



Дармоян Н.А.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

## Ведение беременности у женщин с эпилепсией

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Подана: 15.05.2025

Принята: 02.06.2025

Контакты: zamdir\_omr@medcenter.by

### Резюме

---

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных хронических неврологических заболеваний, поражающих женщин детородного возраста. Женщинам, страдающим эпилепсией, нужна информация об эпилепсии и беременности до зачатия с особым акцентом на необходимости планирования беременности, оптимизации режима приема противоэпилептических препаратов и добавках фолиевой кислоты. В этой обзорной статье рассматриваются основные материнские и фетальные риски, связанные с эпилепсией и приемом противоэпилептических препаратов, включая тревогу и депрессию у женщин, анатомический и поведенческий тератогенез у потомства. Необходимо тесное междисциплинарное взаимодействие врачей-специалистов на всех этапах жизни и лечения женщины, начиная с момента первичной постановки диагноза эпилепсии.

**Ключевые слова:** эпилепсия, беременность, прегравидарная подготовка, тератогенез, родоразрешение

---

Darmayan N.

Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus

## Pregnancy Management in Women with Epilepsy

**Conflict of interest:** nothing to declare.

Submitted: 15.05.2025

Accepted: 02.06.2025

Contacts: zamdir\_omr@medcenter.by

### Abstract

---

Epilepsy is one of the most common chronic neurological diseases affecting women of childbearing age. Women with epilepsy need information about epilepsy and pregnancy before conception, with a particular emphasis on the need for pregnancy planning, optimization of antiepileptic drug regimens, and folic acid supplementation. This review article examines the major maternal and fetal risks associated with epilepsy and antiepileptic drug use, including anxiety and depression in women, and anatomical and behavioral teratogenesis in offspring. Close interdisciplinary collaboration between

medical specialists is essential at all stages of a woman's life and treatment, starting from the initial diagnosis of epilepsy.

**Keywords:** epilepsy, pregnancy, pregravid preparation, teratogenesis, delivery

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных хронических неврологических заболеваний, которым, по оценкам А.К. Ngugi и коллег, страдают почти 70 миллионов человек во всем мире [1]. Распространенность эпилепсии примерно одинакова среди женщин и мужчин (46,2 на 100 000 по сравнению с 50,7 на 100 000) [2]. Примерно пятая часть женщин с эпилепсией находятся в детородном возрасте. Это заболевание накладывает отпечаток на коэффициент фертильности, который снижается на 15–30% по сравнению с женщинами, не страдающими эпилепсией [3]. Известно, что эпилепсия влияет на межличностные отношения, семейное положение, экономическое положение и желание забеременеть. Эти психосоциальные факторы следует учитывать.

Проспективное наблюдательное исследование P.V. Pennell и коллег 2018 года, в котором сравнивали женщин с эпилепсией без ранее поставленного диагноза бесплодия, которые пытались забеременеть, и контрольную группу аналогичного возраста, не выявило разницы в частоте наступления беременности (60,7% против 60,2% соответственно) и времени достижения беременности (6 месяцев против 9 месяцев соответственно) в течение 1 года [4].

Беременность – это уникальный и важный этап в жизни женщины, который может представлять особые вызовы для женщин с эпилепсией. Опасения по поводу развития припадков и влияния антиэпилептических препаратов на плод поднимают множество вопросов как у пациенток, так и у медицинских работников. Беременность у женщин с эпилепсией требует особого внимания и междисциплинарного подхода [5]. Акушеры-гинекологи играют ключевую роль в обеспечении здоровья матери и ребенка, учитывая уникальные потребности и риски, связанные с эпилепсией. Ведение беременности включает мониторинг состояния женщины, контроль припадков и профилактику потенциальных осложнений.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рассмотреть ключевые аспекты ведения беременности у женщин с эпилепсией, включая медицинские, психологические и социальные аспекты.

### **Планирование беременности**

Планирование беременности следует обсуждать со всеми женщинами с эпилепсией детородного возраста, которым назначены противосудорожные препараты, даже если они не стремятся к беременности. Беременность противопоказана только женщинам с тяжелой эпилепсией, когда прием противосудорожных препаратов (ПЭП) не позволяет избежать частых генерализованных приступов, кроме того, у женщины имеются выраженные психические отклонения [6]. Уже при первом посещении невролога (эпилептолога) важно описать потенциальные риски, но не создавать ненужного беспокойства. Пациенток следует заверить, что большинство

беременностей у женщин с эпилепсией протекают без осложнений. Цель состоит в том, чтобы предоставить информацию до беременности, учитывая, что частота незапланированной беременности достаточно высока. Обсуждение должно включать возможность корректировки противосудорожной терапии с политерапии на монотерапию, при монотерапии – переход на более низкую дозу, если это возможно, и потенциальные неблагоприятные исходы для плода конкретного противосудорожного препарата, который назначается пациентке. Если женщина проходит лечение вальпроатом, следует сообщить о потенциальных анатомических и поведенческих тератогенных рисках, рассмотреть возможность использования других противосудорожных препаратов с лучшими тератогенными профилями. Если пациент сексуально активен, рекомендуется прием фолиевой кислоты в дозе от 0,4 мг/день до 4 мг/день, даже если пациентка не планирует беременность в это время [7, 8].

Британские национальные рекомендации предписывают проведение такого консультирования всем женщинам при первичной постановке диагноза эпилепсии вне зависимости от того, планирует она беременность или нет, и регулярно в последующем [9].

Крайне важно достигнуть хорошего контроля над приступами до наступления беременности. Исследования С.Л. Harden и коллег показали, что женщины с эпилепсией, у которых не было приступов в течение 9 месяцев до наступления беременности, имеют 84–92% шансов остаться без приступов во время беременности при текущем режиме приема противосудорожных препаратов [10]. Пациентки должны быть осведомлены о том, что может потребоваться увеличение дозировки во время беременности. Необходимо составление индивидуального плана ведения беременности в сотрудничестве с неврологом для оптимизации терапии, с учетом изменений в метаболизме лекарств.

В исследовании, проведенном в Китае на 123 беременных женщинах с эпилепсией, только запланированная беременность предотвратила неблагоприятные исходы для плода, и было доказано, что планирование беременности очень важно для таких пациентов [11]. В другом исследовании, проведенном в Китае, изучающем клинические характеристики и исходы для плода у беременных женщин с эпилепсией с запланированными и незапланированными беременностями, было обнаружено, что беременные женщины с запланированными беременностями имели более идеальные модели лечения ПЭП и менее серьезные врожденные пороки развития плода [12]. Этот вывод показывает важность запланированной беременности у пациентов с эпилепсией.

В прегравидарный период рекомендуется провести консультацию генетика для определения риска возникновения эпилепсии у будущего ребенка. Эпилепсия не является наследственным заболеванием, но в некоторых случаях может передаваться по наследству. Риск передачи эпилепсии ребенку от матери при генетических эпилепсиях составляет в среднем 10%, при неизвестной этиологии и структурной эпилепсии – 3%. Риск передачи эпилепсии от отца составляет в среднем 2,5%. Если эпилепсией страдают оба родителя, то риск наследования эпилепсии ребенком увеличивается до 10–12%. Если женщина страдает структурной или эпилепсией неизвестной этиологии, риск для будущего ребенка возрастает втрое по сравнению с общей популяцией, в случае же генетической генерализованной или фокальной эпилепсии – в 10 раз [6].

Врач находится в очень невыгодном положении. Разрешая женщине забеременеть и родить ребенка, он берет на себя дополнительную ответственность и новые риски. При возникновении тератогенных последствий пациентка и ее родственники отнесут это на счет ПЭП, назначенных доктором; при обострении болезни причиной страданий будет считаться неправильно подобранная терапия, а не долгожданная беременность. К тому же вопрос о рождении ребенка у лиц с эпилепсией в силу разных причин возникает не в самом юном возрасте [6].

### **Эпилепсия и вспомогательные репродуктивные технологии**

Эпилепсия не является противопоказанием к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО), хотя следует помнить о том, что для стимуляции выработки яйцеклетки женщинам – кандидатам на ЭКО проводят массивное введение гормональных препаратов. Это может иногда провоцировать приступы [6]. Датский реестр когорты женщин, прошедших вспомогательную репродукцию, был направлен на изучение успешности этой процедуры у женщин с эпилепсией. Вероятность наступления клинической беременности после переноса эмбриона была одинаковой у женщин с эпилепсией и контрольной группы. Аналогичным образом, показатель живорождения как у женщин с эпилепсией, так и у контрольной группы существенно не отличался. Не было обнаружено никакой разницы в успешности наступления беременности при сравнении схем лечения политерапией или монотерапией ПЭП [13]. Эти новые результаты подтверждают, что вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) являются вариантом для женщин с эпилепсией, у которых возникают трудности с зачатием. Однако влияние протоколов вспомогательной репродукции на контроль приступов изучено недостаточно. Сообщалось о двух случаях обострения приступов во время лечения [14]. Один случай произошел во время стимуляции яичников у женщины, принимавшей леветирацетам, а другой – у женщины, принимавшей ламотриджин, которая принимала эстроген валерат для эндометриальной подготовки. Для выяснения того, как часто это происходит у женщин с эпилепсией, использующих ВРТ, необходимы более крупные перспективные когортные исследования [15].

### **Фолиевая кислота**

Во время беременности потребность в фолиевой кислоте в 5–10 раз выше, чем у небеременных женщин, а адекватный уровень фолиевой кислоты в периконцепционный период имеет важное значение для структурного и функционального развития мозга плода. Назначение фолиевой кислоты показано до зачатия (за 2–3 месяца) и на протяжении I триместра беременности (до 13 недель) [16, 17]. Фолиевая кислота в периконцепционный период особенно важна для женщин с эпилепсией, которые принимают противосудорожные препараты, учитывая тот факт, что несколько противосудорожных препаратов, особенно те, которые индуцируют ферменты цитохрома P450, как известно, снижают уровень фолиевой кислоты [18]. Показано, что прием фолиевой кислоты на ранних сроках беременности оказывает профилактическое действие не только на основные врожденные пороки развития в общей популяции, но также на задержку речевого развития и аутистические черты, связанные с воздействием противосудорожных препаратов на плод [19–21]. Исследования K.J. Meador и коллег показали, что прием фолиевой кислоты в периконцепционный период в дозе более 400 мкг/день связан с лучшими показателями неврологического развития

по различным долгосрочным когнитивным переменным у детей женщин с эпилепсией в возрасте 3 и 6 лет [7]. Данные этого исследования были ретроспективно проанализированы, чтобы оценить, было ли обогащение фолиевой кислотой в пище достаточным для повышения детского IQ. Фолиевая кислота из обогащенной пищи сама по себе (без добавок) не была связана с улучшением IQ, в то время как периконцептуальное добавление фолиевой кислоты было связано с 10-балльным улучшением IQ в возрасте 6 лет. Общее потребление фолиевой кислоты в сочетании с пищевыми и дополнительными источниками было связано с более высоким IQ в возрасте 6 лет [22]. Это исследование было первым, в котором оценивалось влияние фолиевой кислоты в пищевых источниках, и подтверждается, что добавки следует рекомендовать всем женщинам с эпилепсией.

Норвежское когортное исследование матери и ребенка (MoBa) – это перспективное когортное исследование, основанное на родительских опросах, в котором изучалась связь аутистических черт и фолиевой кислоты. Исследование MoBa выявило 5–8-кратное увеличение риска рождения ребенка с аутистическими чертами, если фолиевая кислота не принималась во время зачатия. Была обратная зависимость между концентрацией фолата в плазме матери и тяжестью аутистических черт. Матери детей без аутистических черт с большей вероятностью начинали принимать добавки фолиевой кислоты до беременности, в то время как матери детей с аутистическими чертами с большей вероятностью начинали принимать фолиевую кислоту после зачатия [23]. Дети, подвергавшиеся воздействию противосудорожных препаратов, имели повышенный риск нарушения речи и задержки, но фолиевая кислота оказывала защитное действие на развитие речи [19, 24].

Но при всем этом назначение препаратов фолиевой кислоты не должно быть бесконтрольным, поскольку высокий уровень фолатов в сыворотке крови (при явлениях передозировки витамина B<sub>9</sub>) является фактором риска провокации приступов эпилепсии [25]. Есть доказательства того, что слишком много фолиевой кислоты может быть источником проблем и у здоровых женщин без эпилепсии. В исследовании общей популяции дети в возрасте 1–2 лет, подвергшиеся внутриутробно воздействию высокой дозы (>5 мг) фолиевой кислоты, показали более низкие средние психомоторные показатели по сравнению с детьми, подвергшимися воздействию более низких доз [26]. Проблемы с вниманием были отмечены Comran Gabucio L.M. с коллегами у мальчиков, рожденных женщинами, принимавшими более 10 мг фолиевой кислоты в день во время беременности [27].

### **Течение эпилепсии во время беременности**

Надежных предикторов течения эпилепсии во время беременности не существует [28]. Сообщалось, что риск рецидивов приступов соответствует типу приступа, поскольку увеличение частоты приступов значительно чаще обнаруживалось у пациентов со сложными парциальными приступами, чем в случаях с генерализованными тонико-клоническими и абсансными приступами. Высокая частота приступов до беременности или продолжительность заболевания коррелируют с более высоким риском увеличения частоты приступов во время беременности. Другими исследователями эта точка зрения подвергается сомнению из-за малочисленности выборок [29]. Оценка 1956 беременностей у 1882 пациенток показала, что у 58,3% не было приступов в течение всего периода беременности [30]. В другом исследовании приступов

не было у 63% пациенток [31]. Во многом это зависело от качества контроля уровня противосудорожных препаратов в крови и корректировки терапии. Судороги во время беременности связаны с риском преждевременных родов и рождения маленьких для гестационного возраста детей, а также существует риск снижения IQ у детей матерей с частыми судорожными припадками [32].

Недавнее перспективное исследование в Соединенных Штатах показало, что около двух третей (62%) женщин с эпилепсией не имели никаких изменений в частоте приступов во время беременности, что было похоже на число (65%), наблюдаемое в контрольной группе небеременных женщин с эпилепсией за тот же период времени. В когорте исследования процент беременных женщин с эпилепсией, у которых была более высокая частота приступов во время беременности, чем в послеродовой период, был также похож на процент женщин с эпилепсией, которые не были беременны в соответствующий период времени (23% против 25%) [33]. Беременные женщины с эпилепсией в этой когорте нуждались в более частых изменениях доз противосудорожных препаратов, чем небеременные женщины с эпилепсией в аналогичные периоды времени (74% против 31%), что говорит о том, что тщательный мониторинг дозы противосудорожных препаратов важен для пациенток во время беременности для максимального контроля приступов из-за изменений в клиренсе противосудорожных препаратов во время беременности. Отсутствие терапевтического лекарственного мониторинга и корректировки дозировки может быть причиной того, что предыдущие исследования дали противоречивые результаты о частоте приступов на протяжении беременности.

Беременность оказывает влияние на головной мозг в связи с изменением соотношения прогестерона и эстрогена. Эстрогены провоцируют эпилептические приступы за счет изменения проницаемости клеточных мембран для кальция и снижения притока хлорида через рецепторы  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК), а прогестерон, наоборот, снижает возбудимость корковых нейронов путем повышения действия ГАМК [16]. Поэтому даже физиологическая беременность в 20–25% наблюдений способна приводить к учащению приступов во время беременности, в 30–35% – к учащению приступов в I триместре, в 5% – как во время, так и после беременности [34].

Судороги опасны для женщин с эпилепсией не только из-за риска падений, связанных с припадками, и тупых травм, но и из-за потенциального вреда для плода из-за возможности гипоксемии и асфиксии. Фокальные припадки, которые не переходят в судороги, считаются малоопасными для плода, но отдельные данные указывают на то, что они могут вызывать транзиторный фетальный дистресс с замедлением частоты сердечных сокращений плода до 2,5 минуты [35]. Другие исследования показали, что генерализованные тонико-клонические припадки во время беременности могут привести к фетальной асфиксии, брадикардии, снижению сокращений матки, прямому повреждению (как матери, так и плода) и даже смерти [36].

Акушер-гинеколог должен помнить, что фторхинолоны противопоказаны при эпилепсии. Применения некоторых других групп антибиотиков и противомикробных препаратов – макролидов, высоких доз пенициллинов также следует по возможности избегать [6]. Однако если имеется воспаление, польза от антибактериальной терапии может превышать риск. В таких случаях можно рассмотреть варианты местного применения антибактериальной терапии. Также беременным с эпилепсией противопоказано проведение физиотерапии в области головы и шеи.

Тяжелые и среднетяжелые формы ОРВИ или гриппа отягощают течение эпилепсии и могут спровоцировать появление/учащение судорог. Несмотря на это, проведение специфической профилактики (вакцинации) не рекомендуется, поскольку побочной реакцией на введение вакцин является повышение температуры, что может провоцировать приступы и ускорять выведение ПЭП [6].

В связи с потенциальной возможностью возникновения дефицита витамина К при приеме энзим-индуцирующих ПЭП в последние недели беременности целесообразно назначить женщине, использующей эти ПЭП, витамин К в дозе 10–15 мг/сут.

### **Дозирование противоэпилептических препаратов во время беременности**

Беременность значительно влияет на метаболизм и фармакокинетику лекарств, включая ПЭП. Изменения в объеме распределения, почечной функции и активности ферментов печени могут потребовать коррекции дозировки для обеспечения контроля над припадками и минимизации риска для плода.

Увеличение объема плазмы у беременных женщин может привести к снижению концентрации препаратов в крови. Это особенно актуально для препаратов с высоким объемом распределения. Увеличенный уровень клубочковой фильтрации может ускорить выведение препаратов, что также может требовать коррекции дозы. У беременной женщины может увеличиться активность печеночных ферментов, что может повлиять на скорость метаболизма ПЭП.

Общие рекомендации по дозированию ПЭП можно свести к следующим. Перед планированием беременности рекомендуется обсудить возможные изменения в терапии. Может потребоваться увеличение дозы ПЭП за несколько месяцев до зачатия, чтобы оптимизировать контроль над припадками. В первые 12 недель концентрация некоторых препаратов может снижаться, и поэтому доза может потребовать коррекции. Во втором триместре (13–27 недель) часто возникает необходимость в увеличении дозы из-за продолжающегося изменения метаболизма. Это наиболее критический период для мониторинга уровня препаратов. Рекомендуется проводить проверку уровней препаратов каждые 2–4 недели, чтобы своевременно внести изменения в режим дозирования. В третьем триместре (28–40 недель), возможно, потребуется дальнейшее увеличение дозы, особенно если назначения были сделаны ранее. Важно отслеживать любые изменения в частоте припадков и уровне препаратов в крови. Послеродовой период характеризуется восстановлением метаболизма женщины и возвратом к привычным дозировкам.

Грудное вскармливание следует поддерживать. Грудное вскармливание способствует установлению связи матери и ребенка и связано со многими преимуществами, включая снижение риска рака груди и яичников, а также снижение риска диабета, инфекций и синдрома внезапной детской смерти и положительное влияние на нейрокогнитивное развитие младенцев [37]. Все ПЭП могут передаваться в грудное молоко. Ранее уровни противосудорожных препаратов, которым подвергается младенец через грудное молоко, не были четко установлены. А.К. Birnbaum с коллегами недавно оценили уровень противосудорожных препаратов в сыворотке у 138 младенцев, вскармливаемых грудью. Матери принимали карбамазепин (N=11), ламотриджин (N=70), леветирацетам (N=58), окскарбазепин (N=6) или зонисамид (N=4). В целом концентрация ПЭП в сыворотке у младенцев была низкой, в диапазоне от 0,3 до 44,2% от материнской концентрации. Концентрация ламотриджина у матери была

тесно связана с концентрацией ламотриджина у младенцев [38]. Это исследование подтверждает, что преимущества грудного вскармливания, вероятно, перевешивают риски воздействия противосудорожных препаратов на младенцев у женщин, проходящих лечение эпилепсии.

Исследование NEAD и исследование Norweigen не обнаружили никаких неблагоприятных эффектов на познавательные способности в возрасте 3 лет [39, 40]. Исследование NEAD фактически показало, что дети, подвергшиеся воздействию внутриутробно, которые затем находились на грудном вскармливании, на самом деле имели средний IQ на 4 балла выше, чем те, кого не кормили грудью [41].

### **Перинатальные исходы при эпилепсии**

В современной эпилептологии в отношении перинатального исхода беременности обсуждаются три основных направления:

- 1) влияние эпилептических приступов во время беременности на мать и плод;
- 2) тератогенный риск при приеме ПЭП;
- 3) риск наследования эпилепсии [25].

Эпилепсия, даже без использования ПЭП, увеличивает риск врожденных пороков развития у плодов и новорожденных [42].

Гестационная гипертензия и преэклампсия могут возникнуть во время беременности, и большинство случаев развиваются ближе к сроку доношенной беременности. Преэклампсия – это специфическое для беременности заболевание, характеризующееся развитием *de novo* сопутствующей гипертензии и протеинурии, иногда прогрессирующее в мультисистемный процесс с различными клиническими признаками [43]. Более ранние исследования не смогли показать существенных различий в частоте преэклампсии между женщинами с эпилепсией и контрольной группой [44]. Однако позже объединенный анализ L. Viale и коллег, включающий 17 исследований, показал повышенный риск гестационных гипертензивных расстройств (коэффициент шансов 1,37; 95% доверительный интервал от 1,21 до 1,55) у женщин с эпилепсией [45]. В национальном когортном исследовании 2017 года в Швеции частота преэклампсии составила 4% у женщин с эпилепсией по сравнению с 2,8% в контрольной группе [46], что аналогично показателю преэклампсии у женщин с эпилепсией в Соединенных Штатах (5,9%) [47]. Когортное исследование на основе реестра в Норвегии, собранное в период с 2004 по 2012 год, также наблюдало повышенный риск гестационной гипертензии у женщин с эпилепсией (коэффициент шансов 1,5; 95% доверительный интервал от 1,0 до 2,2), при этом наиболее частым осложнением гипертензии является легкая преэклампсия [48]. Факторы риска включали использование противосудорожных препаратов (коэффициент шансов 1,5; 95% доверительный интервал от 1,0 до 2,2) и первые роды (коэффициент шансов 2,4; 95% доверительный интервал от 1,0 до 5,4) [49].

S.C. MacDonald и коллеги установили 11-кратное увеличение скорректированных шансов материнской смерти для беременных женщин с эпилепсией [50]. В достаточно свежем систематизированном обзоре Paolo Pierino Mazzone и коллег (2023 год) по результатам метаанализа сделан вывод о том, что шансы материнской смерти более чем в 5 раз выше для женщин с эпилепсией по сравнению с теми, у кого ее нет [51]. В этом же метаанализе было установлено отсутствие существенных различий между оценками разными коллективами исследователей влияния эпилепсии

при беременности на развитие гестационного диабета, ЗВУР, предлежания плаценты, ОПН, преждевременного разрыва плодных оболочек, отслойки плаценты, дистресса плода, искусственной родовой деятельности, преждевременных родов; родовспоможение, материнскую смерть, поступление в отделение интенсивной терапии новорожденных, оценку по шкале Апгар на 1-й минуте менее 8, массу тела при рождении менее 2500 г, неонатальную и младенческую смерть, среднюю длину тела, среднюю оценку по шкале Апгар на 1-й минуте или среднюю окружность головы. Этот систематический обзор и метаанализ показали, что у женщин с эпилепсией перинатальные исходы хуже, чем у женщин без эпилепсии.

Существует множество различных результатов исследований по осложнениям эпилепсии у матери и плода. В литературе сообщалось о различных осложнениях, таких как преждевременные роды, преэклампсия, вагинальное кровотечение (раннее или позднее), гестационная гипертензия, кесарево сечение и врожденные пороки развития [52–54].

Среди различных осложнений у матери и плода, наблюдавшихся в исследовании G.Z. Demiral и коллег, наиболее распространенными у беременных женщин с эпилепсией были ранние преждевременные роды, гестационный диабет, гестационная гипертензия, преэклампсия и низкий вес при рождении [55]. В этом исследовании преждевременные роды (<34 недели) наблюдались примерно в шесть раз чаще у пациенток с эпилепсией, чем в контрольной группе. Однако показатели родов до 37-й недели существенно не различались между контрольной группой и группой с эпилепсией. Низкий вес при рождении составил 6,2% в контрольной группе, 14,3% в группе эпилепсии и 17,2% у тех, кто получал политерапию. Таким образом, риск низкого веса при рождении был примерно в два раза выше у младенцев, рожденных женщинами с эпилепсией, чем у здоровых контрольных групп. Политерапия увеличивала частоту гестационного сахарного диабета. Использование ПЭП при лечении эпилепсии может привести к резистентности к инсулину и метаболическому синдрому [56]. Среди ПЭП фенитоин, как известно, вызывает резистентность к инсулину и повышает уровень глюкозы [57]. Политерапия ПЭП может предрасполагать пациентов к гестационному диабету из-за гормональных изменений. Однако его патофизиология остается неясной.

В 1968 году S.R. Meadow опубликовал письмо редактору журнала *Lancet*, в котором описал шестерых детей с врожденными пороками развития, которые подверглись воздействию ПЭП *in utero* [58]. Однако он был осторожен, отметив, что «прежде чем создавать беспокойство по поводу полезных лекарств, было бы полезно узнать, сталкивались ли другие люди с такой ассоциацией». К 1974 году было опубликовано множество исследований, и B.D. Speidel, и S.R. Meadow отметили, что большинство авторов оценивали риск пороков развития от воздействия ПЭП на плод в 2–3 раза выше по сравнению с общей популяцией [59]. По иронии судьбы письмо Медоу было написано через год после открытия противосудорожного действия вальпроовой кислоты, которая, как теперь известно, является наиболее тератогенным ПЭП [60]. В 1982 году была установлена связь между расщеплением позвоночника и воздействием вальпроата на плод, но только в начале XXI века полный масштаб тератогенного риска вальпроата был признан после создания регистров беременности с ПЭП и других перспективных исследований.

Сегодня тератогенные эффекты определенных ПЭП, таких как вальпроат, топирамат и фенобарбитал, хорошо известны [61, 62]. Эти лекарства могут привести к таким врожденным порокам развития (ВПР), как врожденный порок сердца, гипоспадия, дефекты нервной трубки, микроцефалия и задержка роста плода [63–65]. Международный регистр противозепилептических препаратов и беременности (EURAP) сообщил о снижении использования вальпроевой кислоты и карбамазепина и увеличении использования ламотриджина и леветирацетама, когда когорта 2010–2013 годов сравнивалась с предыдущей когортой 2000–2005 годов. Было отмечено 27%-ное снижение частоты рождения детей с ВПР что, вероятно, отражает отход от назначения ПЭП с более высокой тератогенностью [66].

Политерапия противосудорожными препаратами связана с повышенным риском ВПР, а также гестационного сахарного диабета, по сравнению с монотерапией [62, 67, 68]. Но и монотерапия небезопасна. Обзор базы данных Cochrane 2023 года показывает, что риск врожденных пороков развития у беременных женщин, получающих монотерапию ПЭП, выше, чем у здоровых контрольных групп и тех, кто не получал ПЭП [69].

Наиболее часто используемыми препаратами в последние годы являются леветирацетам и ламотриджин [55, 61, 62].

Большинство гинекологов, неонатологов и педиатров очень опасаются негативного воздействия ПЭП на организм матери и плода, в то же время не придают такого значения препаратам, назначаемым ими самими. Однако назначение и отмена ПЭП является исключительной компетенцией невролога/эпилептолога, изменение схемы лечения возможно только этим специалистом.

Важно отметить, что воздействие противосудорожных препаратов – не единственный фактор, который может повышать риск ВПР у детей женщин с эпилепсией. Австралийский регистр противозепилептических препаратов при беременности (APR) пытается определить другие немедикаментозные переменные, которые могут способствовать ВПР, собирая данные о более 2000 беременностей у женщин с эпилепсией. Это исследование показало, что возраст матери >31 года, семейный анамнез пороков развития, ранее существовавшие материнские психические заболевания и употребление табака были независимо связаны с более высоким риском ВПР [70, 71].

### **Когнитивный тератогенез**

Некоторые из недавних исследований детей женщин с эпилепсией касаются когнитивной тератогенности при внутриутробном воздействии ПЭП. Ранее исследование нейроразвивающих эффектов противозепилептических препаратов (NEAD) показало, что полный IQ в возрасте 6 лет был ниже на 8–11 баллов у детей, подвергшихся воздействию вальпроата, чем у детей, подвергшихся воздействию карбамазепина, ламотриджина или фенитоина. Более того, для вальпроата эта связь зависела от дозы, при этом более низкие когнитивные баллы были связаны с более высокими дозами [72]. Дети, подвергшиеся воздействию вальпроата, особенно страдали от нарушения внимания, а также зрительной и слуховой рабочей памяти [73]. Датские популяционные исследования продемонстрировали повышенный риск воздействия вальпроата на плод при расстройствах аутистического спектра и при детском аутизме, повышенный риск синдрома дефицита внимания и гиперактивности, и

повышенный риск интеллектуальной инвалидности [74, 75]. Они также обнаружили повышенный риск интеллектуальной инвалидности при пренатальном воздействии монотерапии матери карбамазепином, клоназепамом и окскарбазепином, но не ламотриджином.

Исследование MONEAD продолжает проспективную оценку когнитивных результатов детей, рожденных от матерей с эпилепсией. Недавно была зарегистрирована связь между уровнем противосудорожных препаратов в крови матери на протяжении всей беременности и вербальными интеллектуальными способностями у малышей. Большинство женщин в этом исследовании принимали ламотриджин (46%) или леветирацетам (33,2%) в качестве монотерапии. Не было выявлено никаких различий в показателях речевых способностей у 2-летних детей, рожденных от матерей с эпилепсией, по сравнению с детьми, рожденными от здоровых контрольных женщин. Материнский IQ, женский пол и вес ребенка при рождении были независимо связаны с более высокими показателями речевых способностей [76]. Более высокие уровни ПЭП в крови в третьем триместре коррелировали с более низкими баллами в области моторики. В целом эти результаты обнадеживают относительно когнитивной безопасности ламотриджина и леветирацетама, хотя данные по детям более старшего возраста, как известно, более тесно связаны с долгосрочными результатами.

Недавно R. Knight с коллегами был проведен систематический обзор 35 статей о результатах нейрокогнитивного развития у детей, подвергшихся воздействию новых ПЭП. Большинство когнитивных результатов оказались схожи у детей, подвергшихся воздействию ламотриджина и леветирацетама, и у детей контрольной группы. Авторы пришли к выводу, что данные об окскарбазепине, габапентине и топирамате ограничены и противоречивы. Ни одно исследование не оценивало нейрокогнитивные результаты у детей, подвергшихся воздействию эсликарбазепина, лакосамида, перампанела или зонисамида [77]. Очевидно, необходимы дополнительные исследования структурного и когнитивного тератогенеза с использованием новых ПЭП.

Вероятно, существует несколько тератогенных механизмов. Механизмы анатомического и поведенческого тератогенеза могут различаться, поскольку основные врожденные пороки развития являются результатом воздействия в первом триместре, тогда как поведенческий тератогенез может быть в первую очередь обусловлен воздействием в третьем триместре. Основным механизмом поведенческого тератогенеза ПЭП может быть аналогичен влиянию алкоголя на незрелый мозг плода, которое вызывает нейрональный апоптоз и синаптическую дисфункцию в выживших нейронах [78]. Фактически широко распространенный нейрональный апоптоз в незрелом мозге животных был продемонстрирован для клоназепама, диазепама, фенобарбитала, фенитоина, вальпроата и вигабатрина, но апоптоз отсутствовал для карбамазепина, ламотриджина, леветирацетама или топирамата при монотерапии [79, 80]. Однако эти ПЭП без апоптоза при монотерапии могут усиливать апоптоз, вызываемый фенитоином, если их назначать в комбинации, за исключением леветирацетама, который не усиливал апоптоз. Помимо апоптоза нейронов, наблюдаются гибель клеток в развивающемся белом веществе [81], синаптические изменения [82, 83].

## Уровень стресса и тревоги у беременных женщин с эпилепсией

Хронические состояния, такие как эпилепсия, увеличивают нагрузку на отношения во время беременности, в конечном итоге снижая удовлетворенность отношениями, которая связана с общей удовлетворенностью жизнью. Женщины с эпилепсией как во время, так и после беременности имеют более низкую удовлетворенность жизнью и самооценку, чем те, у кого нет эпилепсии [84], и у них чаще возникает депрессия и тревожность, чем у женщин без эпилепсии [85]. К сожалению, депрессия у женщины с эпилепсией может быть не распознана во время беременности [86].

Беременность может быть стрессовым периодом для многих женщин, и, когда речь идет о женщинах с эпилепсией, уровень стресса и тревоги может быть особенно высоким. Страх за здоровье ребенка, хлопоты, связанные с контролем припадков, а также опасения по поводу будущего могут значительно повлиять на психоэмоциональное состояние. Самыми частыми провокаторами приступов во время беременности являются эмоциональный стресс и депривация сна.

Причин стресса и тревоги несколько, и они потенцируют друг друга:

- Боязнь припадков. Женщины, страдающие эпилепсией, могут переживать страх повторных припадков во время беременности и родов, особенно учитывая, что у некоторых может увеличиваться частота припадков в этот период.
- Употребление лекарств. Боязнь негативного воздействия антиэпилептических препаратов на плод может вызывать беспокойство и стресс. Женщины могут задаваться вопросом, как правильно сбалансировать контроль над эпилепсией и защиту здоровья ребенка.
- Медицинские осмотры. Регулярные визиты к врачам, анализы и исследования могут вызывать стресс, особенно если есть вероятность выявления осложнений или рисков.
- Социальная и экономическая нагрузка. Поддержка семьи, работа и финансовые вопросы также могут добавить дополнительное напряжение. Женщины могут ощущать себя уязвимыми в социальной среде из-за их состояния.
- Страх недооценки здоровья ребенка. Опасения по поводу того, как состояние матери может повлиять на здоровье и развитие ребенка, особенно если у женщины ранее были проблемы с беременностью.

Последствия повышенного уровня стресса и тревоги отражаются как на состоянии матери, так и плода. Высокий уровень стресса может привести к ухудшению качества жизни, повышенной утомляемости, депрессии и ухудшению общего физического и психического здоровья. Отмечается связь между особенностями эпилептических приступов и формированием депрессивной симптоматики. Установлена, в частности, прямая зависимость степени выраженности депрессии и длительности ее течения от тяжести приступов. Отмечено также, что при фокальной эпилепсии с билатеральными тонико-клоническими приступами ощущения и переживания, которые пациенты испытывают в начале приступа в сохранном сознании, оказывают неблагоприятное влияние на эмоциональный фон и тем самым способствуют развитию стойких депрессивных расстройств. Это позволяет рассматривать фокальные и билатеральные тонико-клонические приступы как факторы риска развития депрессивных состояний.

Исследования показывают, что повышенный уровень стресса у беременной женщины может оказывать неблагоприятное влияние на развитие плода, увеличивая

риск преждевременных родов, низкого веса при рождении и других осложнений. Таким пациентам крайне важна психологическая поддержка. Консультации с психологами и психотерапевтами могут помочь беременным женщинам с эпилепсией справиться со стрессом и тревогой, предлагая стратегии для управления эмоциями и изменениями в жизни. Повышение уровня информированности о беременности, родах и менеджменте эпилепсии может помочь снизить страх и тревогу. Обсуждение всех вопросов с врачом – важный шаг к уверенности в благоприятном исходе.

### **Родоразрешение**

Для беременных женщин с эпилепсией характерен повышенный риск кровотечений и слабости родовой деятельности, отслойки плаценты, преждевременных родов, родовспоможение в 2 раза чаще осуществляется путем вакуум-экстракции плода или кесарева сечения. В родах и в последующие сутки вероятность эпилептического приступа выше, чем в другие периоды беременности. Эпилепсия не является противопоказанием для естественного родоразрешения, при этом медикаментозное ведение родов и обезболивание не отличаются от общепринятых стандартов. В большинстве случаев возможно применение длительной эпидуральной анальгезии [6]. Показаниями к кесареву сечению являются учащение эпилептических приступов, судорожные приступы чаще 1 раза в неделю в последнем триместре беременности, серийное или статусное течение эпилепсии в предродовом периоде, гипоксия плода, слабость родовой деятельности, судорожный приступ во время родов.

В исследовании, оценивающем способы родоразрешения в Австралии, у беременных женщин с эпилепсией наблюдался более высокий уровень кесаревых сечений [87]. Исследования, проведенные в Польше и Исландии, показали, что беременные женщины с эпилепсией преимущественно подвергались кесареву сечению в качестве способа родоразрешения [54, 88]. В исследовании G.Z. Demiral уровень кесаревых сечений был высоким у беременных женщин с эпилепсией, однако разница не была статистически значимой. Тот факт, что кесарево сечение не показало статистически значимой разницы между группами, мог быть результатом добровольного предпочтения пациентками кесарева сечения [55].

### **■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Для женщин, страдающих эпилепсией, репродуктивный выбор сложен. Женщинам нужна точная информация, соответствующая их индивидуальным обстоятельствам, чтобы принимать обоснованные решения относительно своих семей. Необходимо тесное междисциплинарное взаимодействие врачей-специалистов на всех этапах жизни и лечения женщины, начиная с момента первичной постановки диагноза эпилепсии. Это сложный и многофакторный процесс, многие аспекты которого нуждаются в дальнейших исследованиях, основанных на больших объемах наблюдений с учетом национальных особенностей систем здравоохранения разных стран.

---

### **■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Ngugi A.K., Bottomley C., Kleinschmidt I. et al. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010;51(5):883–890. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x
2. Savic I. Sex differences in human epilepsy. *Exp Neurol*. 2014;259:38–43. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.04.009

3. Schupf N, Ottman R. Reproduction among individuals with idiopathic/cryptogenic epilepsy: risk factors for reduced fertility in marriage. *Epilepsia*. 1996;37:833–840. doi: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00035.x
4. Pennell P.B., French J.A., Harden C.L. et al. Fertility and birth outcomes in women with epilepsy seeking pregnancy. *JAMA Neurol*. 2018;75(8):962–969. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0646
5. Dupont S., Vercueil L. Epilepsy and pregnancy: What should the neurologists do? *Rev Neurol (Paris)*. 2021;177(3):168–79. doi: 10.1016/j.neurol.2021.01.003
6. Kotov A., Firsov K. Epilepsy and pregnancy. Clinical lecture. *RMJ. Medical review*. 2019;3(11(1)):25–30. (in Russian)
7. Meador K.J., Pennell P.B., May R.C. et al. Effects of periconceptional folate on cognition in children of women with epilepsy: NEAD study. *Neurology*. 2020;94(7):e729–e740. doi: 10.1212/WNL.0000000000008757
8. Li Y., Meado K.J. Epilepsy and Pregnancy. *Continuum (Minneapolis)*. 2022;28(1):34–54. doi: 10.1212/CON.0000000000001056
9. NICE Clinical Knowledge Summaries. Scenario: women of childbearing age: management: epilepsy [available only to UK users]. 2022. <https://cks.nice.org.uk/topics/epilepsy/management/women-of-childbearing-age/#:~:text=NICE%20recommends%20that%20all%20women,Clinical%20Guideline%20Centre%2C%2020212b%5D>
10. Harden C.L., Hopp J., Ting T.Y. et al. 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*. 2009;73(2):126–132. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a6b2f8
11. Shi X., Wang Y., Zhang Y. Effects of antiepileptic drugs polytherapy on pregnancy outcomes in women with epilepsy: An observation study in northwest China. *Epilepsy Behav*. 2022;135:108904. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108904
12. Zhang Y., Song C., Wang X. Clinical characteristics and fetal outcomes in women with epilepsy with planned and unplanned pregnancy: A retrospective study. *Seizure*. 2020;79:97–102.
13. Larsen M.D., Jøving L.R., Fedder J. et al. The efficacy of assisted reproductive treatment in women with epilepsy. *Reproductive BioMedicine Online*. 2020;41(6):1015–1022.
14. Mostacci B., Esposito R., Lello S. et al. Estrogen-related seizure exacerbation following hormone therapy for assisted reproduction in women with epilepsy. *Seizure*. 2018;61:200–202. doi: 10.1016/j.seizure.2018.08.024
15. King A., Gerard E.E. Contraception, Fecundity and Pregnancy in Women with Epilepsy: An Update on Recent Literature. *Curr Opin Neurol*. 2022;35(2):161–168. doi: 10.1097/WCO.0000000000001039
16. Karlov V. *Epilepsy in children and adults, women and men: Guide for physicians*. Moscow. 2010;718. (in Russian)
17. Tsvitsivadze E., Ryazantseva E., Novikova S. et al. Obstetric and perinatal outcomes in pregnant women with epilepsy *Rossiyskiy vestnik akusher-ginekologa*. 2018;18:1:69–76. doi: 10.17116/rosakush201818169-76 (in Russian)
18. Reynolds E.H. Antiepileptic drugs, folate and one carbon metabolism revisited. *Epilepsy Behav*. 2020;112:107336. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107336
19. Husebye E.S.N., Gilhus N.E., Riedel B. et al. Verbal abilities in children of mothers with epilepsy: association to maternal folate status. *Neurology*. 2018;91(9):e811–e821. doi: 10.1212/WNL.0000000000006073
20. Bjork M., Riedel B., Spigset O. et al. Association of folic acid supplementation during pregnancy with the risk of autistic traits in children exposed to antiepileptic drugs in utero. *JAMA Neurol*. 2018;75(2):160–168. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3897
21. Harden C.L., Pennell P.B., Koppel B.S. et al. 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. *Neurology*. 2009;73(2):142–149. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a6b325
22. Sadat-Hossieny Z., Robalino C.P., Pennell P.B. et al. Folate fortification of food: Insufficiency for women with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2021;117:107688.
23. Bjork M., Riedel B., Spigset O. et al. Association of folic acid supplementation during pregnancy with the risk of autistic traits in children exposed to antiepileptic drugs in utero. *JAMA Neurology*. 2018;75(2):160–168. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3897
24. Husebye E.S.S., Gilhus N.E., Spigset O. et al. Language impairment in children aged 5 and 8 years after antiepileptic drug exposure in utero – the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *European Journal of Neurology*. 2020;27(4):667–675.
25. Ziganshin A., Kulavskiy V., Vashkevich A. Pregnancy and epilepsy. *Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2019;19(3):43–48. (in Russian). doi: 10.17116/rosakush20191903143
26. Valera-Gran D., Garcia de la Hera M., Navarrete-Munoz E.M. et al. Folic acid supplements during pregnancy and child psychomotor development after the first year of life. *JAMA Pediatr*. 2014;168(11). doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.2611
27. Compan Gabucio L.M., Garcia de la Hera M., Torres Collado L. et al. The use of lower or higher than recommended doses of folic acid supplements during pregnancy is associated with child attentional dysfunction at 4–5 years of age in the INMA Project. *Nutrients*. 2021;13:327–343.
28. Steinhoff B.J. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(1):63–75. doi: 10.31887/DCNS.2008.10.1/bjsteinhoff
29. Bassi V., Yerby M.S., Devinsky O. Epilepsy. In: Hainline B., Devinsky O., eds. *Neurological Complications of Pregnancy, 2nd ed.* Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Williams; 2002:185–212.
30. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observation from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology*. 2006;66:354–360. doi: 10.1212/01.wnl.0000195888.51845.80
31. Nakken K.O., Lillestolen K.M., Tauboll E. et al. Epilepsy and pregnancy – drug use, seizure control, and complications. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2006;126:2507–2510.
32. Sazgar M. Treatment of women with epilepsy. *Continuum*. 2019;2(2):408–430. doi: 10.1212/CON.0000000000000713
33. Pennell P.B., French J.A., May R.C. et al. Changes in seizure frequency and antiepileptic therapy during pregnancy. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2547–2556. doi: 10.1056/NEJMoa2008663
34. Adab N., Kini U., Vinten J. et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1575–1583. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.029132>
35. Sahoo S., Klein P. Maternal complex partial seizure associated with fetal distress. *Arch Neurol*. 2005;62(8):1304–1305. doi: 10.1001/archneur.62.8.1304
36. Chen Y-H., Chiou H-Y., Lin H-C. et al. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Arch Neurol*. 2009;66. doi: 10.1001/archneurol.2009.142
37. Ip S., Chung M., Raman G. et al. A summary of the agency for healthcare research and quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeeding Medicine*. 2009;4(SPECIAL ISSUE). doi: 10.1089/bfm.2009.0050

38. Birnbaum A.K., Meador K.J., Karanam A. et al. Antiepileptic drug exposure in infants of breastfeeding mothers with epilepsy. *JAMA Neurology*. 2020;77(4):441–450.
39. Meador K.J., Baker G.A., Browning N. et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology*. 2010;75(22):1954–60. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ffe4a9
40. Veiby G., Engelsen B.A., Gilhus N.E. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy. *JAMA Neurol*. 2013;70(11):1367–74. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4290
41. Meador K.J., Baker G.A., Browning N. et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr*. 2014;168(8):729–36. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.118
42. Razaz N., Tomson T., Wikström, A.K. et al. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. *JAMA Neurology*. 2017;74(8):983. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1310
43. Steegers E.A., von Dadelnsen P., Duvekot J.J. et al. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631–44. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6
44. Viinikainen K., Heinonen S., Eriksson K. et al. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(11):186–92. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00386.x
45. Viale L., Allotey J., Cheong-See F. et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(10006):1845–52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00045-8
46. Razaz N., Tomson T., Wikström A.K. et al. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. *JAMA Neurol*. 2017;74(8):983–91. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1310
47. Allotey J., Aroyo-Manzano D., Lopez P. et al. Global variation in pregnancy complications in women with epilepsy: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;215:12–9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.05.016
48. Mylonas I., Friese K. Indications for and risks of elective cesarean section. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(29–30):489–95. doi: 10.3238/arztebl.2015.0489
49. Borthen I., Eide M.G., Veiby G. et al. Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study. *BJOG*. 2009;116(13):1736–42. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02354.x
50. MacDonald S.C., Bateman B.T., McElrath T.F. et al. Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States. *JAMA Neurol*. 2015;72(9):981–8. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1017
51. Mazzone P.P., Hogg K.M., Weir C.J. et al. Comparison of Perinatal Outcomes for Women With and Without Epilepsy. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2023;80(5):484–94. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0148
52. Borthen I., Eide M., Daltveit A. Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study. *BJOG*. 2011;118:956–65.
53. Soontornpun A., Choovanichvong T., Tongsong T. Pregnancy outcomes among women with epilepsy: A retrospective cohort study. *Epilepsy Behav*. 2018;82:52–6.
54. Bosak M., Song B.H., Dewerenda-Sikora M. Obstetric and neonatal outcomes in women with epilepsy in Poland – a two-centre study. *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54:62–5.
55. Demiral G.Z., Akin S.B., Günday Ö.K. et al. Maternal and fetal outcomes of antiepileptic treatments during pregnancy: A retrospective study. *Epilepsy Behav*. 2024;158:109937. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.109937. Epub 2024 Jul 13.
56. Fathallah N., Slim R., Larif S. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Saf*. 2015;38:1153–68.
57. Phabphal K., Limapichat K., Sathirapanya P. Characterization of glucose homeostasis and lipid profile in adult, seizure-free, epileptic patients in Asian population. *Eur J Neurol*. 2012;19:1228–34.
58. Meadow S.R. Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet*. 1968;2(7581):1296. doi: 10.1016/S0140-6736(68)91781-9
59. Speidel B.D., Meadow S.R. Epilepsy, anticonvulsants and congenital malformations. *Drugs*. 1974;8(5):354–65. doi: 10.2165/00003495-197408050-00004
60. Tomson T., Battino D., Perucca E. The remarkable story of valproic acid. *Lancet Neurology*. 2016;15(2):141. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00398-1
61. Alsifouk B.A., Almarzouqi M.R., Alageel S. Patterns of antiseizure medication prescription in pregnancy and maternal complications in women with epilepsy: A retrospective study in Saudi Arabia. *Saudi Pharm J*. 2022;30:205–11.
62. Kikuchi D., Obara T., Miura R. Trends in the prescription of anti-seizure medicines for pregnant women outpatients with epilepsy during 2016–2020 in Japan. *Seizure*. 2022;98:101–4.
63. Tomson T., Xue H., Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy. *Seizure: The Journal of the British Epilepsy Association*. 2015;28:46–50. doi: 10.1016/j.seizure.2015.02.019
64. Veiby G., Daltveit A.K., Engelsen B.A. et al. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *Journal of Neurology*. 2014;261(3):579–88. doi: 10.1007/s00415-013-7239-x
65. Kuo C.Y., Kuo C.F., See L.C. et al. The impact of epilepsy and antiseizure medications on pregnancy and neonatal outcomes: A nationwide cohort study. *Brain Behav*. 2023;13(12):e3287. doi: 10.1002/brb3.3287
66. Seshachala B.B., Jose M., Lathikakumari A.M. et al. Valproate usage in pregnancy: An audit from the Kerala Registry of Epilepsy and Pregnancy. *Epilepsia*. 2021;62(5):1141–7. doi: 10.1111/epi.16882
67. Chahed S., Bannour B., Bannour I. Pregnancy and epilepsy: a retrospective study of 100 pregnancies. *Eur J Public Health*. 2021;31, Issue Supplement\_3, ckab165.558. doi: 10.1093/eurpub/ckab165.558
68. Lavu A., Vaccaro C., Zusman E. Antiseizure medication use during pregnancy and neonatal growth outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2024;90(8):1827–37. doi: 10.1111/bcp.15752
69. Bromley R., Adeb N., Bluet-Duncan M. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;8(8):CD010224. doi: 10.1002/14651858.CD010224.pub3
70. Vajda F.J.E., O'Brien T.J., Graham J.E. et al. Preexisting illness, fetal malformation, and seizure control rates in pregnant women with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2020;103.
71. Vajda F., O'Brien T., Graham J. et al. The contribution of non-drug factors to fetal malformation in anti-seizure-medication-treated pregnancy. *Epilepsy and Behavior*. 2021;118.
72. Meador K.J., Baker G.A., Browning N. et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): A prospective observational study. *The Lancet Neurology*. 2013;12(3):244–52. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70323-X
73. Cohen M.J., Meador K.J., May R. et al. Fetal antiepileptic drug exposure and learning and memory functioning at 6-years of age: The NEAD prospective observational study. *Epilepsy and Behavior*. 2019;92:154–64. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.12.031
74. Christensen J., Grønberg T.K., Sørensen M.J. et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013;309(16):1696–703. doi: 10.1001/jama.2013.2270

75. Christensen J., Pedersen L., Sun Y. et al. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA Netw Open*. 2019;2(1):e186606. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.6606
76. Meador K.J., Cohen M.J., Loring D.W. et al. Two-Year-Old Cognitive Outcomes in Children of Pregnant Women with Epilepsy in the Maternal Outcomes and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs Study. *JAMA Neurology*. 2021;78(8):927–36.
77. Knight R., Wittkowski A., Bromley R.L. Neurodevelopmental outcomes in children exposed to newer antiseizure medications: A systematic review. *Epilepsia*. 2021;62(8):1765–79.
78. Ikonomidou C., Bittigau P., Ishimaru M.J. et al. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science*. 2000;287(5455):1056–60. doi: 10.1126/science.287.5455.1056
79. Kim J.S., Kondratyev A., Tomita Y. et al. Neurodevelopmental impact of antiepileptic drugs and seizures in the immature brain. *Epilepsia*. 2007;48 Suppl 5:19–26. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01285.x
80. Forcelli P.A., Kim J., Kondratyev A. et al. Pattern of antiepileptic drug-induced cell death in limbic regions of the neonatal rat brain. *Epilepsia*. 2011;52(12):e207–11. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03297.x
81. Kaushal S., Tamer Z., Opoku F. et al. Anticonvulsant drug-induced cell death in the developing white matter of the rodent brain. *Epilepsia*. 2016;57(5):727–34. doi: 10.1111/epi.13365
82. Forcelli P.A., Janssen M.J., Vicini S. et al. Neonatal exposure to antiepileptic drugs disrupts striatal synaptic development. *Ann Neurol*. 2012;72(3):363–72. doi: 10.1002/ana.23600
83. Al-Muhtasib N., Sepulveda-Rodriguez A., Vicini S. et al. Neonatal phenobarbital exposure disrupts GABAergic synaptic maturation in rat CA1 neurons. *Epilepsia*. 2018;59(2):333–44. doi: 10.1111/epi.13990
84. Reiter S.F., Marte Bjørk H., Daltveit A.K. et al. Life satisfaction in women with epilepsy during and after pregnancy. *Epilepsy Behav*. 2016;62:251–7. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.06.025
85. Melikova S. The problem of depression in women with epilepsy during pregnancy and after childbirth. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(11, 2):70–3. (in Russian) doi: 10.17116/jnevro201911911270/
86. Bjørk M.H., Veiby G., Reiter S.C., et al. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: a prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia*. 2015;56(1):28–39. doi: 10.1111/epi.12884
87. Vajda F.J.E., O'Brien T.J., Graham J.E. Neurological factors and Cesarean section in Australian women with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2022;132:108740. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108740
88. Olafsson E., Hallgrímsson J.T., Hauser W.A. Pregnancies of Women with Epilepsy: A Population-Based Study in Iceland. *Epilepsia*. 1998;39(8):887–92. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01186.x