ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания 4
Список сокращений и условных обозначений 5

Глава 1. Фармакотерапия вирусных инфекций 7
1.1. Острая респираторная вирусная инфекция и грипп 8
1.2. Герпетическая инфекция 14
1.3. Цитомегаловирусная инфекция 27
1.4. Вирусный гепатит 36
1.4.1. Гепатит В 36
1.4.2. Гепатит С 44
1.5. ВИЧ-инфекция 50

Глава 2. Фармакотерапия сахарного диабета у беременных 63

Глава 3. Противоэпилептическая терапия во время беременности 95

Глава 4. Применение лекарственных средств, влияющих на бронхиальную проходимость при беременности 122

Глава 5. Лекарственные средства, применяемые для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта у беременных 134
5.1. Утренняя тошнота и рвота беременных 134
5.2. Фармакотерапия кислотозависимых заболеваний при беременности 136
5.3. Лекарственные препараты, применяемые при запорах 145

Глава 6. Клинико-фармакологические аспекты применения пробиотиков во время беременности 151

Глава 7. Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения хронической венозной недостаточности во время беременности 185

Глава 8. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты: влияние на течение беременности, состояние матери и здоровье новорожденного 203

Глава 3

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер

Эпилепсия является распространенным хроническим заболеванием и регистрируется у 1% населения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, более 75 млн человек в мире страдают в настоящее время эпилепсией [1]. Женщины детородного возраста составляют 25–40% всех пациентов с эпилепсией [1, 2]. За последние 20 лет отмечается четырехкратное увеличение числа беременностей и родов у больных эпилепсией женщин [3]. Ежегодно около 0,3–0,7% новорожденных из всего количества детей рождаются от матерей с эпилепсией [4].

Эпилепсия — это расстройство головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к эпилептическим приступам, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния.

Практическое клиническое определение: эпилепсия — заболевание головного мозга, соответствующее любому из следующих состояний.

1. Не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом больше 24 ч.
2. Один неспровоцированный (или рефлекторный) эпилептический приступ и вероятность повторных приступов, соответствующая общему риску рецидива после двух неспровоцированных эпилептических приступов больше 60%.
3. Установленный диагноз конкретного эпилептического синдрома.

Основными клиническими проявлениями эпилепсии у пациентов являются эпилептические приступы: с фокальным (без нарушения и с нарушением сознания), генерализованным и неизвестным дебютом.

Выделяют следующие формы эпилепсии: фокальную, генерализованную, комбинированную, генерализованную и фокальную, неуточненную и различные типы эпилептических синдромов. Кроме того, у пациентов, страдающих эпилепсией, учитываются коморбидные состояния: интеллектуальные и психические нарушения.

Согласно этиологическим факторам, выделяют шесть форм эпилепсии: структурную, генетическую, инфекционную, метаболическую, иммунную и с неизвестным этиологическим фактором.

Основная цель лечения эпилепсии — достижение полного исчезновения приступов (контроля над приступами) при отсутствии клинически значимых побочных эффектов [1]. Около 70% пациентов, живущих с эпилепсией, достигают ремиссии эпилептических приступов. Ремиссия эпилепсии предполагает, что на фоне приема противоэпилептического препарата (ПЭП) эпилептические приступы отсутствуют в течение 12 мес или периода, в три раза большего, чем самый долгий период между приступами, в зависимости от того, что больше.

Медикаментозная терапия является основой лечения пациентов с эпилепсией.

ПЭП разделяют по механизму действия и поколениям в зависимости от времени их создания. К I поколению относят бромиды, барбитураты [фенобарбитал, примидон, бензобарбитал (Бензонал♠)], бензодиазепины (клоназепам, диазепам, нитразепам), гидантоины (фенитоин), ко II — сукцинимиды (этосуксимид), карбамазепин, группу производных вальпроевой кислоты, бензодиазепины (лоразепам, клобазам) и к III (новые и новейшие) — лакосамид, ламотриджин, леветирацетам, топирамат, фелбамат, вигабатрин, габапентин, тиагабин, окскарбазепин, перампанел, прегабалин, руфинамид, зонизамид.

Выбор ПЭП осуществляют в зависимости от типа эпилептических приступов с учетом индивидуальных особенностей пациента: пол, возраст, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия, масса тела. В зависимости от специфичности терапевтического действия некоторые ПЭП могут быть высокоэффективны при отдельных типах приступов и эпилептических синдромах (табл. 3.1) и противопоказаны при других, так как могут вызывать учащение или их утяжеление (аггравацию).

Рекомендована следующая ***стартовая терапия у пациентов с недавно диагностированными или нелечеными приступами*** (ILAE, 2013).

Фокальные приступы у взрослых. Уровень доказательности A: карбамазепин, леветирацетам, фенитоин, зонисамид. Уровень B: вальпроевая кислота. Уровень C: габапентин, ламотриджин, окскарбазепин, фенобарбитал, топирамат, вигабатрин. Уровень D: клоназепам, примидон.

Таблица 3.1

Эффективность противоэпилептических препаратов

Все типы эпилептических приступов и синдромы	Все типы эпилептических приступов, кроме абсансов	Фокальные приступы, билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом	Абсансы
Вальпроевая кислота	Фенобарбитал	Карбамазепин	Этосуксимид
Бензодиазепины	Примидон	Фенитоин	
Ламотриджин		Окскарбазепин	
Топирамат		Вигабатрин	
Фелбамат		Габапентин	
Зонисамид		Тиагабин	
Леветирацетам		Прегабалин	
		Эсликарбазепин	
		Лакосамид	
		Ретигабин	
		Перампанел	

Генерализованные тонико-клонические приступы у взрослых. Уровень доказательности C: карбамазепин, ламотриджин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, топирамат, вальпроевая кислота. Уровень D: габапентин, леветирацетам, вигабатрин.

Юношеская миоклоническая эпилепсия. Уровень D: топирамат, вальпроевая кислота.

Фармакотерапия эпилепсии проводится длительно, непрерывно, регулярно, строго индивидуализированно, с учетом риска нежелательных реакций. Предпочтительна монотерапия ПЭП с постепенной титрацией суточной дозы до тех пор, пока эпилептические приступы не прекратятся (или не проявится нежелательные реакции) (табл. 3.2). В случае неэффективности одного ПЭП он должен быть постепенно заменен другим препаратом, эффективным при данной форме эпилепсии. Если назначенный ПЭП не позволяет осуществлять контроль над эпилептическими приступами, его постепенно отменяют (параллельное постепенное уменьшение дозы первого препарата и наращивание дозы второго препарата) или проводят постепенное наращивание дозы

второго препарата при сохранении дозы исходного ПЭП без изменений. Когда достигнута желаемая доза второго препарата (и концентрация его в крови достигла терапевтического уровня), доза первого препарата постепенно уменьшается до полной отмены. При неэффективности двух монотерапий рекомендован переход на политерапию с использованием двух ПЭП.

Таблица 3.2

Противопоказания к назначению противоэпилептических препаратов

ПЭП	Противопоказания	Нежелательные реакции
Бриварацетам	Повышенная чувствительность; редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Терминальная почечная недостаточность, требующая гемодиализа (нет данных)	Сонливость, головокружение, утомляемость, снижение аппетита, депрессия, тревожность, бессонница, раздражительность, гриппоподобные явления, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, тошнота, рвота
Вальпроевая кислота	Беременность, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения; женщины с сохраненным детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности; индивидуальная чувствительность, митохондриальные заболевания	Тромбоцитопения, повышение массы тела, выпадение волос, нарушение менструального цикла, гепатотоксичность, высокий тератогенный риск
Зонисамид	Гиперчувствительность к активному веществу, какому-либо из вспомогательных веществ или сульфонамидам; тяжелая печеночная недостаточность (применение у данной категории пациентов не изучалось); беременность (данных по безопасности препарата недостаточно); период грудного вскармливания (данных недостаточно)	Сонливость, атаксия, бессонница, головокружение, головная боль, нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, раздражительность, нарушение настроения, усталость, тошнота, рвота, снижение массы тела, анорексия, зуд, боль в животе, гипертермия, нефролитиаз, ацидоз, гипертермия, почечная недостаточность, олигогидроз

Продолжение табл. 3.2

ПЭП	Противопоказания	Нежелательные реакции
Карбамазепин	Повышенная чувствительность к карбамазепину и другим компонентам препарата, а также к трициклическим антидепрессантам; нарушения костномозгового кроветворения (анемия, лейкопения); печеночные порфирии; атриовентрикулярная блокада II степени; одновременное назначение препаратов лития и ингибиторов моноаминоксидазы	Сонливость, усталость, головокружение, атаксия, диплопия, нарушение зрения, седация, головная боль, бессонница, тошнота, нарушение аппетита, желудочно-кишечные расстройства, тремор, увеличение массы тела, импотенция, влияние на поведение и настроение, сыпь, лейкопения, гипонатриемия, изменение гормонов щитовидной железы, остеопения, остеомаляция, нарушение ритма сердца
Лакосамид	Повышенная чувствительность; атриовентрикулярная блокада II или III степени	Головокружение, головная боль, тошнота, усталость, нечеткость зрения
Ламотриджин	Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата	Сыпь и токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона, гепатопатия, лейкопения, атаксия, астения, усталость, диплопия, тошнота, рвота, головокружение, сонливость, бессонница, депрессия, психоз, тремор, артралгии, светочувствительность
Леветирацетам	Повышенная чувствительность к леветирацетаму или другим производным пирролидона	Раздражительность, агрессия, изменение настроения, психоз, головная боль, тремор, гиперкинезы, нарушения памяти и внимания, сонливость, астения
Окскарбазепин	Гиперчувствительность к препарату, атриовентрикулярная блокада II степени	Сыпь, головокружение, сонливость, головная боль, тошнота, рвота, диарея, нечеткость зрения, атаксия, головокружение, гипонатриемия, нарушение ритма сердца, желудочно-кишечные расстройства, лейкопения

Окончание табл. 3.2

ПЭП	Противопоказания	Нежелательные реакции
Перампанел	Гиперчувствительность; непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; тяжелая почечная или печеночная недостаточность; пациенты, находящиеся на гемодиализе; беременность и период лактации (данных недостаточно)	Изменение аппетита, агрессия, гнев, беспокойство, спутанность сознания, головокружение, сонливость, атаксия, дизартрия, раздражительность, диплопия, нечеткость зрения, центральное головокружение, тошнота, боль в спине, утомляемость, повышение массы тела, падения
Топирамат	Гиперчувствительность к компонентам препарата. С осторожностью: при почечной и печеночной недостаточности, нефроуролитиазе (в том числе в прошлом и семейном анамнезе), гиперкальциурии	Головокружение, атаксия, головная боль, парестезия, тремор, сонливость, ухудшение зрения, когнитивные нарушения, депрессия, психоз, эмоциональная лабильность, диплопия, снижение аппетита, снижение массы тела, нарушение вкуса, диспепсия, ацидоз и алопеция, глаукома
Фенобарбитал	Гиперчувствительность, порфирия, выраженная анемия, респираторные заболевания, сопровождающиеся дыхательными нарушениями, печеночная и/или почечная недостаточность, миастения, алкоголизм, лекарственная или наркотическая зависимость, в том числе в анамнезе, беременность (особенно I триместр), кормление грудью	Сонливость, головная боль, головокружение, диплопия, атаксия, сыпь, гипонатриемия, увеличение массы тела, алопеция, тошнота, желудочно-кишечные расстройства, депрессия, когнитивные нарушения, контрактура Дюпюитрена, «замерзшее» плечо, остеопения и остеомаляция
Этосуксимид	Повышенная чувствительность к компонентам препарата	Головная боль, сонливость, диплопия, седация, тошнота, рвота, нарушение кроветворения
Эсликарбазепина ацетат	Гиперчувствительность к препарату, атриовентрикулярная блокада II степени	Головокружение, сонливость, головная боль, тошнота, рвота, диарея, нечеткость зрения, головокружение, гипонатриемия, нарушение ритма сердца

Однако у 20–30% пациентов с эпилепсией наблюдается фармакорезистентное течение заболевания, требующее длительного, в некоторых случаях пожизненного, приема ПЭП. В случае фармакорезистентного

течения эпилептических приступов пациенту проводят прехирургическое обследование для решения вопроса о возможности хирургического лечения заболевания.

Согласно рекомендациям Международной противоэпилептической лиги и Российской противоэпилептической лиги, необходимо продолжать терапию ПЭП при достижении ремиссии эпилептических приступов не менее 5 лет. При достижении ремиссии эпилептических приступов в течение 5 лет рассматривается вопрос об отмене противоэпилептической терапии.

Эпилепсия и беременность

Лечение активной и впервые выявленной эпилепсии продолжается во время беременности. Оптимальная терапия заболевания заключается в достижении ремиссии эпилепсии до наступления 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 [1, 3, 4].

Согласно приказу Минздравсоцразвития РФ от 3 декабря 2007 г. № 736 (ред. от 27.12.2011) «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 Международной классификации болезней 10-го пересмотра: G 40.0, G 40.2–G 40.6, G 40.8, G 40.9) [5].

У большинства женщин с эпилепсией (54–80%) частота эпилептических приступов не изменяется во время беременности, у 15–32% пациенток возможно увеличение частоты приступов. Достижение контроля за эпилептическими приступами до наступления беременности является одним из лучших предикторов контроля за приступами во время гестации. Отсутствие эпилептических приступов в течение как минимум 9–12 мес является относительно хорошим показателем свободы от приступов на протяжении всей беременности [6, 7].

Характер и тяжесть влияния эпилептических приступов на плод зависят от их типа. Как правило, только генерализованные судорожные приступы могут причинять непосредственный вред плоду. Описан

единичный клинический случай брадикардии у плода как следствие фокального приступа с нарушением сознания у матери. Известно, что генерализованные судорожные приступы вызывают лактат-ацидоз, передающийся плоду и способный вызвать у него брадикардию. Такие приступы могут способствовать возникновению преходящей асфиксии у плода. Пять генерализованных судорожных приступов и более, произошедших во время беременности, связаны со снижением вербального коэффициента интеллектуальности (IQ) у ребенка. Неконтролируемые генерализованные тонико-клонические приступы считаются более опасными для плода, чем применение ПЭП [4, 7, 8].

Внезапное прекращение приема ПЭП может быть связано с риском материнской смертности женщин с эпилепсией. В то же время риск мертворождения не увеличен у женщин, получающих адекватную терапию ПЭП во время беременности, по сравнению со средним популяционным риском, а частота самопроизвольных абортов и мертворождений в целом не превышает таковые показатели в рассматриваемой группе пациенток по сравнению с женщинами без эпилептических приступов [6, 8, 9]. Наиболее грозным осложнением течения эпилепсии является эпилептический статус во время беременности, регистрируемый в 0,6–1,5% случаев [4]. В большинстве европейских стран, Белоруссии эпилептический статус не является показанием к прерыванию беременности. В Российской Федерации, согласно приказу Минздравсоцразвития РФ от 3 декабря 2007 г. № 736 (ред. от 27.12.2011), эпилептический статус относится к медицинским показаниям для искусственного прерывания беременности (тяжелое течение заболевания: при наличии частых приступов, резистентных к противоэпилептической терапии) [5].

Особенности применения противоэпилептических препаратов во время беременности

Физиологические, гормональные, метаболические и психологические изменения во время беременности могут влиять на эффективность контроля над эпилептическими приступами. Физиологические изменения во время беременности, влияющие на метаболизм противоэпилептических препаратов, представлены в табл. 3.3.

С худшим контролем эпилептических приступов может быть ассоциирован прием окскарбазепина и ламотриджина, что связано с изменением глюкуронидации во время беременности и соответственно со снижением концентрации данных препаратов во II–III триместрах [10, 11] (табл. 3.4).

С усугублением приступов во время беременности ассоциированы симптоматические фокальные эпилепсии, длительное течение заболевания, неудовлетворительный контроль над приступами до беременности.

Таблица 3.3

Физиологические изменения во время беременности, влияющие на метаболизм противоэпилептических препаратов

Параметр	Последствия
Увеличение объема циркулирующей крови, внеклеточной жидкости	Изменение распределения ПЭП
Увеличение депонирования жиров	Уменьшение элиминации жирорастворимых ПЭП
Увеличение минутного сердечного выброса	Усиление печеночного кровотока, увеличивающее элиминацию ПЭП
Увеличение почечного кровотока и клубочковой фильтрации	Увеличение почечного клиренса для неизмененного препарата
Изменение активности изоферментов цитохрома P450 печени	Изменение системной абсорбции и печеночной элиминации, снижение концентрации ПЭП
Уменьшение концентрации альбумина в крови матери	Изменение свободной фракции ПЭП: повышение доступности препарата для экстракции печенью (элиминации)

Таблица 3.4

Изменение некоторых параметров фармакокинетики противоэпилептических препаратов во время беременности (Pennell P.B., 2003)

ПЭП	Увеличение клиренса в сравнении с уровнем до беременности, %	Уменьшение общей концентрации в сравнении с уровнем до беременности, %	Уменьшение свободной (несвязанной) концентрации в сравнении с уровнем до беременности, %
Ламотриджин	65–230	–	–
Фенитоин	20–100	55–61	18–31
Карбамазепин	0–20	0–42	0–28
Фенобарбитал	–	55	50
Примидон	–	55	–
Производные фенобарбитала	–	70	–
Вальпроаты	35–183	50	25–30
Этосуксимид	–	Противоречивые данные	–

Изменение частоты эпилептических приступов во время беременности может также провоцироваться повышением объема циркулирующей крови, гипервентиляцией, эмоциональными и психологическими проблемами, а также снижением концентрации ПЭП в сыворотке крови в результате рвоты, нарушением регулярности приема ПЭП (в связи с опасениями их тератогенности), фармакокинетическими изменениями во время беременности, физиологическими изменениями, нарушениями цикла сон–бодрствование. Увеличение объема циркулирующей крови на 30–50% за счет одновременного увеличения объема плазмы и числа эритроцитов приводит к увеличению сердечного выброса и, как результат, к уменьшению концентрации ПЭП в сыворотке крови за счет увеличения их объема распределения, скорости клубочковой фильтрации и почечного клиренса [4, 10].

Стратегически важной является ***проблема тератогенного влияния*** ПЭП [11, 12]. Риск врожденных пороков развития (ВПР) увеличивается в 2–3 раза у потомства матерей, получавших ПЭП во время беременности. Средняя частота основных ВПР при приеме наиболее часто используемых в монотерапии ПЭП, по данным международных регистров беременности и эпилепсии, представлена в табл. 3.5. В Российской Федерации оценка риска серьезных ВПР на фоне приема матерью различных ПЭП и их комбинаций осуществляется Российским регистром беременности и эпилепсии при поддержке Российской противоэпилептической лиги [13, 14].

Учитывая дозозависимый характер тератогенности ПЭП (табл. 3.6), необходимо использовать ПЭП в минимальных терапевтических дозах, эффективных для контроля эпилептических приступов [15, 18, 19].

Монотерапия ПЭП во время беременности ассоциирована с более низким риском тератогенеза. Однако каждый отдельный ПЭП имеет свой собственный, связанный с ним риск тератогенности при использовании в качестве монотерапии. Например, при приеме топирамата в политерапии частота ВПР увеличивается до 14,1% по сравнению с 2,4% при использовании в монотерапии [6–8].

В настоящее время использование отдельных комбинаций ПЭП в политерапии с меньшим тератогенным риском рассматривается как возможность эффективного контроля за эпилептическими приступами во время беременности без увеличения тератогенного риска в сравнении с монотерапией вальпроатами (например, леветирацетам и ламотриджин в лечении генетической генерализованной эпилепсии).

Эффекты противоэпилептических препаратов во время беременности представлены в табл. 3.7 [4, 6, 7, 10, 11].

Таблица 3.5

Частота врожденных пороков развития при приеме основных противоэпилептических препаратов в монотерапии

Противоэпилептический препарат	Частота основных врожденных пороков развития, %		
	Европейский регистр (EURAP) [15]	Северо-американский регистр [16]	Австралийский регистр [17]
Карбамазепин	5,5	3,0	5,5
Вальпроаты	10,3	9,3	13/8
Фенобарбитал	8,5	5,5	–
Топирамат	3,9	4,2	2,4
Ламотриджин	2,9	2,0	4,6
Леветирацетам	2,8	2,4	2,4
Фенитоин	6,4	2,9	–
Окскарбазепин	3,0	2,2	–

Таблица 3.6

Врожденные пороки развития при приеме различных суточных доз противоэпилептических препаратов в монотерапии [15]

Противоэпилептический препарат, мг/сут	Количество пациентов	Врожденные пороки развития, %
Карбамазепин:		
<700	1276	4,5
≥700	681	7,2
Ламотриджин:		
<325	1870	2,5
≥325	644	4,3
Фенобарбитал:		
<80	73	2,7
≥80 <130	161	6,2
≥130	60	11,7
Вальпроаты:		
<650	600	6,3
≥650 <1450	660	11,3
≥1450	115	25,2

Таблица 3.7

Эффекты противоэпилептических препаратов во время беременности

Фармакологическая группа. МНН препарата (категория по FDA)	Показания к применению	Применение во время беременности	Режим дозирования
Пирролидиновые ПЭП (рацетамы)			
Бриварацетам (Бривиак♠) (C). Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10, 25, 50, 75, 100 мг	Дополнительная терапия парциальных судорожных припадков с вторичной генерализацией или без нее	Данные применения у беременных ограниченны. Отсутствуют данные о проникновении бриварацетама через плацентарный барьер у человека. Бриварацетам не следует применять во время беременности, кроме случаев клинической необходимости, когда польза для матери очевидно превышает потенциальный риск для плода. Прекращение приема бриварацетама может вызвать обострение заболевания, что бывает опасным для матери и плода	Начальная доза 50–100 мг/сут по решению лечащего врача исходя из соотношения эффективность/безопасность. Суточная доза в зависимости от индивидуального ответа может быть увеличена до 200 мг/сут. В дополнительной терапии в комбинации с карбамазепином отмечено дозозависимое повышение концентрации активного метаболита карбамазепина — эпоксида карбамазепина. Данных для определения клинической значимости указанного эффекта у беременных недостаточно
Леветирацетам (Кеппра♠, Леветинол♠, Леветирацетам канон♠, Леветирацетам♠, Конвилепт♠, Кепайраверо♠, Эпитропил♠, Левитерацетам-акрихин♠, Эпитерра Лонг♠) (C)	В монотерапии (препарат первого выбора) при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у пациентов с вновь диагностированной эпилепсией. В комплексной терапии при лечении:	Данных о существенном повышении риска серьезных ВПР нет, однако тератогенный риск не может быть полностью исключен. Во время беременности регистрируется снижение концентрации на 36% в сравнении с уровнем до и после беременности, что часто ассоциируется со срывом достигнутой до беременности фармакоиндуцированной ремиссии. При приеме ламотриджина во время беременности нарушение контроля над эпилептическими приступами	Монотерапия: стартовая доза — 500 мг (по 250 мг 2 раза в сутки). Через 2 нед доза может быть увеличена до начальной терапевтической — 1000 мг (по 500 мг 2 раза в сутки). Максимальная суточная доза составляет 3000 мг (по 1500 мг 2 раза в сутки). Комплексная терапия: стартовая суточная доза 1000 мг (по 500 мг 2 раза в сутки). Максимальная доза — 3000 мг (по 1500 мг 2 раза в сутки). Изменение дозы на 500 мг 2 раза в сутки может

Продолжение табл. 3.7

Фармакологическая группа. МНН препарата (категория по FDA)	Показания к применению	Применение во время беременности	Режим дозирования
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250, 500, 1000 мг. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, + таблетки пролонгированного действия. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/мл	парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой; миоклонических приступов у взрослых и подростков с ювенильной миоклонической эпилепсией; первично-генерализованных судорожных припадков у пациентов с генерализованной эпилепсией	регистрировалось у 45% женщин. Наибольшие изменения показателей терапевтического лекарственного мониторинга отмечались во II триместре, когда соотношение концентрация/доза уменьшается более чем на 60%. Контроль над приступами ухудшается также и в III триместре, несмотря на попытки увеличения дозы ламотриджина. Значительное ухудшение контроля над эпилептическими приступами отмечается при снижении концентрации препарата в плазме крови на 65% базового уровня. В среднем уменьшение соотношения концентрация в плазме/доза снижалось на 26,5, 65,1 и 65,8% в I, II и III триместрах соответственно. Возможно повышение клиренса ламотриджина с пиком концентрации на 32-й неделе гестации, вплоть до 330% исходного. Риск замедления метаболизма ламотриджина повышается при политерапии в комбинации с вальпроатами. Для улучшения контроля над приступами некоторые авторы рекомендуют профилактическое повышение дозы ламотриджина под контролем динамического ТЛМ. Во время беременности отмечено снижение концентрации леветирацетама в плазме, более выраженное в III триместре (до 60% базовой концентрации). Лечение леветирацетамом беременных следует проводить под особым контролем	осуществляться каждые 2–4 нед. Леветирацетам не влияет на концентрацию в плазме противоэпилептических препаратов (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, ламотриджин, габапентин, топирамат и примидон), и эти противоэпилептические препараты не влияют на концентрацию леветирацетама

Продолжение табл. 3.7

Фармакологическая группа. МНН препарата (категория по FDA)	Показания к применению	Применение во время беременности	Режим дозирования
Производные жирных кислот			
Вальпроевая кислота (Конвулекс♠, Депакин-хроно♠, Вальпроевая кислота♠, Миродеп♠, Конвульсофин-ретард♠, Вальпарин ХР♠, Энкорат хроно♠) (Д). Таблетки кишечнорастворимые; капсулы кишечнорастворимые 150, 300, 500 мг; таблетки пролонгированного действия; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300, 500 мг. Раствор для внутривенного введения 100 мг/мл (5,0 мл)	Эпилепсия различной этиологии: идиопатическая, криптогенная и симптоматическая. Генерализованные эпилептические припадки: клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические. Парциальные эпилептические припадки с вторичной генерализацией или без нее. Синдромы Веста, Леннокса–Гасто. Эпилептический статус [вальпроевая кислота (Конвулекс♠), раствор для внутривенного введения]	Противопоказан прием во время беременности, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения. Если избежать приема вальпроата во время беременности невозможно, рекомендуется применение минимально эффективных доз, деление суточной дозы на 2–3 приема, предпочтительно в монотерапии. Характерно снижение концентрации на 50% в сыворотке крови в III триместре. На поздних сроках беременности уменьшение связывания с белками в связи с гипоальбуминемией приводит к росту доли свободной фракции вальпроевой кислоты до 25%, то есть доля свободной фракции вальпроевой кислоты обратно пропорциональна концентрации сывороточного альбумина. Именно эта несвязанная, или свободная, фракция фармакологически активна и перевешивает влияние снижения концентрации препарата в плазме крови, что может быть причиной учащения эпилептических приступов во второй половине беременности. При этом повышение дозы вальпроатов на фоне гипоальбуминемии не будет оказывать существенного клинического эффекта на частоту и тяжесть приступов	При монотерапии начальная суточная доза — 5–10 мг/кг, затем ее повышают на 5 мг/кг каждые 4–7 дней до достижения оптимальной дозы, позволяющей предупреждать возникновение приступов. Полный терапевтический эффект развивается в течение 4–6 нед. Отмечен широкий спектр индивидуальной чувствительности к вальпроевой кислоте, поэтому оптимальную дозу препарата следует подбирать на основе клинического ответа. Эффективными являются дозы, обеспечивающие сывороточные концентрации вальпроевой кислоты на уровне 40–100 мг/л (300–700 мкмоль/л). У беременных, принимающих вальпроат, могут развиться нарушения свертываемости крови, включая тромбоцитопению, гипофибриногенемию и/или снижение других факторов свертывания. Возможна печеночная недостаточность; смертельные случаи печеночной недостаточности были зарегистрированы у детей, подвергшихся перинатальному воздействию вальпроата

Продолжение табл. 3.7

Фармакологическая группа. МНН препарата (категория по FDA)	Показания к применению	Применение во время беременности	Режим дозирования
Карбамазепин (Карбамазепин♠, Зептол♠, Тегретол♠, Финлепсин♠, Карбамазепин АЛСИ♠, Карбамазепин-Акрихин♠) (Д). Таблетки 200, 400 мг. Карбамазепин (Тегретол ЦР♠, Финлепсин ретард♠, Карбамазепин ретард-Акрихин♠). Таблетки пролонгированного действия 200, 400 мг	Сложные или простые парциальные эпилептические приступы (с потерей или без нее) с вторичной генерализацией или без таковой; генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы; смешанные формы эпилептических приступов	Карбамазепин быстро проникает через плаценту и создает повышенную концентрацию в печени и почках плода. Лечение необходимо проводить в минимальной эффективной дозе. Рекомендуется регулярный контроль концентрации активного вещества в плазме крови. Пациентки должны быть информированы о возможности увеличения риска ВПР и о необходимости проведения пренатальной диагностики. Продемонстрировано снижение концентрации карбамазепина в плазме крови от исходного уровня на 10–12% в III триместре. Если снижение концентрации превышает 50% по сравнению с таковой до наступления беременности, то, как правило, наблюдается срыв ремиссии эпилепсии, что требует повышения суточной дозы препарата	Начальная доза — 200–400 мг 1 или 2 раза в сутки, затем дозу постепенно повышают до достижения оптимального эффекта. Поддерживающая доза — 800–1200 мг в сутки, которые распределяют на 2–3 приема в сутки, внутрь, во время или после еды, запивая достаточным количеством жидкости. Максимальная суточная доза — 1600 мг
Окскарбазепин (Трилептал♠) (С). Таблетки 150, 600 мг; раствор для приема внутрь	Простые, сложные парциальные эпилептические приступы с вторичной генерализацией или без нее; генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы	Опыт применения при беременности ограничен. Сообщения свидетельствуют о возможной связи приема окскарбазепина с развитием ВПР. Если беременность диагностирована во время применения окскарбазепина, необходимо оценить ожидаемые преимущества и возможный риск для плода, особенно в I триместре. Следует использовать минимальные эффективные дозы окскарбазепина в монотерапии.	Монотерапия и комбинированная терапия: начальная доза — 600 мг/сут (8–10 мг/кг массы тела в сутки), разделенная на 2 приема. При необходимости дозу повышают не более чем на 600 мг/сут с интервалом 1 нед до достижения желаемого терапевтического ответа. Поддерживающая доза — 600–2400 мг/сут. Максимальная рекомендованная суточная доза — 2400 мг

Продолжение табл. 3.7

Фармакологическая группа. МНН препарата (категория по FDA)	Показания к применению	Применение во время беременности	Режим дозирования
		Пациентка должна быть предупреждена о возможных ВПР и необходимости проведения пренатальной диагностики. Необходимость в повышении дозы может возникнуть в конце I триместра (уже с 10-й недели) вследствие повышения клиренса. В этом случае доза повышается на 30–50%. Прямым признаком снижения эффективности терапии является возникновение/учащение приступов, косвенным — отрицательная динамика на электроэнцефалограмме	
Эсликарбазепин (Эксалиеф♠) (C). Таблетки 800 мг	Монотерапия парциальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без нее при впервые диагностированной эпилепсии; дополнительная терапия парциальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без нее	Данные о применении у беременных отсутствуют. Целесообразность назначения препарата следует оценить повторно, если во время его приема наступает беременность. Рекомендуется назначать минимальные эффективные дозы препарата и по возможности отдавать предпочтение монотерапии хотя бы в I триместре беременности. Пациенток необходимо предупреждать о повышенном риске ВПР у плода и предоставлять возможность для проведения дородового скрининга	Начальная доза — 400 мг 1 раз в сутки, через 1–2 нед при необходимости дозу повышают до 800 мг 1 раз в сутки. Максимальная доза — 1200 мг/сут. При сочетанном назначении с ПЭП, индукторами микросомальных ферментов печени может потребоваться увеличение дозы эсликарбазепина ацетата. При одновременном назначении с карбамазепином увеличивается риск следующих нежелательных реакций: диплопия, нарушения координации движений и головокружение

Продолжение табл. 3.7

Фармакологическая группа. МНН препарата (категория по FDA)	Показания к применению	Применение во время беременности	Режим дозирования
Ингибиторы карбоксиангидразы			
Топирамат (Топамакс♠, Топсавер♠, Топалепсин♠, Топирамат♠, Топирамат АЛСИ♠, Топирамат канон♠, Топирамат Виал♠, Ропимат♠, Топирамат ТЛ♠, Тореал♠, Торэпимат♠, Эпимакс♠, Топиромакс♠, Макситопир♠) (Д). Капсулы; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25, 50, 100, 200 мг	Парциальные или генерализованные тонико-клонические приступы, в моно- или политерапии, а также для лечения приступов на фоне синдрома Леннокса–Гасто	Согласно данным регистров беременности и эпилепсии, частота тяжелых ВПР повышена в три раза при приеме матерью топирамата во время беременности. Повышается вероятность рождения детей с низкой массой тела (<2500 г). Риск развития тератогенных эффектов при комбинированном лечении противосудорожными средствами выше, чем при монотерапии. Уровень топирамата снижается во I и III триместрах. При этом не выявлено уменьшения контроля над эпилептическими приступами	Монотерапия: от 100 до 200 мг/сут, разделенных на 2 приема. Максимальная суточная доза — 500 мг. Комбинированная терапия: начальная доза — 25–50 мг/сут 1 раз в сутки на ночь в течение 1 нед. В дальнейшем дозу можно увеличивать на 25–50 мг в 1–2 нед до достижения эффективной дозы (в 2 приема). Средняя суточная доза — 200–400 мг, разделенная на 2 приема. Максимальная доза — 1600 мг/сут
Барбитураты и бензодиазепины			
Фенобарбитал (Фенобарбитал♠) (Д/В, зависит от производителя). Таблетки 50, 100 мг	Эпилепсия (все типы припадков, за исключением абсансов)	По возможности необходимо избегать приема фенобарбитала на протяжении всей беременности для снижения риска когнитивных нарушений у потомства. Противопоказан в I триместре беременности (возможно тератогенное действие). Применение возможно только по строгим показаниям, при невозможности использования других средств.	Внутрь. Режим дозирования устанавливают индивидуально. Лечение необходимо начинать с наименьшей эффективной дозы

Продолжение табл. 3.7

Фармакологическая группа. МНН препарата (категория по FDA)	Показания к применению	Применение во время беременности	Режим дозирования
		Результаты ретроспективных контролируемых исследований показали, что прием барбитуратов беременными является причиной увеличения частоты аномалий плода. У новорожденных, матери которых принимали фенобарбитал в III триместре беременности, возможно развитие физической зависимости и синдром отмены. Применение во время родов может вызвать угнетение дыхания у новорожденного, особенно недоношенного (в связи с недоразвитием функции печени). В течение I триместра концентрация общего препарата в плазме крови снижается на 55%. Поскольку связывание с белками у фенобарбитала является относительно низким (40–60%), уменьшение уровня несвязанной фракции составляет 50%. Определяется значительная индивидуальная вариабельность показателей терапевтического лекарственного мониторинга	

Продолжение табл. 3.7

Фармакологическая группа. МНН препарата (категория по FDA)	Показания к применению	Применение во время беременности	Режим дозирования
Сукцинимиды			
Этосуксимид (Суксилеп♠, Этосуксимид-натив♠) (Д/N, в зависимости от производителя). Капсулы 250 мг	Приступы пикнолептических абсансов, а также сложные и атипичные судорожные припадки. Миоклонико-астатические малые припадки. Юношеские миоклонические припадки	Следует назначать минимальную эффективную дозу, контролирующую приступы, особенно между 20-м и 40-м днем беременности. Необходимо регулярно определять концентрацию этосуксимида в сыворотке крови матери. В III триместре беременности женщина должна принимать препарат витамина K_1. Это предотвращает развитие у новорожденного дефицита витамина K, который может привести к кровотечениям. Препарат проникает через плаценту. Зарегистрированы случаи ВПР у детей (открытый артериальный проток, расщелина губы и/или мягкого нёба, монголоидный разрез глаз, короткая шея, измененная ладонная складка, дополнительный сосок, гидроцефалия), а также спонтанное кровоизлияние у новорожденного	Доза зависит от клинической картины заболевания, индивидуальной реакции пациента на лечение и переносимости. Стартовая доза — от 5 до 10 мг/кг массы тела. Общая суточная доза этосуксимида может повышаться на 5 мг/кг с интервалами от 4 до 7 дней. Поддерживающая терапия: 15 мг/кг в сутки в 2–3 приема. Максимальная доза — 30 мг/кг в сутки

Продолжение табл. 3.7

Фармакологическая группа. МНН препарата (категория по FDA)	Показания к применению	Применение во время беременности	Режим дозирования
Другие ПЭП			
Лакосамид (Вимпат♠) (C). Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50, 100, 150, 200 мг; раствор для инфузий 10 мг/мл	Дополнительная терапия парциальных судорожных припадков, сопровождающихся или нет вторичной генерализацией. Раствор для инфузий в случаях, когда невозможна пероральная терапия или в качестве разовой насыщающей дозы для начала лечения	Клинических данных о применении лакосамида у беременных нет. Лакосамид не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда польза для матери явно перевешивает возможный риск для плода	Стартовая доза — 50 мг 2 раза в день. Через 1 нед дозу увеличивают до 100 мг 2 раза в день. Лечение может быть начато с разовой насыщающей дозы 200 мг с последующим назначением спустя 12 ч 100 мг 2 раза в день (200 мг/сут) поддерживающего режима дозирования. Необходим врачебный контроль, учитывая возможное увеличение числа нежелательных реакций со стороны ЦНС. Максимальная доза — 400 мг (200 мг 2 раза в день). Раствор можно вводить без дополнительного разведения или разведенным, внутривенно (в течение 15–60 мин), 2 раза в день. Сопутствующая терапия ПЭП, индуцирующими микросомальные ферменты печени (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал в различных дозах), снижала общую системную экспозицию лакосамида на 25%

Окончание табл. 3.7

Фармакологическая группа. МНН препарата (категория по FDA)	Показания к применению	Применение во время беременности	Режим дозирования
Ламотриджин (Ламиктал♠, Сейзар♠, Ламотриджин♠, Ламотриджин Канон♠, Ламитор♠, Ламотрикс♠, Конвульсан♠, Ламолеп♠) (C). Таблетки 25, 50, 100 мг	Парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, а также припадки при синдроме Леннокса–Гасто, в составе комбинированной или монотерапии	Следует назначать во время беременности только в том случае, если ожидаемая терапевтическая польза превышает потенциальный риск. Во время беременности регистрируется снижение концентрации на 36% в сравнении с уровнем до и после беременности, что часто ассоциируется с возобновлением приступов. Наибольшие изменения отмечались во II триместре, когда соотношение концентрация/доза уменьшается более чем на 60%. Возможно неуклонное повышение клиренса ламотриджина во время гестации с пиком концентрации на 32-й неделе гестации, вплоть до значительного — на 330% исходного. Риск замедления метаболизма ламотриджина повышается при политерапии в комбинации с вальпроатами. Прямым признаком снижения эффективности терапии является возникновение/учащение приступов, косвенным — отрицательная динамика на электроэнцефалограмме. Необходимость в повышении дозы может возникнуть в конце I триместра беременности (уже с 10-й недели) вследствие повышения клиренса. В этом случае доза повышается в пределах 30–50%. Коррекция осуществляется под контролем показателей терапевтического лекарственного мониторинга начиная с 10-й недели гестации, наиболее часто с 20-й недели	У пациентов, не получавших вальпроат натрия, начальная доза — 25 мг 1 раз в сутки 2 нед; затем 50 мг 1 раз в сутки 2 нед; затем дозу увеличивают на 50–100 мг каждые 1–2 нед до достижения оптимального терапевтического эффекта. Поддерживающая доза — 100–200 мг/сут в 1 или 2 приема (максимальная доза 500 мг/сут). Пациентам, получающим вальпроат натрия, начальная доза — 25 мг через день 2 нед, затем 25 мг ежедневно следующие 2 нед, после этого дозу увеличивают максимально на 25–50 мг/сут каждые 1–2 нед до достижения оптимального терапевтического эффекта. Поддерживающая доза — 100–200 мг/сут в 1 или 2 приема. Пациентам, принимающим ПЭП, индуцирующие печеночные ферменты, в сочетании с другими ПЭП или без них (за исключением вальпроата натрия) начальная доза — 50 мг 1 раз в сутки 2 нед; затем 100 мг/сут в 2 приема 2 нед. Затем дозу увеличивают максимально на 100 мг каждые 1–2 нед до достижения оптимального терапевтического эффекта. Поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта — 200–400 мг/сут в 2 приема. Максимальная доза — 700 мг/сут

Противоэпилептические препараты, не рекомендованные к применению во время беременности

Применение вальпроевой кислоты противопоказано в период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения.

Все женщины и девочки с детородным потенциалом, принимающие вальпроевую кислоту, должны получать поддержку в рамках Программы предупреждения беременности. Основная цель Программы предупреждения беременности — информировать всех больных эпилепсией женщин, принимающих препараты вальпроевой кислоты, о риске их использования во время беременности, о необходимости высокоэффективной контрацепции и посещения медицинского специалиста хотя бы один раз в год. Программа требует, чтобы пациентки подписали ознакомительную Форму подтверждения риска. В случае наступления беременности необходимо незамедлительно обратиться к своему лечащему врачу, чтобы провести оценку терапии и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии [12, 23]. Вопрос переключения на альтернативный ПЭП требует опыта врача, времени, оценки эффективности и переносимости, а также необходимо учитывать возможность неэффективности перевода на альтернативный ПЭП.

Переключение с вальпроевой кислоты на альтернативный ПЭП у женщин, уже достигших контроля эпилептических приступов с использованием вальпроевой кислоты, во время беременности недопустимо, так как связано с риском развития судорожных приступов и непосредственной угрозой жизни матери и будущего ребенка. Поскольку титрование ПЭП требует продолжительного времени, при этом трудно прогнозируемыми являются последствия политерапии, такие как достижение (сохранение) контроля приступов и вероятность развития тератогенного эффекта [13, 25]. В случае наступления беременности и при невозможности перевода беременной на другой ПЭП в связи с риском развития/рецидива жизнеугрожающих состояний рекомендовано снижение дозы вальпроата до минимально эффективной под контролем концентрации его в крови, мониторирование электроэнцефалограммы и наблюдение в период снижения дозы с частотой один раз в 2 нед при отсутствии экстренных показаний.

Использование других ПЭП, относимых к категории безопасности применения во время беременности D по рекомендации FDA (карбамазепин, топирамат, фенитоин, фенобарбитал, этосуксимид), продолжается в случае достижения ремиссии эпилептических приступов у пациентки и наступления беременности, согласно общим правилам терапии эпилепсии [4, 7, 8, 26].

Диазепам и мидазолам используют только для купирования серийных эпилептических приступов и эпилептического статуса. Согласно приказу Минздравсоцразвития РФ от 3 декабря 2007 г. № 736 (ред. от 27.12.2011), в показаниях для искусственного прерывания беременности не указано использование тех или иных ПЭП [5].

При выявлении у плода методами пренатальной диагностики врожденных синдромов и/или ВПР (Международная классификация болезней, коды Q00–Q99) с неблагоприятным прогнозом для его жизни и/или приводящих к стойкой потере функций организма вследствие тяжести и объема поражения при отсутствии методов последующего эффективного лечения, при сроке беременности 12 нед и более показано проведение перинатального консилиума в целях индивидуального решения вопроса о целесообразности, показаниях и противопоказаниях для искусственного прерывания беременности независимо от срока [28].

Профилактика врожденных пороков развития

Многочисленные исследования продемонстрировали снижение частоты развития ВПР нервной трубки у детей, чьи матери принимали фолиевую кислоту до зачатия и в I триместре гестации. В настоящее время нет никаких доказательств того, что фолиевая кислота обеспечивает дополнительную защиту против дефектов нервной трубки или других ВПР, ассоциированных с приемом ПЭП. Отсутствие статистически значимого эффекта обусловлено другими механизмами тератогенного эффекта ПЭП [2, 29].

Однако в большинстве стран рекомендовано использование фолиевой кислоты на этапе планирования и во время беременности, в том числе для улучшения когнитивных исходов у плода.

Оптимальная доза фолиевой кислоты остается неопределенной. В исследованиях использовали дозы от 0,5 до 4,0 мг в день, оптимальной является индивидуальная доза препарата фолиевой кислоты с учетом уровня фолиевой кислоты в крови. Предпочтительно использование активных фолатов, учитывая высокую распространенность в популяции носительства полиморфизма гена *MTHFR*, нарушающего обмен фолиевой кислоты [4, 29].

Эпилепсия и роды

Учащение эпилептических приступов во время и после родов наблюдается в 5% случаев. Изменения дыхания, депривация сна, боль и эмоциональный стресс увеличивают риск эпилептических приступов

во время родов. Эпилептические приступы во время родов зарегистрированы лишь в 2,6% беременностей на фоне приема карбамазепина и ламотриджина, в 1,9% случаев — на фоне приема фенобарбитала и в 1,4% — на фоне приема вальпроатов [1, 4, 26]. Эпилептический статус, учащение эпилептических припадков в предродовом периоде являются основанием к проведению кесарева сечения [27].

При выборе способа анестезии во время операции кесарева сечения предпочтительнее эпидуральная анестезия; при выборе общей анестезии желательно использование центральных анестетиков с низким эпилептогенным потенциалом (не рекомендуется использование диссоциантных анестетиков — кетамина и его аналогов — ввиду высокого проконвульсантного потенциала). Предпочтительно избегать использования петидина в связи с проконвульсивным эффектом препарата.

Противоэпилептическая терапия должна быть продолжена на протяжении всего периода родоразрешения. При необходимости ПЭП могут быть даны через назогастральный зонд или парентерально.

Для купирования судорожных приступов во время родоразрешения возможно использование внутривенного раствора мидазолама или диазепама.

Для проведения дифференциального диагноза между эклампсией и эпилептическими приступами рекомендовано медленное болюсное внутривенное введение 4 мг сульфата магния в течение 3–5 мин, а затем 1 мг/ч в течение 24 ч в дополнение к мидазоламу/лоразепаму или диазепаму (внутривенно) [8, 26].

Рекомендации по фармакотерапии эпилепсии во время беременности

1. Медикаментозному лечению подлежат все беременные с активной эпилепсией.
2. Не рекомендуется замена ПЭП во время вынашивания беременности, если неврологом-эпилептологом подобрана адекватная терапия с минимальным тератогенным риском и хорошим контролем эпилептических приступов (замена ПЭП во время гестации может привести к срыву ремиссии эпилепсии и развитию нежелательных реакций на фоне назначения ранее не используемых ПЭП).
3. Предпочтительной является монотерапия ПЭП в минимально возможных дозах для сохранения ремиссии приступов. При политерапии эпилепсии тератогенный потенциал выше.

4. Частота наблюдения неврологом-эпилептологом пациенток с эпилепсией во время беременности зависит от степени контроля над эпилептическими приступами:
   – один раз в триместр при ремиссии эпилептических приступов, отсутствии генерализованных судорожных приступов с падениями или фокальных приступов с нарушением сознания и автоматизмами;
   – по показаниям (частота определяется индивидуально) — при учащении эпилептических приступов, генерализованных судорожных приступов, приступов с падениями или фокальных приступов с нарушением сознания с автоматизмами.

Коррекция противоэпилептической терапии необходима у пациенток с увеличением частоты эпилептических приступов и при выраженном снижении концентрации ПЭП в сыворотке крови.

Необходимо проведение терапевтического лекарственного мониторинга для определения индивидуальной концентрации общего и свободного ПЭП в сыворотке крови в начале каждого триместра и ежемесячно с 8-го месяца гестации, особенно у пациенток с сохраняющимися эпилептическими приступами.

Если выявлено снижение общей концентрации ПЭП в сыворотке крови более чем на 50% по сравнению с концентрацией до наступления беременности, суточную дозу препарата повышают. Для ПЭП с высокой белковосвязывающей способностью (вальпроаты, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин) необходимо оценить уровень альбумина в сыворотке крови до повышения дозы ПЭП.

Необходимо проводить один раз в триместр динамический контроль лабораторных показателей (в зависимости от фармакологической группы принимаемого ПЭП) с целью контроля безопасности: клинический анализ крови; биохимические показатели крови (общий белок и белковые фракции, калий, натрий, билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, амилаза, креатинин, мочевина); исследование мочи (в том числе исследование кристаллообразующей функции мочи на фоне приема топирамата и зонисамида). При приеме ПЭП, влияющих на сердечный ритм и проводимость (карбамазепина, окскарбазепина, зонисамида), проводят холтеровское мониторирование электрокардиограммы один раз за время гестации.

Рекомендуется проводить фармакогенетическое исследование для определения маркеров генетически детерминированного нарушения метаболизма ПЭП (фармакогенетика) и снижения риска развития серьезных нежелательных реакций и тератогенного риска [30].

Список литературы

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва, 2019.
2. Алакова М.А., Котов А.С., Власов П.Н. и др. Эпилепсия и беременность. Пособие для женщин с эпилепсией и их родственников. Москва, 2012.
3. Власов П.Н. Эпилепсия у мужчин и женщин: грани проблемы // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013. № 5 (4). С. 23–25.
4. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Егорова А.Т. Эпилепсия и беременность. Москва, 2014.
5. Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности: приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ №736 от 3 дек. 2007 г. // Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти. 2008. 3 марта (№ 9).
6. Khuda I. Epilepsy in pregnancy // Neurosciences. 2018. Vol. 23, N 3. P. 185–193.
7. Oxford Textbook of Epilepsy and Epileptic Seizures / eds C. Kennard, S. Shorvon, R. Guerrini, M. Cook, S.D. Lhatoo. Oxford : Oxford University Press, 2012.
8. Borgelt L.M., Hart F.M., Bainbridge J.L. Epilepsy during pregnancy: focus on management strategies // Int. J. Womens Health. 2016. Vol. 8. P. 505–517.
9. Tomson T. et al. Antiepileptic drugs and intrauterine death: a prospective observational study from EURAP // Neurology. 2015. Vol. 85, N 7. P. 580–588.
10. Pennell P.B. Use of antiepileptic drugs during pregnancy: evolving concepts // Neurotherapeutics. 2016. Vol. 13. P. 811–820. DOI: http://doi.org/10.1007/s13311-016-0464-0
11. Фармакотерапия отдельных состояний при беременности / под ред. Н.Н. Володина, Ю.Б. Белоусова, С.К. Зырянова. Москва, 2012.
12. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Петрухин А.С. Безопасность и переносимость антиэпилептических препаратов у женщин с эпилепсией (обзор литературы и собственные данные) // Русский журнал детской неврологии. 2018. № 13 (4). С. 7–22.
13. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Горошкин А.Н. и др. Российский регистр беременности и эпилепсии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017. № S1. С. 21–25.
14. Российский регистр беременности и эпилепсии (РРБЭ). URL: https://rrpe.ru
15. Tomson T., Battino D., Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs // Curr. Opin. Neurol. 2019. Vol. 32, N 2. P. 246–525.
16. Hernandez-Diaz S., Smith C.R., Shen A. et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy // Neurology. 2012. Vol. 78. P. 1692–1699.
17. Vajda F.J., O'Brien T.J., Graham J. et al. The Australian register of antiepileptic drugs in pregnancy: changes over time in the epileptic population // J. Clin. Neurosci. 2014. Vol. 21, N 9. P. 1478–1482. DOI: http://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.11.049
18. 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. Vol. 17. P. 530–538.
19. 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. Vol. 85. P. 1029–1034.
20. Paolini S.L., Pilato M., Rajasekaran V. Outcomes in three cases after brivaracetam treatment during pregnancy // Acta Neurol. Scand. 2020. Vol. 141. P. 438–441. DOI: http://doi.org/10.1111/ane.13222
21. Mawhinney E., Craig J., Morrow J. et al. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers // Neurology. 2013. Vol. 80. P. 400–405.
22. Власов П.Н. Эпилепсия у взрослых: гендерные коморбидные расстройства, применение вальпроатов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016. № 8 (1). С. 43–49. DOI: https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.1.043-049
23. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Строцкая И.Г., Кичкайло А.С., Зобова С.Н. Механизмы вальпроат-индуцированного тератогенеза // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017. Т. 9, № 1S. С. 89–96.
24. Якунина А.В., Повереннова И.Е., Калинин В.А., Ненашева С.А. Опыт применения препаратов вальпроевой кислоты у женщин с эпилепсией в период беременности // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017. № 9 (3). С. 22–31. DOI: https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.3.022-031
25. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Авакян Г.Г. и др. Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019. № 11 (2). С. 110–123. URL: https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123
26. Рязанцева Е.В., Цивцивадзе Е.Б., Новикова С.В., Власов П.Н. Ведение беременности и родов у беременных с эпилепсией // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2018. № 1. С. 22–25.
27. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий): приказ Министерства здравоохранения РФ № 572н от 1 нояб. 2012 г. // Российская газета. Спец. вып. 2013. 25 апр. № 90/1.
28. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Искусственное прерывание беременности на поздних сроках по медицинским показаниям при наличии аномалий развития плода», письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 4 декабря 2018 г. № 15-4/10/2-7839.
29. Дмитренко Д.В. Профилактика врожденных пороков развития у плода с учетом фармакогенетических особенностей метаболизма антиэпилептических препаратов и наследственных нарушений фолатного цикла // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. № 1. С. 31–39.
30. Клиническая психофармакогенетика : монография / под ред. Р.Ф. Насыровой, Н.Г. Незнанова. Санкт-Петербург: ДЕАН, 2019. 405 с.