

# Беременность у женщин с эпилепсией

**Меликова Шахла Ягуб гызы**

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных серьезных неврологических заболеваний. Изучено множество публикаций, касающихся взаимовлияния эпилепсии и беременности. Женщины с эпилепсией испытывают ряд физических и социальных проблем, связанных с акушерским риском, риском приступов во время беременности. Генерализованные эпилептические припадки могут оказать прямое повреждающее воздействие на плод, хотя нет убедительных данных в пользу достоверного повышения частоты развития осложнений при беременности у женщин с эпилепсией. Антенатальное воздействие антиэпилептических препаратов, особенно в высокой дозе и в режиме политерапии, увеличивает риск развития врожденных мальформаций. Существуют опасения, связанные с воздействием противоэпилептических препаратов на младенца во время грудного вскармливания. Однако риск осложнений, связанных как с самим заболеванием, так и с воздействием антиэпилептических препаратов на плод, может быть снижен при условии тщательного совместного наблюдения неврологом-эпилептологом и акушером-гинекологом.

**Ключевые слова:** беременность, антиэпилептические препараты, эпилепсия, монотерапия, политерапия.

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных серьезных неврологических заболеваний. Среди больных эпилепсией 20–40% – это женщины детородного возраста [1, 27, 43, 57]. Также известно, что 3–4 ребенка из 1000 рождаются от матерей, больных эпилепсией [59]. Эпилепсия и беременность – огромная часть проблемы женской эпилепсии. За последние десятилетия отмечено четырехкратное увеличение числа беременностей и родов у больных эпилепсией женщин [57]. По данным литературы, более чем 90% этих женщин рожают здоровых детей [2, 12]. Вместе с тем, 33% женщин, страдающих эпилепсией, не хотят рожать детей из-за наличия данного заболевания [11, 12]. В ряде случаев это связано с социальным и психологическим давлением, которые испытывают женщины с эпилепсией [29].

Актуальность изучения эпилепсии у беременных также связана с тем, что материнский уровень смертности выше у женщин с эпилепсией по сравнению с населением в целом [4]. По данным регистра материнской смертности в Великобритании, вероятность материнской смерти у женщин с эпилепсией была в 10 раз выше по сравнению с общей популяцией [4]. Авторы также отмечают, что такой показатель может указывать на повышенный риск смерти во время беременности, что обусловлено прекращением приема антиэпилептических препаратов (АЭП) и слабую комплаентность к терапии как одну из частых причин возобновления припадков.

**Цель** настоящей статьи – краткое изложение некоторых вопросов, касающихся взаимовлияния эпилепсии и беременности.

## Течение эпилепсии во время беременности

Согласно данным последних исследований, во время беременности примерно у 20–33% пациенток с эпилепсией отмечается увеличение количества припадков, у 7–25% – уменьшение и у 50–83% число припадков не меняется [3, 6, 9, 18, 26, 35]. Установлено, что риск развития эпилепсичес-

ких припадков во время беременности может быть на 50–70% ниже, если они отсутствовали на протяжении года до момента наступления беременности [55]. Результаты проведенных исследований показали отсутствие приступов у 84–92% пациенток при условии отсутствия припадков на протяжении 9–12 мес до беременности [18].

В Европейском регистре беременности проведен анализ 1956 беременностей у 1882 женщин. Ввиду отсутствия информации в период до беременности частоту припадков во время II и III триместров сравнивали с частотой в I триместре. Частота припадков во всех триместрах оставалась без изменений у 64% женщин. В общей сложности у 58% на протяжении периода наблюдения приступов не наблюдалось, у 68% из них отмечались генерализованные формы, у 49% – фокальные формы эпилепсии. Улучшение в ходе беременности отмечалось в 16%, ухудшение – в 17,3% случаев. У 18% из 42% пациенток, у которых наблюдались приступы, отмечались генерализованные тонико-клонические судороги [15].

Имеющиеся в литературе сведения о влиянии формы эпилепсии на ее течение при беременности отрывочны и немногочисленны. В крупном исследовании, проведенном S.V. Thomas и соавторами среди 1297 беременных, было обнаружено, что у женщин с парциальными формами эпилепсии припадки контролировались хуже по сравнению с женщинами с генерализованными формами эпилепсии [47]. Аналогичные данные приводятся и в исследовании EURAP (2013 г.), в котором среди 3806 беременных отсутствие припадков во время беременности отмечалось у 73,6% женщин с идиопатическими генерализованными формами эпилепсии и у 59,5% женщин с парциальными формами эпилепсии [6].

В литературе указывается на учащение приступов во время родов и в послеродовой период. Так, в исследовании Thomas и соавторов установлено учащение приступов в первые три дня после родов, причем ухудшение наблюдалось в 3,7 раза чаще у женщин, перенесших приступ в течение последнего месяца до беременности, по сравнению с женщинами, не имеющими в этот месяц приступов [47]. Также отмечается повышение риска при наличии припадков во время беременности [15].

Существует ряд гипотез, объясняющих повышение частоты припадков во время беременности. Согласно стрессорной концепции, беременность сопровождается изменением эмоционального состояния, повышенной утомляемостью, которые могут повлиять на частоту припадков [46]. Немаловажную роль могут играть и физиологические изменения, происходящие во время беременности. Так, депривация сна, связанная с физическим дискомфортом, движениями плода и никтурией, может способствовать развитию приступа. Достаточно распространенным фактором учащения припадков во время беременности является некомплаентность к терапии, в значительной степени связанная с мнением о том, что любые препараты в период беременности вредны для плода [35]. Поэтому правильная осведомленность о рисках приема АЭП в сравнении с рисками припадков необходима для обеспечения соблюдения режима и комплаентности к терапии во время беременности [35].

Гормональная теория основывается на влиянии изменения уровня половых гормонов во время беременности на эпилепсию.

лептогенез. Известно, что эстрогены обладают конвульсогенным эффектом, прогестерон – противосудорожным [20, 28].

Чрезвычайно важным является влияние беременности на метаболизм АЭП. Во время беременности распад многих антиконвульсантов ускоряется, что способствует снижению концентрации препаратов в крови и дальнейшему учащению приступов [34]. Изменение метаболизма антиконвульсантов в период беременности может быть обусловлено увеличением объема жидкости в организме и массы тела женщины в этот период, нарушением кишечной адсорбции и экскреции антиконвульсантов, изменением связывания их с белками плазмы крови, активности микросомальных ферментов печени, ускоренным трансплацентарным метаболизмом антиконвульсантов [52].

Согласно результатам многих исследований, на протяжении беременности отмечается снижение концентрации АЭП, что характерно для препаратов, метаболизируемых через системы цитохрома P450 (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин). Еще больше на протяжении беременности снижается концентрация препаратов, элиминирующихся путем глюкоронизации (ламотриджин), что может привести к учащению приступов [30, 50]. Концентрация ламотриджина в крови снижается в основном в III триместре, в среднем на 50–60% во время беременности [13, 37, 40, 52]. Подобные данные описаны и в отношении окскарбазепина [10, 38].

Уменьшение частоты припадков во время беременности также может быть связано с несколькими факторами. Так, правильная подготовка женщины к предстоящей беременности, хороший контроль пациенток, отсутствие припадков, по крайней мере, за 3 мес до беременности, достигнуто коррекцией неадекватной терапии до беременности, недостаточной комплаентности и депривации сна, способствуют уменьшению частоты припадков во время беременности [3].

Эпилептический статус (ЭС), являющийся грозным и жизнеугрожающим состоянием, может наблюдаться и у беременных и привести к последующей внутриутробной гибели плода [14, 15, 44]. Согласно литературным данным, ЭС во время беременности встречается нечасто. В то же время имеющиеся сведения недостаточны для поддержки или опровержения повышенного риска ЭС у беременных с эпилепсией [18].

Согласно литературным данным, частота ЭС во время беременности составляет около 1,1% (43 из 2915 случаев) [5, 15]. Согласно данным EURAP (2006 г.), среди 1956 беременных с эпилепсией ЭС наблюдался в 36 (1,84%) случаях – из них 12 (0,6%) были судорожными, остальные 24 (1,2%) – бессудорожными. И только в одном случае зафиксирована внутриутробная гибель плода, связанная с ЭС, а случаев материнской смерти не зарегистрировано [15]. В более позднем исследовании EURAP (2013 г.) среди 3806 беременных ЭС отмечался в 21 (0,6%) случае, из которых 10 (0,3%) были судорожными, 11 (0,3%) – бессудорожными [6]. Эти случаи одинаково выявляли во всех трех триместрах беременности. В одном случае судорожного ЭС в III триместре беременность завершилась перинатальной смертью, но ее связь с эпизодом ЭС не была установлена. Врожденные аномалии были обнаружены у трех детей, родившихся у трех женщин, перенесших ЭС во время беременности (матери двух из них принимали карбамазепин, одного – фенобарбитал), но случаев смерти матери не отмечено [6]. Что же касается причин ЭС, то он может возникать в период беременности без какого-либо предшествующего увеличения частоты судорог, а иногда – из-за необдуманного прекращения приема противосудорожных препаратов [33].

### Беременность и противосудорожная терапия

Известно, что эпилепсия может осложнять течение беременности и приводить к развитию врожденных аномалий у новорожденных [19, 50]. Общепризнано, что пренатальное

воздействие АЭП значительно повышает риск больших врожденных пороков плода с фонового уровня 1–2% у здоровых женщин до 4–9% у женщин, страдающих эпилепсией [48, 50, 51, 54]. В литературе сообщается о повышении риска при монотерапии в 2–3 раза; при политерапии риск возрастает значительно [36, 49, 50]. По данным крупного исследования Т. Tomson и соавторов (2011 г.), риск основных пороков развития увеличивается в зависимости от дозы при приеме всех оцениваемых АЭП (вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин, фенобарбитал). Авторы зарегистрировали особенно высокую частоту пороков развития при приеме вальпроевой кислоты в дозе 1500 мг в день или выше. Частота пороков развития при приеме вальпроевой кислоты в дозе менее 700 мг в день была сходна с аналогичной частотой для карбамазепина в дозе от 400 до 1000 мг в день, для фенобарбитала – в дозе менее 150 мг в день и для ламотриджина в дозе 300 мг в день или выше [53]. Однако какое из основных противосудорожных средств обладает наибольшей тератогенностью, на сегодня остается неизвестным. Поскольку сами эпилептические приступы могут неблагоприятно влиять на развитие эмбриона и вследствие того, что у большинства пациентов любые серьезные эмбриональные аномалии выявляются уже к тому времени, когда они узнают о своей беременности, изменения в терапии противосудорожными препаратами в течение беременности не рекомендуются, если они не требуются в связи с изменением клинической картины [2, 16, 18, 31].

Что же касается грудного вскармливания, в большинстве случаев оно не противопоказано и даже поощряется, так как связанной с ним пользы намного больше, чем риск возможного негативного влияния АЭП, проникающих в грудное молоко. Однако этот вопрос должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае (с учетом особенностей лечения) [23]. Считается, что общий объем препарата, передающегося младенцу через грудное молоко, намного меньше проникшего через плаценту во время беременности [22, 50, 56]. АЭП присутствуют в материнском молоке в концентрациях, зависящих от степени связывания с белками плазмы, а также от особенностей организма ребенка (способности к абсорбции и элиминации). Чем сильнее связь препарата с белками, тем меньшая его концентрация находится в молоке [49]. Вальпроаты, фенитоин и тиагабин, вероятно, не проникают в грудное молоко в клинически значимых количествах из-за высокого процента связывания с белками (>90%) [17]. Карбамазепин, фенобарбитал, окскарбазепин, ламотриджин, топирамат и зонисамид обнаруживаются в грудном молоке в низких или средних концентрациях. Этосуксимид, вигабатрин, габапентин, прегабалин и леветирacetам не связываются с белками, поэтому можно ожидать их концентрации в грудном молоке в больших количествах.

Что же касается профилактического эффекта фолиевой кислоты, то на фоне терапии фолиевой кислотой зарегистрировано снижение частоты пороков развития нервной трубки и других аномалий развития. Однако это подтверждается не во всех исследованиях. Предполагается, что обмен фолиевой кислоты нарушается под действием вальпроатов, и целесообразность дополнительного введения фолиевой кислоты до начала беременности и во время беременности обусловлена антифолатной активностью вальпроатов. Рекомендации Американской академии неврологии включают применение фолиевой кислоты до зачатия и во время беременности в качестве метода профилактики больших пороков развития плода [17, 32].

### Исходы беременности у женщин с эпилепсией

Сведения относительно акушерских осложнений у женщин с эпилепсией, имеющиеся в литературе, противоречивы. По данным одних авторов, у женщин с эпилепсией отме-

чается повышенный риск развития гестоза, преждевременных родов и поздних кровотечений [8]. Однако некоторые авторы отмечают отсутствие существенного повышения риска акушерских осложнений у женщин с эпилепсией [18, 58]. По данным ряда исследователей, у женщин, больных эпилепсией, частота токсикоза беременных, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов практически не отличается от популяционных показателей [58]. Вместе с тем перинатальная смертность и частота проводимых по медицинским показаниям аборт у больных эпилепсией превышают среднестатистические показатели [42].

Повышенный риск операций кесарева сечения и преждевременных родов у пациенток с эпилепсией отмечается в работах С. Pilo и соавторов (2006 г.), I. Borthen и соавторов (2010 г.) [7, 39]. В исследовании Thomas и соавторов, изучивших течение беременности и родов у 643 женщин с эпилепсией по сравнению с таковыми в контрольной группе, не было обнаружено серьезного риска при беременности и родах у женщин с эпилепсией [45].

Согласно мнению многих специалистов, эпилепсия не является противопоказанием к проведению преждевременного родоразрешения или кесарева сечения. Кесарево сечение может быть необходимо в случае частых генерализованных тонико-клонических приступов, повышающих риск возникновения приступов во время беременности, и нарушения естественного течения родового процесса. Рефрактерный ЭС также является показанием для проведения кесарева сечения [41].

Согласно литературным данным, у родившихся от матерей с эпилепсией, принимающих АЭП, новорожденных в два раза повышен риск малого гестационного возраста [21, 58]. К тому же у детей, родившихся от женщин с эпилепсией, отмечается более частое снижение оценки по шкале Апгар (<7) [58], хотя в других исследованиях данный риск не отмечен [39, 41].

### Вагітність у жінок з епілепсією Мелікова Шахла Ягуб гизи

Епілепсія є одним з найбільш поширених серйозних неврологічних захворювань. Вивчено безліч публікацій, що стосуються взаємовпливу епілепсії і вагітності. Жінки з епілепсією переживають низку фізичних і соціальних проблем, пов'язаних з акушерським ризиком, ризиком нападів під час вагітності. Генералізовані епілептичні напади можуть чинити пряму пошкоджувальну дію на плід, хоча немає переконливих даних на користь достовірного підвищення частоти розвитку ускладнень під час вагітності у жінок з епілепсією. Антенатальний вплив протиепілептичних препаратів, особливо у високій дозі і в режимі політерапії, збільшує ризик розвитку вроджених мальформацій. Існують побоювання, пов'язані з впливом протиепілептичних препаратів на немовлят під час грудного вигодовування. Однак ризик ускладнень, пов'язаних як із самим захворюванням, так і впливом протиепілептичних препаратів на плід, може бути знижений за умови ретельного спільного спостереження неврологом-епілептологом та акушером-гінекологом.

**Ключові слова:** вагітність, протиепілептичні препарати, епілепсія, монотерапія, політерапія.

Таким образом, у женщин репродуктивного возраста особое внимание должно уделяться выбору АЭП, поскольку нередко антиэпилептическая терапия оказывает значимое воздействие на репродуктивную функцию и исходы беременности у женщин с эпилепсией [24]. Поскольку для плода и матери особенно опасны генерализованные тонико-клонические приступы, лечение эпилепсии во время беременности должно быть направлено на их предотвращение. Также необходимо сведение к минимуму риска, связанного с антиэпилептической терапией как в период беременности, так и в процессе грудного вскармливания [6, 19, 34, 35]. В соответствии с современными рекомендациями, по возможности следует избегать назначения вальпроатов и политерапии в I триместре беременности для снижения риска аномалий развития [17]. Во время беременности женщинам с эпилепсией рекомендуется продолжать терапию АЭП с применением монотерапии в наименее высокой дозе, требуемой для достижения контроля над приступами [4]. Женщинам, принимающим вальпроаты и планирующим беременность, рекомендуется замена вальпроатов на другие АЭП, причем все изменения в противосудорожной терапии должны быть проведены до зачатия [16, 25]. В случае необходимости приема вальпроатов во время беременности рекомендуется использование минимально эффективных доз с делением суточной дозы на 2–3 приема [32].

В целом, несмотря на существование многочисленных рисков для матери и плода, не следует забывать о том, что большинство женщин с эпилепсией могут родить здорового ребенка [2,11]. Планирование беременности, регулярное совместное наблюдение во время беременности неврологом-эпилептологом и акушером-гинекологом, соблюдение режима приема АЭП в большинстве случаев помогут избежать осложнений у матери и ребенка.

### Pregnancy in women with epilepsy Melikova Shahla Yagub

Epilepsy is one of the most common serious neurological diseases. Many publications relating to interaction of epilepsy and pregnancy have been studied. Women with epilepsy experience a number of physical and social problems associated with obstetric risk, the risk of seizures during pregnancy. Generalized epileptic seizures may have a direct damaging effect on the fetus, although there is no conclusive evidence for a significant increase in the incidence of complications during pregnancy in women with epilepsy. Antenatal exposure to antiepileptic drugs, especially in high-dose and polytherapy, increases the risk of congenital malformations. There are concerns regarding the effects of antiepileptic drugs on infants during breastfeeding. However, the risk of complications associated with the epilepsy and the effects of antiepileptic drugs on the fetus may be reduced by joint monitor by neurologist-epileptologist and obstetrician.

**Key words:** pregnancy, antiepileptic drugs, epilepsy, monotherapy, polytherapy.

### Сведения об авторе

Меликова Шахла Ягуб гызы – Азербайджанский Медицинский Университет, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова, 23. E-mail: neuro81@rambler.ru

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин // Руководство для врачей. – М.:ОАО «Издательство Медицина», 2010. – 720 с.
2. Магалов Ш.И. Эпилепсия. – 2014. – 160 с.
3. Abe K., Hamada H., Yamada T., Obata-Yasuoka M., Minakami H., Yoshikawa H. Impact of planning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during pregnancy and on maternal and neonatal outcomes // Seizure 2014; 23: 2: 112–116.
4. Adab N, Ayres J, Baker G, et al. The longer term outcomes of children born to mothers with epilepsy // J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1575–1583.
5. Aguglia U, Barboni G, Battino D, Cavazzuti GB, Citerinesi A, Corosu R, Guzzetta FM, Iannetti P, Mamoli D, Patella A, Pavone L, Perucca E et al. Italian consensus conference on epilepsy and pregnancy, labor and puerperium // Epilepsia. 2009 Jan; 50 Suppl 1:7–23.
6. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et

- al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry // *Epilepsia*. 2013; 54(9): 1621–1627.
7. Borthen I, Eide MG et al. Delivery outcome of women with epilepsy: a population-based cohort study // *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2010, p. 1537–1543.
8. Borthen I, Eide MG, Daltveit AK, Gilhus NE. Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study // *BJOG*. 2011 Jul; 118(8):956–65.
9. Cagnetti C, Lattanzi S, Foschi N, Provinciali L, Silvestrini M. Seizure course during pregnancy in catamenial epilepsy // *Neurology*. 2014; 83(4): 339–344.
10. Christensen J, Sabers A, Sidenius P. Oxcarbazepine concentrations during pregnancy: a retrospective study in patients with epilepsy // *Neurology* 2006, 67:1497–1499.
11. Crawford P and 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.
12. Crawford P. CPD-education and self-assessment: epilepsy and pregnancy // *Seizure*. –2001. – № 10. – P. 212–219.
13. de Haan GJ, Edelbroek P, Segers J, Engelsman M, Lindhout D, Devile-Notschaele M, Augustijn P. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study // *Neurology* 2004; 63:571–573.
14. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy // *Epilepsia* 2014; 55(7):72–274.
15. EURAP Study. Seizure control and treatment in pregnancy: Observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry // *Neurology* 2006, 66: 354–360.
16. Harden C.L. Antiepileptic drug teratogenesis: what are the risks for congenital malformations and adverse cognitive outcomes? // *Int Rev Neurobiol*. – 2008. – V. 83. – P. 205–13.
17. Harden C.L., Meador K.J., Pennell P.B. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidencebased 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.
18. Harden C.L., Hopp J., Ting T.Y., Pennell P.B., French J.A., Allen Hauser W. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society // *Neurology* 73: 2009; 126–132.
19. Holmes L.B., Harvey E.A., Coull B.A. et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs // *N Engl J Med* 2001; 344: 1132–1138.
20. Hosie A.M., Wilkins M.E., Silva H.M., Smart T.G. Endogenous neuro-steroids regulate GABA-A receptors through two discrete transmembrane site // *Nature*, 2006, v. 444 (7118), pp. 486–489.
21. Hvas CL, Henriksen TB, Ostergaard JR, Dam M. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birthweight // *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:896–902.
22. Johannessen SI, Helde G, Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and in breast milk at birth and during lactation // *Epilepsia* 2005 May; 46(5):775–7.
23. Kaneko S. Epilepsy, pregnancy, and the child // *Epilepsia* 2000; 41(9): 8–13.
24. Kaplan P.W. Reproductive health effects and teratogenicity of antiepileptic drugs // *Neurology*. – 2004. – V. 63 (Suppl 4). – P. 13–23.
25. Kim J.S., Kondratyev A., Tomita Y., Gale K. Neurodevelopmental impact of antiepileptic drugs and seizures in the immature brain. // *Epilepsia*. – 2007. – V. 48 (Suppl 5). – P. 19–26.
26. La Neve A, Boero G, Francavilla T, Plantamura M, De Agazio G, Specchio LM. Prospective, case-control study on the effect of pregnancy on seizure frequency in women with epilepsy // *Neuro Sci*. 2015; 36(1): 79–83.
27. Legros B, Bottin P, de Borchgrave V, Delcourt C, de Tourchaninoff M et al. Therapeutic issues in women with epilepsy // *Acta Neurol. Belg.*, 2003, 103 (3): 135–139.
28. Mani S.K. Signaling mechanisms in progesterone-neurotransmitter interactions // *J. Mol. Endocrinol.*, 2003, v. 30, pp. 127–137.
29. Morrell M.J. Epilepsy in women // *Am Fam Physician*. 2002 Oct 15; 66(8):1489–94.
30. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate and during lactation. *Epilepsia* 2000; 41:709–713.
31. Ornoy A, Zvi N, Arnon J et al. The outcome of pregnancy following topiramate treatment: a study on 52 pregnancies // *Reprod Toxicol*. 2008; 25(3):388–389.
32. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? // *Reprod Toxicol*. – 2009. – V. 28 (1). – P. 1–10.
33. Ozdemir O, Sari M, Kurt A et al. Pregnancy outcome of 149 pregnancies in women with epilepsy: Experience from a tertiary care hospital // *Interv Med Appl Sci*. 2015 Sep; 7(3): 108–113.
34. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation // *Neurology*. 2003 Sep 1; 61(6 Suppl 2):S35–42.
35. Pennell PB. Pregnancy in the woman with epilepsy: maternal and fetal outcomes // *Semin Neurol*. 2002 Sep; 22(3):299–308.
36. Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs // *Lancet Neurol*. – 2005. – V. 4 (11). – P. 781–6.
37. Petrenaitė V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Individual changes in lamotrigine plasma concentrations during pregnancy // *Epilepsy Res*. – 2005; 65: 185–188.
38. Petrenaitė V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Seizure deterioration in women treated with oxcarbazepine during pregnancy // *Epilepsy Res*. – 2009; 84:245–249.
39. Pilo C, Wide K, Winblad B. Pregnancy, delivery, and neonatal complications after treatment with antiepileptic drugs // *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85:643–646.
40. Reimers A, Helde G, Brathen G, Brodtkorb E. Lamotrigine and its N2-glucuronide during pregnancy: the significance of renal clearance and estradiol // *Epilepsy Res*. – 2011; 94:198–205.
41. Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective // *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Feb; 190(2):371–9.
42. Ried S., Beck-Mannagetta G. Epilepsy, pregnancy and the child // *Blackwell Science* 1996; 82.
43. Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy // *J Child Neurol*. 2002 Jan; 17 Suppl 1: S4–17.
44. Sveberg L., Svalheim S., Taubull E. The impact of seizures on pregnancy and delivery // *Seizure* 2015; 28:35–38.
45. Thomas S.V., Nair R.R., Jose M., Sarma P.S. Risk of major congenital malformations in the offspring of women with epilepsy is not related to family history // *Epilepsy Res*. – 2009. – V. 83 (1). – P. 52–7.
46. Thomas SV. Management of epilepsy and pregnancy // *J Postgrad Med* March 2006 Vol 52 Issue 1; 57–64.
47. Thomas SV, Syam U, Devi JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy // *Epilepsia*. 2012 May; 53(5):85–8.
48. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic medications // *Neuro Clin*. 2009; 27(4):993–1002.
49. Tomson T, Battino D. Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of the art // *Curr Opin Neurol* 2005; 18:135–140.
50. Tomson T, Battino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and the puerperium // *Clin Pharmacokinet*. 2007; 46(3):209–19.
51. Tomson T. Teratogenic effects of antiepileptic drugs // *Lancet Neurol* 2012; 11: 803–813.
52. Tomson T., Johannessen C, and Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications // *Epilepsia*, 2013; 54(3):405–414.
53. Tomson T., Battino D., Bonizzoni E., Craig J., Lindhout D., Sabers A., Perucca E., Vajda F.; 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. – V. 10 (7). – P. 609–17.
54. Tomson T, Xue H, Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy // *Seizure* 2015; 28; 46–50.
55. Vajda F.J.E., Hitchcock A., Graham J. et al. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy // *Epilepsia*. – 2008. – Vol. 49 (1). – P. 172–176.
56. Veiby G, Bjurk M, Engelsen BA, Gilhus NE. Epilepsy and recommendations for breastfeeding. *Seizure*. 2015 May; 28:57–65.
57. Vlasov P.N., Karlov V.A., Petrukhin V.A. Эпилепсия и беременность: современная терапевтическая тактика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика // 2013; 5(1):13–17.
58. Viinikainen K, Heino S, Eriksson K, Kalviainen R. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy // *Epilepsia*. – 2006; 47:186–192.
59. Yerby M. Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy // *Neurology*. 2000. – 55(suppl 1). – P. 21–31.

Статья поступила в редакцию 26.09.17