

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616-009.24

**С. И. Колесниченко, Р. М. Латыпов, С. К. Серикбаева, М. Г. Абдрахманова**

### **ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ЭПИЛЕПСИЕЙ**

Кафедра неврологии Карагандинского государственного медицинского университета  
(Караганда, Казахстан)

В последнее время вопрос о продолжении рода у женщин, страдающих эпилепсией, становится все более острым. В среднем распространенность эпилепсии среди беременных составляет 0,3-1% по данным разных авторов.

В статье рассмотрены основные подходы к ведению беременных женщин с эпилепсией. Прегравидарная подготовка включает в себя комплексное наблюдение несколькими специалистами, грамотный выбор противоэпилептического препарата и подбор минимальной эффективной дозы. По данным литературы, перевод женщины на монотерапию антиэпилептическими препаратами в минимальной терапевтической дозировке уменьшает риск осложнений беременности и врожденных пороков развития у плода. В статье приведен обзор современных противоэпилептических препаратов и их влияние на плод. Большинство антиэпилептических препаратов обладают различными побочными эффектами, такими как краниофациальные дефекты, скелетные аномалии, задержка физического и умственного развития. С целью профилактики внутриутробных пороков развития по рекомендациям многих авторов обосновано применение фолиевой кислоты. Родоразрешение женщин с эпилепсией проводится естественным путем при отсутствии противопоказаний.

*Ключевые слова:* эпилепсия, беременность, антиэпилептические препараты, врожденные пороки, фолиевая кислота

Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к эпилептическим приступам в результате патологической, избыточной активности синхронизированных обширных популяций нейронов головного мозга, ведущее за собой нейробиологические, когнитивные, психологические и социальные последствия этого состояния.

В последние годы женщины с эпилепсией все чаще стараются реализовать свою детородную функцию. В среднем распространенность эпилепсии среди беременных составляет 0,3-1% по данным разных авторов [4, 5, 36]. В США каждый 3-5 ребенок на 1 000 новорожденных рождается от матери, страдающей эпилепсией. Всего насчитывается около 1,5 млн. женщин детородного возраста с этой патологией [12]. В Турции на долю беременных женщин с эпилепсией приходится 1,65% [26]. В исследовании, проведенном в Нигерии в 2012-2013 гг., выявлено 3,33 беременных женщин с эпилепсией на 1 000 населения (95% ДИ 2.1-4.8) [25]. В Индии – 2,5 млн. женщин с эпилепсией, 52% из которых пребывают в репродуктивном возрасте [32]. Учитывая подобную статистику, с каждым годом появляется больше информации о подготовке таких пациенток к беременности, ведении родов и послеродового периода. Женщины с экстрагениальной патологией составляют особую группу повышенного контроля во время беременно-

сти, что связано непосредственно с рисками для здоровья матери и плода. Эпилепсия настораживает врачей своей спонтанностью и сложностью контроля приступов. Влияние беременности на течение эпилепсии носит индивидуальный характер. Основываясь на данных многочисленных исследований, учащение приступов и количество осложнений эпилепсии, возникающих во время беременности, не имеют статистической значимости и определенной закономерности [11]. Наблюдение за такими женщинами должно быть комплексным – под контролем невропатолога, акушера-гинеколога, генетика и, по возможности, эпилептолога. Проведение прегравидарной подготовки – важная составляющая благоприятного исхода беременности. Обобщая данные различных руководств по ведению беременных женщин с эпилепсией, можно выделить основные принципы: а) выбрать оптимальный вариант лечения до зачатия; б) предпочтительна монотерапия, если это возможно; в) выбрать наиболее эффективный антиэпилептический препарат (АЭП) в зависимости от типа и частоты приступов; г) начинать терапию с минимальной эффективной дозы (в случае дебюта эпилепсии во время беременности); д) профилактика врожденных пороков – прием фолиевой кислоты [19, 21].

Планирование беременности противопоказано, если у пациентки трудно курабельная эпилепсия с частыми генерализованными су-

дорожными припадками, статусное течение эпилепсии и/или выраженные изменения личности, представляющие угрозу для здоровья и жизни как матери, так и плода [19]. Однако, следует отметить, что противопоказания к вынашиванию беременности являются относительными, и если женщина решила забеременеть, даже в случаях некомпенсированного течения заболевания и грубых личностных изменений – беременность прерывается только по решению пациентки.

Подготовка пациентки с эпилепсией к беременности начинается с подбора препарата и минимальной терапевтической дозы. Наиболее приемлемой тактикой является монотерапия препаратами второго поколения, так как они обладают хорошим эффектом, менее токсичны и относятся к низкой категории риска (согласно FDA – С) врожденных пороков развития [12]. Согласно данным регуляторных органов Великобритании, при политерапии частота врожденных пороков достигает 6%, в то время как при монотерапии и без терапии АЭП этот показатель соответственно составляет 3,7 и 3,5% [15]. Антенатальное воздействие АЭП значительно повышает риск врожденных пороков развития (ВПР) плода с фонового уровня 1-2% у здоровых женщин до 4-9 % у женщин, страдающих эпилепсией [3]. В общей популяции риск развития врожденных пороков в среднем составляет 16,3% [15]. АЭП, согласно классификации категорий риска для плода FDA, занимают 3 категории: С – риск не исключен, D – риск доказан и X – противопоказаны при беременности. Препараты, относящиеся к категории С, представители второго поколения АЭП – ламотриджин, этосуксимид, леветирацетам, окскарбазепин, лакосамид, зонисамид, перампанел, тиагабин [17]. Эти препараты не обладают тератогенным эффектом, но могут вызывать различные дефекты развития, задержку внутриутробного развития, пороки развития сердечно-сосудистой системы (дефект межжелудочковой перегородки, клапанные аномалии), висцеральные аномалии (перампанел), задержку оксификации (ламотриджин) и прочее. Отмечен дозозависимый эффект возникновения аномалий плода у ламотриджина в исследовании, проведенном в Великобритании [23]. При лечении АЭП первого поколения (вальпроевая кислота, карбамазепин, фенобарбитал, клоназепам) наблюдались более грубые врожденные дефекты и пороки в виде расщелин твердого неба, краниофациальные дефекты, скелетные аномалии, дефекты коагуляции, дефекты развития

нервной трубки [17]. Врожденный порок *spina bifida* ассоциируется с монотерапией карбамазепином [34].

На основании имеющихся данных, наиболее безопасными АЭП во время беременности являются леветирацетам и ламотриджин, за ними следуют карбамазепин и окскарбазепин; затем фенитоин, фенобарбитал, топирамат и наименее безопасные препараты вальпроевой кислоты [27, 28]. Европейский и Международный регистр противоэпилептических препаратов и беременности (EURAP) подтвердил, что в дополнение к типу АЭП, на риск развития больших врожденных пороков влияет также доза препарата во время зачатия. В ходе исследования выявлено, что самым низким риском обладает ламотриджин в дозе менее <300 мг/сут (2.0%; 95% ДИ 1.19-3.24), высокий риск был отмечен при приеме фенобарбитала, вальпроевой кислоты независимо от дозы и карбамазепина >400 мг/сут [35].

В лечении эпилепсии хороший эффект отмечен у вальпроатов, но применение их при беременности влечет за собой серьезные последствия. Вальпроаты вызывают дефекты нервной трубки, структурные аномалии лицевого черепа, пороки развития сердечно-сосудистой системы, гипоспадию, пороки развития конечностей, гемодинамические нарушения [17]. Риск ВПР плода на фоне приема вальпроевой кислоты составляет 10,73% – наибольший процент в сравнении с другими препаратами [6]. Применение вальпроевой кислоты у женщин детородного возраста оправдано в случае оценки всевозможных рисков, если имеется ремиссия на фоне монотерапии вальпроевой кислотой, и в случае, когда припадки, особенно генерализованные судорожные, являются более опасными для матери и плода, чем тератогенное действие АЭП. Грудное вскармливание обычно не противопоказано, так как в молоко вальпроевая кислота проникает минимально (до 10%), при этом следует учитывать состояние ребенка. Идеальный вариант назначения вальпроевой кислоты у молодых женщин фертильного возраста – в качестве монотерапии, с использованием минимальной эффективной суточной дозы и пролонгированных форм [1]. Руководствуясь данными Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE) 2012 г., относительно безопасной дозой вальпроевой кислоты при беременности считается 800 мг/сут, опубликованы также данные о возможности применения вальпроевой кислоты в дозе до 1 000 мг/сут [30]. При

назначении двух АЭП, ни один из которых не является вальпроевой кислотой, риск врожденных пороков заметно снижается: 9,1% врожденных пороков при терапии ламотриджином с вальпроевой кислотой (OR 5,0; 95% ДИ 1.5-14.0), но только 2,9% ламотриджина с другими АЭП (OR 1,5; 95% ДИ 0.7-3.0); кроме того, риск 15,4% для карбамазепина с вальпроевой кислотой (OR 6,2; 95% ДИ 2,0-16.5) и 2,5% для карбамазепина плюс любые другие АЭП (OR 0,8; 95% ДИ 0.3-1.9) [16].

Исследования, посвященные оценке развития ребенка до школы, свидетельствуют о том, что до 30-40% детей, матери которых во время беременности принимали препараты вальпроевой кислоты, начинают позже ходить и говорить, имеют более низкие интеллектуальные способности и проблемы с экспрессивной и импрессивной речью и памятью [8, 22].

Применение карбамазепина во время беременности повышает риск развития следующих дефектов: аномалии развития лицевого черепа, микроцефалия, дефекты развития нервной трубки, пороки развития сердечно-сосудистой системы, неонатальные судороги, низкий показатель IQ [20]. Распространенность этих дефектов варьирует в пределах 3,3-4,93% среди детей, матери которых принимали карбамазепин в монотерапии или в комбинации с другими АЭП [18, 38]. Но в сравнении с применением вальпроевой кислоты, пороки, связанные с лечением карбамазепином, встречаются реже. В исследовании J. Jentink определялись специфические дефекты, возникающие при приеме карбамазепина беременными женщинами с эпилепсией. По данным, возникновение *spina bifida* в общей популяции и при приеме матерью карбамазепина соответствует 2,6 (95% ДИ 1,2-5,3) и 4,2 (95% ДИ 1,5-11,2), риск возникновения других дефектов отличается незначительно [18].

У младенцев, подвергшихся воздействию фенobarбитала внутриутробно, отмечается развитие фетального гидантоинового синдрома (краниофациальные аномалии, недостаток роста, недоразвитость ногтей пальцев рук и ног, и/или легкая задержка развития, заячья губа и волчья пасть, микроцефалия, пороки развития головного мозга), а также симптомы, характерные для фетального алкогольного синдрома. В большинстве исследований не изучалось или не сообщалось о потенциальной взаимосвязи между дозой фенobarбитала и риском развития пороков развития [7]. Тем не менее, EURAP обнаружили повышенную частоту мальформаций у детей, подвергшихся воз-

действию фенobarбитала (5,4% для дозы <150 мг/сут против 13,7% для дозы >150 мг/день) [38]. Механизм влияния дозы АЭП до конца не ясен, но рассматривается в качестве возможного фактора риска. По многочисленным оценкам умственного развития детей, подвергшихся внутриутробному воздействию фенobarбиталом в монотерапии, не было обнаружено различий с детьми из контрольной группы [9, 31, 33].

Прием фолиевой кислоты до зачатия и в первые 3 мес. беременности снижает риск развития дефекта нервной трубки [24, 37]. В исследовании S. Hernandez-Diaz и соавт. с дизайном «случай – контроль» показано, что прием антагонистов фолиевой кислоты, таких как карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, повышает риск развития преимущественно дефекта нервной трубки. Сравнивали две группы детей: с доказанным дефектом нервной трубки (n=1 242) и с пороками развития, отличными от дефекта нервной трубки (n=6 660, контрольная группа). В I группе прием любых антагонистов фолиевой кислоты был зафиксирован в 2,2% случаев, причем наиболее часто (0,5%) это был карбамазепин, а в контрольной группе – в 1 и 0,1% случаев соответственно. Результаты исследования демонстрируют специфичность тератогенного эффекта антагонистов фолиевой кислоты и указывают на избирательное защитное действие фолиевой кислоты в отношении пороков развития нервной трубки [14]. Повышение потребности в фолиевой кислоте во время беременности при приеме АЭП связано с конкурентным действием АЭП и фолиевой кислоты на микросомальную систему печени [23]. Сочетание мутаций в генах, кодирующих ферментативные реакции фолатного цикла, с приемом АЭП приводят к повышенному риску ВПР у плода [10, 29].

Американская академия неврологии рекомендует применение фолиевой кислоты до зачатия и во время беременности в дозе 0,4 мг/сут, а при отягощенной наследственности по врожденным дефектам спинного мозга – до 4 мг/сут с целью профилактики макроаномалий развития плода [13].

Электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование и определение концентрации АЭП проводится при компенсированном течении эпилепсии – 1 раз в 2 мес. и реже, при наблюдающихся припадках – при каждом обращении беременной к неврологу. Концентрации гормонов фетоплацентарного комплекса (плацентарный актоген, прогестерон, эстриол, кортизол) и  $\alpha$ -фетопротеин исследуются, начиная

с конца I триместра беременности и в дальнейшем не реже 1 раза в мес. При компенсированном течении эпилепсии особенностей в проведении пренатальной подготовки нет, родоразрешение физиологическое. Показаниями к досрочному родоразрешению являются склонность к серийному течению припадков, учащению приступов, эпилептический статус [2].

### ВЫВОДЫ

1. Больным с эпилепсией необходимо заранее планировать беременность с целью профилактики осложнений ее течения. Во время беременности рекомендуется принимать АЭП второго поколения (ламотриджин, кеппра).

2. Рекомендована монотерапия АЭП в дозе, рассчитанной на основании концентрации препарата в сыворотке крови.

3. Необходим мониторинг ЭЭГ 1 раз в 3 мес. при нестабильном течении эпилепсии.

### ЛИТЕРАТУРА

1 Власов П. Н. Применение вальпроатов у женщин детородного возраста и беременных, страдающих эпилепсией //Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Спецвып. 1. – С. 4-9.

2 Власов П. Н. Терапия эпилепсии при подготовке к беременности и ее ведение /П. Н. Власов, В. А. Петрухин //Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2013. – №3-4. – С. 32-38.

3 Дмитренко Д. В. Эпилепсия и беременность /Д. В. Дмитренко, Н. А. Шнайдер, А. Т. Егорова. – М.: Медика, 2014. – 141 с.

4 Жидкова И. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины /И. Жидкова, В. Карлов, Л. Адамян. – Saarbrü cen: Palmarium academic publishing, 2012. - 278 с.

5 Карлов В. А. Эпилепсия и беременность. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин /В. А. Карлов, П. Н. Власов, Н. Е. Кушлинский /Под ред. В.А. Карлова. – М.: Медицина, 2010. – С. 543-562.

6 Якунина А. В. Тератогенное влияние противоэпилептических препаратов по данным регистров врожденных пороков развития в Самарской области /А. В. Якунина, И. Е. Повереннова, С. А. Ананьева //Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – №5 (2). – С. 433-438.

7 Cassina M. Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment /M. Cassina, A. Dilaghi, E. Gianantonio et al. //Reproductive Toxicology. – 2013. – V. 39. – P. 50-57.

8 Cummings C. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine /C. Cummings, M. Stewart, M. Stevenson //Arch. Dis. Child. – 2011. – V. 96(7). – P. 643-647.

9 Dean J. C. S. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth /J. C. S. Dean, H. Hailey, S. J. Moore //Journ. of medical genetics. – 2002. – V. 39(4). – P. 251-259.

10 Gueant-Rodriguez R. M. Transcobalamin and methionine synthase reductase mutated polymorphisms aggravate the risk of neural tube defects in humans /R. M. Gueant-Rodriguez, C. Rendeli, B. Namour //Neurosci. Lett. – 2003. – №334(3). – P. 189-192.

11 Harden C. L. Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society /C. L. Harden, J. Hopp, T. Y. Ting //Epilepsia. – 2009. – V. 50. – P. 1229-1236.

12 Harden C. L. Management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society /C. L. Harden, K. J. Meador, P. B. Pennell //Epilepsia. – 2009. – V. 50. – P. 1237-1246.

13 Harden C. L. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society /C. L. Harden, P. B. Pennell, B. S. Koppel //Neurology. – 2009. – V. 73(2). – P. 142-149.

14 Hernandez-Diaz S. Neural Tube Defects in Relation to Use of Folic Acid Antagonists during Pregnancy /S. Hernandez-Diaz, M. M. Werler, A. M. Walker, A. A. Mitchell //Am. J. Epidemiol. – 2001. – V. 153(10). – P. 961-968.

15 Hill D. S. Teratogenic effects of antiepileptic drugs /D. S. Hill, B. J. Wlodarczyk, A. M. Palacios //Exper. Rev. Neurother. – 2010. – V. 10 (6). – P. 943-959.

16 Holmes L. B. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different

- drug combinations /L. B. Holmes, R. Mittendorf, A. Shen //Arch. Neurol. – 2011. – V. 68. – P. 1275-1281.
- 17 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
- 18 Jentink J. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study /J. Jentink, H. Dolk, M. A. Loane //BMJ. – 2010. – V. 341. – c6581.
- 19 Meador K. Pregnancy outcomes in women with epi-lesy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts /K. Meador, M. W. Reynolds, S. Crean //Epilepsy Res. 2008. – №81(1). – P. 1-13.
- 20 Meador K. J. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs /K. J. Meador, G. A. Baker, N. Browning //N. Engl. J. Med. – 2009. – V. 360 (16). – P. 1597-1605.
- 21 Meador K. J. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations /K. J. Meador, G. A. Baker, R. H. Finnell et al. //Neurology. – 2006. – V. 67(3). – P. 407-412.
- 22 Meador K. J. NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age /K. J. Meador, P. Penovich, G. A. Baker //Epilepsy Behav. – 2009. – V. 15(3). – P. 339-343.
- 23 Morrow J. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register /J. Morrow, A. Russel, E. Guthrie //J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. – 2006. – V. 77. – P. 193-198.
- 24 Mosley B. S. Folic acid and the decline in neural tube defects in Arkansas /B. S. Mosley, C. A. Hobbs, B. S. Flowers //J. Ark. Med. Soc. – 2007. – V. 103(10). – P. 247-250.
- 25 Musa M. W. Seizure occurrence, pregnancy outcome among women with active convulsive epilepsy: One year prospective study /M. W. Musa, O. Beida, S. Kwari //Seizure. – 2015. – V. 26. – P. 7-11.
- 26 Ozhan O. Pregnancy outcome of 149 pregnancies in women with epilepsy: Experience from a tertiary care hospital /O. Ozhan, M. E. Sari, A. Kurt //Interv. Med. Appl. Sci. – 2015. – V. 7 (3). – P. 108-113.
- 27 Page B. P. Use of Antiepileptic Drugs During Pregnancy: Evolving Concepts //Neurotherapeutics. – 2016. – V. 8. – P. 16-23.
- 28 Petersen I. Antiepileptic drugs prescribed in pregnancy and prevalence of major congenital malformations: comparative prevalence studies /I. Petersen, S. L. Collings, R. L. McCrea //Clin. Epidemiol. – 2017. – V. 16. – P. 95-103.
- 29 Shi Q. L-homocysteine sulfinic acid and other acidic homocysteine derivatives are potent and selective metabotropic glutamate receptor agonists /Q. Shi, J. E. Savage, S. J. Hufeisen //J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2003. – №305(1). – P. 131-142.
- 30 The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians (UK). Issued: January 2012 last modified: December 2013. NICE clinical guideline 137.
- 31 Thomas S. V. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy /S. V. Thomas, S. Sukumaran, N. Lukose //Epilepsia. – 2007. – V. 48 (12). – P. 2234-2240.
- 32 Thomas S. V. Management of epilepsy and pregnancy //Journal of Postgraduate Medicine. – 2006. – V. 52. – P. 57-64.
- 33 Thomas S. V. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero /S. V. Thomas, B. Ajaykumar, K. Sindhu //Epilepsy&Behavior. – 2008. – V. 13(1). – P. 229-236.
- 34 Tomson T. EURAP: an international registry of antiepileptic drugs and pregnancy /T. Tomson, D. Battino, E. Bonizzoni //Epilepsia. – 2004. – V. 45. – P. 1463-1464.
- 35 Tomson T. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry /T. Tomson, D. Battino, E. Bonizzoni //Lancet Neurol. – 2011. – V. 10. – P. 609-617.
- 36 Tomson T. Epilepsy in pregnancy /T. Tomson, V. Hiilesmaa //BMJ. – 2007. – V. 335. – P. 769-773.
- 37 Vlasov P. N. Pregnancy in epilepsy //Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya. – 2009. – V. 1(1). – P. 8-13.
- 38 Weston J. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child /J. Weston, R. Bromley, C. F. Jackson //Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – V. 11. – CD010224.

## REFERENCES

- 1 Vlasov P. N. Primenenie val'proatov u zhenshhin detorodnogo vozrasta i beremnykh, stradajushhih jepilepsiej //Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. – 2015. – Specvyp. 1. – P. 4-9.
- 2 Vlasov P. N. Terapija jepilepsii pri podgotovke k beremennosti i ee vedenie /P. N. Vlasov, V. A. Petruhin //Sovremennaja terapija v psihiatrii i nevrologii. – 2013. – №3-4. – P. 32-38.
- 3 Dmitrenko D. V. Jepilepsija i beremennost' /D. V. Dmitrenko, N. A. Shnajder, A. T. Egorova. – M.: Medika, 2014. – 141 p.
- 4 Zhidkova I. Jepilepsija i reproduktivnoe zdorov'e zhenshhiny /I. Zhidkova, V. Karlov, L. Adamjan. – Saarbrü cen: Palmarium academic publishing, 2012. – 278 p.

- 5 Karlov V. A. Jpilepsija i beremennost'. Jpilepsija u detej i vzroslyh, zhenshin i mužchin /V. A. Karlov, P. N. Vlasov, N. E. Kushlinskij /Pod red. V.A. Karlova. – M.: Medicina, 2010. – P. 543-562.
- 6 Jakunina A. V. Teratogennoe vlijanie protivopileptičeskikh preparatov po dannym registrov vroždennyh porokov razvitija v Samarskoj oblasti /A. V. Jakunina, I. E. Poverennova, S. A. Anan'eva //Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk. – 2015. – №5 (2). – P. 433-438
- 7 Cassina M. Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment /M. Cassina, A. Dilaghi, E. Gianantonio et al. //Reproductive Toxicology. – 2013. – V. 39. – P. 50-57.
- 8 Cummings C. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine /C. Cummings, M. Stewart, M. Stevenson //Arch. Dis. Child. – 2011. – V. 96(7). – P. 643-647.
- 9 Dean J. C. S. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth /J. C. S. Dean, H. Hailey, S. J. Moore //Journ. of medical genetics. – 2002. – V. 39(4). – P. 251-259.
- 10 Gueant-Rodriguez R. M. Transcobalamin and methio-nine synthase reductase mutated polymorphisms ag-gravate the risk of neural tube defects in humans /R. M. Gueant-Rodriguez, C. Rendeli, B. Namour //Neurosci. Lett. – 2003. – №334(3). – P. 189-192.
- 11 Harden C. L. Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society /C. L. Harden, J. Hopp, T. Y. Ting //Epilepsia. – 2009. – V. 50. – P. 1229-1236.
- 12 Harden C. L. Management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society /C. L. Harden, K. J. Meador, P. B. Pennell //Epilepsia. – 2009. – V. 50. – P. 1237-1246.
- 13 Harden C. L. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society /C. L. Harden, P. B. Pennell, B. S. Flowers //Neurology. – 2009. – V. 73(2). – P. 142-149.
- 14 Hernandez-Diaz S. Neural Tube Defects in Relation to Use of Folic Acid Antagonists during Pregnancy /S. Hernandez-Diaz, M. M. Werler, A. M. Walker, A. A. Mitchell //Am. J. Epidemiol. – 2001. – V. 153(10). – P. 961-968.
- 15 Hill D. S. Teratogenic effects of antiepileptic drugs /D. S. Hill, B. J. Wlodarczyk, A. M. Palacios //Exper. Rev. Neurother. – 2010. – V. 10 (6). – P. 943-959.
- 16 Holmes L. B. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations /L. B. Holmes, R. Mittendorf, A. Shen //Arch. Neurol. – 2011. – V. 68. – P. 1275-1281.
- 17 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
- 18 Jentink J. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study /J. Jentink, H. Dolk, M. A. Loane //BMJ. – 2010. – V. 341. – c6581.
- 19 Meador K. Pregnancy outcomes in women with epi-lepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts /K. Meador, M. W. Reynolds, S. Crean //Epilepsy Res. 2008. – №81(1). – P. 1-13.
- 20 Meador K. J. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs /K. J. Meador, G. A. Baker, N. Browning //N. Engl. J. Med. – 2009. – V. 360 (16). – P. 1597-1605.
- 21 Meador K. J. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations /K. J. Meador, G. A. Baker, R. H. Finnell et al. //Neurology. – 2006. – V. 67(3). – P. 407-412.
- 22 Meador K. J. NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age /K. J. Meador, P. Penovich, G. A. Baker //Epilepsy Behav. – 2009. – V. 15(3). – P. 339-343.
- 23 Morrow J. Malformation risks og antiepileptic drugs in pregn ancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register /J. Morrow, A. Russel, E. Guthrie //J. Neurol, Neurosurg Psychiatry. – 2006. – V. 77. – P. 193-198.
- 24 Mosley B. S. Folic acid and the decline in neural tube defects in Arkansas /B. S. Mosley, C. A. Hobbs, B. S. Flowers //J. Ark. Med. Soc. – 2007. – V. 103(10). – P. 247-250.
- 25 Musa M. W. Seizure occurrence, pregnancy outcome among women with active convulsive epilepsy: One year prospective study /M. W. Musa, O. Beida, S. Kwari //Seizure. – 2015. – V. 26. – P. 7-11.
- 26 Ozhan O. Pregnancy outcome of 149 pregnancies in women with epilepsy: Experience

from a tertiary care hospital /O. Ozhan, M. E. Sari, A. Kurt //Interv. Med. Appl. Sci. – 2015. – V. 7 (3). – P. 108-113.

27 Page B. P. Use of Antiepileptic Drugs During Pregnancy: Evolving Concepts // Neurotherapeutics. – 2016. – V. 8. – P. 16-23.

28 Petersen I. Antiepileptic drugs prescribed in pregnancy and prevalence of major congenital malformations: comparative prevalence studies /I. Petersen, S. L. Collings, R. L. McCrea //Clin. Epidemiol. – 2017. – V. 16. – P. 95-103.

29 Shi Q. L-homocysteine sulfinic acid and other acidic homocysteine derivatives are potent and selective metabotropic glutamate receptor agonists /Q. Shi, J. E. Savage, S. J. Hufeisen //J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2003. – №305(1). – P. 131-142.

30 The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians (UK). Issued: January 2012 last modified: December 2013. NICE clinical guideline 137.

31 Thomas S. V. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy /S. V. Thomas, S. Sukumaran, N. Lukose //Epilepsia. – 2007. – V. 48 (12). – P. 2234-2240.

32 Thomas S. V. Management of epilepsy

and pregnancy //Journal of Postgraduate Medicine. – 2006. – V. 52. – P. 57-64.

33 Thomas S. V. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero /S. V. Thomas, B. Ajaykumar, K. Sindhu //Epilepsy&Behavior. – 2008. – V. 13(1). – P. 229-236.

34 Tomson T. EURAP: an international registry of antiepileptic drugs and pregnancy /T. Tomson, D. Battino, E. Bonizzoni //Epilepsia. – 2004. – V. 45. – P. 1463-1464.

35 Tomson T. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry /T. Tomson, D. Battino, E. Bonizzoni //Lancet Neurol. – 2011. – V. 10. – P. 609-617.

36 Tomson T. Epilepsy in pregnancy /T. Tomson, V. Hiilesmaa //BMJ. – 2007. – V. 335. – P. 769-773.

37 Vlasov P. N. Pregnancy in epilepsy //Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya. – 2009. – V. 1(1). – P. 8-13.

38 Weston J. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child /J. Weston, R. Bromley, C. F. Jackson //Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – V. 11. – CD010224.

Поступила 11.05.2017

*S. I. Kolesnichenko, R. M. Latypov, S. K. Serikbayeva, M. G. Abdrakhmanova*  
*CARE STRATEGY OF PREGNANT WOMEN WITH EPILEPSY*

*Department of neurology of Karaganda state medical university (Karaganda, Kazakhstan)*

Recently, the issue of genus continuation of women with epilepsy is becoming more urgent. According to different authors, the prevalence of epilepsy among pregnant women averages between 0.3-1%.

In this article we analyzed the main approaches in care of pregnant women with epilepsy. Prenatal training includes complex observation by several specialists, a competent choice of an antiepileptic drug and the selection of the minimum effective dose. According to the literature, monotherapy with antiepileptic drugs in a minimal therapeutic dosage reduces the risk of complications of pregnancy and congenital malformations of the fetus. The article gives an overview of modern antiepileptic drugs and their effect on the fetus. Most antiepileptic drugs have various side effects, such as craniofacial defects, skeletal abnormalities, delay in physical and mental development. With the goal of preventing congenital malformations, according to the recommendations of many authors, the use of folic acid is reasonable. Parturition of women with epilepsy is physiological in case of no contraindications.

*Key words:* epilepsy, pregnancy, antiepileptic drugs, congenital malformations, folic acid

*С. И. Колесниченко, Р. М. Латыпов, С. К. Серікбаева, М. Г. Абдрахманова*  
*ЭПИЛЕПСИЯМЕН АУЫРАТЫН ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДІ ЖҮРГІЗУ ТАКТИКАСЫ*

*Қарағанды мемлекеттік медицина университетінің неврология кафедрасы (Қарағанды, Қазақстан)*

Соңғы кезде эпилепсиямен ауыратын жүкті әйелдердің ұрпақ жалғастыру мүмкіндіктері туралы мәселеге көп көңіл бөлінуде. Түрлі авторлардың мәліметтері бойынша жүктілер арасында эпилепсия дертінің таралуы орта есеппен 0,3-1% құрайды.

Мақалада эпилепсиямен ауыратын жүкті әйелдерді жүргізудің негізгі әдістері қарастырылды. Жүктілік алды дайындықтың құрамына бірнеше маманның бақылауында болу, эпилепсияға қарсы препараттарды және олардың минимальды нәтижелі мөлшерін сауатты тағайындау кіреді. Көптеген әдеби мәліметтер бойынша әйелді минимальды терапевттік мөлшердегі эпилепсияға қарсы препараттармен монотерапияға ауыстыру жүктіліктің асқинуы мен ұрықта туа біткен ақаулардың даму қаупін төмендетеді.

Мақалада заманауи эпилепсияға қарсы препараттарға жалпы шолу және олардың ұрыққа әсері келтірілген. Эпилепсияға қарсы препараттардың көбісі әртүрлі жанама әсерлерге ие, мысалы: краниофациальды дефектілер, қаңқалық аномалиялар, физикалық және ақыл-ой дамуының артта қалуы. Туа біткен ақауларды алдын алу мақсатында көптеген авторлардың ұсыныстары бойынша фолий қышқылын қабылдаудың негізі бар болып есептеледі. Эпилепсиямен ауыратын әйелдерді босандыру қарсы көрсеткіштер болмаған жағдайда табиғи жолмен өткізіледі.

*Кілт сөздер:* эпилепсия, жүктілік, эпилепсияға қарсы препараттар, туа біткен ақаулар, фолий қышқылы