



# ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторы .....	5
Предисловие ко второму изданию .....	6
Предисловие к первому изданию .....	8
Список сокращений и условных обозначений .....	11
Введение .....	13
<b>Глава 1. Планирование беременности</b> .....	<b>21</b>
1.1. Общие подходы к планированию беременности .....	22
1.2. Врожденные пороки развития у плода .....	28
1.3. Механизмы тератогенеза противоэпилептических препаратов .....	33
1.4. Предполагаемые механизмы тератогенности вальпроевой кислоты .....	37
1.5. Российский регистр беременности и эпилепсии .....	49
1.6. Тератогенное влияние противоэпилептических препаратов .....	63
1.7. Противоэпилептические препараты, не рекомендо- ванные к применению во время беременности .....	77
1.8. Противоэпилептические препараты и фолиевая кислота .....	85
<b>Глава 2. Ведение беременности</b> .....	<b>103</b>
2.1. Контроль над эпилептическими приступами во время беременности .....	103
2.2. Изменение лечения эпилепсии во время беременности .....	113
2.3. Влияние беременности на эпилепсию .....	118
2.4. Особенности фармакокинетики противоэпилеп- тических препаратов во время беременности .....	124

2.5. Осложнения противоэпилептической терапии во время беременности . . . . .	135
2.6. Влияние эпилепсии на беременность . . . . .	142
2.7. Рекомендации по ведению родов . . . . .	142
<b>Глава 3. Ведение послеродового периода . . . . .</b>	<b>146</b>
3.1. Противоэпилептические препараты и грудное вскармливание . . . . .	146
3.2. Содержание противоэпилептических препаратов в грудном молоке . . . . .	155
3.3. Коррекция противоэпилептической терапии в послеродовом периоде . . . . .	188
3.4. Депривация сна . . . . .	194
3.5. Послеродовая депрессия . . . . .	196
3.6. Планирование последующей беременности (преконцепционная подготовка) . . . . .	205
3.7. Контрацепция . . . . .	211
3.8. Когнитивные нарушения у детей, матери которых получали противоэпилептические препараты во время беременности и грудного вскармливания . . . . .	223
<b>Глава 4. Протокол планирования, ведения беременности, родов и послеродового периода . . . . .</b>	<b>241</b>
4.1. Противопоказания к вынашиванию беременности . . . . .	242
4.2. Протокол планирования беременности . . . . .	243
4.3. Протокол ведения беременности . . . . .	244
4.4. Протокол ведения послеродового периода . . . . .	249
Заключение . . . . .	251
Список литературы . . . . .	252
Предметный указатель . . . . .	293

# Глава 1

## Планирование беременности

Улучшение репродуктивного здоровья нации — одна из важнейших задач государства в области социальной политики. В связи с этим вопросы охраны репродуктивного здоровья населения занимают значительное место в демографической политике Российской Федерации на период до 2025 г. (Сухих Г. и др., 2009). Особого внимания заслуживают проблемы репродуктивного здоровья женщин с различной экстрагенитальной патологией, в частности хроническим заболеванием головного мозга — эпилепсией.

Задача клинициста состоит в достижении медикаментозной ремиссии эпилептических приступов в прекоцепционном периоде или исключении генерализованных судорожных приступов (ГСП) (считается, что фокальные приступы не оказывают неблагоприятного действия на течение беременности и прогноз рождения ребенка) (Власов П.Н. и др., 2016; Власов П.Н. и др., 2013). Оптимальная терапия заболевания до наступления беременности заключается в достижении ремиссии эпилепсии на минимально возможных дозах ПЭП, желательно в виде монотерапии (Карлов В.А., 2010, 2019; Harden C.L., Meador K.J. et al. 2009; Зиганшин А.М. и др., 2018). Важно продолжать прием ПЭП во время вынашивания беременности (Горанский Ю.И., 2012; Морозов Д.В. и др., 2014; Власов П.Н. и др., 2013; Карлов В.А., 2019).

В то же время лечение эпилепсии во время беременности требует взвешенного комплексного подхода и тесного взаимодействия лечащего врача невролога-эпилептолога и акушера-гинеколога, поддержания баланса между риском для матери и

плода, связанным с неконтролируемыми приступами, и потенциально тератогенными эффектами ПЭП (Карлов В.А., 2010, 2019; Власов П.Н., 2011; Одинцова Г.В. и др., 2016; Рязанцева Е.В. и др., 2018).

По данным В.А. Карлова и др. (2019), П.Н. Власова и др. (2019), И.Е. Поверенновой и др. (2019), А.В. Якуниной (2019), в нашей стране в течение последних нескольких лет отмечается тенденция к увеличению числа беременностей среди женщин, страдающих эпилепсией.

Сходная ситуация прослеживается и по данным Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники (далее — НЦ УК) КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого: в Красноярске и Красноярском крае среди женщин с эпилепсией отмечается рост числа беременностей. Однако только 15,7% беременностей были планированы совместно с неврологом-эпилептологом, а в 47,9% случаев беременность планировалась женщинами самостоятельно (Дмитренко Д.В. и др., 2014).

## **1.1. ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ПЛАНИРОВАНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ**

Риск эпилептических приступов во время беременности и последствия, которые они могут иметь для развивающегося плода, а также для матери, являются фундаментальными причинами использования ПЭП. Эти факторы должны учитываться у женщин с эпилепсией до наступления беременности (Sveberg L., 2015).

Характер и тяжесть влияния эпилептических приступов на плод зависят от их типа (Карлов В.А., 2019). Фокальные приступы без трансформации в билатеральные тонико-клонические приступы (БТКП) не оказывают серьезного влияния на плод. Существуют единичные сообщения о случаях кратковременного дистресса плода, выражающегося в замедлении частоты сердечных сокращений у плода на 2,5–3,5 мин во время фокального приступа с нарушением сознания (Sahoo S., 2005). ГСП [генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКП) и БТКП] свя-

заны с гипоксией и лактоацидозом, которые во время беременности передаются через плаценту и могут привести к асфиксии у плода. Падения, связанные с развитием эпилептических приступов, могут вызвать тупую травму матки и, таким образом, повлиять на плод.

Общенациональное исследование на основе регистров, проведенное на Тайване, обнаружило связь между возникновением эпилептических приступов всех типов во время беременности и гипотрофией плода, более того, приступы во время беременности с большей вероятностью были связаны с преждевременными родами и более низкой массой тела при рождении (Chen L. et al., 2009). В этом исследовании не проводилась оценка различий между типами эпилептических приступов. Небольшое ретроспективное исследование на базе больниц Норвегии не обнаружило различий в акушерских осложнениях между женщинами с приступами в течение последних пяти лет, на основании медицинских записей (тип не указан), и женщинами без приступов (Borthen I. et al., 2011). Однако различия в методологии затрудняют сравнение результатов этих двух исследований.

Нет никаких указаний на связь между судорожными приступами у матери и риском ВПР, но одно ретроспективное исследование показало более низкий вербальный коэффициент интеллекта (IQ) у детей, матери которых имели пять или более ГСП во время беременности (Adab N. et al., 2004). Однако ретроспективный дизайн исследования не позволяет сделать окончательные выводы, и это наблюдение не было подтверждено в проспективных исследованиях (Meador K.J. et al., 2013; Baker G.A. et al., 2015).

Эпилепсия и неконтролируемые приступы также связаны с риском для матери. Сообщается о 10-кратном повышении риска материнской смертности (Edey S. et al., 2014) или смертности во время госпитализированных родов (MacDonald S.C. et al., 2015) у женщин с эпилепсией. Как показал анализ причин смерти, большинство из них были связаны с судорожными приступами и в основном были вызваны синдромом внезапной смерти при эпилепсии (SUDEP) (Edey S. et al., 2014).

В целом, рассматривая современные принципы лекарственной терапии, следует отметить, что лечению подлежат все бере-

менные женщины с активной эпилепсией. ПЭП назначаются и корректируются неврологом-эпилептологом. Женщинам с эпилепсией в период беременности рекомендуется продолжать использовать препарат, который давал наибольший терапевтический эффект (Карлов В.А., 2019; Власов П.Н. и др., 2010–2012; Повереннова И.Е. и др., 2011).

Выбор препарата до начала лечения осуществляется с учетом типа эпилептических приступов и формы эпилепсии, а также индивидуальной переносимости ПЭП (фармакогенетический профиль), а также его фармакокинетики.

ПЭП условно подразделяются на традиционные (или «классические») и современные (или «новые») (табл. 1.1). Терапия ПЭП должна включать лекарственные препараты с учетом индивидуальной чувствительности к ним организма пациентки, желательно с учетом результатов фармакогенетических и фармакокинетических профилей.

**Таблица 1.1.** Противозэпилептические препараты

Традиционные ПЭП	Современные ПЭП
Барбитураты Бензодиазепины Вальпроаты Карбамазепин Фенитоин Этосуксимид	Бриварацетам Габапентин Зонисамид Лакосамид Ламотриджин Леветирацетам Окскарбазепин Тиагабин Топирамат Перампанел Прегабалин Руфинамид Эсликарбазепина ацетат

В настоящее время единственным ПЭП, рекомендованным для лечения эпилепсии во время беременности, является леветирацетам (Кеппра<sup>▲</sup>). В инструкцию по медицинскому применению препарата леветирацетам (Кеппра<sup>▲</sup>) Министерством здравоохранения Российской Федерации (с марта 2020) внесена следу-

ющая информация: «леветирацетам можно применять во время беременности, если после тщательной оценки его применение признается клинически необходимым». «Анализ значительного объема данных пострегистрационных исследований у беременных женщин, получавших монотерапию леветирацетамом (более 1800 женщин, среди которых более 1500 получали препарат в течение 1-го триместра беременности), не подтвердил увеличение риска тяжелых аномалий развития. Имеются только ограниченные данные о неврологическом развитии детей, чьи матери получали монотерапию препаратом леветирацетам (Кеппра<sup>®</sup>) во время беременности. Тем не менее текущие эпидемиологические исследования (с участием около 100 детей) не предполагают повышенного риска нарушения или задержек нервно-психического развития» [(Инструкция препарата леветирацетам (Кеппра<sup>®</sup>)].

Несомненно, при планировании беременности у женщин, страдающих эпилепсией, необходимо учитывать наличие, спектр и тяжесть НР при приеме ПЭП, в том числе влияние на репродуктивное здоровье (Жидкова И.А. и др., 2009) и относительный тератогенный потенциал ПЭП (Левахин В.К. и др., 2008; Кожокару А.Б. и др., 2010) как на момент первичного консультирования женщины у невролога-эпилептолога, так и в анамнезе, а также при динамическом диспансерном наблюдении (Карлов В.А., 2010; 2019; Власов П.Н. и др., 2013; Дмитренко Д.В. и др., 2013).

Важным аспектом безопасной и эффективной фармакотерапии является проведение терапевтического лекарственного мониторинга концентрации ПЭП в плазме — как в прекоцепционном периоде, так и во время вынашивания беременности, поскольку в эти периоды физиологические изменения в организме женщины оказывают существенное влияние на колебание уровня свободной и связанной с белками фракций принимаемых ПЭП.

С целью раннего выявления возможных НР (в зависимости от фармакологической группы принимаемого ПЭП) необходимо контролировать следующие лабораторные показатели:

- клинический анализ крови (например, при приеме карбамазепина, фенитоина, дифенина, препаратов вальпроевой кислоты и др.);
- время свертываемости крови;



- биохимические показатели крови (сахар, общий белок и белковые фракции, калий, натрий, кальций, билирубин, алататаминотрансфераза — АлАТ, аспартатаминотрансфераза — АсАТ, амилаза, креатинин, мочевина, фибриноген);
- биохимические показатели мочи (например, исследование кристаллообразующей функции мочи на фоне приема топирамата и зонисамида) (Зенков Л.Р., 2007; Шаравии Л.К. и др., 2008).

Для исключения НР со стороны сердечного ритма и проводимости проводится холтеровское мониторирование электрокардиограмм (при приеме карбамазепина, фенитоина, окскарбазепина, лакосамида, эсликарбазепина, габапентина, прегабалина, леветирацетама, топирамата).

В течение последних лет в мировой практике для прогнозирования развития НР на фоне приема ПЭП рекомендуется оценивать скорость их метаболизма в организме человека (фармакокинетика ПЭП), а также фармакогенетические маркеры чувствительности к ПЭП различных фармакологических групп, например, к:

- препаратам вальпроевой кислоты [однонуклеотидный вариант (ОНВ) генов *CYP2C9*, *CYP2A6*, *CYP2B6*, *CYP1A1*, *CYP2D6*, *CYP2E1*, *CYP2C19*, *UGT1A6*],
- препаратам карбамазепина (ОНВ-генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *HLA-B\*1502*, *HLA-B\*1511*),
- препаратам ламотриджина (ОНВ гена *UGT1A4*, *UGT2B7*) и др. (табл. 1.2).

Важная роль в прогнозировании ответа на ПЭП отводится гетеро- и гомозиготному носительству ОНВ гена транспортера лекарственных препаратов *MDR1* (*C3435T*).

Фармакогенетический (персонализированный) подход с успехом можно применять с целью прогнозирования серьезных НР и тератогенного эффекта ПЭП уже в преконцепционном периоде в рамках рассматриваемой нозологии, поскольку минимизация НР — важный аспект благоприятного исхода беременности.

Лечение активной и впервые выявленной эпилепсии продолжается во время беременности. Оптимальная терапия заболевания заключается в достижении ремиссии эпилепсии до наступле-

**Таблица 1.2.** Гены изоферментов, ответственных за метаболизм противосудорожных препаратов в печени (Chen L. et al., 2010; модификация Д.В. Дмитренко, 2013)

<b>ПЭП с печеночным или преимущественно печеночным путем метаболизма</b>	<b>Гены</b>
Вальпроаты	<i>CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B1, CYP2B2, CYP2B4, CYP2E1, CYP4B1, UGT2B1</i>
Диазепам	<i>CYP2C19, CYP3A4</i>
Зонисамид	<i>CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19</i>
Карбамазепин	<i>CYP3A4, CYP2D6, CYP2C8, EPHX1</i>
Клобазам	<i>CYP3A4, CYP2C19</i>
Клоназепам	<i>CYP2C19, CYP3A4</i>
Ламотриджин	<i>UGT1A4</i>
Окскарбазепин	<i>CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5</i>
Топирамат	<i>CYP2C19, CYP3A4</i>
Фенитоин	<i>CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C10, CYP2C19</i>
Фенобарбитал	<i>CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6, CYP2B1, CYP4A1, CYP2C19</i>
Этосуксимид	<i>CYP3A4</i>

ния беременности на минимально возможных дозах ПЭП, желательно в виде монотерапии.

В то же время лечение эпилепсии во время беременности требует взвешенного комплексного подхода и тесного взаимодействия лечащего врача невролога-эпилептолога и акушера-гинеколога, поддержания баланса между риском для матери и плода, связанным с неконтролируемыми эпилептическими приступами, и потенциально тератогенными эффектами ПЭП.

Правильный выбор ПЭП актуален еще потому, что в большинстве случаев беременность не планируется, в т.ч. у пациенток с эпилепсией, поэтому ПЭП должен быть максимально эффективен и безопасен (Авакян Г.Н. и др., 2019).

Основные принципы терапии эпилепсии при беременности (Карлов В.А. и др., 2019).

- Планирование беременности с достижением медикаментозной ремиссии на фоне терапии ПЭП (желательна монотерапия), контролирующей как минимум генерализованные судорожные приступы (фокальные приступы и генерализованные бессудорожные практически безопасны в плане вынашивания беременности).
- В большинстве случаев пациентка нуждается в постоянном приеме ПЭП.
- Следует использовать минимальные дозы ПЭП, обладающие наименьшим тератогенным потенциалом.
- Работа с пациенткой в единой команде «невролог–генетик–акушер» (Авакян Г.Н. и др., 2019).

Согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 3 декабря 2007 г. №736 (ред. от 27.12.2011 г.) «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» (с изменениями и дополнениями), показанием для искусственного прерывания беременности при эпилепсии является тяжелое течение заболевания: при наличии частых приступов, резистентных к противоэпилептической терапии, и эпилептических психозов (код заболевания по МКБ-10 G 40.0, G 40.2–G 40.6, G 40.8, G 40.9).

Имеющаяся информация в настоящее время позволяет более рационально выбирать ПЭП у женщин с детородным потенциалом и проводить научно обоснованные консультации по оптимизации лечения ПЭП до зачатия (Tomson T. et al., 2019).

## **1.2. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ У ПЛОДА**

Врожденные пороки развития плода (ВПР) — одно из самых опасных осложнений беременности, которое выходит на первое место среди причин, приводящих к детской инвалидности и

смертности. ВПР возникают под действием разнообразных внутренних (наследственность, гормональные нарушения, биологическая неполноценность половых клеток и др.) и внешних (ионизирующее облучение, вирусная инфекция, недостаток кислорода, воздействие некоторых химических веществ, амниотические перетяжки и т.д.) факторов. Со второй половины XX в. отмечается значительное учащение диагностики ВПР, особенно в развитых странах. Появление на свет ребенка с ВПР всегда ошеломляет семью, эта тема — одна из самых тяжелых.

Причины 40–60% ВПР неизвестны. К ним применяют термин «спорадические дефекты рождения», обозначающий неизвестную причину, случайное возникновение и низкий риск повторного возникновения у будущих детей. Для 20–25% ВПР более вероятно «многофакторная» причина — комплексное взаимодействие многих небольших генетических дефектов и факторов риска окружающей среды. Остальные 10–13% ВПР связаны с воздействием среды. Только 12–25% ВПР имеют чисто генетические причины.

Профилактика ВПР — комплекс мер до наступления и во время беременности, направленный на устранение или по крайней мере существенное снижение риска формирования ВПР у плода.

Формирование здоровья ребенка зависит как от наследственной информации, так и от факторов окружающей среды. Причиной отклонений в процессе нормального внутриутробного развития могут быть как любые ксенобиотики, физические факторы, так и некоторые лекарственные средства, оказывающие в период беременности патогенный эффект на эмбрион и плод. В связи с этим большое значение должно придаваться профилактической работе врача, основанной на знаниях процессов эмбриогенеза и критических периодов развития (Островская А.В., 2010).

Среди критических периодов внутриутробного развития плода наиболее значимыми являются:

- период с момента зачатия до 11-го дня беременности, когда под воздействием неблагоприятных факторов зародыш либо погибает, либо остается жизнеспособным;
- период с 11-го дня до 3-й нед, тип ВПР зависит от формирующегося в данный момент органа или системы;