

# Ведення епілепсії у вагітних: звіт спеціальної групи Міжнародної протиепілептичної ліги з проблем жінок та вагітності

Torbjörn Tomson<sup>1,2</sup>, Dina Battino<sup>3</sup>, Rebecca Bromley<sup>4,5</sup>, Silvia Kochen<sup>6</sup>, Kimford Meador<sup>7</sup>, Page Pennell<sup>8</sup>, Sanjeev V. Thomas<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

<sup>2</sup> Department of Neurology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

<sup>3</sup> Epilepsy Center, Department of Neurophysiology and Experimental Epileptology, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico CARLO BESTA, Milan, Italy

<sup>4</sup> Division of Evolution and Genomic Science, School of Biological Sciences, Faculty of Biology, Medicine and Health, Manchester Academic Health Science Centre, University of Manchester, Manchester, UK

<sup>5</sup> Royal Manchester Children's Hospital, Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Central Manchester University, Manchester, UK

<sup>6</sup> Epilepsy Center, ENyS CONICET, Hosp. El Cruce, Hosp. R. Mejna, Univ Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>7</sup> Department of Neurology & Neurological Sciences, Stanford University, Palo Alto, CA, USA

<sup>8</sup> Divisions of Epilepsy and Women's Health, Department of Neurology, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA

<sup>9</sup> Department of Neurology, Sree Chitra Tirunal Institute of Medical Sciences and Technology, Trivandrum, Kerala, India Отримано 2 липня 2019 р.; Прийнято в жовтні 05.2019

**АНОТАЦІЯ** - Ризики, пов'язані із застосуванням протиепілептичних препаратів під час вагітності, є серйозною проблемою для всіх жінок з епілепсією, які здатні завагітніти. Ці ризики, пов'язані з неконтрольованими епілептичними нападами, повинні бути збалансовані з ризиками для плода та матері. Метою цього звіту спеціальної групи з проблем жінок і вагітності Міжнародної протиепілептичної ліги є узагальнення відповідних даних про такі ризики, в якості основи для експертних рекомендацій щодо ведення епілепсії під час вагітності. У статті розглядаються дані про материнські та внутрішньоутробні ризики, пов'язані з нападами, а також про тератогенні ризики, пов'язані з впливом протиепілептичних препаратів, зокрема вплив на внутрішньоутробний розвиток, ризик серйозних вроджених аномалій розвитку, а також показники розвитку та поведінки дитини. Також обговорюється вплив вагітності на контроль нападів та на фармакокінетику протиепілептичних препаратів. Ця інформація використовується, щоб обговорити, як лікування може бути оптимізовано до зачаття та як воно може бути продовжено під час вагітності.

**Ключові слова:** епілепсія, вагітність, протиепілептичні препарати, ризики для плода, тератогенність



**Адреса для тестування:**

Torbjörn Tomson

Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

Department of Neurology, Karolinska University Hospital,

Stockholm, Sweden, SE171 76

<torbjorn.tomson@sll.se>

За оцінками, в усьому світі приблизно 15 мільйонів жінок з епілепсією — дітородного віку. Більшість з цих жінок потребують ефективного та безпечного лікування епілепсії також під час вагітності. Для них, так само як і для їхніх партнерів, серйозною проблемою є можливий ризик для майбутньої дитини, викликаний застосуванням протиепілептичних препаратів (ПЕП) під час вагітності. Важливо розуміти, що переважна більшість жінок, які страждають на епілепсію, можуть мати нормальний перебіг вагітності та народити абсолютно здорових дітей, також треба розуміти, що існують ризики для плода, пов'язані з лікуванням. Ці ризики включають негативний вплив на розвиток плода, підвищений ризик значних вроджених вад розвитку (ЗВВР), а також несприятливий вплив на нейрокогнітивний і поведінковий розвиток плоду та дитини. Однак, неконтрольовані напади у матері також можуть бути шкідливими не тільки для вагітної жінки, але й для плоду. Метою даної статті є представлення фактів про такі ризики та, що найбільш важливо, на їх основі, надання практичних рекомендацій про те, як ці ризики можуть бути збалансовані та знижені, а також про те, як можна контролювати епілепсію до, під час вагітності та після пологів, щоб оптимізувати показники. Рекомендації засновані на огляді відповідної літератури, що виконано цільовою групою проблем жінок та вагітних Міжнародної Протиепілептичної Ліги (ILAE). Стратегія пошуку та критерії вибору наведені у *Вставці 1*.

### Вставка 1. Стратегія пошуку.

Посилання на яких ґрунтується цей огляд були виявлені з авторських файлів та пошуку PubMed (з 2009 р. по серпень 2019 р.) з використанням принаймні одного з наступних термінів (шляхом пошуку в тексті): "epilep\*", "seizure\*", "antiepileptic\*", "anti-epileptic\*", "anticonvuls\*", "anti-convuls\*", "barbit\*", а також назви конкретних лікарських засобів. Знайдені публікації були обмежені тими, які були знайдені шляхом пошуку в тексті хоча б одного з таких термінів: "pregnan\*", "maternal", "mother", "parent\*", "fetal", "foetal", "fetus", "foetus", "feto\*", "foeto\*", "defects", "embryopat\*", ("congenital" та "malformation\*"), ("congenital" та "abnormalit\*"), ("congenital" та "anomal\*"), "offspring\*", "utero", "terato\*", "intrauterine", "intra-uterine", ("before" та "birth"), "infant", "prenatal", "pre-natal", "obstetric\*", "delivery", ("birth" та "outcome\*"), ("children" та "of" та "women"), і ("pregnancy" та "cognitive development" або "development" або "neurodevelopment" або "IQ"). Проаналізовані статі були додатково обмежені шляхом виключення всіх знайдених статей, після введення в поле заголовків медичної тематики виразу ("animal" не "human"). Були розглянуті лише статі

Акцент було зроблено на публікаціях за останніх 10 років, тобто після публікації настанови Американського епілептологічного товариства (Harden et al, 2009a, 2009b)

Рекомендації слід розглядати як експертну думку, а не як настанову, засновану на доказових даних. Цей підхід був прийнятий через обмеження існуючої доказової бази, які залишають лікарів та пацієнтів без належної інформації. Цей звіт має на меті заповнити цю прогалину, принаймні частково.

Рукопис спрямований на досягнення наступних навчальних цілей в рамках програми ILAE (Blümcke et al., 2019): «*Надати рекомендації щодо ведення вагітності, включаючи тератогенність різних протиепілептичних препаратів*». Щоб додатково проілюструвати дискусійні положення, в кінці статті представлені чотири коротких клінічних кейси з обговоренням.

### Ризики для матері та плода, пов'язані із нападами

Ризик нападів протягом вагітності та наслідки, які вони можуть мати для плода, що розвивається, а також для самої матері є основною причиною використання ПЕП, це стосується також жінок з дітородним потенціалом, адже вони також можуть завагітніти (Sveberg et al., 2015).

Фокальні напади, що не переростають у двосторонні тоніко-клонічні, скоріш за все значно не впливатимуть на плід, проте є декілька повідомлень про випадки, які вказують на короткочасний дистрес плода, який проявляється уповільненням серцебиття плода на 2,5-3,5 хвилин під час фокальних нападів з порушенням усвідомлення (Nei et al., 1998; Sahoo та Klein, 2005). Генералізовані тоніко-клонічні напади (ГТКН), в тому числі фокальні напади, які переходять у двобічні тоніко-клонічні напади, відповідно до сучасної класифікації (Fisher et al., 2017), пов'язані із гіпоксією та лактатацидозом, ці фактори під час вагітності можуть вражати плід шляхом переходу через плаценту та спричинити асфіксію (Hillesmaa and Teramo, 2013). Падіння, спричинені нападами, також можуть призводити до травм матки й таким чином впливати на плід.

Загальнонаціональне Тайванське дослідження на основі реєстру виявило зв'язок між виникненням нападів всіх типів під час вагітності та малого розміру плода щодо його гестаційного віку, більше того, напади під час вагітності більш імовірно пов'язані із передчасними пологами та низькою масою дитини при народженні (Chen et al., 2009). У цьому дослідженні випадки нападів були враховані у жінок, які були госпіталізовані або перебували на лікуванні у відділенні невідкладної допомоги з приводу епілепсії під час вагітності, також не бралась до уваги жодна різниця між різними типами нападів. У значно меншому ретроспективному дослідженні, проведеному в лікарні в Норвегії, не було виявлено відмінностей в акушерських ускладненнях між жінками з нападами протягом останніх п'яти років, виходячи із записів у медичних картах (тип нападів не вказано), і у жінок без нападів (Borthen et al., 2011).

Однак відмінності в методології ускладнюють порівняння результатів цих двох досліджень. Немає ніяких ознак зв'язку між нападами у матерів і ризиком ЗВВР, але одне ретроспективне дослідження показало нижчий вербальний IQ у дітей матерів з п'ятьма або більше ГТКС під час вагітності (Adab et al., 2004). Ретроспективний дизайн дослідження робить неможливим остаточні висновки, а в проспективних дослідженнях це не було підтверджено (Meador et al., 2013; Baker et al., 2015), хоча вони не були призначені для вирішення питання про можливий вплив ГТКС у матері під час вагітності на розвиток нервової системи дитини.

Епілепсія та неконтрольовані напади також пов'язані з ризиком для матері. У жінок з епілепсією спостерігалася збільшення ризику материнської смертності в 10 разів (Edey et al., 2014), також збільшувався ризик смертності під час пологів (MacDonald et al., 2015). Коли причини смерті були проаналізовані, більшість з них були пов'язані з нападами та також часто спостерігалася раптова несподівана смерть при епілепсії (SUDEP) (Edey et al., 2014).

Епілепсія зазвичай не є показанням до кесаревого розтину, крім випадків, коли під час пологів виникає напад, через який пацієнтка не може співпрацювати з лікарями (Donaldson, 2002).

- Генералізовані тоніко-клонічні напади асоційовані з ризиком для плода так само, як і для вагітної жінки.
- Інші напади, вірогідно, менш шкідливі, проте вони можуть бути асоційованими з травмою, затримкою внутрішньоутробного розвитку та передчасними

## Тератогенні ризики

### Ефекти протиепілептичних препаратів, пов'язані з внутрішньоутробним розвитком.

Інформація про те, що використання ПЕП під час вагітності пов'язане з малим для гестаційного віку плодом (МГВ) і маленьким обводом голови, обговорювалася протягом багатьох років, в основному на основі показників відібраних когорт вагітних жінок з епілепсією (Harden et al., 2009b). Особливий інтерес було приділено ризику розвитку мікроцефалії, оскільки це може бути пов'язано з функціональним дефіцитом. Новонароджені МГВ схильні до ризику мертвородження та інших віддалених наслідків. У раніше проведених в лікарні когортних дослідженнях (Battino et al., 1999; Hvas et al., 2000), а також в популяційних дослідженнях (Wide et al., 2000a; Almgren et al., 2009; Veiby et al., 2009) було помічено збільшення ризику малого обводу голови у дітей, що піддавались впливу комбінованої терапії ПЕП та монотерапії піримідіном, фенобарбіталом (Hiilesmaa et al., 1981; Battino et al., 1999), карбамазепіном (Hiilesmaa et al., 1981; Wide et al., 2000a; Almgren et al., 2009; Veiby et al., 2009) або вальпроатом (Wide et al., 2000a). Хоча в цих дослідженнях і повідомляється про меншу окружність

голови у дітей, які зазнали впливу терапії, проте у них не було зареєстровано збільшення показників мікроцефалії. Проспективне дослідження NEAD показало збільшення частоти мікроцефалії (яка визначається як <3-й перцентиль) з карбамазепіном і вальпроатом, але нормалізацію до двох років (Pennell et al., 2012).

З очевидних причин вплив ПЕП нового покоління не оцінюється в більш ранніх дослідженнях. Однак, у більш недавньому популяційному дослідженні в Норвегії йдеться про те, що в загальному, діти, які зазнали впливу ПЕП, мали середній ризик затримки внутрішньоутробного розвитку. Однак у порівнянні з дітьми здорових матерів, діти, які зазнали впливу топірамату, мали значний ризик мікроцефалії (11,4 % порівняно з 2,4 %; відношення шансів [ВШ]: 4,8) і МГВ (24,4 % порівняно з 8,8 % ; ВШ: 3,1) (Veiby et al., 2014 року). Підвищений ризик мікроцефалії (яка визначається як обвід голови <2,5<sup>то</sup> парацентилі) хоч і меншою мірою, але також був пов'язаний з карбамазепіном (ВШ: 2,0) та комбінованою терапією ПЕП (ВШ: 2,0). У тому ж дослідженні було виявлено значно вищий ризик МГВ при застосуванні карбамазепіну (ВШ: 1,4) та комбінованою терапією ПЕП (ВШ: 1,6). Дослідження, проведене в Данії, підтвердило більш ніж вдвічі вищий ризик МГВ при впливі топірамату та менший, але все ж значно підвищений ризик, пов'язаний з вальпроатом і карбамазепіном (Kilic et al., 2014 року). Згідно з недавнім шведським популяційним дослідженням щодо впливу ламотриджину, у немовлят, які зазнали впливу карбамазепіну і вальпроєвої кислоти, окружність голови була менше на 0,2 СВ, ніж при прийомі ламотриджину, а у тих, хто піддавався впливу леветірацетаму, окружність голови була менша на 0,1 СВ, в той час як немовлята, які зазнали впливу прегабаліну мали ту ж окружність голови, як і ті, хто зазнав впливу ламотриджину (Margulis et al., 2019). Інші ПЕП не розглядались. Дані з Північноамериканського реєстру вагітностей та протиепілептичних лікарських засобів (NAAPR), які базувались на когорті жінок з епілепсією, показали, що поширеність МГВ була більшою у дітей, які зазнали впливу ПЕП, в порівнянні з тими дітьми, хто не піддавався впливу (відносний ризик [ВР]: 2,0, 95 % ДІ) і те, що поширеність МГВ була особливо високою (18,5 %) у дітей, матері яких приймали топірамат, але також збільшувалася при впливі фенобарбіталу або зонізаміду (Hernandez-Diaz et al., 2017).

Зв'язок між впливом ПЕП і уповільненням внутрішньоутробного розвитку не обов'язково означає, що існує прямий причинно-наслідковий зв'язок. Наприклад, раннє дослідження у Фінляндії показало генетичний вплив, що свідчить про те, що окружність голови була меншою у батьків тієї групи дітей з невеликим обводом голови, які зазнали впливу ПЕП (Gaily et al., 1990).

Найбільш достовірним результатом у цих дослідженнях є уповільнення розвитку, пов'язане з використанням топірамату матер'ю.

Хоч і потенційні функціональні наслідки цього ще слід оцінити, проте результати досліджень вимагають деякої обережності при застосуванні топірамату під час вагітності, коли є інші прийнятні альтернативи лікування.

- Лікування певними ПЕП пов'язане із збільшенням ризиком затримки внутрішньоутробного розвитку.
- Різні ПЕП мають різний вплив на розвиток плода, проте цей ефект найбільш виражений у топірамату.

### Основні вроджені вади розвитку

Перші повідомлення про зв'язок ПЕП та вроджених вад були опубліковані більш ніж 50 років тому (Meadow, 1968). Дослідження, проведені з 1968 року, показали, що ПЕП розрізняються за своєю здатністю викликати ЗВВР. Два недавніх систематичних огляди підтверджують, що при монотерапії найвищий ризик пов'язаний з впливом вальпроату, а найнижчий — ламотриджину та леветірацетаму. (Weston et al., 2016; Veroniki et al., 2017). Ґрунтуючись на мережевому мета-аналізі (Veroniki et al., 2017), ВШ для ЗВВР в порівнянні з пацієнтами, які не піддавались впливу препаратів, склав 2,93 для вальпроату (95 % ДІ: 2,36–3,69), 1,90 для топірамату (95 % ДІ: 1,17–2,97), 1,83 для фенобарбіталу (95 % ДІ: 1,35–2,47), 1,67 для фенітоїну (95 % ДІ: 1,30–2,17) і 1,37 для карбамазепіну (95 % ДІ: 1,10–1,71), в той час як для ламотриджину (СР: 0,96; 95 % ДІ: 0,72–1,25) або для леветірацетаму (СР: 0,72; 95 % ДІ: 0,43–1,16) не спостерігалось збільшення ризику. Кокранівський огляд (Weston et al., 2016) показав схожі результати. У порівнянні з дітьми жінок без епілепсії ВР для вальпроату склав 5,69 (95 % ДІ: 3,33–9,73), топірамату— 3,69 (95 % ДІ: 1,36–10,07), фенобарбіталу — 2,84 (95 % ДІ: 1,57–5,13), фенітоїну — 2,38 (ДІ 95 %: 1,12–5,03), а карбамазепіну — 2,01 (ДІ 95 %: 1,20–3,36). Стосовно ламотриджину, підвищеного ризику ЗВВР не спостерігалось (Weston et al., 2016). Габапентин, леветірацетам, окскарбазепін, примідон та зонісамід не були пов'язані з підвищеним ризиком, проте дані про ці препарати було значно менше (Weston et al., 2016). Коли мета-аналіз виступає методом збільшення статистичної сили, важливим компромісом є включення даних з різномірних досліджень з різними групами населення і навіть з різними критеріями для ЗВВР (Veroniki et al., 2017), що може істотно вплинути на результати (Tomson et al., 2010). Тому в ідеалі слід проводити порівняння між видами лікування в рамках окремих досліджень. В цьому відношенні проспективні реєстри застосування ПЕП при вагітності, в яких зареєстровані вагітності протягом більш 20 років, надали дуже корисні дані (Hunt et al., 2008; Hernandez-Diaz et al., 2012; Mawhinney et al., 2013; Campbell et al., 2014; Tomson et al., 2018). Поширеність ЗВВР для найбільш часто використовуваних ПЕП в якості монотерапії, яка спостерігається в трьох основних реєстрах: NAAPR, EURAP і реєстр Великої Британії та Ірландії, підсумована в *Таблиці 1*. Всі три реєстри підтверджують більший ризик терапії з

вальпроатом і порівняно низький ризик при застосуванні ламотриджину і леветірацетаму. Ґрунтуючись на персоналізованих реєстрах вагітності, ризик ЗВВР був проаналізований щодо дози препаратів. Всі реєстри виявили підвищені ризики з більш високими дозами вальпроату, з порогоми для більш високих ризиків в діапазоні від 500 мг/доба на основі NAAPR, до 600 мг/доба та на 650 мг/доба на основі реєстрів Великої Британії-Ірландії і EURAP відповідно. На підставі EURAP дозозалежний ефект був також виявлений для карбамазепіну, ламотриджину та фенобарбіталу, реєстр Великої Британії та Ірландії підтвердив дозозалежність для карбамазепіну (Hernandez-Diaz et al., 2012; Campbell et al., 2014; Tomson et al., 2018). На підставі EURAP, найнижчий ризик був пов'язаний з ламотриджином в  $\leq 325$  мг/доба при зачатті дитини. Для порівняння, поширеність ЗВВР була значно вище при всіх дозах карбамазепіну та вальпроату. Вальпроат в дозах менше  $\leq 650$  мг/доба також був пов'язаний з підвищеним ризиком в порівнянні з леветірацетамом (ВШ: 2,43; 95 % ДІ: 1,30–4,55) (Tomson et al., 2018).

Традиційно вважається, що комбінована терапія пов'язана із більш високим ризиком ЗВВР, ніж монотерапія (Harden et al., 2009b; Veroniki et al., 2017). Проте, більш пізні дослідження показують, що тип ПЕП, включений в політерапію, є більш важливим, ніж кількість препаратів. При порівнянні даних з різних реєстрів по конкретним комбінаціям ліків було з'ясовано, що включення вальпроату до комбінованої терапії було основною причиною більш високої поширеності ЗВВР (Morrow et al., 2006; Holmes et al., 2011). Недавній звіт проспективного реєстру епілепсії та вагітності Kerala Registry of Epilepsy and Pregnancy вказує на те, що надлишковий ризик ЗВВР пов'язаний з комбінованою терапією двома ПЕП (дуотерапією), в значній мірі залежав від включення в терапію вальпроату або топірамату в поєднанні з ще одним іншим ПЕП (Kenji et al., 2018). Порівняння рівнів ЗВВР при монотерапії вальпроатом і дуотерапії з різними дозами вальпроату, Ґрунтуючись на проспективному реєстрі EURAP, показало, що низька доза вальпроату, що вводиться в комбіновану терапію в поєднанні з іншим ПЕП, була пов'язана з більш низькими показниками рівня ЗВВР, ніж більш висока доза вальпроату в якості монотерапії (Tomson et al., 2015). Різні ПЕП також асоціюються з різними типами ЗВВР, з яким пов'язаний їх прийом. Сумарний аналіз 32 проспективних когортних досліджень виявив особливо високу поширеність вад серця при застосуванні барбітуратів і високу поширеність дефектів нервової трубки та гіпоспадії при застосуванні вальпроату (Tomson et al., 2016), що було підтверджено в двох недавніх метааналізах (Weston et al., 2016; Veroniki et al., 2017). Монотерапія топіраматом пов'язана з підвищеним ризиком розщілини губи / піднебіння (de Jong et al., 2016; Veroniki et al., 2017; Blotière et al., 2019); ці ризики вірогідно залежать від дози (Hernandez-Diaz et al., 2018).

**Таблиця 1.** Поширеність (%) значних вроджених вад розвитку (деформованих/відкритих) для різних видів монотерапії. Дані з трьох проспективних реєстрів.

Лікарський засіб	Міжнародний реєстр вагітностей та протиепілептичних лікарських засобів (EURAP)		Північноамериканський реєстр вагітностей та протиепілептичних засобів		Британський реєстр вагітностей та протиепілептичних засобів	
	Поширеність	(95 % ДІ)	Поширеність	(95 % ДІ)	Поширеність	(95 % ДІ)
Карбамазепін	5,5 % (107/1,957)	(4,5–6,6)	3,0 % (31/1,033)	(2,1–4,2)	2,6 % (43/1,657)	(1,9–3,5)
Ламотриджин	2,9 % (74/2,514)	(2,3–3,7)	1,9 % (31/1,562)	(1,4–2,8)	2,3 % (49/2,098)	(1,8–3,1)
Леветірацетам	2,8 % (17/599)	(1,7–4,5)	2,4 % (11/450)	(1,4–4,3)	0,7 % (2/304)	(0,2–2,4)
Оскарбазепін	3,0 % (10/333)	(1,4–5,4)	2,2 % (4/182)	(0,9–5,5)		
Фенобарбітал	6,5 % (19/294)	(4,2–9,9)	5,5 % (11/199)	(3,1–9,6)		
Фенітоїн	6,4 % (8/125)	(2,8–12,2)	2,9 % (12/416)	(1,7–5,0)	3,7 % (3/82)	(1,2–10,2)
Топірамат	3,9 % (6/152)	(1,5–8,4)	4,2 % (15/359)	(2,5–6,8)	4,3 % (3/70)	(1,5–11,9)
Вальпроат	10,3 % (142/1,381)	(8,8–12,0)	9,3 % (30/323)	(6,6–12,9)	6,7 % (82/1,220)	(5,4–8,3)

Грунтуючись на недавньому загальнонаціональному когортному дослідженні з використанням французьких баз даних охорони здоров'я, вальпроат асоціювався з вісьмома різними ЗВВР, в той час як при дослідженні ламотриджину, леветірацетаму, карбамазепіну, окскарбазепіну або габапентину не було вірогідно встановлено специфічних ЗВВР, що асоційовані саме з цими ПЕП (Blotière et al., 2019). Ризик ЗВВР також залежить від багатьох інших факторів. Грунтуючись на EURAP, збільшення ризику розвитку вад в три рази було пов'язане з наявністю ЗВВР у батьків (Tomson et al., 2018). Більш ранні дослідження вказують на високий ризик виникнення ЗВВР у нащадків від наступних вагітностей у жінок, які раніше народили дитину з ЗВВР, що передбачає індивідуальну сприйнятливості або генетичну схильність (Campbell et al., 2013; Vajda et al., 2013).

Згідно EURAP, недавно були зареєстровані зміни у призначеннях ПЕП протягом 14-річного періоду (Tomson et al., 2019). Паралельно зі зниженням використання вальпроату та карбамазепіну та збільшенням призначення ламотриджину та леветірацетаму поширеність ЗВВР за цей період знизилася на 27 %.

- Вальпроат пов'язаний з вищим ризиком ЗВВР, фенобарбітал і топірамат з середнім ризиком, а ламотриджин та леветірацетам — з нижчим.
- Ризик ЗВВР є дозозалежним для вальпроату та можливо також для інших ПЕП, таких як карбамазепін, фенобарбітал та ламотриджин.
- При політерапії тип ПЕП не менш важливий, ніж кількість препаратів для комбінованої терапії.

### Наслідки для розвитку та поведінки

Дослідження як на тваринах, так і на людях показали, що вальпроат негативно впливає на розвиток мозку плоду у пренатальному періоді. Діти, які зазнали впливу вальпроату в *утробі матері*, мають підвищений ризик гіршого розвитку в дитинстві (Bromley et al., 2010; Veiby et al., 2013a), зменшення IQ та інших когнітивних функцій у дошкільному віці (Meador et al., 2009; Cohen et al., 2011; Meador et al., 2011). У шкільному віці, IQ знижується на 7–11 балів, а навички знижуються нижче середнього рівня у 20–40 % дітей, які зазнали впливу вальпроату (Nadebaum et al., 2011; Meador et al., 2013; Bromley et al., 2014; Baker et al., 2015). Інші ключові когнітивні навички шкільного віку, такі як пам'ять, увага та мовні навички, також виявилися менш розвиненими в порівнянні з контрольними дітьми і дітьми, що піддаються впливу інших ПЕП. (Nadebaum et al., 2011; Meador et al., 2013; Baker et al., 2015; Bromley et al., 2016). Тож не є дивним, що такі когнітивні порушення, які описано вище, призводять до необхідності збільшення кількості навчальних заходів для таких дітей, але при цьому повідомляється про рівні потреби для 29–48 % дітей в межах досліджень монотерапії вальпроатом (Adab et al., 2001, 2004; Baker et al., 2015), є також дані про дозозалежний вплив вальпроатів (Baker et al., 2015). Для дітей з клінічно діагностованими фізичними ознаками вальпроатної ембріопатії потреба в освітній підтримці є набагато вищою — 74 % (Moore et al., 2000; Bromley et al., 2019). Недавні дані «Danish National Birth Cohort» продемонстрували гірші показники освітніх іспитів в пізній початковій і ранній середній школі (Elkjaer et al., 2018) і збільшення кількості дітей, які мають гіршу здатність до навчання (Vech et al., 2018), виділяючи більш довгостроковий і ймовірно стійкий вплив вальпроату на когнітивні навички. Окрім того,

вплив вальпроату у пренатальному періоді пов'язаний із збільшенням ризику розладів аутистичного спектру (Bromley et al., 2013; Christensen et al., 2013), розладу дефіциту уваги та гіперативності (Adab et al., 2004; Cohen et al., 2011; Bromley et al., 2013; Christensen et al., 2019), та інших поведінкових розладів, за оцінкою батьків (Huber-Mollema et al., 2019). Ці ризики явно пов'язані з дозою, хоча жодна доза вальпроату, як було доведено, не позбавлена ризиків порушення розвитку нервової системи, а дози <400 мг/доба були пов'язані зі зниженням вербального IQ і підвищеною потребою в освітній допомозі (Adab et al., 2004; Meador et al., 2009, 2013; Bromley et al., 2014; Baker et al., 2015).

Дослідження впливу карбамазепіну на плід і ранній розвиток немовлят показали, що рівні розвитку в цілому співпадають з очікуваними траєкторіями раннього розвитку немовлят і IQ на час навчання в школі (Bromley et al., 2014). IQ шкільного віку вище у дітей з впливом карбамазепіну на плід в порівнянні з впливом вальпроату на плід (Adab et al., 2004; Gaily et al., 2004; Meador et al., 2011, 2013), і такий же як і у дітей з впливом ламотриджину на плід (Meador et al., 2011, 2013) і у дітей контрольної групи (Rihtman et al., 2013; Baker et al., 2015). Однак можуть бути ризики, пов'язані зі зниженням навичок вербального мислення (Meador et al., 2014; Baker et al., 2015). Діти з внутрішньоутробним впливом карбамазепіну в шостому класі були гіршими в математиці порівняно з дітьми, які не піддавалися впливу (контрольна група), але фактична різниця була невеликою (Elkjaer et al., 2018). Більш низькі оцінки відповідають більш раннім дослідженням, в яких було задокументовано меншу кількість дітей, які отримують оцінки високого рівня (Forsberg et al., 2011), проте механізм, за яким відбувається такий вплив на навчання, залишається неясним. Виявлений раніше зв'язок з підвищеним ризиком розладів аутистичного спектру серед осіб, які зазнали впливу карбамазепіну (Rasalam et al., 2005), не було підтверджено ні у великому національному дослідженні Christensen et al., 2013), ні у обсерваційному дослідженні (Bromley et al., 2013), ні у дослідженні на основі батьківських оцінок симптомів аутистичної поведінки (Huber-Mollema et al., 2019). Нещодавно повідомлялося про збільшення кількості поведінкових проблем в середньому дитинстві (Huber-Mollema et al., 2019), однак тільки 14 % дітей, які зазнали впливу карбамазепіну, було оцінено на цьому етапі дослідження, яке базувалося на оцінках батьків. Діти, які зазнали впливу фенітоїну в *утробі матері*, ймовірно, не мають гірших рівней раннього розвитку в дитинстві (Wide et al., 2000b; Thomas et al., 2008; Bromley et al., 2014), хоча це контрастує з одним раннім дослідженням (Scolnik et al., 1994). У групах шкільного віку, діти демонструють очікувані рівні IQ (Gaily et al., 1988; Meador et al., 2009), але доступні дані обмежені через розмір групи, в якій застосовувалася монотерапія. Повідомляється, що у дітей, які зазнали *внутрішньоутробного* впливу фенітоїну, більш високий IQ, ніж у дітей, які зазнали впливу вальпроату, та вони мали порівняно однаковий IQ з групами, які зазнали впливу карбамазепіну або ламотриджину (Meador et al.,

2013; Bromley et al., 2014). Що стосується окремих складових, одне дослідження виявило більш слабкі мовні навички (Rovet et al., 1995), в той час як інше дослідження відзначило більш слабку моторику (Wide et al., 2002), проте, на підставі більш недавнього дослідження NEAD, не було задокументовано факту про нижчі рівні мовного розвитку або моторики (Meador et al., 2009, 2011, 2013; Cohen et al., 2011, 2019). Було досліджено можливий зв'язок між дозою фенітоїну та погіршенням розвитку НС, за результатами которого такий зв'язок не було встановлено (Meador et al., 2013).

Ранній розвиток немовлят, які піддавалися впливу ламотриджину в *утробі матері*, не відхилився від очікуваних показників (Bromley et al., 2010; Cummings et al., 2011), також було показано, що такий розвиток є кращим у порівнянні з дітьми, які в *утробі* зазнали впливу вальпроату (Meador et al., 2009). Дослідження NEAD показало, що діти шкільного віку, які зазнали впливу ламотриджину в *утробі матері*, мали вищий рівень IQ, пам'яті та вербальних навичок в порівнянні з дітьми, які зазнали впливу вальпроату (Meador et al., 2013). Рівні показники IQ у порівнянні з контролем, були продемонстровані у двох дослідженнях, але вони були розраховані тільки для виявлення різниці вищого рівня (Rihtman et al., 2013; Baker et al., 2015). Діти, які піддавалися *внутрішньоутробному* впливу ламотриджину, мали порівняно відносно такі ж результати іспитів з математики та датської мови як і діти з контрольної групи (Elkjaer et al., 2018). На відміну від цього, норвезьке дослідження MoVa показало гірші мовні та соціальні навички, на основі звіту батьків, в 36-місячних дітей, які зазнали впливу ламотриджину. (Veiby et al., 2013a). Іншими дослідниками на основі прямої оцінки дітей таких змін виявлено не було, (Bromley et al., 2010), проте в дослідженні NEAD була виявлена відносна слабкість мовних навичок в *порівнянні* з невербальними, хоча вербальні навички були в межах норми (Meador et al., 2013). У дітей, які зазнали впливу ламотриджину, не знайдено схильності до вищого ризику розладів аутистичного спектру (Bromley et al., 2013; Christensen et al., 2013), але недавнє дослідження показало збільшення певних аутистичних поведінкових показників (Huber-Mollema et al., 2019), проте в цьому ж дослідженні не проводилося порівняння із контрольною групою.

Доступні дані про віддалені наслідки у дітей, які зазнали впливу леветірацетаму в *утробі матері*, представлені в британському дослідженні з вибіркою невеликого розміру. У цьому дослідженні діти, які зазнали впливу леветірацетаму, не відрізнялися від контрольної групи, з точки зору їх раннього розвитку, та показали кращі результати, ніж група, що піддавалася впливу вальпроату, але з тим самим показником IQ для шкільного віку (Shallcross et al., 2011, 2014; Bromley et al., 2016). Дозозалежний ефект не спостерігався ні в одній віковій групі, але необхідне поширення цих результатів на більші проспективні когортні дослідження.

У дослідженні поведінкових показників, було відмічено збільшення проблем з поведінкою (середній вік: 6,5 року) за оцінкою батьків (Huber-Mollema et al. 2019), однак це вимагає подальшого вивчення, так як прямого порівняння з контрольною групою не проводилось.

Ламотриджин та леветірацетам стали найбільш часто застосовуваною групою ПЕП у вагітних в епілептичних центрах третинного рівня у США (Meador et al., 2018) та інших країнах (Kinney et al., 2018). Проте дані щодо цих двох ПЕП не представлені в достатній кількості та їх якість та вірогідність не є достатньою. Розмір когорт та досліджувані показники є незначними, а також слід враховувати варіабельність призначуваної дози та рівні діючих речовин у плазмі крові (Johannessen Landmark et al., 2017). Як ламотриджин, так і леветірацетам викликає помітні зміни в метаболізмі під час вагітності, що може мати свій вплив на плід, і жодне з досліджень не показало зміни рівнів ПЕП в крові під час вагітності.

Наше розуміння про потенційний вплив ПЕП на розвиток ГМ майже не визначене. У двох дослідженнях вивчався вплив топірамату в *утробі матері*, обидва з них мали дещо суперечливі результати (Rihtman et al., 2012; Bromley et al., 2016).

Для окскарбазепіну не було виявлено жодного зв'язку з підвищеним ризиком розладів аутистичного спектру (Christensen et al., 2013), а також результати обстеження не відрізнялися від контрольної групи, за винятком вивчення програми з математики 6 класу, хоча повідомлялось, що величина відмінності була незначною (Elkjaer et al., 2018). У інших дослідженнях була занадто мала вибірка для того, щоб надати достовірну інформацію про інші показники розвитку нервової системи, пов'язані з окскарбазепіном. На сьогодні немає достовірних даних стосовно інших ПЕП.

Грудне вигодовування безумовно є корисним як для матері, так і для дитини (Ip et al., 2009). Деякі висловлюють побоювання з приводу годування груддю при прийманні ПЕП. Проте ця концепція не підтримується. Дослідження NEAD та дослідження в Норвегії не показали несприятливих наслідків для розвитку нервової системи у дітей у віці трьох років, які перебували на грудному вигодовуванні у матерів на терапії ПЕП, а в дослідженні NEAD діти, що знаходилися на грудному вигодовуванні, мали вищий рівень IQ у віці шести років в порівнянні з дітьми матерів з епілепсією, які не перебували на грудному вигодовуванні. (Meador et al., 2010, 2014; Veiby et al., 2013b).

Незважаючи на потенційно шкідливий і довочасний вплив на розвиток головного мозку, чітких підтверджених даних про такий вплив для більшості застосовуваних на сьогодні ПЕП не вистачає. Потрібні великі когортні дослідження з дослідженням залежності від дози, або навіть краще — залежності від концентрації в плазмі крові впливу ПЕП на наслідки грудного вигодовування на тлі прийому ПЕП. Слід подбати про те, щоб відсутність доказів шкоди препаратів не сприймалась як доказ безпеки, а також обговорення співвідношення ризику та користі з пацієнтами, з приводу їх

лікування, повинно відображати не тільки те, що відомо, а тако і те, що є невідомим на тепершній час. Також необхідна додаткова інформація про показники нервового розвитку, пов'язаних з окремими схемами терапії ПЕП під час вигодовування.

- Вплив вальпроату в утробі матері несе в собі значний дозозалежний ризик, пов'язаний з когнітивними порушеннями у дітей та порушеннями розвитку нервової системи (*наприклад*, розвитку розладів аутистичного спектру).
- Карбамазепін не є значним тератогенним чинником, який спричиняє нервово-поведінкові порушення.
- Наявні дані стосовно ламотриджину дозволяють припустити той факт, що рівень IQ у дітей такий же, як і у контрольної групи.
- Є дуже обмежені дані про пізній когнітивний розвиток при прийомі під час вагітності леветірацетаму, топірамату та інших ПЕП.

### Контроль нападів під час вагітності

Важкість та частота приступів залишається при вагітності незмінним для двох третин жінок (Thomas et al., 2012; Battino et al., 2013). У проспективному обсерваційному дослідженні EURAP у 67 % жінок не було нападів протягом всієї вагітності (Battino et al., 2013). Найбільше нападів припадає на період пологів та розродження, але це стається близько у 1–2 % вагітних жінок з епілепсією (Battino et al. 2013).

Виникнення нападів до вагітності є найбільш важливим предиктором розвитку нападів під час вагітності (Thomas et al. 2012). У жінок, які мали напади за місяць до вагітності, ризик нападів під час вагітності був у 15 разів вище (Thomas et al., 2012). І навпаки, у більше 80 % жінок, у яких не було нападів за рік до зачаття, не було їх і протягом усієї вагітності (Vajda et al. 2008). У проспективному спостереженні за перебігом нападів у жінок з катаменільною епілепсією і у жінок з некатаменільною епілепсією, був досліджений вплив певних особливостей нападів до вагітності на перебіг нападів під час вагітності (Cagnetti et al., 2014). Контроль над нападами був кращим під час вагітності в групі катаменільної епілепсії; у 44,1 % було зниження частоти нападів на  $\geq 50$  %, тоді як тільки 6,5 % з тих, у кого не було катаменільної епілепсії, мали таке ж зниження кількості нападів.

Іншими загальними предикторами загострення нападів під час вагітності є синдроми фокальної епілепсії, необхідність політерапії та зниження сироваткових рівнів ПЕП в порівнянні з вихідним рівнем у прегравідарному періоді (Reisinger et al., 2013). Кліренс нових ПЕП, таких як ламотриджин, леветірацетам і окскарбазепін, значно збільшується під час вагітності, що може призвести до збільшення кількості випадків, пов'язаних з більш низькими рівнями в сироватці крові, якщо дозування не скореговане (Pennell et al., 2008; Voinescu et al., 2018).

Більш детально це обговорюється у наступному розділі.

До інших чинників, які можуть призводити до загострення нападів під час вагітності, відносяться тривожність, недотримання режиму прийому ліків, позбавлення сну і труднощі із вживанням пероральних форм ПЕП через блювання.

Відповідне консультування може допомогти зменшити стресові фактори і поліпшити прихильність до терапії, що узгоджується зі спостереженнями про те, що у жінок із запланованою вагітністю частота нападів під час вагітності є нижчою (Abe et al., 2014).

Епілептичний статус був зареєстрований тільки при 0,6 % всіх вагітностей у дослідженні EURAP (Battino et al., 2013); з них у 10 спостерігався судомний статус, а епізоди були рівномірно розподілені на три триместри. У одному випадку вагітності жінки, яка перенесла конвульсивний status epilepticus, сталась перинатальна смерть плода, жодна з матерів не померла.

- У більшості жінок з епілепсією, зберігається контроль нападів протягом вагітності.
- Контроль нападів перед вагітністю — найважливіший предиктор контролю нападів під час вагітності.
- Недотримання медикаментозної терапії та зміни кліренсу ПЕП є основними причинами виникнення судом.

## Фармакокінетичні зміни під час вагітності

Проблемою при лікуванні епілепсії під час вагітності є виражені фармакокінетичні зміни, зокрема зміна абсорбції, збільшення обсягу розподілу, підвищена ниркова екскреція та індукція метаболізму в печінці. Кліренс ПЕП — це термін, який може пояснити всі ці зміни та розраховується таким чином:

Кліренс = доза ПЕП (мг/кг/доба) / концентрація ПЕП. Знання характеру змін кліренсу залежно від гестаційного віку може допомогти визначити час, діапазон коригування дози ПЕП і сприяти підтримці стабільності нападів під час вагітності.

Ламотриджин є найбільш вивченим протиепілептичним засобом щодо змін кліренсу під час вагітності, дослідники виявили значне збільшення його кліренсу під час вагітності Pennell et al., 2008; Harden et al., 2009a; Pennell, 2013; Tomson et al., 2013), в основному через посилену естрогенову глюкуронізацію під час вагітності. Крім того, в більшості цих досліджень були відзначені індивідуальні особливості. Формальний аналіз фармакокінетичного моделювання продемонстрував дві субпопуляції: одну, де з 23 % жінок у яких кліренс ламотриджину збільшився тільки на 20 %, і іншу з 77 % жінок, у яких кліренс ламотриджину збільшився на 220 %, що імовірно пов'язано з фармакогенетичними

відмінностями (Polepally et al., 2014). Недавнє дослідження з частим відбором зразків, починаючи до вагітності та протягом першого триместру, показало, що зміни кліренсу можна виміряти вже на третьому тижні після зачаття, і кліренс збільшується в середньому на 50 % до кінця першого триместру (Karanam et al., 2018). Ці результати підкреслюють важливість проведення терапевтичного моніторингу лікарських препаратів, коли вони доступні й на початку вагітності.

Дослідження інших ПЕП продемонстрували зміни в кліренсі під час вагітності, які варіюються залежно від шляху виведення препарату (таблиця 2). Наприклад, рання та значна швидкість клубочкової фільтрації та збільшення ниркового кровотоку під час вагітності, а також дослідження вмісту леветірацетаму продемонстрували аналогічні зміни кліренсу (Tomson et al., 2007; Westin et al., 2008; Lopez-Fraile et al., 2009). Велике проспективне дослідження продемонструвало, що збільшення кліренсу є максимальним в першому триместрі, зі збільшенням на 71 % в порівнянні з вихідним рівнем у невагітних ( $n = 18$  вагітностей) (Voinescu et al., 2018). Навпаки, дослідження щодо карбамазепіну показують про незначні зміни загального кліренсу карбамазепіну під час вагітності та відсутність значних змін в концентраціях вільного карбамазепіну або вільного карбамазепіну-10,11-епоксиду. (Johnson et al., 2014).

Клінічна важливість змін кліренсу ПЕП була продемонстрована в декількох дослідженнях. В одному ранньому дослідженні ламотриджину (Pennell et al., 2008); ; клінічні дані у прегравідарний період використовувалися для визначення індивідуального коефіцієнта цільової концентрації; коефіцієнт цільової концентрації (RTC) розраховувався для кожного забору крові під час вагітності, та граничне значення RTC, рівне 0,65, було визначено як значущий прогностичний фактор загострення нападів у другому триместрі У двох інших дослідженнях повідомляється, що це ж правило застосовується і до інших ПЕП, демонструючи, що, коли концентрація ПЕП знижується до 65% або менше від індивідуальної цільової концентрації, зростає ризик загострення нападів. (Harden et al., 2009a; Reisinger et al., 2013; Voinescu et al., 2018).

У післяпологовому періоді, кліренс ПЕП повертається до значень вихідного рівня невагітних жінок, але дослідження, які показують темпи цих змін — обмежені. Емпіричне зниження дози ламотриджину протягом 10 днів до вихідного рівня, який був до вагітності плюс 50 мг призвело до низької частоти побічних ефектів ламотриджину, але до клінічного погіршення - збільшення частоти нападів. (Pennell et al., 2008). Однак, ґрунтуючись на єдиному, на сьогоднішній день офіційному дослідженні фармакокінетичного моделювання ламотриджину, повідомлялося про повернення кліренсу на вихідний рівень невагітних жінок протягом трьох тижнів (Polepally et al., 2014).



**Таблиця 2.** Зведена інформація про прогнозоване зниження концентрації в сироватці окремих протиепілептичних препаратів (якщо не змінювати дозу).

ПЕП	Зниження концентрації в сироватці	Зниження вільної (незв'язаної) концентрації	Рекомендації з моніторингу лікарських препаратів, якщо можливо
Фенобарбітал	До 55 %	До 50 %	Так
Фенітоїн	60–70 %	20–40 %	Так, вільна концентрація
Карбамазепін	0–12 %	Відсутні	Необов'язкові
Вальпроат	До 23 %	Відсутні	Не обов'язково, за бажанням, якщо визначена вільна концентрація
Оскарбазепіну моногідроксильне похідне (MHD)	36–62 %	N/A	Так
Ламотриджин	0,77 від популяції: зниження на 68 % 0,23 від популяції: зниження на 17 %	N/A	Так
Габапетин	Недостатньо даних	N/A	Так
Топірамат	До 30 %	N/A	Так
Леветірацетам	40–60 %, з максимальним зниженням, досягнутим у першому триместрі	N/A	Так
Зонісамід	До 35 %, але даних мало	N/A	Так

N/A – Не може бути застосовано

- Вагітність може мати значний вплив на фармакокінетику протиепілептичних препаратів.
- Найбільш помітне зниження концентрації в сироватці крові під час вагітності спостерігається при прийомі ламотриджину, леветірацетаму та окскарбазепіну, але фенобарбітал, фенітоїн, топірамат і зонісамід також можуть мати клінічно значуще збільшену елімінацію.
- Зниження концентрації в плазмі крові >35 % від оптимальної концентрації до вагітності пов'язано з підвищеним ризиком погіршення контролю над нападами.
- Те, наскільки вагітність впливає на рівень ПЕП, відрізняється у кожній жінки індивідуально та найкраще контролюється за допомогою визначення

які проходили профілактичне консультування до вагітності, з більшою ймовірністю отримували монотерапію та протиепілептичні препарати, відмінні від вальпроату, і відповідно поширеність ЗВВР у їх нащадків була нижчою (Betts and Fox, 1999). Також було показано, що попереднє планування та медичне консультування пов'язані з поліпшенням контролю над нападами та зниженням впливу ПЕП під час вагітності (Abe et al., 2014). Опитування серед жінок з епілепсією, які розглядали можливість завагітніти, показали, що вони не отримували достатньої інформації про вагітність та епілепсію (Crawford and Hudson, 2003; McGrath et al., 2014). Однією з основних проблем при наданні належного консультування у прегравідарному періоді є незапланована вагітність. Згідно з недавнім дослідженням, проведеним в США, приблизно 65 % вагітностей у жінок з епілепсією були незапланованими (Herzog et al., 2017). Тому важливість планування вагітності слід регулярно піднімати на кожній рутинній консультації з жінками з епілепсією, які здатні завагітніти.

У минулому стандарти лікування жінок з епілепсією у прегравідарному періоді обговорювалися та переглядалися (Kinney та Morrow, 2016). Протокол лікування у прегравідарному періоді представлений в таблиці 3.

## Оптимальне ведення до вагітності

### Медична допомога у прегравідарному періоді

Медична допомога у прегравідарному періоді та планування вагітності можуть допомогти покращити ведення вагітності у жінок з епілепсією. У дослідженні в Британії, жінки,

Таблиця 3. Рекомендована стратегія ведення до вагітності, під час вагітності, при пологах та у ранньому післяпологовому періоді.

Період	Попередження	Вагітність 1 <sup>ша</sup> триместр	Вагітність 2 <sup>га</sup> триместр	Вагітність 3 <sup>тя</sup> триместр	Післяпологовий період (близько 6 тижнів)
Візити до невролога, обговорення	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Перегляньте історію, результати візуалізаційних методів обстеження та EEG, щоб підтвердити діагноз та встановити синдром епілепсії</li> <li>2. Збалансуйте ризики нападів з ризиками ПЕП за типом ПЕП і дозою ПЕП (<i>наприклад</i>, ЗВВР, несприятливий неонатальні наслідки, несприятливий розвиток нервової системи)</li> <li>3. Необхідно уникати вальпроату настільки, наскільки це можливо. Якщо вирішили використовувати вальпроат, подумайте чи було випробувано інші альтернативні варіанти.</li> <li>4. Подумайте, чи можна було б призначити пацієнту монотерапію з нижчою дозою.</li> </ol> <p>Розгляньте можливість відміни ПЕП (епілепсія в стадії ремісії та велика ймовірність успішної відміни препарату).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Контроль нападів до вагітності є важливим, якщо це можливо. Повідомте пацієнтови про ризики почастішання нападів або їх тяжкості під прийомом ПЕП (<i>наприклад</i>, травма матки з ризиком втрати плода, травми або відшарування плаценти, зниження оксигенації плода, посилення дистресу плода, материнська раптова несподівана смерть при епілепсії [SUDEP]).</li> <li>6. З огляду на частоту незапланованих вагітностей, жінки, здатні завагітніти, також повинні отримувати додатково фолієву кислоту до вагітності та продовжувати приймання всю вагітність. Див. текст для обговорення дози.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Підсильте зміни кліренсу ПЕП і почніть моніторинг рівнів ПЕП негайно*, якщо використовується ПЕП зі значними змінами кліренсу (<i>таблиця 2</i>).</li> <li>2. Коригування дози відповідно до збільшення нападів або появи побічних ефектів, а також для підтримки вихідних рівнів ПЕП*.</li> <li>3. Повторно прийміть ПЕП, якщо незабаром після приймання препарату виникає блювання.</li> <li>4. Скринінг на депресію та тривогу.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Продовжуйте монітувати зміни рівня ПЕП не рідше 1 разу на місяць*.</li> <li>2. Коригування дози ПЕП для підтримки вихідного рівня (рівнів) ПЕП, відповідно до нападів чи побічних ефектів.</li> <li>3. Перегляньте результати пренатальних скринінгів.</li> <li>4. Анамнез і неврологічне обстеження на предмет посилення побічних ефектів препаратів.</li> <li>5. Скринінг на депресію та тривогу.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Можливий підвищений ризик післяпологового загострення судомних нападів.</li> <li>2. Рекомендації з планування пологів з точки зору невролога.</li> <li>3. Бажання годувати грудьми, з урахуванням даних, які підтверджують, що користь годування перевищує теоретичні ризики</li> <li>4. Стратегії годування, але такі, які дозволяють матері поспати.</li> <li>5. Планування зниження застосування ПЕПУ післяпологовому періоді (завичай виконується після досягнення рівнів ПЕП на 34–37 тижнях)</li> <li>6. Безпека новонародженого та ознаки належної гідратації та живлення при грудному годуванні.</li> <li>7. Анамнез і неврологічне обстеження на предмет посилення побічних ефектів препаратів.</li> <li>8. Скринінг на депресію та тривогу.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Вивчіть історію післяпологових приступів і/або побічні ефекти</li> <li>2. Оцініть післяпологову депресію та тривогу.</li> <li>3. Оцініть гігієну сну та стратегії для поліпшення його якості, якщо це необхідно.</li> <li>4. Анамнез годування, росту та розвитку немовлят.</li> <li>5. Неврологічне обстеження на момент неврологічних знаків побічних ефектів.</li> </ol>

Таблиця 3. Рекомендовані стратегії ведення до вагітності, під час вагітності, пологів та у ранньому післяпологовому періоді. (Продовження).

Період	Попередження	Вагітність 1-ий триместр	Вагітність 2-ий триместр	Вагітність 3-й триместр	Післяпологовий період (близько 6 тижнів)
Аналіз крові на визначення рівнів ПЕП із змінами їхнього кліренсу під час вагітності (таблиця 2)*	Визначте вихідний індивідуальний рівень ПЕП до вагітності	Місячні рівні ПЕП в крові*.	Місячні рівні ПЕП в крові*.	Місячні рівні ПЕП в крові*.	Рівень ПЕП за клінічними показами*.
Бесіда з пацієнтом про дозування ПЕП	Корегування дози ПЕП залежно від нападів чи побічних реакцій та підтримання вихідного рівня у невагітних жінок.	Корегування дози ПЕП залежно від нападів чи побічних реакцій та підтримання вихідного рівня у невагітних жінок.	Корегування дози ПЕП залежно від нападів чи побічних реакцій та підтримання вихідного рівня у невагітних жінок.	Корегування дози ПЕП залежно від нападів чи побічних реакцій та підтримання вихідного рівня у невагітних жінок.	Перевірте, чи дотримувалося поступове зменшення ПЕП у післяпологовому періоді та за необхідності скорегуйте його з клінічної точки зору.
Проведіть бесіду між неврологом та акушером	1. Рішення про вибір/початок/завершення контрацепції. 2. Подальша корекція режиму ПЕП залежно від його типу та дози з найменшим ризиком для плода без шкоди для контролю судом.	Отримайте рівні ПЕП* (кров можна брати під час більш частих відвідувань акушера).	1. Отримайте результати рівнів ПЕП*. 2. Результати скринінгових тестів (ЗАК і УЗД), перевірені та передані пацієнтові.	1. Отримайте результати рівнів ПЕП*. 2. Узгодьте план надання медичної допомоги при пологах та розродження з неврологом, акушером та пацієнтом. Підключіть неонатолога для вирішення клінічних питань, які стосуються пренатального тестування.	Невролог та акушер разом: 1. Розробіть короткостроковий та довгостроковий план контрацепції. 2. Обговоріть план майбутньої вагітності та конкретний час її настання.

При можливості застосування в клінічній практиці

Це період, коли необхідно переглянути показання та вибір ПЕП. Якщо розглядається питання про зміну лікування, його слід вирішити як можна раніше, щоб дати достатньо часу для оцінки ефективності нового режиму перед майбутнім зачаттям. Це може означати, що спроба змінити може знадобитися за рік до запланованої вагітності Мета аналізу лікування та можливого перегляду — встановити мінімальну ефективну дозу у прегравідарному періоді відповідного ПЕП для окремої жінки і, якщо можливо, задокументувати відповідну концентрацію лікарського засобу в сироватці.

## Фолати

Також важливо почати належне приймання фолієвої кислоти ще до зачаття. Регуляторні органи США рекомендують 0,4 мг фолієвої кислоти для всіх жінок, здатних завагітніти, та більш високу дозу в 4 мг на добу для жінок з більш високим ризиком, наприклад, з минулими вагітностями, при яких у плода спостерігався дефект нервової трубки або аненцефалія (Centers for Disease Control, 1992). Більш висока доза фолієвої кислоти в 4 мг була пов'язана з більш низьким ризиком рецидивів дефектів нервової трубки на основі рандомізованого контрольованого дослідження, в якому були виключені жінки з епілепсією (MRC Vitamin Study Research Group, 1991). У загальній популяції додавання фолієвої кислоти було пов'язано зі зменшенням вад розвитку серця (Czeizel et al., 2013). Є також кілька досліджень серед загальної популяції, що показують позитивний вплив прийому фолієвої кислоти на нервовий розвиток і поведінкові показники, але цей ефект залишається суперечливим (Wehby and Murray, 2008; Julvez et al., 2009; Roza et al., 2010; Schlotz et al., 2010; Roth et al., 2011; Chatzi et al., 2012; Skorka et al., 2012; Villamor et al., 2012). Незважаючи на те, що деякі ПЕП впливають на фолієву кислоту, дані про вплив прийому фолієвої кислоти на вагітність у жінок, які лікувалися від епілепсії, непереконливі. Звіти з проспективних реєстрів вагітних, які страждають на епілепсію, не змогли продемонструвати, що використання фолієвої кислоти у прегравідарному періоді пов'язано з більш низьким ризиком ЗВВР (Morrow et al., 2009; Tomson et al., 2018). Дослідження NEAD показало поліпшення показників IQ у шестирічних дітей, матері яких мали епілепсію, та приймали фолієву кислоту до зачаття та на ранніх термінах вагітності (Meador et al., 2013). У пов'язаному дослідженні у Великій Британії не було виявлено, що прийом фолієвої кислоти пов'язаний з підвищенням показників IQ (Baker et al., 2015). У норвезькому дослідженні МоВа, додавання фолієвої кислоти до лікування та більш висока концентрація фолієвої кислоти в плазмі крові на ранніх термінах вагітності були пов'язані зі зниженням ризику розвитку симптомів аутизму в трирічному віці у дітей жінок, які приймають ПЕП, за оцінкою матерів (Bjork et al., 2018). Крім того, дані норвезького дослідження МоВа також підкреслили зменшення затримки мови у дітей, матері яких отримують добавки фолатів порівняно з тими, хто не

приймає фолати (Husebye et al., 2018). Слід зазначити, що наглядові когортні дослідження (Morrow et al., 2009; Meador et al., 2013; Baker et al., 2015; Tomson et al., 2018) не були в першу чергу призначені для оцінки ефектів прийому фолієвої кислоти. Отже, наявність або відсутність зв'язку не виключає позитивного впливу добавок фолієвої кислоти на несприятливі наслідки вагітності, викликані ПЕП. На жаль, наявні дані, отримані від жінок з епілепсією, не дають підстав для визначення належної дози фолієвої кислоти. Очевидно, що жінкам з епілепсією слід призначити не менше 0,4 мг на добу, оскільки це рекомендована доза для жінок в цілому, а також для жінок з епілепсією відповідно до деяких рекомендацій (Harden et al., 2009a). Той факт, що деякі ПЕП можуть впливати на фолієву кислоту, передбачає, що можуть знадобитися більш високі дози фолієвої кислоти, але були побоювання, що фолати, особливо у високих дозах, можуть збільшити ризик раку, когнітивних порушень і ризик розвитку ущелини ротової порожнини (Frankenburg, 2009; Rozendaal et al., 2013; Morris et al., 2010; Murray et al., 2018). В деяких настановах є рекомендації, що всі жінки з епілепсією, які намагаються завагітніти, мають починати приймання фолієвої кислоти в дозі 5 мг на добу, принаймні, за три місяці до вагітності, та продовжувати з тією ж дозою протягом всієї вагітності (Wilson et al., 2007; NICE, 2012), проте дані про оптимальну дозу фолієвої кислоти в прегравідарний період у жінок з епілепсією, які приймають ПЕП, залишається недостатньо. З огляду на частоту незапланованих вагітностей, жінки з дитородним потенціалом, які приймають ПЕП, також повинні отримувати фолієву кислоту, принаймні, 0,4 мг/добу.

## Оптимальне ведення під час вагітності, пологів та в післяпологовому періоді

Рекомендовані стратегії ведення жінок під час вагітності, пологів і в ранньому післяпологовому періоді див. у таблиці 3. Після настання вагітності важливо швидко налагодити детальну скоординовану співпрацю між неврологом, акушером і пацієнтом. Оскільки незапланована вагітність може бути у такого великого відсотка жінок, перший візит часто має включати елементи ведення прегравідарного періоду, якщо цього ще не зроблено. Проте, ідеально запланувати перший візит вагітної на початку першого триместру, щоб забезпечити додаткове приймання фолієвої кислоти. Лікар повинен переглянути дозу ПЕП, якщо цього не було зроблено нещодавно. Консультації пацієнта повинні підтвердити потребу в ПЕП, і будь-який потенційний ризик ПЕП для плода повинен бути збалансований з ризиком посилення нападів як для матері, так і для плода, що розвивається (див. *Ризики, пов'язані з судомами для матері та плода*). Якщо жінка приймає ПЕП, кліренс якого зазнає суттєвих змін (таблиця 2), і якщо це можливо, потрібно визначити рівень ПЕП в крові до середини першого триместру, враховуючи ранні гестаційні зміни кліренсу, які відбуваються в багатьох випадках використання ПЕП під час вагітності (Karanam et al., 2018; Voinescu et al., 2018).

Індивідуалізовану цільову концентрацію слід повторно оцінювати під час вагітності та підтримувати її рівень у крові протягом всієї вагітності (Harden et al., 2009a). Необхідність подальшого моніторингу рівня ліків буде залежати від різновиду ПЕП (менш важливо для деяких ПЕП з незначними змінами під час вагітності, див. *таблицю 2*), а також від чутливості кожної жінки до змін рівня препаратів до вагітності та типу її епілепсії. Багато фахівців у цій галузі пропонують визначати рівні ПЕП у сироватці кожні чотири тижні при можливих значних змінах (*наприклад*, для ламотриджину, леветірацетаму, окскарбазепіну, фенобарбіталу, фенітоїну та зонісаміду) з додатковими перевірками, якщо клінічно є зміни частоти нападів, побічні ефекти ліків або побоювання з приводу дотримання схеми лікування. Мета полягає в тому, щоб скорегувати дозування ПЕП для підтримання конкретної цільової концентрації (концентрацій) для кожної жінки з епілепсією, з огляду на те, що ризик загострення нападів збільшується, якщо рівень знижується на 35 % або більше від вихідного рівня, для цільових концентрацій у невагітних (Pennell et al., 2008; Reisinger et al., 2013; Voinescu et al., 2018).

Якщо визначення рівнів ПЕП в крові є недоступним, то розумно розглянути питання про збільшення дози після першого триместру, принаймні у жінок, у яких епілепсія включає ГТКС які були чутливі до змін рівнів ПЕП до вагітності та завагітніли, маючи найнижчі рівні ПЕП, ефективна доза їх ліків *за умови*, що вони лікуються ПЕП, які, як відомо, зазнають помітні зміни кліренсу під час вагітності (ламотриджин, леветірацетам і окскарбазепін). Немає жодних доказів того, як це повинно бути зроблено найкраще, та проблема ще більше ускладнюється тим фактом, що час і ступінь зниження рівня ПЕП у кожній жінки різний. В якості запобіжного заходу можна було б збільшити дозу на 30–50 %, що в більшості випадків менше, ніж потрібно для підтримки цільової концентрації, уникаючи при цьому впливу на плід надмірно високих рівнів ПЕП у тих небагатьох матерів, у яких рівні сироватки крові знижуються в середньому менше. Якщо у жінки сталась маніфестація ГТКН, слід настійно розглядати питання про підвищення дози, особливо якщо напади раніше контролювалися та жінка приймає ПЕП з відомими помітними змінами кліренсу під час вагітності. Збільшення числа інших видів нападів (*наприклад*, фокальних усвідомлених нападів, фокальних нападів з порушенням усвідомлення або міоклонічних нападів) також має спонукати до розгляду питання про збільшення дози.

Якщо жінка відчуває нудоту і блювоту, консультування повинно включати стратегії повторного прийому дози, якщо блювота виникає незабаром після приймання її дози. Може стати в нагоді зв'язатись з акушером, який надасть рекомендації щодо зменшення блювання, якщо воно заважає підтримувати постійної концентрації ПЕП.

Пацієнти з епілепсією частіше страждають на депресію та тривогу, ніж загальна популяція, та це також має місце під час вагітності та в післяпологовому періоді. Дослідження

продемонстрували особливо високу частоту післяпологової депресії у жінок з епілепсією, та ці симптоми часто починаються під час пологів (Turner et al., 2006; Galanti et al., 2009). В ідеалі лікування жінок з епілепсією має включати скринінг на депресію та тривогу, особливо під час вагітності та в післяпологовому періоді.

В умовах, коли пренатальне тестування доступне та прийнятне, звичайне тестування для всіх жінок буде включати скринінг на синдром Дауна в першому триместрі в кінці першого триместру, між 9–14-м тижнями гестації, з комбінованими вимірами сироваткового  $\beta$ -hCG і сироваткового білка, пов'язаного з вагітністю (PAPP-A), ультразвукове вимірювання товщини комірцевого простору та врахування віку матері для визначення ризику, індивідуального для кожного пацієнта (Pennell та McElrath, 2019). Ці тести також забезпечують підтвердження гестаційного віку та можливість раннього виявлення деяких важких ЗВВР. Однак більш точне структурне ультразвукове дослідження буде виконано на 18–22-му тижні вагітності; у жінок з епілепсією ідеально отримати докладне (спеціалізоване) структурне обстеження плода у кваліфікованого фахівця. Ехокардіографія плода не є обов'язковим рутинним методом і виконується тільки за наявності клінічних показань. Якщо є побоювання з приводу затримки внутрішньоутробного росту, може бути виконано серйєне ультразвукове дослідження.

Третій триместр — критичний час для узгодження рекомендацій з пологів і догляду в ранньому післяпологовому періоді між неврологом і акушером з урахуванням бажаного плану пологів пацієнтки. Якщо пренатальний скринінг виявив очікувані проблеми у новонародженого, в етап планування також слід включити бригаду неонатологів. Сам по собі діагноз епілепсії не є показанням для кесаревого розтину. Напади, їх купірування під час переймів і пологів можуть вплинути на здатність пацієнта брати участь в активній родової діяльності, але це трапляється досить рідко. Напади під час розродження та пологів найкраще лікувати звичайною терапією порятунку з використанням низьких доз бензодіазепіну швидкої дії. Вагінальні пологи — це норма. Переваги знеболювання за допомогою епідуральної анестезії для жінок з епілепсією такі ж, як і для інших жінок, і включають скорочення тривалості сильного болю та максимального стресу, а також полегшення відпочинку перед активною стадією пологів. Після пологів, всі діти повинні за рутинною практикою отримувати 1 мг вітаміну К внутрішньом'язово.

Обговорення в кінці третього триместру має також включати можливе погіршення стану та почастищення нападів, які ускладнюють післяпологовий період, можливість та стратегію грудного годування, стратегії зменшення тривалого недосипання, безпеку новонароджених і план коригування дозування ПЕП в післяпологовому періоді, якщо під час вагітності доза була підвищена (Voinescu та Pennell, 2017).

Якщо дозування ПЕП було збільшене під час вагітності, швидкість зниження дози ПЕП до необхідної дози до вагітності або трохи вище залежить в основному від основного шляху виведення для кожного окремого ПЕП. Фізіологічні зміни ниркових і деяких ферментативних функцій печінки (наприклад, глюкуронізація), пов'язані з вагітністю, швидко зникають протягом перших двох-трьох тижнів після пологів, в той час як активність інших печінкових ферментів (багатьох з ферментів цитохрому P450) можуть повернутися до вихідного рівня лише через 1–2 місяці (Yerby et al., 1990, 1992). Післяпологові зміни дозування ПЕП призначаються емпірично, так як стабільний рівень не може бути досягнутий через швидкі зміни плазмоконцентрації, а також тому, що для отримання результатів вмісту в сироватці для більшості ПЕП другого та третього покоління в більшості клінічних центрів часто потрібно кілька днів (див. Розділ про фармакокінетичні зміни під час вагітності).

З огляду на переваги грудного вигодовування з точки зору як короткострокового, так і довгострокового неонатального здоров'я загальної популяції (<http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>), а також на дані досліджень, які не показують несприятливих нейропсихологічних ефектів, в цілому слід заохочувати грудне вигодовування у дітей матерів, які приймають ПЕП. Лікування та розклад має бути адаптованим залежно від того, наскільки чутливими є розвиток нападів до недосипання, на підставі їх анамнезу та особливостей клінічного перебігу епілепсії. Однак ризик нападів у післяпологовому періоді, пов'язаний з конкретним режимом сну, не розглядався в дослідженнях достатньо високої якості.

Ризик нападів може збільшуватися в післяпологовому періоді, іноді на кілька місяців, внаслідок недосипання. Слід порадити парам і іншим членам сім'ї, в ідеалі в межах допологового догляду, вжити заходів, щоб забезпечити достатній сон під час догляду за новонародженим. Деякі сім'ї застосовують «позмінний» підхід, щоб мати могла надійно отримати безперервний і регулярний нічний сон. Крім того, навіть якщо в матері не було нападів протягом тривалого часу, вона має дотримуватися більш консервативного підходу до забезпечення безпеки, поки вона знову не досягне нормального сну, враховуючи, що позбавлення сну є сильним тригером багатьох типів нападів.

Слід обговорити та підкріпити здорові міркування з приводу безпеки в неонатальний період; вони включають заборону для матері на водіння автомобіля з дитиною в машині, купання дитини тільки з матір'ю та спільний сон з матір'ю в ліжку батьків. Якщо у матері є ризик міоклонічних судом, то при ходьбі з дитиною слід використовувати спеціальні засоби для тримання (слінг або віжки). У ранньому післяпологовому періоді матері також слід заборонити приймати ванну на самоті за закритими замкненими дверима або за відсутності інших дорослих.

## Висновки

Проблема лікування епілепсії під час вагітності полягає в тому, щоб збалансувати ризики для плода та матері, пов'язані з нападами, та тератогенні ризики, пов'язані з впливом ПЕП матері на плід в утробі. Вирішення питань, пов'язаних з вагітністю, має починатися задовго до зачаття, щоб домогтися максимально гарних результатів вагітності. Зрозуміло, що ПЕП різняться по тератогенному потенціалу. Вальпроат пов'язаний з найбільшим ризиком вад розвитку, а також несприятливих когнітивних і поведінкових результатів, і його слід, якщо можливо, уникати при лікуванні пацієток, які можуть завагітніти. Ламотриджин і леветірацетам пов'язані з найнижчим ризиком вад розвитку, але дані про вплив на неврологічний розвиток леветірацетаму засновані на невеликій вибірці, а дані про вплив у пренатальному періоді на розвиток нервової системи відсутні або недостатні для інших ПЕП нового покоління. При початку лікування протиепілептичними препаратами у молодих пацієток слід враховувати тератогенні ризики. Консультування до вагітності необхідно для забезпечення того, щоб жінка вступила в вагітність з найбільш відповідним протиепілептичним засобом, беручи до уваги ефективність і безпеку плода, а також щоб вона також приймала додатково фолієву кислоту. Після встановлення вагітності, необхідний ретельний нагляд, в ідеалі — у співпраці між протиепілептичною та акушерською допомогою. Нарешті, слід підкреслити, що переважна більшість жінок, які страждають на епілепсію, вагітніють без ускладнень і народжують здорових дітей. Метою рекомендацій у цьому огляді є подальше сприяння таким позитивним результатам вагітності.

## Клінічні кейси та обговорення

### Випадок 1

Крістіна, 27 років. У неї протягом двох років була епілепсія з фокальними нападами з порушенням усвідомлення; до початку лікування в неї був поодинокий тоніко-клонічний напад з фокальним початком. Патології на МРТ виявлено не було її розпочали лікувати ламотриджином, і рік тому після поступового збільшення дози ламотриджину до 250 мг/доба в неї припинилися напади. Вона планує вагітність.

### Випадок 2

Сарі 18 років і їй вперше встановлено діагноз ювенільної міоклонічної епілепсії. Вперше вона звернулася по медичну допомогу після свого другого тоніко-клонічного нападу. Її перший напад стався після вечірки, а другий здавався нічим не спровокованим. Аналізуючи анамнез, стає ясно, що протягом року в неї кожного місяця траплялися міоклонічні напади.

**Випадок 3**

Джуді, 25-річна жінка, яка страждає на ювенільну міоклонічну епілепсію протягом семи років. Першими ліками, які вона спробувала приймати, був леветірацетам. У неї продовжували виникати тоніко-клонічні напади при дозі 1500 мг/добу. Більш високі дози викликали нестерпні психічні побічні ефекти. Тому п'ять років тому її перевели на вальпроат, і напади припинилися, коли доза була збільшена до 900 мг/добу. Тепер вона виявила, що вагітна на 7-му тижні вагітності, що було незапланованим.

**Випадок 4**

Міранда, 25-річна жінка, яка страждає на ювенільну міоклонічну епілепсію, яка була діагностована в 16 років. Вона вперше спробувала прийняти ламотриджин, але у неї зберігалися тоніко-клонічні напади, незважаючи на максимально переносиму дозу 400 мг/доба. До ламотриджину додавали леветірацетам, але напади не зникали. Рівень ламотриджину був знижений, а доза леветірацетаму поступово збільшувалася до 3000 мг/добу, тобто дози, при якій пацієнтка відчувала нестерпні зміни настрою, а напади зберігалися. Після невдалого приймання двох різних препаратів в найвищих переносимих дозах вона була переведена з леветірацетаму на вальпроат. У неї тривали періодичні тоніко-клонічні судоми, поки доза не була збільшена до 800 мг/доба (400 мг два рази на добу), після чого протягом останніх трьох років у неї не було нападів. У неї є хлопець, але найближчим часом вагітніти поки не планує.

**Випадки, пов'язані з веденням у прегравідарному періоді.**

У першому випадку у Крістіни були фокальні напади р порушенням усвідомлення та рідкі двосторонні тоніко-клонічні напади з фокальним початком, які добре піддалися лікуванню середньою дозою ламотриджину. В цьому випадку медична допомога до зачаття буде більше зосереджена на оптимальному використанні ПЕП для збереження контролю нападів під час вагітності та мінімізації ризику ускладнень для плода. Визначення рівня ламотриджину в крові на етапі до зачаття та додаткове призначення фолієвої кислоти на цьому етапі є частиною медичної допомоги у прегравідарному періоді.

У другому випадку Сара виявилася в ситуації, коли початок лікування ПЕП є виправданим. З огляду на те, що вона, ймовірно, продовжить лікування протягом багатьох років, при прийнятті рішення про лікування необхідно враховувати ефективність, а також тератогенний потенціал. Хоча вальпроат, ймовірно, буде найбільш ефективним протиепілептичним засобом при її епілепсії, цього препарату слід по можливості уникати в цій групі пацієнтів. Тому найбільш прийнятними препаратами першої лінії є леветірацетам або ламотриджин. Якщо можливо, необхідно отримати мінімальну концентрацію в сироватці до вагітності, щоб встановити її цільову концентрацію; цю концентрацію

слід підтримувати під час вагітності, і слід уникати її зниження на 35 % або більше, щоб знизити ризик загострення судом.

Четверта пацієнтка, Міранда, знаходиться на лікуванні вальпроатом після неефективної терапії двома іншими ПЕП в якості монотерапії, а також одного комбінованого лікування. З огляду на відомі ризики для плода, пов'язані з впливом вальпроату, регуляторні органи ввели обмеження на його використання жінками, здатними завагітніти. Згідно FDA, вальпроат не слід призначати жінкам, здатним завагітніти, його призначення є доцільним якщо інші ліки не змогли забезпечити належний контроль нападів або є неприйнятними з інших причин. У таких ситуаціях слід використовувати ефективну контрацепцію (FDA 2017). Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) вважає, що вальпроат протипоказаний жінкам, які здатні завагітніти, якщо не виконуються умови програми контрацепції (European Medicines and Agency, 2018). Остання являє собою детальний перелік вимог, зокрема ефективну контрацепцію, але крім використання контрацепції містить додаток, що стосується інформації для жінки про ризики вроджених вад розвитку і порушень нервового розвитку, зокрема вірогідність цих ризиків.

Міранду слід проінформувати, що її поточне лікування пов'язано з 7–10 % ризиком ЗВВР у потомства, а також значним ризиком зниження IQ (*наприклад*, на 7–10 балів IQ) та інших когнітивних і поведінкових розладів (*наприклад*, п'ятикратне збільшення ризику аутизму), якщо вона завагітніє під час приймання вальпроату. Ризик погано контрольованої епілепсії необхідно зіставити з тератогенними ризиками, пов'язаними з вальпроатом.

Ще один елемент програми профілактики ускладнень вагітності — переконатися в тому, що пацієнтка розуміє необхідність проконсультуватися зі своїм лікарем, як тільки вона запланує вагітність, щоб забезпечити своєчасне обговорення та перехід на альтернативні варіанти лікування до зачаття та до скасування контрацепції, оскільки розглядається вальпроат, який протипоказаний під час вагітності, якщо немає відповідного альтернативного лікування (European Medicines and Agency, 2018).

Серйозною проблемою є неналежним чином отримана інформована згода багатьох жінок на вальпроат. Міранді потрібна вся детальна існуюча інформація про ризики та потенційні переваги всіх можливих варіантів лікування, щоб прийняти спільне обґрунтоване рішення. Залежно від її особистої ситуації, вона може віддати перевагу не ризикувати втратою контролю над нападами, або змінити лікування прямо зараз або пізніше. У будь-якому випадку їй слід рекомендувати прийом фолієвої кислоти. EMA рекомендує розділити добову дозу вальпроату на кілька доз протягом дня та/або використовувати лікарські форми з уповільненим вивільненням, якщо вальпроат буде використовуватися під час вагітності, але немає клінічних даних, які показують, що такий підхід знижує тератогенні ризики (Mawhinney et al. 2012).

Половина вагітностей не є плановими, тому обговорення планування може бути запізнлим для багатьох вагітностей. Жінки повинні бути поінформовані про ризик при призначенні вальпроату. З огляду на ризик незапланованої вагітності, Міранда може віддати перевагу розглянути альтернативи лікування на цьому етапі. Дві найбільш прийнятні альтернативи вже були неефективними, а також пацієнтка спробувала найнижчу ефективну дозу вальпроату. Тому були випробувані встановлені відповідні альтернативи без прийнятного контролю надії. Інші можливі альтернативи, крім ламотриджину та леветірацетаму, включають зонісамід і топірамат. Обидва мають обмежену доказовість щодо ефективності та безпеки при ювенільній міоклонічній епілепсії. Хоча обмежені дані про зонісамід не вказують на підвищений ризик ЗВВР, дані про вплив зонісаміду на розвиток нервової системи плода відсутні. Топірамат може бути пов'язаний з проміжним ризиком ЗВВР (близько 4,5%), і обмежені дані по тваринам і людям дозволяють припустити, що він значним чином не впливає на розвиток нервової системи. Відсутні дані про безпеку вагітності для інших ПЕП, ефективних при генералізованій епілепсії (наприклад, перампанел). Якщо не можна уникнути вальпроату, одним з варіантів може бути зниження дози вальпроату з додаванням ламотриджину.

#### Випадок, пов'язаний з веденням під час вагітності

З огляду на наш третій випадок, Джуді вже вагітна. Дані, обговорені в попередніх розділах, підкреслюють, що існує підвищений ризик, пов'язаний з аспектами нервового розвитку та фізичних вад розвитку, пов'язаних з лікуванням вальпроатом. Велика частина періоду, коли ймовірність виникнення вад розвитку, вже пройшла, і зміна лікування не знизить ці ризики. Однак вплив вальпроату протягом всієї вагітності може впливати на розвиток нервової системи. Важливо відзначити, що ці побічні ефекти залежать від дози. Її доза в 900 мг/доба знаходиться на низькому рівні, і на сьогоднішній день є дані, що демонструють підвищений ризик при дозі, що перевищує 800–1000 мг/доба, але все ще є ризики, відмічені при дозах <800 мг/доба (Baker et al. 2015). Зміна ПЕП під час вагітності призведе до комбінованої терапії. Якщо буде зроблена спроба перейти на ламотриджин, перехідний період з комбінованою терапією може зайняти 7–8 тижнів, для того, щоб мінімізувати ризик ідіосинкразії. З огляду на попередню спробу застосування Джуді інших ПЕП, перехід від вальпроату або його скасування може призвести до відсутності контролю надпадів. Тому надзвичайно важливо, щоб Джуді консультували з обережністю, аби обговорити ризики лікування та оптимізацію її стану. Скасування або перехід від вальпроату на цьому етапі вагітності пов'язано зі значним ризиком ГТКН з потенційною шкодою для матері та плода, з невизначеними наслідками для розвитку нервової системи. Це є вкрай неприємна клінічна ситуація, якої, можна було б уникнути за допомогою планування вагітності, активного

консультування перед вагітністю, розгляду зміни ПЕП до вагітності та розуміння того, що використання вальпроату в жінок, здатних завагітніти, можливе та адекватне тільки в разі крайньої необхідності.

#### Додаткові дані.

Зведені дидактичні слайди доступні на сайті [www.epilepticdisorders.com](http://www.epilepticdisorders.com)

#### Подяки та конфлікти інтересів.

##### Acknowledgements and disclosures.

ILAE statement: This report was written by experts selected by the International League Against Epilepsy (ILAE) and was approved for publication by the ILAE. Opinions expressed by the authors, however, do not necessarily represent official policy or the position of the ILAE.

This work has been partly funded by NordForsk Project #83796 (TT). TT has received speaker's honoraria to his institution from Eisai, Sanofi, Sun Pharma, UCB, and Sandoz, and research support from Stockholm County Council, EU, CURE, GSK, UCB, Eisai, and Bial. DB and SK report no disclosures. KM is funded by NIH NINDS, NICHD #2U01-NS038455 and has also received research support from Sunovion Pharmaceuticals, and travel support from UCB Pharma. The Epilepsy Study Consortium pays Dr. Meador's university for his research consultant time related to Eisai, GW Pharmaceuticals, NeuroPace, Novartis, Supernus, Upsher-Smith Laboratories, UCB Pharma, and Vivus Pharmaceuticals. PBP is funded by NIH NINDS, NICHD #2U01-NS038455 and has also received research support from Epilepsy Foundation, and honoraria and travel support from the American Epilepsy Society, American Academy of Neurology, Epilepsy Foundation, National Institutes of Health, and academic institutions for CME lectures. The authors thank P. Emma Voinescu, MD, PhD, for her contribution to the management table. RB is funded by a National Institute for Health Research grant (PDF-2013-06-041). The views expressed in this publication are those of the author(s) and not necessarily those of the NHS, the National Institute for Health Research or the Department of Health. RB has received a consultancy fee from UCB Pharma on one occasion, for a matter unrelated to this subject area.

#### Список використаних джерел

- Abe K, Hamada H, Yamada T, Obata-Yasuoka M, Minakami H, Yoshikawa H. Impact of planning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during pregnancy and on maternal and neonatal outcomes. *Seizure* 2014; 23(2): 112-6.
- Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(1): 15-21.
- 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(11): 1575-83.



- Almgren M, Kallen B, Lavebratt C. Population-based study of antiepileptic drug exposure in utero-influence on head circumference in newborns. *Seizure* 2009;18(10): 672-5.
- Baker GA, Bromley RL, Briggs M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology* 2015; 84(4): 382-90.
- Battino D, Kaneko S, Andermann E, et al. Intrauterine growth in the offspring of epileptic women: a prospective multicenter study. *Epilepsy Res* 1999;36(1): 53-60.
- Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013; 54(9): 1621-7.
- Bech LF, Polcwiartek C, Kragholm K, et al. In utero exposure to antiepileptic drugs is associated with learning disabilities among offspring. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89(12): 1324-31.
- Betts T, Fox C. Proactive pre-conception counselling for women with epilepsy-is it effective? *Seizure* 1999;8(6): 322-7.
- 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):160-8.
- Blotière PO, Raguideau F, Weill A, et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology* 2019; 93(2): e167-80.
- Blümcke I, Arzimanoglou A, Beniczky S, Wiebe S. Roadmap for a competency-based educational curriculum in epilepsy: report of the Epilepsy Education Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epileptic Disord* 2019; 21(2): 129-40.
- Borthen I, Eide MG, Daltveit AK, Gilhus NE. Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study. *BJOG* 2011; 118(8): 956-65.
- Bromley RL, Mawer G, Love J, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010; 51(10): 2058-65.
- Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, et al. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(6): 637-43.
- Bromley RL, Weston J, Adab N, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10: CD010236.
- Bromley RL, Calderbank R, Cheyne CP, et al. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology* 2016; 87(18): 1943-53.
- Bromley RL, Baker GA, Clayton-Smith J, Wood AG. Intellectual functioning in clinically confirmed fetal valproate syndrome. *Neurotoxicol Teratol* 2019; 71:16-21.
- Cagnetti C, Lattanzi S, Foschi N, Provinciali L, Silvestrini M. Seizure course during pregnancy in catamenial epilepsy. *Neurology* 2014; 83(4): 339-44.
- Campbell E, Devenney E, Morrow J, et al. Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsia* 2013;54(1):165-71.
- Campbell E, Kennedy F, Russell A, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(9): 1029-34.
- Centers for Disease Control. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41(RR-14): 1-7.
- Chatzi L, Papadopoulou E, Koutra K, et al. Effect of high doses of folic acid supplementation in early pregnancy on child neurodevelopment at 18 months of age: the mother-child cohort 'Rhea' study in Crete, Greece. *Public Health Nutr* 2012;15(9):1728-36.
- Chen YH, Chiou HY, Lin HC, Lin HL. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Arch Neurol* 2009; 66(8): 979-84.
- Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-703.
- Christensen J, Pedersen LH, Sun Y, Dreier JW, Brikkel I, Dalsgaard S. 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.
- Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav* 2011;22(2): 240-6.
- Cohen MJ, Meador KJ, May R, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and learning and memory functioning at 6 years of age: the NEAD prospective observational study. *Epilepsy Behav* 2019; 92:154-64.
- Crawford P, Hudson S. Understanding the information needs of women with epilepsy at different lifestages: results of the 'Ideal World' survey. *Seizure* 2003; 12(7): 502-7.
- Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011; 96(7): 643-7.
- Czeizel AE, Dudas I, Vereczkey A, Banhidy F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients* 2013; 5(11): 4760-75.
- De Jong J, Garne E, De Jong-Van Den Berg LT, Wang H. The risk of specific congenital anomalies in relation to newer antiepileptic drugs: a literature review. *Drugs Real World Outcomes* 2016; 3(2): 131-43.
- Donaldson, Donaldson JO. Neurological disorders. In: Swiet MD. *Medical disorders in obstetric practice*. 4th Ed. London: Blackwell Science Ltd., 2002: 486-9.

- Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia* 2014; 55(7): e72-4.
- Elkjaer LS, Bech BH, Sun Y, Laursen TM, Christensen J. Association between prenatal valproate exposure and performance on standardized language and mathematics tests in schoolaged children. *JAMA Neurol* 2018; 75(6): 663-71.
- European Medicines Agency. *Assessment report. Procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data.* Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Valproate\\_and\\_related\\_substances\\_31/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500177352.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Valproate_and_related_substances_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500177352.pdf). Accessed April 10, 2018.
- FDA. *Drug Safety Communication: Valproate anti-seizure products contraindicated for migraine prevention in pregnant women due to decreased IQ scores in exposed children.* (Issued June 5, 2013). Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm350684.htm>. Accessed September 12, 2017.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):522-30.
- Forsberg L, Wide K, Kallen B. School performance at age 16 in children exposed to antiepileptic drugs in utero—a population-based study. *Epilepsia* 2011; 52(2): 364-9.
- Frankenburg FR. Folate supplementation: is it safe and effective? *J Clin Psychiatry* 2009; 70(5): 767.
- Gaily E, Kantola-Sorsa E, Granstrom ML. Intelligence of children of epileptic mothers. *J Pediatr* 1988; 113(4): 677-84.
- Gaily EK, Cranstrom ML, Hiilesmaa VK, Bardy AH. Head circumference in children of epileptic mothers: contributions of drug exposure and genetic background. *Epilepsy Res* 1990; 5(3): 217-22.
- Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004; 62(1): 28-32.
- Galanti M, Newport DJ, Pennell PB, et al. Postpartum depression in women with epilepsy: influence of antiepileptic drugs in a prospective study. *Epilepsy Behav* 2009; 16(3): 426-30.
- Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, 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* 2009a; 73(2): 142-9.
- Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidencebased review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009b;50(5): 1237-46.
- Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012; 78(21): 1692-9.
- Hernandez-Diaz S, Mcelrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol* 2017; 82(3): 457-65.
- Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Desai RJ, et al. Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts: a pregnancy cohort study. *Neurology* 2018; 90(4): e342-51.
- Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology* 2017; 88(8): 728-33.
- Hiilesmaa V, Teramo K. Fetal and maternal risks with seizures. In: Harden C, Thomas SV, Tomson T, Hoboken NJ. *Epilepsy in women.* Wiley-Blackwell, 2013:115-27.
- Hiilesmaa VK, Teramo K, Granstrom ML, Bardy AH. Fetal head growth retardation associated with maternal antiepileptic drugs. *Lancet* 1981;2(8239): 165-7.
- Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch Neurol* 2011; 68(10): 1275-81.
- Huber-Mollema Y, Oort FJ, Lindhout D, Rodenburg R. Behavioral problems in children of mothers with epilepsy prenatally exposed to valproate, carbamazepine, lamotrigine, or levetiracetam monotherapy. *Epilepsia* 2019;60(6): 1069-82.
- Hunt S, Russell A, Smithson WH, et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2008; 71(4): 272-6.
- Husebye ESN, Gilhus NE, Riedel B, Spigset O, Daltveit AK, Bjork MH. Verbal abilities in children of mothers with epilepsy: association to maternal folate status. *Neurology* 2018; 91(9): e811-21.
- Hvas CL, Henriksen TB, Ostergaard JR, Dam M. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birthweight. *BJOG* 2000; 107(7): 896-902.
- Ip S, Chung M, Raman G, Trikalinos TA, Lau J. A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeed Med* 2009; 4(1): S17-30.
- Johannessen Landmark C, Burns ML, Baftiu A, et al. Pharmacokinetic variability of valproate in women of childbearing age. *Epilepsia* 2017; 58(10): e142-6.
- Johnson EL, Stowe ZN, Ritchie JC, et al. Carbamazepine clearance and seizure stability during pregnancy. *Epilepsy Behav* 2014;33:49-53.
- Julvez J, Fortuny J, Mendez M, Torrent M, Ribas-Fito N, Sunyer J. Maternal use of folic acid supplements during pregnancy and four-year-old neurodevelopment in a population-based birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23(3): 199-206.

- Karanam A, Pennell PB, French JA, *et al.* Lamotrigine clearance increases by 5 weeks gestational age: relationship to estradiol concentrations and gestational age. *Ann Neurol* 2018; 84(4): 556-63.
- Keni RR, Jose M, Sarma PS, Thomas SV, & Kerala Registry of Epilepsy, Pregnancy Study Group. Teratogenicity of antiepileptic dual therapy: dose-dependent, drug-specific, or both? *Neurology* 2018; 90(9): e790-6.
- Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MI, *et al.* Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs-a populationbased study. *Epilepsia* 2014; 55(11): 1714-21.
- Kinney MO, Morrow J. Epilepsy in pregnancy. *BMJ* 2016; 353: i2880.
- Kinney MO, Morrow J, Patterson CC, *et al.* Changing antiepilepsy drug-prescribing trends in women with epilepsy in the UK and Ireland and the impact on major congenital malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89(12): 1320-3.
- Lopez-Fraile IP, Cid AO, Juste AO, Modrego PJ. Levetiracetam plasma level monitoring during pregnancy, delivery, and postpartum: clinical and outcome implications. *Epilepsy Behav* 2009;15(3):372-5.
- Macdonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernandez-Diaz S. Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States. *JAMA Neurol* 2015;72(9):981-8.
- Margulis AV, Hernandez-Diaz S, McElrath T, *et al.* Relation of in-utero exposure to antiepileptic drugs to pregnancy duration and size at birth. *PLoS One* 2019; 14(8): e0214180.
- Mawhinney E, Campbell J, Craig J, *et al.* Valproate and the risk for congenital malformations: is formulation and dosage regime important? *Seizure* 2012;21(3): 215-8.
- Mawhinney E, Craig J, Morrow J, *et al.* Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology* 2013;80(4):400-5.
- Mcgrath A, Sharpe L, Lah S, Parratt K. Pregnancy-related knowledge and information needs of women with epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Behav* 2014;31:246-55.
- Meadow SR. Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet* 1968;2(7581):1296.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, *et al.* Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009; 360(16): 1597-605.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, *et al.* Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology* 2010; 75(22):1954-60.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, *et al.* Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain* 2011; 134(2): 396-404.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12(3): 244-52.
- Meador KJ, Baker GA, 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.
- Meador KJ, Pennell PB, May RC, *et al.* Changes in antiepileptic drug-prescribing patterns in pregnant women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2018; 84:10-4.
- Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, *et al.* A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet* 2000; 37(7): 489-97.
- Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors. *Am J Clin Nutr* 2010;91(6): 1733-44.
- Morrow J, Russell A, Guthrie E, *etal.* Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(2):193-8.
- Morrow JI, Hunt SJ, Russell AJ, *etal.* Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(5): 506-11.
- MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338(8760):131-7.
- Murray LK, Smith MJ, Jadavji NM. Maternal oversupplementation with folic acid and its impact on neurodevelopment of offspring. *Nutr Rev* 2018; 76(9): 708-21.
- Nadebaum C, Anderson V, Vajda F, Reutens D, Barton S, Wood A. The Australian brain and cognition and antiepileptic drugs study: IQ in school-aged children exposed to sodium valproate and polytherapy. *J Int Neuropsychol Soc* 2011; 17(1): 133-42.
- Nei M, Daly S, Liporace J. A maternal complex partial seizure in labor can affect fetal heart rate. *Neurology* 1998;51(3): 904-6.
- NICE. *Epilepsies: Diagnosis And Management*. 2012.
- Pennell PB. Pregnancy, epilepsy, and women's issues. *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19(3 Epilepsy): 697-714.
- Pennell and McElrath, Pennell PB, McElrath T. Risks associated with epilepsy during pregnancy and postpartum period. In: Dashe JF. *UpToDate*. UpToDate Inc: Waltham, MA. (Accessed on March 13, 2019).
- Pennell PB, Peng L, Newport DJ, *et al.* Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* 2008; 70(22): 2130-6.
- Pennell PB, Klein AM, Browning N, *et al.* Differential effects of antiepileptic drugs on neonatal outcomes. *Epilepsy Behav* 2012; 24(4): 449-56.
- Polepally AR, Pennell PB, Brundage RC, *et al.* Modelbased lamotrigine clearance changes during pregnancy: clinical implication. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1(2): 99-106.
- Rasalam AD, Hailey H, Williams JH, *et al.* Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47(8): 551-5.

- Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 29(1): 13-8.
- Rihtman T, Parush S, Ornoy A. Preliminary findings of the developmental effects of in utero exposure to topiramate. *Reprod Toxicol* 2012; 34(3): 308-11
- Rihtman T, Parush S, Ornoy A. Developmental outcomes at preschool age after fetal exposure to valproic acid and lamotrigine: cognitive, motor, sensory and behavioral function. *Reprod Toxicol* 2013;41:115-25.
- Roth C, Magnus P, Schjolberg S, et al. Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children. *JAMA* 2011; 306(14): 1566-73.
- Rovet J, Cole S, Nulman I, Scolnik D, Altmann D, Koren G. Effects of maternal epilepsy on children's neurodevelopment. *Child Neuropsychology* 1995; 1(2): 150-7.
- Roza SJ, Van Batenburg-Eddes T, Steegers EA, et al. Maternal folic acid supplement use in early pregnancy and child behavioural problems: The Generation R Study. *Br J Nutr* 2010; 103(3): 445-52.
- Rozendaal AM, van Essen AJ, te Meerman GJ, et al. Peri-conceptual folic acid associated with an increased risk of oral clefts relative to non-folate related malformations in the Northern Netherlands: a population based case-control study. *Eur J Epidemiol* 2013; 28(11): 875-87.
- Sahoo S, Klein P. Maternal complex partial seizure associated with fetal distress. *Arch Neurol* 2005; 62(8): 1304-5.
- Schlottz W, Jones A, Phillips DI, Gale CR, Robinson SM, Godfrey KM. Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyperactivity and peer problems in offspring. *J Child Psychol Psychiatry* 2010;51(5): 594-602.
- Scolnik D, Nulman I, Rovet J, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. *JAMA* 1994; 271(10): 767-70.
- Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J, Baker GA. Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology* 2011;76(4): 383-9.
- Shallcross R, Bromley RL, Cheyne CP, et al. In utero exposure to levetiracetam vs valproate: development and language at 3 years of age. *Neurology* 2014; 82(3): 213-21.
- Skorka A, Gieruszczak-Bialek D, Piescik M, Szajewska H. Effects of prenatal and/or postnatal (maternal and/or child) folic acid supplementation on the mental performance of children. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2012; 52(11): 959-64.
- Sveberg L, Svalheim S, Tauboll E. The impact of seizures on pregnancy and delivery. *Seizure* 2015; 28:35-8.
- Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, Nair MK, George B, Sarma PS. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav* 2008; 13(1): 22936.
- Thomas SV, Syam U, Devi JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53(5): e85-8.
- Tomson T, Palm R, Kallen K, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia* 2007;48(6): 1111-6.
- Tomson T, Battino D, Craig J, et al. Pregnancy registries: differences, similarities, and possible harmonization. *Epilepsia* 2010; 51(5): 909-15.
- Tomson T, Johannessen Landmark C, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 2013;54(3): 405-14.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. *Neurology* 2015; 85(10): 866-72.
- Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol* 2016;15(2): 210-8.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018; 17(6): 530-8.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing: an observational study. *Neurology* 2019;93(9): e831-40.
- Turner K, Piazzini A, Franza A, et al. Postpartum depression in women with epilepsy versus women without epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 9(2): 293-7.
- Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, O'Brien T, Lander C, Eadie M. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia* 2008; 49(1): 172-6.
- Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Roten A, Eadie MJ. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. *Epilepsia* 2013;54(1): 181-6.
- Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50(9): 2130-9.
- Veiby G, Daltveit AK, Schjolberg S, et al. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia* 2013a; 54(8): 1462-72.
- Veiby G, Engelsen BA, Gilhus NE. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy. *JAMA Neurol* 2013b; 70(11): 1367-74.
- Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol* 2014;261(3): 579-88.
- Veroniki AA, Cogo E, Rios P, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med* 2017; 15(1): 95.

Villamor E, Rifas-Shiman SL, Gillman MW, Oken E. Maternal intake of methyl-donor nutrients and child cognition at 3 years of age. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26(4): 328-35.

Voinescu PE, Park S, Chen LQ, et al. Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. *Neurology* 2018;91(13): e1228-36.

Wehby GL, Murray JC. The effects of prenatal use of folic acid and other dietary supplements on early child development. *Matern Child Health J* 2008;12(2):180-7.

Westin AA, Reimers A, Helde G, Nakken KO, Brodtkorb E. Serum concentration/dose ratio of levetiracetam before, during and after pregnancy. *Seizure* 2008; 17(2): 192-8.

Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD010224.

Wide K, Winbladh B, Tomson T, Kallen B. Body dimensions of infants exposed to antiepileptic drugs in utero: observations spanning 25 years. *Epilepsia* 2000a;41(7): 854-61.

Wide K, Winbladh B, Tomson T, Sars-Zimmer K, Berggren E. Psychomotor development and minor anomalies in children

Voinescu PE, Pennell PB. Delivery of a personalized treatment approach to women with epilepsy. *Semin Neurol* 2017;37(6):611-23.

exposed to antiepileptic drugs in utero: a prospective population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2000b; 42(2): 87-92.

Wide K, Henning E, Tomson T, Winbladh B. Psychomotor development in preschool children exposed to antiepileptic drugs in utero. *Acta Paediatr* 2002;91(4):409-14.

Wilson RD, Genetics C, Motherisk C. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29(12):1003-13.

Yerby MS, Friel PN, McCormick K, et al. Pharmacokinetics of anticonvulsants in pregnancy: alterations in plasma protein binding. *Epilepsy Res* 1990; 5(3): 223-8.

Yerby MS, Friel PN, McCormick K. Antiepileptic drug disposition during pregnancy. *Neurology* 1992;42(4): 12-6.

## ПРОТЕСТУЙТЕ СЕБЕ



- (1) Який ризик виникнення вроджених вад розвитку потомства після вживання вальпроатом у матері?**
- (2) Чому для жінок, які страждають на епілепсію, що приймають протиепілептичні препарати, також важливо приймати фолати у прегравідарному періоді?**
- (3) Сироваткові концентрації багатьох протиепілептичних препаратів, як правило, знижуються під час вагітності. Який рівень зниження концентрації ПЕП пов'язаний зі значним ризиком погіршення контролю над судомами?**
- (4) Наведіть 2 найчастіші причини маніфестації судом під час вагітності.**
- (5) Які з наведених тверджень неправдиві:**
  - A. Під час неонатального періоду слід уникати купання дитини разом із матір'ю.
  - B. В неонатальний період мати повинна користуватися сумкою-кенгуру для немовляти при прогулянці з дитиною.
  - C. Слід забороняти грудне вигодовування
  - D. У ранньому післяпологовому періоді матері також слід заборонити приймати ванну на самоті за закритими замкненими дверима або за відсутності інших дорослих.

*Примітка: читання рукопису дає змогу відповісти на всі питання. Правильні відповіді доступні на веб-сайті,*