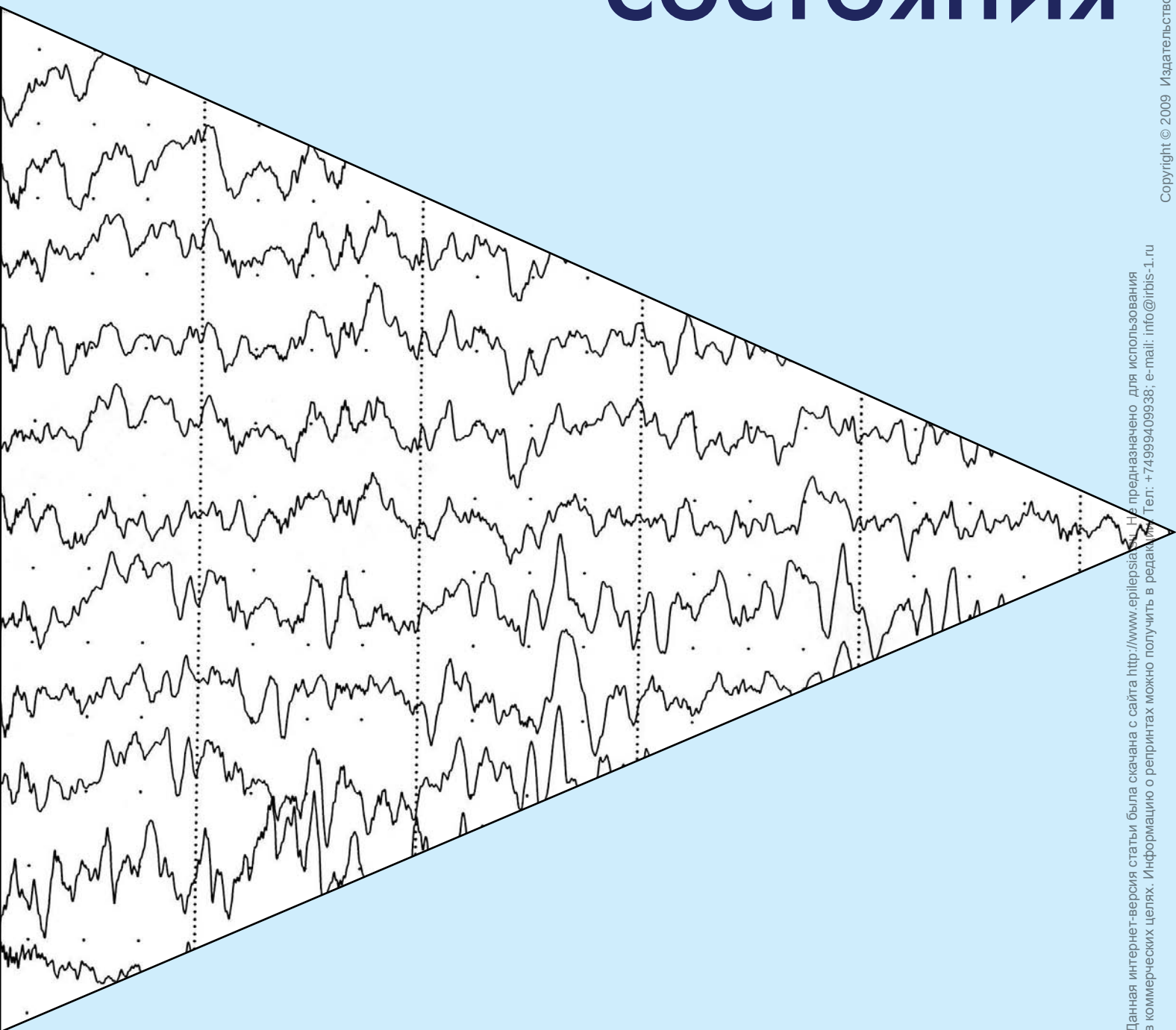


ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния



2009 Том 1 №1

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +74999409938; e-mail: info@irbis-1.ru

Copyright © 2009 Издательство ИРБИС

БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Власов П.Н.

Кафедра нервных болезней л/ф МГМСУ

В статье рассмотрены основные вопросы проблемы «беременность и эпилепсия» на основании собственного опыта и результатов 3 новейших исследований с позиции доказательной медицины, представленных американскими учеными.

Ключевые слова: эпилепсия, беременность, АЭП.

Сокращения: АЭП – антиэпилептические препараты, ВК – вальпроовая кислота, КБЗ – карбамазепин, ЛТД – ламотриджин, ФТ – фенитоин, ФБ – фенobarбитал, ГМД – гексамидин, ГБП – габапентин, ОКБЗ – окскарбазепин, МГД – моногидроксидериват, ТПМ – топамекс, ЭСМ – этосуксимид.

Проблема беременности у больных эпилепсией женщин многогранна, актуальна и возрастает в связи с демократизацией общества, доступностью информации (компьютерные технологии), внедрением новых антиэпилептических препаратов (АЭП), существенно улучшающих качество жизни больных, обеспеченностью современным медицинским оборудованием, позволяющим неинвазивно отслеживать комплекс объективных показателей развития беременности. Все это приводит к тому, что все большее количество женщин, больных эпилепсией, стремится иметь детей. Наши наблюдения указывают на 4-х кратное возрастание числа беременностей и родов у больных эпилепсией женщин за последние десятилетия по сравнению с 80-ми годами XX века [1].

На кафедре нервных болезней лечебного факультета МГМСУ за последние 15 лет накоплен большой опыт сотрудничества с московским областным НИИ акушерства и гинекологии по проблеме ведения беременности у больных эпилепсией, результатом чего явилось комплексное ведение беременности и родов более, чем у 180 пациенток, на основании этого опыта и были составлены методические указания МЗ РФ [3]. Сходное направление исследований осуществляется И.Е. Поверенновой и соавт. [4].

Зарубежные публикации за последнее время посвящены преимущественно изучению частоты

врожденных пороков развития, отслеживаемой несколькими международными проспективными регистрами (Североамериканский, Европейский, Австралийский, Британский), однако и в них выборка достаточно ограничена. Поэтому появление трех экспертных исследований по проблеме «эпилепсия и беременность» с позиций доказательной медицины трудно переоценить [11, 12, 13]. Исходя из особенностей оригинальных работ, все они в соответствии с принципами доказательной медицины были разделены на 3 класса (I, II, III), и на их основании были сформулированы рекомендации различного уровня. Экспертами были всесторонне изучены акушерские параметры, уровень тератогенеза, частота эпилептических припадков, вопросы использования витамина К, фолиевой кислоты, мониторинга концентрации АЭП в крови и грудное вскармливание. В комментарии издательства, представленного авторитетными учеными S.D. Shorvon, T. Tomson, H.R. Cock (2009) по поводу публикации данных обзоров, всесторонне раскрыта сложность проблемы. Само название статьи «Управление эпилепсией во время беременности — болезненно медленный прогресс» [28] отражает ее многоплановость и существенный недостаток количества и уровня публикаций по теме во всем мире.

Практическим вопросам ведения беременности у больных эпилепсией женщин неоднократно уделялось внимание [2, 3], поэтому настоящая публикация будет целиком посвящена выводам и рекомендациям, сформулированным экспертами на основе доказательной медицины.

В первом разделе проанализированы **осложнения беременности у больных эпилепсией** из общего количество статей — 25, удовлетворяющих принципам доказательной медицины не ниже III класса. Из них было всего одно исследование, соответствующего классу I [31]. Базируясь на исследовании II класса, авторы делают вывод, что существует повышенный риск преждевременных схваток и родов у больных эпилепсией курящих женщин при сравнении с курящими без эпилепсии [17]. Эти данные не подтверждаются результатами исследования K. Viinikainen и соавт. (2006) [31], не выявившие

повышения риска преждевременных родов у больных эпилепсией. По частоте преэклампсии авторы также не выявили достоверного повышения их частоты у больных эпилепсией. В отношении повышения числа такого осложнения беременности и родов, как кровотечение, авторы делают заключение о возможном умеренном повышении риска, который, однако, статистически не подтвержден из-за высокой вариабельности данных и отсутствия соответствующей статистической точности исследований. Что касается частоты развития артериальной гипертензии во время беременности и спонтанных аборт, то формулировка заключения характеризуется недостаточным количеством в настоящее время данных для подтверждения, либо опровержения повышения риска данных осложнений у больных эпилепсией женщин [11].

Во втором разделе исследовано **течение эпилепсии во время беременности и в родах**, на основе анализа 25 англоязычных публикаций. Достаточно убедительными оказались результаты 2 исследований (класс II), показавших отсутствие приступов в 84–92% во время беременности, при условии, что до беременности припадки также не регистрировались на протяжении 9–12 месяцев [10, 29]. По динамике частоты припадков во время беременности и вероятности развития эпилептического статуса эксперты сформулировали заключение, согласно которому нет убедительных данных, свидетельствующих об изменении частоты припадков и повышенной частоты эпилептического статуса [12]. На основании проанализированного материала были сформулированы соответствующие **рекомендации**:

- В настоящее время нет достоверно более высокой частоты кесарева сечения (более чем в 2 раза) у больных эпилепсией, принимающих АЭП — уровень В, однако возможно умеренное повышение частоты кесарева сечения (более чем в 1,5 раза) — уровень С.
 - Вероятно, отсутствует достоверно повышенный риск (более чем в 2 раза) кровотечения при поздних сроках беременности у больных эпилепсией, принимающих АЭП — уровень В.
 - Вероятно, отсутствует повышенный риск (более чем в 1,5 раза) преждевременных родов у больных эпилепсией, принимающих АЭП — уровень В.
 - Возможен повышенный риск преждевременных родов у курящих больных эпилепсией — уровень С.
 - Отсутствие приступов на протяжении 9 месяцев до беременности характеризуется высокой частотой (84–92%) сохранения данного состояния во время беременности — уровень В.
 - Нет достоверных данных «за» и «против» повышения риска преэклампсии, артериальной гипертензии во время беременности, спонтанных абортов, изменения частоты припадков, либо эпилептического статуса — уровень U.
- Клиническая интерпретация полученных резуль-

татов анализа заключается в отсутствии достоверного повышения частоты осложнений беременности у больных эпилепсией женщин, принимающих АЭП, по сравнению с общей популяцией. Эти данные чрезвычайно важны, так как они позволяют судить об истинной частоте осложнений беременности как для практических врачей, так и для пациенток.

Второй экспертный анализ был посвящен **тератогенезу и исходам для детей**.

Для изучения данной проблемы были отобраны 42 релевантных исследования. Эксперты сформулировали несколько основных вопросов: 1) изучить уровень риска врожденных мальформаций при применении матерью во время беременности конкретного АЭП; 2) определить влияние АЭП, принимаемого матерью во время беременности, на когнитивные функции ребенка; 3) оценить влияние АЭП на другие показатели здоровья новорожденного (риск перинатальной смерти, снижение массы тела, показатели по шкале Апгар). Сложность проблемы заключается в трудности выделения вклада самой эпилепсии и применяемого АЭП на все перечисленные показатели.

Исследование I класса J. Morrow и соавт. (2006) не выявило повышения уровня риска врожденных мальформаций при приеме матерью во время беременности АЭП в сравнении с общей популяцией [23], однако два других исследования II класса данную зависимость выявили [6, 15]. По отдельным препаратам, в частности вальпроевой кислоте (ВК), в исследованиях J. Morrow и соавт. (2006) и M. Artama и соавт. (2005) показано (возможное) повышение уровня риска врожденных мальформаций при применении ВК в качестве моно-, и (вероятное) — политерапии при сравнении с исходами беременностей у женщин, больных эпилепсией без лечения [6, 23]. Согласно результатам исследования J. Morrow и соавт. (2006), применение карбамазепина (КБЗ) во время беременности не повышает риск врожденных мальформаций [23]. Относительно риска врожденных мальформаций при применении в I триместре беременности ламотриджина (ЛТД) и других АЭП, доказательная база к настоящему времени недостаточна.

Соответственно были сформулированы **рекомендации**, касающиеся применения АЭП в I триместре беременности:

- Применение АЭП в I триместре беременности, вероятно, повышает риск врожденных мальформаций, однако, касается это всех АЭП, либо только отдельных препаратов — уровень доказательности не установлен.
- Если это возможно, следует избегать применения ВК в составе политерапии в I триместре беременности для снижения риска врожденных мальформаций — уровень В.
- Если возможно, следует избегать применения ВК в монотерапии в I триместре беременности для снижения риска врожденных мальформаций — уровень С.

Уровень риска врожденных мальформаций при сопоставлении различных АЭП между собой при анализе 2 исследований I класса [23, 32] и нескольких публикаций II и III классов оказался наиболее высоким у ВК при сравнении с КБЗ, фенитоина (ФТ) и ЛТД. Эксперты также сделали вывод о повышении риска врожденных мальформаций при использовании политерапии с включением в ее состав ВК, нежели без вальпроатов. Также на основании исследования J. Morrow и соавт. (2006) было показано повышение риска врожденных мальформаций при проведении политерапии в сравнении с монотерапией [23].

Рекомендации, касающиеся применения различных АЭП в I триместре беременности при их сравнении и влияние моно-/политерапии, оказались следующими:

- Если это возможно, то для снижения риска врожденных мальформаций следует избегать применения ВК в качестве монотерапии в I триместре беременности при сравнении с монотерапией КБЗ — уровень А.
- Если это возможно, то для снижения риска врожденных мальформаций следует избегать применения ВК в составе политерапии в I триместре беременности и использовать политерапию без включения в ее состав ВК — уровень В.
- Если это возможно, следует избегать применения монотерапии ВК в I триместре беременности в сравнении с монотерапией ФТ и ЛТД — уровень С.
- Для снижения риска врожденных мальформаций следует избегать применения политерапии АЭП в первом триместре беременности — уровень В.

Изучение взаимосвязи между дозировкой АЭП и уровнем риска врожденных мальформаций, а также специфичности врожденных мальформаций в корреляции с применяемым АЭП, проводилось главным образом на анализе исследования J. Morrow и соавт (2006). Эксперты сделали выводы о вероятном существовании взаимосвязи между суточной дозировкой ВК и ЛТД в I триместре беременности и риском врожденных мальформаций, а также их специфики. При этом специфичность врожденных мальформаций основывалась преимущественно на II и III классах исследований.

На основе полученных выводов были сформулированы **рекомендации**:

- Если это возможно, следует ограничить суточные дозировки ВК и ЛТД во время I триместра беременности. Это понизит риск врожденных мальформаций — уровень В.
- Если это возможно, следует исключать применение ВК, что уменьшит риск врожденных дефектов нервной трубки и лицевых расщеплений — уровень В, и уменьшит риск гипоспадии — уровень С.
- По возможности следует избегать применения ФТ, КБЗ и фенobarбитала (ФБ) для уменьшения риска врожденных расщеплений неба (ФТ), расщепления заднего участка неба (КБЗ) и карди-

альных мальформаций (ФБ) — уровень С.

Эксперты также изучили вопрос **влияния принятого будущей матерью во время беременности АЭП на когнитивные функции детей**. В выборку было включено 13 релевантных публикаций. Критериями включения в анализ была оценка IQ детей в возрасте свыше 2 лет, а также IQ матерей. Основные выводы экспертов основывались на исследованиях преимущественно II класса [5, 9, 16, 20, 22, 25, 30]. Лишь для оценки влияния ФБ на когнитивные функции было привлечено 2 работы III класса.

Ниже представлены обобщенные экспертной комиссией **рекомендации**:

- Не существует риска снижения когнитивных функций у детей, рожденных матерями, страдающими эпилепсией, если во время беременности не использовались АЭП — уровень В.
 - Применение КБЗ во время беременности, вероятно, не способствует снижению когнитивных функций — уровень В.
 - Если это возможно, следует избегать использования ВК во время беременности, поскольку у детей может снижаться когнитивный уровень — уровень В.
 - Если это возможно, следует избегать использования ФТ во время беременности, поскольку у детей может снижаться когнитивный уровень — уровень С.
 - Если это возможно, следует избегать использования ФБ во время беременности, поскольку у детей может снижаться когнитивный уровень — уровень С.
 - Если это возможно, следует отдавать предпочтение монотерапии перед политерапией, поскольку у детей может снижаться когнитивный уровень — уровень В.
 - Если это возможно, следует исключать применение ВК, что уменьшит риск снижения когнитивных функций у детей при сравнении с применением КБЗ во время беременности — уровень В.
 - Если это возможно, следует исключать применение ВК, что уменьшит риск снижения когнитивных функций у детей при сравнении с применением ФТ во время беременности — уровень С.
- Нежелательные перинатальные исходы.**

В анализ было включено 30 англоязычных публикаций. Весь материал был проанализирован по трем показателям: 1) задержка развития в соответствии с гестационным возрастом — задержка трактовалась как снижение массы тела на 10 перцентилей в исследованной популяции в соответствии со сроком гестации и полом; 2) перинатальная смертность; 3) показатели по шкале Апгар.

На основании 2 исследований II класса [17, 31] экспертами было сделано заключение о 2-х кратном повышении риска задержки развития в соответствии с гестационным возрастом, по сравнению с ожидаемым.

Анализ 2 исследований II класса [14, 27] позволил сделать вывод о вероятном отсутствии повышения уровня риска перинатальной смертности у новорожденных, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией.

Было проанализировано одно исследование II класса [31] и 5 исследований III класса (все исследования III класса не позволяли вычислить сравнительный риск), на основании которых было показано, что, возможно, новорожденные, рожденные от матерей, страдающих эпилепсией и принимающих АЭП, имеют повышенный риск снижения количества баллов по шкале Апгар на 1 минуте < 7 баллов, и который приблизительно в 2 раза выше ожидаемого.

И в соответствии с выводами были разработаны **рекомендации:**

- Применение АЭП во время беременности повышает риск задержки по сравнению с гестационным возрастом. Более того, задержка развития на фоне приема АЭП должна дифференцироваться в качестве возможной причины при дифференциальном диагнозе с другими состояниями — уровень В.
- Вероятно, не существует повышенного риска перинатальной смертности у новорожденных, матери которых страдают эпилепсией — уровень В.
- Новорожденный, рожденный от матери, страдающей эпилепсией и принимающей АЭП, возможно имеет повышенный риск снижения по шкале Апгар на 1 минуте < 7 баллов. Более того, применение АЭП может учитываться в дифференциальном диагнозе причин снижения по шкале Апгар < 7 баллов — уровень С.

По другим показателям перинатального периода (респираторный дистресс-синдром, внутриутробная задержка роста, уровень интенсивной терапии): в проанализированном объеме исследований не было найдено адекватных данных для получения соответствующих выводов.

Относительно изучения эффективности **фолиевой кислоты** по предотвращению врожденных мальформаций экспертами было проанализировано 11 публикаций: из них только 2 статьи III класса удовлетворяли адекватному уровню чувствительности [7, 18]. Согласно данным исследованиям риск врожденных мальформаций возможно понижается в результате применения фолиевой кислоты. Соответственно представлены **рекомендации:**

- Применение фолиевой кислоты до зачатия может быть принято во внимание для снижения риска врожденных мальформаций — уровень С.

Клиническая интерпретация рекомендаций назначения фолиевой кислоты во время беременности основана на общих рекомендациях применения фолиевой кислоты при беременности. Несмотря на то, что проанализированные исследования недостаточны для доказательства эффективности фолиевой кислоты по предотвращению врожденных мальформаций, эксперты указывают на то, что в настоящее

время нет данных для предположений о потенциальной ее неэффективности у больных эпилепсией женщин, либо причинению вреда в результате ее применения. Дозировка фолиевой кислоты должна быть не меньше 0,4 мг/сутки. Также на сегодняшний момент имеется недостаточное количество публикаций о зависимости защитных свойств фолиевой кислоты от ее суточной дозировки.

Уровень риска геморрагических осложнений у новорожденных, рожденных от матерей, принимающих АЭП по поводу эпилепсии.

Всего было проанализировано 10 литературных источников, из них одна статья была II класса [19] и одна — III класса [8]. Полученные данные свидетельствуют о недостаточности данных за повышение риска геморрагических осложнений у новорожденных, матери которых во время беременности принимали АЭП — всего одно исследование II класса. По вопросу предотвращения геморрагических осложнений в результате пренатального назначения витамина К не было выявлено ни одной публикации выше IV класса доказательности.

Рекомендации:

- Нет как позитивных, так и негативных данных повышенного риска геморрагических осложнений у новорожденных, матери которых страдают эпилепсией и получали во время беременности АЭП — уровень U.
- Недостаточно данных, согласно которым можно поддержать, либо опровергнуть положение о необходимости дополнительного назначения витамина К во время беременности матерям, страдающим эпилепсией и принимающим АЭП с целью предотвращения геморрагических осложнений у новорожденных — уровень U.

В США существует рутинная практика назначения витамина К новорожденным, матери которых во время беременности принимали фермент-индуцирующие АЭП (Американская академия педиатрии, 1993).

Проникновение АЭП через плаценту и в грудное молоко.

В выборку для анализа экспертной комиссией были включены статьи, в которых исследовались концентрации не менее 5 проб АЭП в материнской крови, у плода и в молоке матери. Всего проанализировано 19 статей, из них две — I класса доказательности, 16 — II класса и 1 — III класса. Основные выводы были получены в результате анализа статей I класса [21, 24], а также в соответствии с большинством публикаций II класса, согласно которым ФБ, гексамидин (ГМД), ФТ, КБЗ, леветирацетам (ЛТЦ) и ВК проникают через плаценту в клинически значимых концентрациях. Относительно габапентина (ГБП), ЛТД, окскарбазепина (ОКБЗ) и топирамата (ТПМ) доказательная база была менее обширной и ограничивалась единичными публикациями II класса по каждому препарату и также подтверждавшими клинически значимый трансплацентарный переход

названных АЭП. Что касается этосуксимида (ЭСМ) — доказательная база оказалась недостаточной и включало одно исследование III класса, зарегистрировавшее, однако, высокий уровень проникновения препарата через плаценту.

По отношению АЭП к проникновению в молоко матери в результате анализа было выделено 3 группы препаратов. Клинически значимое проникновение в молоко матери было характерно для ГМД, ЛТЦ, ГБП, ЛТД и ТПМ. Группа АЭП, в которую вошли ВК, ФБ, ФТ, и КБЗ, проникает в молоко матери в клинически незначимых количествах. В отношении ЭСМ доказательная база оказалась недостаточной (одно исследование III класса, показавшее высокий уровень проникновения).

Соответственно полученным результатам и были сформулированы **рекомендации**:

- Проникновение ФБ, ГМД, ФТ, КБЗ, ЛТЦ и ВК через плаценту клинически значимо — уровень В.
- Проникновение через плаценту ГБП, ЛТД, ОКБЗ и ТПМ клинически значимо — уровень С.
- Относительно ВК, ФБ, ФТ и КБЗ можно считать, что они не проникают в молоко матери при сравнении с ГМД и ЛТЦ — уровень В; и при сопоставлении с ГБП, ЛТД и ТПМ — уровень С.

Клиническая интерпретация полученных данных ограничена незначительным количеством публикаций, малой выборкой и невозможностью их использования при политерапии.

Влияние принимаемых матерью АЭП на состояние новорожденного.

Анализ действия АЭП, принимаемых матерью, на состояние ребенка не выявил достоверного доказанного влияния на такие показатели, как синдром отмены, снижение двигательной активности, седацию и сонливость. Соответственно, **рекомендации** отсутствуют — уровень U.

В клиническом контексте эксперты делают вывод о необходимости дальнейшего изучения данного аспекта, несмотря на то, что большинство АЭП поступает в кровь ребенка внутриутробно, либо с молоком матери.

Влияние беременности на концентрацию АЭП.

Статьи были включены в анализ в том случае, если исследовалась концентрация АЭП в сроки до беременности, во время беременности и в послеродовом периоде. Всего в выборку вошла 31 статья, 3 из которых были I класса, 5 — II, и 23 публикации III класса. Публикации, удовлетворяющие I классу доказательности, были представлены Р.В. Rennie и соавт. (2008) [26], и Т. Tomson и соавт. (1994) — [29].

Не вдаваясь в особенности динамики концентраций отдельных АЭП во время беременности, приводим суммарные **рекомендации**:

- Мониторирование ЛТД, КБЗ, ФТ *должно подразумеваться* — уровень В.
- Мониторирование ЛТЦ, ОКБЗ (по моногидроксидеривату — МГД) *может подразумеваться* — уровень С.

- *Недостаточно доказательной* базы по изменению во время беременности уровней концентрации ФБ, ВК, ГСМ и ЭСМ — уровень U.

Клиническая интерпретация полученных экспертами выводов заключается в необходимости изучения концентрации АЭП во время беременности. Это касается преимущественно ЛТД, так как падение концентрации ЛТД во время беременности актуально и характеризуется повышением частоты эпилептических припадков. Дальнейших исследований и систематизации требует фармакокинетика АЭП в послеродовом периоде, так как эмпирический возврат к суточной дозе АЭП в послеродовом периоде как «до беременности» нуждается в дальнейшем клинко-лабораторном подтверждении.

Подводя итог, хочется еще раз подчеркнуть важность полученных выводов и рекомендаций в представленных публикациях. Вероятно, на данный момент эти статьи, базирующиеся на принципах доказательной медицины, являются наиболее лучшими руководствами по проблеме. Авторам удалось применить доказательные методики, несмотря на то, что метод рандомизированных клинических исследований как «золотой стандарт» доказательной медицины у данной категории больных неприемлем. Также ограниченное число публикаций I категории и малая выборка в них (в частности в публикациях, касающихся применения ВК и фолиевой кислоты) основываются на крайне малом объеме материала и требуют проведения дальнейших исследований. Об этом высказываются и S.D. Shorvon и соавт. в комментариях к публикациям [28].

На практике полученные выводы и рекомендации следует учитывать как практическим врачам, так и обязательно обсуждать их с пациентками при составлении информированного согласия. Выбор определенного АЭП в работе эпилептолога при беременности является достаточно трудным решением, так как на одной чаше весов лежит показатель эффективности терапии, а на другой — возможные осложнения в результате применения (либо неприменения) АЭП. Эпилептолог должен руководствоваться принципом исключения генерализованных судорожных припадков на минимальной суточной дозе наиболее эффективного препарата при соответствующей форме эпилепсии. Важное условие — подготовка к беременности, в результате чего подбирается адекватная терапия, проводится комплексное обследование и коррекция выявленных нарушений. Во время беременности применение неинвазивных методов исследования позволяет отследить динамику ее развития и принять адекватные меры. Родоразрешение должно проводиться в специализированном акушерском стационаре. Проблема ведения беременности и родоразрешения является комплексной с привлечением всех сотрудничающих сторон: невролога, акушера, генетика, пациентки и ее родственников.

ЛИТЕРАТУРА

- Власов П.Н. Эпилепсия у женщин: клинические, электрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты. Автореф. докт. дисс. – Мос. мед. академия им. И.М. Сеченова. 2001, 48 с.
- Власов П.Н., Петрухин В.А., Наумова Г.И. Сопутствующая патология со стороны женской половой сферы и беременность при эпилепсии. Качественная клиническая практика, 2005. 3: 52-60.
- Карлов В.А., Власов П.Н., Петрухин В.А., Краснопольский В.И. Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности. Методические указания МЗ РФ N2001/130, 15 с.
- Повереннова И.Е., Якунина А.В., Постнова Е.Н. и соавт. Эпилепсия и беременность. Журн. невропатол. и психиатр. Эпилепсия. Приложение к журналу 2008. 3: 41-47.
- 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.
- Artama M., Auvinen A., Raudaskoski T., Isojarvi I., Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. Neurology, 2005; 64: 1874–1878.
- Betts T., Fox C. Proactive preconception counseling for women with epilepsy — is it effective? Seizure, 1999; 8: 322–327.
- Choulaka S., Grabowski E., Holmes L.B. Is antenatal vitamin K prophylaxis needed for pregnant women taking anticonvulsants? Am J Obstet Gynecol, 2004; 190: 882–883.
- Gaily E., Kantola-Sorsa E., Hiilesmaa V., et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. Neurology, 2004; 62: 28–32.
- Gjerde I.O., Strandjord R.E., Ulstein M. The course of epilepsy during pregnancy: a study of 78 cases. Acta Neurol Scand, 1988; 78: 198–205.
- Harden C.L., Hopp J., Ting T.Y., et al. 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. Epilepsia, 2009; 50: 1229–1236.
- Harden C.L., Meador K.J., Pennell P.B., et al. 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. Epilepsia, 2009; 50: 1237–1246.
- Harden C.L., Pennell P.B., Koppel B.S., et al. Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Epilepsia, 2009; 50: 1247–1255.
- Hiilesmaa V.K., Bardy A., Teramo K. Obstetric outcome in women with epilepsy. Am J Obstet Gynecol, 1985; 152: 499–504.
- Holmes L.B., Harvey E.A., Coull B.A., et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. N Engl J Med., 2001; 344: 1132–1138.
- Holmes L.B., Rosenberger P.B., Harvey E.A., Khoshbin S., Ryan L. Intelligence and physical features of children of women with epilepsy. Teratology, 2000; 61: 196–202.
- Hvas C.L., Henriksen T.B., Ostergaard J.R., Dam M. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birth weight. Br J Obstet Gynaecol, 2000; 107:896–902.
- Kaaja E., Kaaja R., Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. Neurology, 2003; 60: 575–579.
- Kaaja E., Kaaja R., Matila R., Hiilesmaa V. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. Neurology, 2002; 58: 549–553.
- Koch S., Titze K., Zimmermann R.B., et al. Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents. Epilepsia, 1999; 40: 1237–1243.
- Kuhn W., Koch S., Helge H., Nau H. Primidone and Phenobarbital during lactation period in epileptic women: total and free drug levels in the nursed infants and their effects on neonatal behavior. Dev Pharmacol Ther., 1988; 11: 147–154.
- Losche G., Steinhausen H.C., Koch S., Helge H. The psychological development of children of epileptic parents. II. The differential impact of intrauterine exposure to anticonvulsant drugs and further influential factors. Acta Paediatr, 1994; 83: 961–966.
- Morrow J., Russell A., Guthrie E., et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2006; 77: 193–198.
- Nau H., Rating D., Koch S., Hauser I., Helge H. Valproic acid and its metabolites: placental transfer, neonatal pharmacokinetics, transfer via mother's milk and clinical status in neonates of epileptic mothers. J Pharmacol Exp Ther, 1981; 219: 768–777.
- Oyen N., Vollset S.E., Eide M.G., et al. Maternal epilepsy and offsprings' adult intelligence: a population-based study from Norway. Epilepsia, 2007; 48: 1731–1738.
- Pennell P.B., Peng L., Newport D.J., et al. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. Neurology, 2008; 70: 2130–2136.
- Richmond J.R., Krishnamoorthy P., Andermann E., Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. Am J Obstet Gynecol, 2004; 190: 371–379.
- Shorvon, S.D., Tomson T., Cock H.R. The management of epilepsy during pregnancy—Progress is painfully slow. Epilepsia, 2009; 50: 973–974.
- Tomson T., Lindbom U., Ekqvist B., Sundqvist A. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. Epilepsia, 1994; 35: 122–130.
- Vanoverloop D., Schnell R.R., Harvey E.A., Holmes L.B. The effects of prenatal exposure to phenytoin and other anticonvulsants on intellectual function at 4 to 8 years of age. Neurotoxicol Teratol, 1992; 14: 329–335.
- Viinikainen K., Heinonen S., Eriksson K., Kalviainen R. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcomes of 179 pregnancies in women with epilepsy. Epilepsia, 2006; 47: 186–192.
- Wide K., Winblad B., Kallen B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. Acta Paediatr, 2004; 93: 1774–1776.

PREGNANCY IN EPILEPSY: AN EVIDENCE-BASED MEDICINE APPROACH

Vlasov P. N.

Chair of Neurology, Faculty of Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry

The article touches upon major issues related to pregnancy in epilepsy using the authors' own experience and results of 3 latest studies carried out by American researchers and analyzed with an evidence-based medicine approach.

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

Abbreviations: AED – antiepileptic drugs, VA – valproic acid, CBZ – carbamazepine, LTG – lamotrigine, PT – phenytoin, PB – phenobarbital, HMD – hexamidine, GBP – gabapentin, OCBZ – oxcarbazepine, MHD – monohydroxy derivative, TPM – topiramate, ESM – ethosuximide.