

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Муфазалова Н.А.¹, Валеева Л.А.¹, Батракова К.В.¹, Муфазалова Л.Ф.¹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru

Эпилепсия – это хроническое заболевание, которое существенно снижает качество жизни пациентов, нередко приводит к инвалидизации. В мире эпилепсией страдают около 75 млн человек (0,7–1,1% населения планеты), и с каждым годом их число увеличивается. Среди больных эпилепсией риск смерти в 2–4 раза выше, чем в общей популяции. Эпилепсия требует длительной, часто пожизненной терапии. Несмотря на значительные успехи, ремиссии удается достичь у 60–75% пациентов, а 20–40% пациентов остаются резистентными к проводимой терапии. Среди больных эпилепсией 25–40% составляют женщины репродуктивного возраста. Особо сложным является ведение женщин, страдающих эпилепсией, в период беременности. Это связано с высоким риском врожденных пороков развития, нарушением течения беременности, риском перинатальной смертности. Указанные проблемы обусловлены возможным срывом ремиссии заболевания в период беременности, приемом противосудорожных препаратов. Наиболее высокий риск врожденных пороков развития наблюдается при приеме вальпроатов, карбамазепина, а также фенобарбитала и фенитоина. Риск врожденных пороков развития повышается при политерапии противосудорожными препаратами. Сложным и опасным является перевод женщины в период беременности с одного противосудорожного препарата на другой. Наиболее безопасной является монотерапия противосудорожными препаратами в минимально эффективной дозе с минимальным тератогенным риском. По данным большинства авторов и международных регистров беременности, наименьшим тератогенным риском обладают ламотриджин, леветирацетам и окскарбазепин.

Ключевые слова: эпилепсия, беременность, противосудорожные препараты, тератогенность, врожденные пороки развития, безопасность.

ANTI-EPILEPTIC DRUGS AND PREGNANCY

Mufazalova N.A., Valeeva L.A., Batrakova K.V., Mufazalova L.F.

¹Bashkirian State Medical University, Ufa, e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru

Epilepsy is a chronic disease that significantly reduces the quality of life of patients and often leads to disability. About 75 million people (0.7–1.1% of the world's population) suffer from epilepsy in the world, and their number is increasing every year. Among people with epilepsy, the risk of death is 2 to 4 times higher than in the general population. Epilepsy requires long-term, often lifelong therapy. Despite significant success, remission can be achieved in 60–75% of patients, and 20–40% of patients remain resistant to the therapy. Among patients with epilepsy, 25–40% are women of reproductive age. The treatment of women with epilepsy during pregnancy is particularly difficult. This is associated with a high risk of congenital malformations, impaired pregnancy, and the risk of perinatal mortality. This is due to the possible breakdown of remission of the disease during pregnancy, taking antiepileptic drugs. The highest risk of congenital malformation is observed when taking valproate, carbamazepine, as well as phenobarbital and phenytoin. The risk of congenital malformations increases with polytherapy with antiepileptic drugs. It is difficult and dangerous to change a woman prescription during pregnancy from one antiepileptic drug to another. The safest is monotherapy with antiepileptic drugs in the lowest effective dose with minimal teratogenic risk. According to most authors and international pregnancy registries, lamotrigine, levetiracetam and oxcarbazepine have the lowest teratogenic risk.

Keywords: epilepsy, pregnancy, antiepileptic drugs, teratogenicity, congenital malformations, safety.

Эпилепсия является одним из заболеваний, значительно снижающих качество жизни пациентов [1–3]. Эпилепсией в мире страдают более 75 млн человек (0,7–1,1% населения планеты) [1, 4, 5]. Ежегодно эпилепсия выявляется у 40–70 человек на 100 000 населения, т.е. примерно 2,5 млн новых случаев эпилепсии [1, 4]. При правильно подобранной противосудорожной терапии ремиссии удается достичь не более чем у 60–75% пациентов,

т.е. около 20–40% пациентов остаются резистентными к проводимой терапии [6–8]. Почти 50% больных эпилепсией становятся инвалидами, при этом у половины из них снижение качества жизни достигает выраженной степени [4, 5, 9]. Среди больных эпилепсией регистрируется высокий риск смерти. Так, по данным ПЛАЕ, риск смерти среди молодых людей, страдающих эпилепсией, в 4 раза выше, чем в популяции людей этой возрастной группы [5]. В целом среди больных эпилепсией риск смерти в 2–4 раза выше такового в общей популяции [2, 5, 10].

Важно отметить, что среди больных эпилепсией 25–40% составляют женщины репродуктивного возраста, а 0,3–0,7% детей в мире ежегодно рождаются женщинами с эпилепсией [11, 12].

Ведение женщины в период беременности должно осуществляться совместно эпилептологом, акушер-гинекологом и генетиком [13–15]. Это объясняется высоким риском врожденных пороков развития (ВПР) плода, что обусловлено, с одной стороны, возможным развитием судорожных приступов с серьезными последствиями как для матери, так и для плода, а с другой – приемом противоэпилептических препаратов (ПЭП), обладающих тератогенным действием [16–18].

Почти у 1/3 пациенток в период беременности отмечаются ухудшение течения заболевания, срыв ремиссии [13, 19, 20]. В связи с этим в предгравидарный период необходимо добиться стойкой ремиссии заболевания при использовании минимальных доз ПЭП, обладающих наименьшим тератогенным риском [14, 18, 21].

Прием ПЭП во время беременности повышает риск перинатальной смертности в 2–3 раза в сравнении с общепопуляционным показателем, а ВПР встречаются у 4–10% новорожденных [12, 22], поэтому правильно подобранная противоэпилептическая терапия приобретает особую важность [23–25].

Наибольший риск ВПР наблюдается при использовании вальпроевой кислоты, карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина или при политерапии ПЭП в период беременности [12, 17, 22]. Особенно опасными являются комбинации фенобарбитала с этосуксимидом, вальпроатов с фенитоином или с карбамазепином [22, 26, 27].

Следует отметить риск снижения вербального коэффициента интеллекта (IQ), когнитивных функций, аутистических нарушений у потомства при применении во время беременности вальпроатов [28], фенитоина, фенобарбитала (в монотерапии), карбамазепина [26, 29, 30].

На сегодняшний день нет абсолютно безопасных ПЭП [31–33]. Большинство ПЭП негативно влияют на внутриутробное развитие плода, вызывая врожденные аномалии, нейropsychические нарушения [12, 18, 34]. Прием ПЭП может сопровождаться развитием

таких нарушений, как угроза прерывания беременности, хромосомные aberrации (с. Дауна), анэмбриония, замершая беременность, самопроизвольный выкидыш, ВПР [23, 24, 35]. В связи с этим необходимо не только подбирать ПЭП, взвешивая все возможные риски, но и контролировать уровень ПЭП в сыворотке крови и состояние плода [11, 15, 36].

Все ПЭП I поколения имеют высокий тератогенный риск (фенобарбитал, вальпроаты, фенитоин, карбамазепин), их использование у беременных допустимо в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает имеющийся риск для плода [17, 28].

Так, применение фенобарбитала в период беременности (в дозах ≥ 80 мг/сут) повышает (хотя и существенно меньше, чем использование вальпроатов) риск развития серьезных ВПР у плода [14, 30, 37]. В результате индуцирующего влияния фенобарбитала на активность микросомальных ферментов печени плода нарушается образование факторов свертывания крови, ускоряется метаболизм протромбина, что опасно развитием кровотечений у новорожденного [14, 37]. Использование фенобарбитала может привести к формированию таких ВПР, как трахеозофагеальные фистулы, гипоплазия тонкого кишечника и легких, аномалии пальцев, дефекты межжелудочковой перегородки, гипоспадии, менингомиелоцеле, умственная отсталость, микроцефалия [17, 30, 38].

Использование фенитоина в период беременности может обусловить развитие «гидантоинового синдрома» плода, как то: заячья губа, волчья пасть, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, аномалии развития скелета, ЦНС, гипоплазия пальцев и кожного рисунка на них, гипоспадия, мальформация кишечника, отставание в развитии, умственное недоразвитие и др. [15, 18, 31]. Следует помнить, что при применении фенитоина рекомендуются диета, удовлетворяющая потребность в витамине D, воздействие УФ-излучения. Также возможно нарушение образования факторов свертывания крови в печени, в связи с чем следует дополнительно назначать витамин K₁. Кроме того, при использовании фенитоина рекомендуется контроль функции щитовидной железы (возможно формирование гипотиреоза), уровня глюкозы в крови (возможно развитие гипергликемии), содержания в сыворотке крови адренкортикотропного гормона, кортизола и лютеинизирующего гормона (вероятен риск повышения) [11, 12, 13].

Высокий тератогенный риск наблюдается при использовании высокоэффективных вальпроатов и может сопровождаться развитием серьезных ВПР (у 10 на каждые 100 младенцев, а среднепопуляционный риск составляет 2–3 на 100 младенцев) [18, 30, 39]. Вероятно, тератогенность вальпроатов обусловлена их влиянием на нейротрансмиттеры, процессы дифференцировки, апоптоз нервных клеток, снижением запасов фолиевой кислоты, активацией оксидативных процессов [23, 24, 40]. Среди ВПР могут наблюдаться: нарушение развития невральнoй трубки, формирование дизрафического синдрома, малых аномалий

развития лица и пальцев, опорно-двигательного аппарата [23, 39, 40]. Впоследствии возможно появление у детей неврологического дефицита, расстройств аутистического спектра [16, 41], когнитивных [23], речевых нарушений, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и др. [11, 12, 18]. Применение вальпроатов, как и наличие более пяти эпилептических приступов во время беременности, могут обусловить снижение IQ детей [11, 12, 42].

В то же время перевод с вальпрооевой кислоты на другой ПЭП во время уже наступившей беременности недопустим, поскольку возможно развитие тяжелых эпилептических приступов, вплоть до угрозы жизни матери и будущего ребенка [14, 39, 42]. Использование вальпроатов при беременности возможно в исключительных случаях, при отсутствии эффекта от других ПЭП, в виде монотерапии [18, 19, 43] в минимально эффективной дозе под контролем ЭЭГ, концентрации препарата в крови и наблюдением эпилептолога (1 раз в 2 недели) [15, 18, 44]. Согласно руководству МНРА (2018), рекомендациям РПЭЛ (2019), вальпроаты не должны применяться у девочек и женщин репродуктивного возраста, кроме случаев резистентной эпилепсии, отсутствия эффекта либо невозможности применения других ПЭП или методов лечения для достижения контроля заболевания [39, 40, 42]. При сочетанном использовании вальпроатов с другими ПЭП их тератогенное действие возрастает [16, 19, 40].

Применение карбамазепина также может привести к развитию ряда нейроэндокринных, тератогенных нарушений, дизрафического синдрома [17, 30, 35]. При использовании карбамазепина в период беременности необходим дополнительный прием фолиевой кислоты, а для предупреждения кровотечений, геморрагических осложнений у новорожденных – прием витамина К [45]. Особый риск представляет совместное применение карбамазепина и вальпрооевой кислоты, что ведет к повышению уровня токсичного метаболита карбамазепина (10, 11-эпоксида) в крови матери – на 80%, а в пуповинной крови – на 100%, в результате повышается риск развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и ВПР [46]. Это обусловлено снижением под влиянием вальпроатов активности микросомальных ферментов печени (СYP3A4), участвующих в метаболизме карбамазепина [45].

При использовании окскарбазепина (10-оксопроизводное карбамазепина) в период беременности также следует назначить дополнительно прием фолиевой кислоты, а в профилактических целях – витамина К [36]. Окскарбазепин имеет активный метаболит – 10-моногидроксипроизводное (МГП), уровень которого необходимо мониторировать не только во время беременности, но и в послеродовом периоде [47]. Окскарбазепин и МГП проникают в грудное молоко, вследствие чего в период лактации применять его не рекомендуется [47].

Между тем, по данным ряда авторов и Североамериканского регистра антиэпилептической терапии и беременности (North American Antiepileptic Drug Pregnancy

Registry, NAAPR), тератогенный риск при приеме окскарбазепина сопоставим с таковым при использовании леветирацетама или ламотриджина [14, 18, 29].

Особого внимания заслуживает леветирацетам. Препарат, по мнению ряда авторов, имеет низкий тератогенный риск, а по данным сводного регистра беременности при эпилепсии Великобритании, при лечении леветирацетамом не зарегистрировано ни одного случая больших мальформаций плода [23, 36, 48]. В целом, при применении леветирацетама в I триместре беременности не зарегистрировано негативного влияния на развитие ребенка, а риск развития ВПР не отличается от популяционного риска – 1–3% [23, 36, 44].

Конечно, использовать леветирацетам во время беременности следует лишь в случае клинической необходимости, желательно – в монотерапии [28, 48]. Тем не менее леветирацетам может применяться в комбинации с карбамазепином или ламотриджином. Во время беременности повышается скорость метаболизма леветирацетама, что может потребовать коррекции (повышения) дозы препарата [44]. Леветирацетам проникает в грудное молоко, но ряд авторов рекомендуют не прерывать грудного вскармливания [36].

Как и другие ПЭП, ламотриджин может оказывать тератогенное действие, обусловленное, в том числе, его влиянием на дигидрофолатредуктазу с формированием дефицита фолиевой кислоты [36]. Тем не менее, по данным большинства авторов, ламотриджин является одним из наиболее безопасных ПЭП для применения в период беременности [22, 44]. Риск развития ВПР при его использовании не превышает среднепопуляционный [22]. Ламотриджин не индуцирует монооксигеназы печени и, следовательно, не повышает риск геморрагических осложнений у новорожденных [22].

Так же, как и при применении леветирацетама, в период беременности возможно повышение клиренса ламотриджина, что требует соответствующей коррекции дозы [44]. Ламотриджин проникает в грудное молоко, где его концентрация может достигать 50% от концентрации в сыворотке крови матери, вследствие чего его применение во время лактации не рекомендуется [36].

Особо следует отметить внедрение в клиническую практику ПЭП III поколения, которые сопоставимы либо превосходят по эффективности ПЭП предыдущих поколений и имеют ряд преимуществ [8, 49, 50]. Эти препараты обладают иными механизмами действия, широким спектром противосудорожной активности, хорошей переносимостью, низким риском развития НЛР, лекарственного взаимодействия и аггравации приступов [44, 49, 50].

Хотя ПЭП III поколения обладают низким тератогенным риском, их применение может привести к прерыванию беременности, задержке внутриутробного развития плода, развитию аномалий скелета, внутренних органов, нервной системы, что ограничивает использование этих препаратов у беременных и кормящих женщин и у детей [17]. Более того, использование

ряда ПЭП III поколения (таких как эсликарбазепин, руфинамид, перампанел, прегабалин, клобазам) у беременных женщин возможно только в случаях, когда ожидаемая польза превышает риск для плода и новорожденного, так как повышается риск развития ВПР [44, 49, 50].

Так, экспериментально выявлено, что применение эсликарбазепина повышает риск появления пороков развития у потомства. Вследствие этого при использовании эсликарбазепина у женщин детородного возраста их следует предупреждать о необходимости надежной контрацепции ввиду повышенного риска развития у плода врожденных пороков [14, 44, 50]. При этом рекомендуется применение барьерных методов контрацепции ввиду возможного снижения эффективности гормональных контрацептивов (до конца текущего менструального цикла после окончания применения эсликарбазепина). В случае же наступления беременности необходим дополнительный прием фолиевой кислоты (для снижения риска пороков развития у плода и новорожденного) и витамина К (для предупреждения риска развития кровотечений у новорожденных), а также обязательным является предоставление возможности для проведения дородового скрининга [14, 44, 50]. Во время терапии эсликарбазепином грудное вскармливание рекомендуется отменить ввиду повышенного риска влияния на ребенка [14, 44, 50]. В случае необходимости отмены/смены ПЭП возможен одномоментный перевод пациентки с эсликарбазепина на окскарбазепин (соотношение доз 1:1).

Показано, что при применении руфинамида или бриварацетама риск ВПР у новорожденных превышает среднепопуляционный в 2–3 раза [17, 44]. Вследствие этого при использовании руфинамида или бриварацетама у женщин детородного возраста следует обратить внимание на необходимость надежной контрацепции (учитывая, что указанные ПЭП снижают эффективность пероральных контрацептивов) [17, 44]. При грудном вскармливании руфинамид и бриварацетам противопоказаны, так как экспериментально выявлено, что они проникают через плаценту и в грудное молоко [17, 44]. Важно отметить, что отмену/смену данных ПЭП следует проводить постепенно, снижая дозу руфинамида на 25% в течение каждых 2 дней, а бриварацетама – на 50 мг/сут в течение недели [17, 44].

Также в период беременности и лактации нежелателен прием зонисамида и лакосамида [44]. При использовании зонисамида у женщин детородного возраста следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения им и в течение 1 месяца после его отмены [14, 44]. Экспериментально показано, что лакосамид может вызвать поражение нервной системы плода, отставание в развитии и поведенческие изменения у новорожденных особей и детенышей крыс, т.е. обладает нейротоксическим действием [21].

Известно, что тератогенное действие усугубляется дефицитом фолиевой кислоты,

который может быть результатом низкобелковой диеты, нарушения всасывания под влиянием лекарственных препаратов, в том числе ПЭП, сопутствующих заболеваний (таких как ХПН, псориаз, анемия, гипотиреоз и др.), наследственных нарушений обмена фолатов [13, 17]. Это обуславливает необходимость определения уровня фолиевой кислоты, проведения анализа на наличие генетически обусловленного нарушения обмена фолатов, анализа активности ферментов метаболизма ПЭП в предгравидарный период [13]. В период беременности рекомендуется применение препаратов фолиевой кислоты, при наличии генетически обусловленного дефицита – назначение активных фолатов [13, 17, 34].

Для максимального снижения вероятности развития аномалий плода в период беременности наиболее эффективной является монотерапия ПЭП с минимальным тератогенным риском, показавшая наибольшую эффективность в лечении данного типа эпилепсии [34, 43, 44]. Так, монотерапия рядом ПЭП в период беременности (таких как карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин, клоназепам и др.) не вызывает нейropsychических нарушений, расстройств аутистического спектра у детей [16, 25, 44].

Особую сложность представляет перевод пациенток при планировании беременности с одного ПЭП на другой, более безопасный. Этот вопрос должен решаться взвешиванием рисков применения ПЭП, на фоне которого уже достигнута ремиссия заболевания, на другой, эффективность и переносимость которого непредсказуемы, а наращивание дозы требует времени [14, 39, 42].

По данным большинства авторов, а также международных регистров беременности (в том числе EURAP), наименьшим тератогенным риском обладают ламотриджин, леветирацетам [14, 36, 48] и окскарбазепин, на фоне применения которых частота пороков развития составляет 2,0–2,4%, в то время как частота пороков развития без приема ПЭП – 1,1% [17]. Наибольший тератогенный риск выявлен у вальпроатов, при использовании которых вероятность развития ВПР составляет около 10% [18, 23, 42].

Список литературы

1. Авакян Г.Н., Авакян Г.Г. Трансформации эпилептической системы. Состояние вопроса и возможности решения проблемы // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017. Т. 9. № 2. С. 6-19. DOI:10.17749/2077-8333.2017.9.2.006-019.
2. Шнайдер Н.А., Садыкова А.В., Никулина С.Ю., Шнайдер В.А. Синдром внезапной смерти при эпилепсии // Медицина экстремальных ситуаций. 2011. № 2. С. 54-64.
3. Moshé S., Perucca E., Ryvlin P., Tomson T. Epilepsy: New advances. Lancet. 2015. vol. 385. P. 884–898.

4. Шова Н.И., Сивакова Н.А., Михайлов В.А. Тревожное расстройство как фактор риска суицидальных намерений у пациентов с эпилепсией // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2020. Т. 11. № 4. С. 676-686.
5. Löscher W., Potschka H., Sisodiya S.M., Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev.* 2020. vol. 72. no. 3. P. 606-638. DOI:10.1124/pr.120.019539.
6. Власов П.Н. Новые возможности в фармакотерапии пациента с рефрактерной эпилепсией // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016. Т. 8. № 4. С. 49-57. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.4.049-057.
7. Mirza N., Appleton R., Burn S. Identifying the biological pathways underlying human focal epilepsy: From complexity to coherence to centrality. *Hum. Mol. Genet.* 2015. vol. 24. P. 4306-4316.
8. Hanaya R., Arita K. The New Antiepileptic Drugs: Their Neuropharmacology and Clinical Indications. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2016. vol. 56. no. 5. P. 205-220.
9. Зенков Л. П. Непароксизмальные эпилептические расстройства. М., 2016. С. 277.
10. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M.B. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017. vol. 58. no. 4. P. 512-521. DOI: 10.1111/epi.13709.
11. Власенко А.И., Дьяченко Д.Т. Влияние антиэпилептической терапии на течение беременности и профилактику развития пороков у плода // Известия российской военно-медицинской академии. 2019. Т.1. № 1. С. 76-79.
12. Petersen I., Collings S.-L., McCrea R.L., Nazareth I. Antiepileptic drugs prescribed in pregnancy and prevalence of major congenital malformations: comparative prevalence studies. *Clin Epidemiol.* 2017. vol. 9. P. 95–103. DOI: 10.2147/CLEP.S118336.
13. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А. Тератогенез противосудорожных препаратов: обзор литературы и собственные наблюдения // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014. Т. 6. № 2. С. 61-70.
14. Котов А.С., Фирсов К.В. Эпилепсия и беременность. Клиническая лекция // РМЖ «Медицинское обозрение». 2019. Т. 11. № 1. С. 25-30.
15. Pennell P.B. Use of Antiepileptic Drugs During Pregnancy: Evolving Concepts. *Neurotherapeutics.* 2016. vol. 13. no. 4. P. 811-820. DOI: 10.1007/s13311-016-0464-0.
16. Маслова Н.Н., Скоробогатова В.А., Юрьева Н.В. Связь эпилепсии и расстройства аутистического спектра // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017. Т. 9. № 3. С. 54-63. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.054-063.
17. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Актуальные вопросы безопасности и переносимости антиэпилептической терапии: акцент на применение препаратов вальпроевой кислоты (обзор

литературы) // Русский журнал детской неврологии. 2019. Т. 14. № 3. С. 37-60.

18. Bromley R.L., Weston J., Marson A.G. Maternal use of antiepileptic agents during pregnancy and major congenital malformations in children. *JAMA*. 2017. vol. 318. no. 17. P. 1700–1701. DOI: 10.1001/jama.2017.14485.

19. Якунина А.В, Повереннова И.Е., Калинин В.А., Ненашева С.А. Опыт применения препаратов вальпроевой кислоты у женщин с эпилепсией в период беременности // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017. № 3. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-preparatov-valproevoy-kisloty-u-zhenschin-s-epilepsiey-v-period-beremennosti> (дата обращения: 16.02.2021).

20. Амирханян М.Г. Антиэпилептическая терапия-ведущий фактор индуцированного патоморфоза эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018. Т. 10. № 2. С. 59-73. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.059-073.

21. Mete M., Gurcu B., Collu F., Unsal U.U. Effects of lacosamide "a novel antiepileptic drug" in the early stages of chicken embryo development. *Childs Nerv. Syst.* 2016. vol. 32. no. 9. P. 1715-1719.

22. Ушкалова Е.А. Безопасность ламотриджина у беременных и женщин детородного возраста // Трудный пациент. 2005. Т. 3. № 2. С. 12-16.

23. Meador K., Baker G.A., Browning N. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013. vol. 12. P. 244-252.

24. Bjork M.H., Veiby G., Reiter S.C., Berle J.O. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: a prospective populationbased cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia.* 2015. vol. 56. no. 1. P. 28-39. DOI: 10.1111/epi.12884.

25. Videman M., Tokariev A., Stjerna S., Roivainen R., Gaily E. Effects of prenatal antiepileptic drug exposure on newborn brain activity. *Epilepsia.* 2016. vol. 57. no. 2. P. 252-262.

26. Galappatthy P., Liyanage C.K., Lucas M.N., Jayasekara D.TLM. Obstetric outcomes and effects on babies born to women treated for epilepsy during pregnancy in a resource limited setting: a comparative cohort study. *BMC pregnancy and childbirth.* 2018. vol. 18. no. 1. P. 1-11.

27. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология // Национальное руководство. 2-е изд., переработанное и дополненное. М., 2018. 414 с.

28. Vajda F.J., O'Brien T.J., Lander C.M., Graham J. Antiepileptic drug combinations not involving valproate and the risk of fetal malformations. *Epilepsia.* 2016. vol. 57. no. 7. P. 1048-1052.

29. Sima I.P., Page B.P. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016. vol. 9. no. 2. P. 118-129. DOI: 10.1177/1756285615623934.

30. Tomson T. Comparative risk of major congenital malformations with eight different

antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *The Lancet Neurology*. 2018. vol. 17. no. 6. P. 530-538.

31. Воронкова К.В., Голосная Г.С., Лемешко И.Д. Преимущества антиэпилептических препаратов с широким спектром терапевтического действия в выборе стратегии лечения эпилепсии // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017. Т. 9. № 1. С. 79-85. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.079-085.

32. Бурд С.Г., Лебедева А.В., Рублева Ю.В., Миронов М.Б. Существует ли универсальный препарат для лечения эпилепсии? // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018. Т. 10. № 2. С. 95-103. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.095-103.

33. Sankaraneni R., Lachhwani D. Antiepileptic drugs – a review. *Pediatr Ann*. 2015. vol. 44. no. 2. P. 36-42. DOI: 10.3928/00904481-20150203-10.

34. Weston J., Bromley R., Jackson C.F., Adab N. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. vol. 11: cd010224.

35. Oropesa A.L., Floro A.M., Palma P. Assessment of the effects of the carbamazepine on the endogenous endocrine system of *Daphnia magna*. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016. vol. 23. no. 17. P. 17311-17321.

36. Martinez Ferri M., Peña Mayor P., Perez López-Fraile I., Escartin Siquier A., Martín Moro M., Forcadas Berdusan M.; en representación del registro EURAP España Comparative study of antiepileptic drug use during pregnancy over a period of 12 years in Spain. Efficacy of the newer antiepileptic drugs lamotrigine, levetiracetam, and oxcarbazepine. *Neurologia*. 2018. vol 33. no. 2. P. 78-84. DOI: 10.1016/j.nrl.2016.05.004.

37. Ashtarinezhad A., Panahyab A., Shaterzadeh-Oskouei S. Teratogenic study of phenobarbital and levamisole on mouse fetus liver tissue using biospectroscopy. *J. Pharm Biomed Anal*. 2016. vol. 128. P. 174-183. DOI: 10.1016/j.jpba.2016.05.015.

38. Spagnoli C., Seri S., Pavlidis E. Phenobarbital for Neonatal Seizures: Response Rate and Predictors of Refractoriness. *Neuropediatrics*. 2016. vol. 47. no. 5. P. 318-326.

39. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Авакян Г.Г. Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019. Т. 11. № 2. С. 110-123. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123.

40. Ковалева И.Ю. Побочные эффекты антиэпилептической терапии // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017. Т. 9. № 1. С. 51-61. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.051-061.

41. Christensen J., Grønborg T.K., Vestergaard M. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013. vol. 309. no. 16. P. 1696-1703.
42. Watkins L. Valproate MHRA guidance: limitations and opportunities. *Frontiers in neurology*. 2019. vol. 10. P. 139.
43. Campbell E., Kennedy F., Russell A. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014. vol. 85. P. 1029-1034. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306318.
44. Arfman I.J., Wammes-van der Heijden E.A., ter Horst P.G.J., Lambrechts D.A. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clinical Pharmacokinetics*. 2020. vol. 59. P. 427–445.
45. König A., Weidauer C., Seiwert B., Reemtsma T. Reductive transformation of carbamazepine by abiotic and biotic processes. *Water Res.*-2016. no. 101. P. 272-280.
46. Kacirova I., Grundmann M., Brozmanova H. Concentrations of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in maternal and umbilical cord blood at birth: Influence of co-administration of valproic acid or enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 2016. vol. 122. P. 84-90.
47. Nunes T., Rocha J., Falcão A. Steadystate plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics and tolerability of Eslicarbazepine acetate and oxcarbazepine in healthy volunteers. *Epilepsia*. 2013. vol. 54. P. 108-116.
48. Муфазалова Н.А. Нежелательные лекарственные реакции противосеипептических средств. Леветирацетам (Леветинол) // Международный журнал экспериментального образования. 2016. № 10-1. С. 151-153.
49. Жидкова И.А. Управление нежелательными явлениями, возникающими на фоне приема перампанела // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014. Т. 6 № 5. С. 13-15.
50. Жидкова И.А. Безопасность и переносимость эсликарбазепина ацетата // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015. № 7. С. 11-12.