Morrow JI, Hunt SJ, Russell AJ, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, et al. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:506–11.
44. Ogawa Y, Kaneko S, Otani K, Fukushima Y. Serum folic acid levels in epileptic mothers and their relationship to congenital malformations. *Epilepsy Res* 1991;8:75–8.
45. Kaaja E, Kaaja R, Hillesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003;60: 575–9.
46. Betts T, Fox C. Proactive pre-conception counselling for women with epilepsy - is it effective? *Seizure* 1999;8:322–7.
47. Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Lander C, et al. Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy. *J Clin Neurosci* 2004;11:854–8.
48. Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Lander C. The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. *J Clin Neurosci* 2003;10: 543–9.
49. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, O'Brien T, Lander C, Eadie M. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia* 2008;49:172–6.
50. Gjerdie IO, Strandjord RE, Ulstein M. The course of epilepsy during pregnancy: a study of 78 cases. *Acta Neurol Scand* 1988;78:198–205.
51. Tomson T, Lindbom U, Ekqvist B, Sundqvist A. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in 72. relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia* 1994;35:122–30.
52. Boardman SG. Understanding the experiences of pregnancy in women with epilepsy [PhD dissertation]. [Hull]: University of Hull; 2013.
53. Williams J, Myson V, Steward S, Jones G, Wilson JF, Kerr MP, et al. Self-discontinuation of antiepileptic medication in pregnancy: detection by hair analysis. *Epilepsia* 2002;43: 824–31.
54. Widnes SF, Schjuit J, Granas AG. Risk perception and medicines information needs in pregnant women with epilepsy – a qualitative study. *Seizure* 2012;21:597–602.
55. Crawford P, Hudson S. Understanding the information needs of women with epilepsy at different life stages: results of the 'Ideal World' survey. *Seizure* 2003;12:502–7.
56. Nadel AS, Green JK, Holmes LB, Frigoletto FD Jr, Benaocerat BR. Absence of need for amniocentesis in patients with elevated levels of maternal serum alpha-fetoprotein and normal ultrasonographic examinations. *N Engl J Med* 1990;323:557–61.
57. Adab N. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs during pregnancy and in the postpartum period: is it useful. *CNS Drugs* 2006;20:791–800.
58. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003;61 Suppl 2: S35–42.
59. Pennell PB, Hovington CA. Antiepileptic drug therapy in pregnancy I: gestation-induced effects on AED pharmacokinetics. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:227–40.
60. Miškov S, Gjerđija-Juralić R, Cvitanović M, Šojat L, Bakulić M, Ti, Fucić A, Volšnjak-Parić M, et al. Prospective surveillance of Croatian pregnant women on lamotrigine monotherapy – aspects of pre-pregnancy counseling and drug monitoring. *Acta Clin Croat* 2009;48:271–81.
61. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovington CA, Gidal B, Meador KJ, 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): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding. *Neurology* 2009;73:142–9.
62. Pirie DA, Al Wattar BH, Pirie AM, Houston V, Siddiqua A, Doug M, et al. Effects of monitoring strategies on seizures in pregnant women on lamotrigine: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;172:26–31.
63. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012;11:792–802.
64. Jackson MJ, Turkington D. Depression and anxiety in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76 Suppl 1:i45–7.
65. Park SP, Kwon SH. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol* 2008;4:99–106.
66. Viale L, Allottey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, Mccorry D, Bagary M, et al. EBM CONNECT Collaboration. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a system-atic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;386:1845–52.
67. Malow BA. Sleep and epilepsy. *Neurol Clin* 2005;23: 1127–47.
68. Lamberts RJ, Thijs RD, Laffan A, Langan Y, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. *Epilepsia* 2012;53:253–7.
69. Hillesmaa VK, Bardy A, Teramo K. Obstetric outcome in women with epilepsy. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152: 499–504.
70. Hillesmaa VK. Pregnancy and birth in women with epilepsy. *Neurology* 1992;42(4 Suppl 5):8–11.
71. Nomura R, Bessa JF, Custodio MG, Galletta MA, Zugaib M. P24.11: Computerized cardiotocography and Doppler velocimetry in fetuses exposed to antiepileptic drugs [abstract]. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36 Suppl 1:262.
72. Yarnasmit W, Chaitongwongwatthana S, Tolosa JE. Prenatal vitamin K1 administration in epileptic women to prevent neonatal hemorrhage: is it effective. *J Reprod Med* 2006;51:463–6.
73. Choulita S, Grabowski E, Holmes LB. Is antenatal vitamin K prophylaxis needed for pregnant women taking anticonvulsants? *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:882–3.
74. Kaaja E, Kaaja R, Matila R, Hillesmaa V. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology* 2002;58:549–53.
75. Smith PE, Saunders J, Dawson A, Kerr MP. Intractable seizures in pregnancy. *Lancet* 1999;354:1522.
76. Patsalos PN, Fruscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002;43:365–85.
77. Bardy A. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of 154 pregnancies in epileptic women [thesis]. Helsinki, Finland, University of Helsinki; 1982.
78. Pennell PB. EURAP outcomes for seizure control during pregnancy: useful and encouraging data. *Epilepsy Curr* 2006;6:186–8.
79. Nei M, Daly S, Liporace JA. Maternal complex partial seizure in labor can affect fetal heart rate. *Neurology* 1998;51:904–6.
80. Schmidt D, Canger R, Avanzini G, Battino D, Cusi C, Beck-Mannagetta G, et al. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:751–5.
81. Kevat D, Mackillop L. Neurological diseases in pregnancy. *J R Coll Physicians Edinb* 2013;43:49–58.
82. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66:354–60.
83. DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Morton L, et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 1999;40:164–9.
84. Aldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001;345:631–7.
85. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1994;8:461–75.
86. Kuczkowski KM. Labor analgesia for the parturient with neurological disease: what does an obstetrician need to know? *Arch Gynecol Obstet* 2006;274:41–6.
87. Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazzotta JC. Bradley's Neurology in Clinical Practice. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
88. Marinella MA. Meperidine-induced generalized seizures with normal renal function. *South Med J* 1997;90:556–8.
89. Kuczkowski KM. Seizures on emergence from sevoflurane anaesthesia for Caesarean section in a healthy parturient. *Anaesthesia* 2002;57:1234–5.
90. Hsieh SW, Lan KM, Luk HN, Jawan B. Postoperative seizures after sevoflurane anesthesia in a neonate. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:663.
91. Kuczkowski KM. Sevoflurane and seizures: diija vs. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:1216.
92. Borthen I, Eide MG, Daltveit AK, Gilhus NE. Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study. *BJOG* 2011;118:956–65.
93. Thomas SV, Syam U, Devi JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* 2012;53: e85–8.
94. Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Remmel R. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002;59:251–5.
95. de Haan GJ, Edelbroek P, Segers J, Engelsman M, Lindhout D, Diviñi-Notschaele M, et al. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology* 2004;63:571–3.
96. Chen L, Liu F, Yoshida S, Kaneko S. Is breast-feeding of infants advisable for epileptic mothers taking antiepileptic drugs? *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64:460–8.
97. Davanzo R, Dal Bo S, Bua J, Copertino M, Zanelli E, Matarazzo L. Antiepileptic drugs and breastfeeding. *Ital J Pediatr* 2013;39:50.
98. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. NEAD Study Group. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology* 2010;75:1954–60.
99. Veiby G, Engelsen BA, Gilhus NE. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy. *JAMA Neurol* 2013;70:1367–74.
100. Turner K, Piazzini A, Franz A, Fumarola C, Chifari R, Marconi AM, et al. Postpartum depression in women with epilepsy versus women without epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;9:293–7.
101. Galanti M, Newport DJ, Pennell PB, Titchner D, Newman M, Knight BT, et al. Postpartum depression in women with epilepsy: influence of antiepileptic drugs in a prospective study. *Epilepsy Behav* 2009;16:426–30.
102. Zupanc ML. Antiepileptic drugs and hormonal contraceptives in adolescent women with epilepsy. *Neurology* 2006;66(6 Suppl 3):S37–45.
103. Beghi E, Cornaggia C; REST-1 Group. Morbidity and accidents in patients with epilepsy: results of a European cohort study. *Epilepsia* 2002;43:1076–83.
104. Coulam CB, Annegers JF. Do anticonvulsants reduce the efficacy of oral contraceptives? *Epilepsia* 1979;20:519–25.
105. Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception* 2011;83:16–29.
106. Doose DR, Wang SS, Padmanabhan M, Schwabe S, Jacobs D, Bialer M. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia* 2003;44:540–9.
107. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance: Combined Hormonal Contraception. [London]: FSRH; 2011 (updated 2012).
108. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance: Drug Interactions with Hormonal Contraception. [London]: FSRH; 2011 (updated 2012).
109. Stodieck SR, Schwenkhausen AM. Lamotrigine plasma levels and combined monophasic oral contraceptives (COC) or a contraceptive vaginal ring. A prospective evaluation in 30 women [abstract]. *Epilepsia* 2004;45 Suppl 7:187.
110. Wegner I, Edelbroek PM, Bulk S, Lindhout D. Lamotrigine kinetics within the menstrual cycle, after menopause, and with oral contraceptives. *Neurology* 2009;73:1388–93.
111. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. [Geneva]: WHO; 2010.
112. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare [http://www.fsrh.org/]. Accessed 2016 Jan 06.
113. Harrison-Woolrych M, Hill R. Unintended pregnancies with the etonogestrel implant (Implanon): a case series from postmarketing experience in Australia. *Contraception* 2005;71:306–8.
114. Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Béra AP, Beau-Salinas F, Llabres S, Autret-Leca E; le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance. [Interaction problems, removal problems, and contraception failures with Implanon®]. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:986–90. [Article in French.]
115. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit. Antiepileptic Drugs and Contraception. CEU Statement (January 2010). [London]: FSRH; 2010.
116. Epilepsy Action. 'An Ideal World For Women' [http://www.epilepsy.org.uk/involvement/campaigns/women/ideal-world/]. Accessed 2016 Jan 6.
117. Driver and Vehicle Licensing Agency. Current medical guidelines: DVLA guidance for professionals – Neurological appendix [https://www.gov.uk/current-medical-guidelines-dvla-guidance-for-professionals-neurological-chapter-appendix]. Accessed 2016 Jan 6.