

Власов П.Н.

Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО

«Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Минздрава России, Москва, Россия

127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Применение вальпроатов у женщин детородного возраста и беременных, страдающих эпилепсией

Рассматривается специфика назначения вальпроатов (препаратов вальпроевой кислоты – ВК) у молодых женщин детородного возраста с эпилепсией, обсуждаются клинические ситуации практического применения ВК во время беременности с учетом исходной эффективности терапии, типа эпилептических приступов и формы эпилепсии. Представлены несколько сценариев течения беременности и возможная врачебная тактика. Благодаря множественному механизму действия препараты ВК вот уже на протяжении 50 лет эффективно применяются в лечении идиопатических (генерализованных/фокальных) криптогенных и симптоматических фокальных эпилепсий у пациентов различных возрастных групп, в том числе у женщин детородного возраста. Они также эффективно используются при маниах в структуре биполярных расстройств и для профилактики мигрени. Широта действия (эффективность в отношении различных типов приступов и форм эпилепсии), хорошая переносимость, минимальный риск аггравации, высокий процент удержания на монотерапии, наличие разнообразных лекарственных форм, в том числе пролонгированного действия и формы для внутривенного введения, благоприятный фармакокинетический и фармакодинамический профиль делают ВК незаменимыми на современном этапе развития эпилептологии. Однако у ВК существуют определенные ограничения: они противопоказаны при некоторых формах митохондриальных энцефалопатий; при их назначении молодым женщинам требуется всесторонняя оценка возможных последствий терапии, особенно при планировании беременности, с исключительной осторожностью ВК следует применять в I триместре беременности. Идеальный вариант назначения ВК у молодых женщин фертильного возраста – в качестве монотерапии, с использованием минимальной эффективной суточной дозы и пролонгированных форм.

Ключевые слова: вальпроат; вальпроевая кислота; женщины детородного возраста; эпилепсия; беременность.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vpn_neuro@mail.ru

Для ссылки: Власов П.Н. Применение вальпроатов у женщин детородного возраста и беременных, страдающих эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;(специальный выпуск 1):4–9.

Use of valproates in women of childbearing age and pregnant women with epilepsy

Vlasov P.N.

*Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473*

The paper considers the specificity of using valproic acid (VA) preparations in young childbearing-aged women with epilepsy and discusses the clinical situations of practical application of valproates during pregnancy in view of the baseline efficiency of therapy, the type of epileptic seizures, and the form of epilepsy. It provides a few scenarios of the course of pregnancy and possible treatment policy. Owing to its multiple mechanism of action, VA has been effectively used to treat idiopathic (generalized/focal) cryptogenic and symptomatic focal epilepsies in patients of different age groups, including in childbearing-aged women. It is also effectively used to treat manias in the pattern of bipolar disorders and to prevent migraine. The range of action (the efficiency against different types of seizures and forms of epilepsy), good tolerance, a minimal aggravation risk, high continuous therapy rates, various drug dosage forms, including long-acting or intravenous formulations, and favorable pharmacokinetic and pharmacodynamics profiles make VA indispensable at the present developmental stage of epileptology. However, VA has definite limitations: the drug is contra-indicated in some forms of mitochondrial encephalopathies; its prescription to young women requires comprehensive assessment of possible therapy consequences, especially in pregnancy planning, the drug should be used with extreme caution in the first trimester of pregnancy. The ideal variant of VA prescription in young women of fertile age is monotherapy, by using its minimal effective daily dose and sustained-release formulations.

Key words: valproate; valproic acid; childbearing-aged women; epilepsy; pregnancy.

Contact: Pavel Nikolaevich Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

For references: Vlasov P.N. Use of valproates in women of childbearing age and pregnant women with epilepsy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(special issue 1):4–9.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1S-4-9>

В последние годы произошел существенный количественный и качественный прорыв в изучении проблемы женского здоровья, ведения и исходов беременности у больных эпилепсией. Ведутся проспективные исследования отдаленного влияния противосудорожных препаратов (ПЭП) на физическое и психическое развитие ребенка, отслеживается спектр нервной и психической патологии в случаях, когда женщина во время беременности принимала тот или иной ПЭП. Таким образом, была накоплена некая критическая масса публикаций, потребовавшая пересмотра показаний для применения вальпроатов (препараты вальпроевой кислоты – ВК) у группы пациенток: девочек, женщин детородного возраста и беременных. Ниже представлены основные исследования, касающиеся спектра и частоты врожденных мальформаций, физического и умственного развития детей, психопатологических расстройств.

Согласно данным регистров, когортных исследований и результатам нескольких метаанализов, выявлен значительный риск врожденных мальформаций у детей, матери которых принимали ВК во время беременности: 10,73% (95% ДИ 8,16–13,29), оказавшийся существенно более высоким, чем в популяции (2–3%) [1]. Также было показано, что риск развития врожденных мальформаций дозозависим, однако порог, при котором риск исчезает, не установлен. В целом отмечено, что частота риска врожденных мальформаций при использовании ВК выше, чем при применении других ПЭП [1]. Данные мировой литературы свидетельствуют о высокой частоте врожденных мальформаций и малых аномалий при приеме матерью во время беременности препаратов ВК. Наиболее частые среди них: дефекты нервной трубки, лицевой дизморфизм, расщепление губы и неба, краниостеноз, сердечные, почечные и урогенитальные дефекты, врожденные недоразвития конечностей (включая двусторонние аплазии лучевых костей) и множественные аномалии различных систем организма. В настоящее время активно разрабатываются тесты для оценки риска развития данных дефектов на молекулярно-генетической основе [2].

В ряде исследований показано, что применение ВК во время беременности влияет на дальнейшее умственное и физическое развитие детей. Этот риск дозозависим, однако порог риска, как и в случае с врожденными мальформациями, не вычислен. Неизвестно также, в какие гестационные сроки развивается данное воздействие ВК на плод, возможно, оно происходит на протяжении всей беременности. Исследования, посвященные оценке развития ребенка до школы, свидетельствуют о том, что до 30–40% детей, матери которых во время беременности принимали препараты ВК, начинают позже ходить и говорить, имеют более низкие интеллектуальные способности и проблемы с экспрессивной и импрессивной речью и памятью [3–6].

В исследовании К.Л. Meadog и соавт. [7] показано, что применение матерью во время беременности ВК приводило к снижению коэффициента интеллекта (IQ) у детей школьного возраста на 7–10 пунктов по сравнению с другими ПЭП. Хотя не исключена роль других сопутствующих факторов, авторы полагают, что полученные результаты могут быть независимыми от материнского IQ. Однако проблема многогранна, и исследования, проведенные в России, свидетельствуют о том, что в психофизическом развитии решающую роль может играть не принимаемый во время бере-

менности ПЭП, а социокультурные условия развития ребенка [8].

В настоящее время проведено несколько исследований отдаленных исходов применения ВК во время беременности, которые показывают 3-кратное увеличение частоты расстройств аутистического круга и 4-кратное – детского аутизма по сравнению с популяционными показателями. Отдельные публикации позволяют предполагать, что у таких детей развивается синдром дефицита внимания и гиперактивности [9–11].

Также показана определенная зависимость между приемом ВК и женским здоровьем, хотя эти данные достаточно противоречивы [12–14].

Приведенные выше положения требуют пересмотра показаний к применению препаратов ВК в группе девочек и женщин детородного возраста. И такая попытка была предпринята под эгидой Европейского медицинского агентства так называемым Комитетом фармакобдительности (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC). Комитет начал работу под руководством доктора June Raine в октябре 2013 г. и ровно через год в Лондоне опубликовал свой отчет [15].

Прежде всего, Комитет (PRAG) подтверждает, что ВК является эффективным средством терапии эпилепсии, маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах и профилактики мигрени. На основании клинических исследований и с учетом мнения экспертов комитет считает, что вальпроаты – эффективные препараты для терапии данных состояний у женщин, однако он остается в резерве при неэффективности или плохой переносимости альтернативных средств терапии. Применение ВК у женщин детородного возраста при данных состояниях должно осуществляться только при условии использования эффективных методов контрацепции. Также, по мнению Комитета, препараты ВК не должны использоваться у девочек, женщин детородного периода и при беременности даже в случаях, когда альтернативное лечение является неэффективным или плохо переносится. Основные рекомендации Комитета сводятся к известным положениям о том, что в идеальной клинической ситуации препараты ВК следует применять в качестве монотерапии, в минимальных эффективных суточных дозах и в виде пролонгированных форм. *Комитет по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) относит ВК к категории «D» (имеются доказательства риска для плода, однако польза применения может превышать риск) при применении во время беременности при эпилепсии (и при маниах)* в структуре биполярных расстройств; ВК категорически не применима для профилактики мигрени во время беременности (категория «X»). В медицинской практике можно использовать упрощенную трактовку классификации FDA: А – отсутствие риска; В (best – лучшие) – нет доказательств риска; С (caution – осторожность) – риск не исключен; D (dangerous – опасные) – риск доказан; X – препарат противопоказан при беременности. В таблице приведены категории риска применения ПЭП при беременности [16]. Данное разделение на категории достаточно удобно для применения, однако относится только к I триместру беременности, категории динамичны: к примеру, карбамазепин в 2012 г. относили к категории «С», а в настоящее время – к категории «D» [16]. Идет постоянный пересмотр категорий ПЭП, и для объективизации информации

наметилась тенденция к тому, что на официальном сайте FDA будут публиковаться все сведения о ПЭП, а лечащий врач уже сам будет принимать решение о его применении.

Оценка риска применения ПЭП при беременности (категории FDA, 2014)*

ПЭП (МНН)	Категория FDA
Нет	A, B
Ламотриджин, этосуксимид, леветирацетам, окскарбазепин, эсликарбазепин, лакосамид, зонисамид, перампанел	C
ВК, карбамазепин, примидон, фенитоин, клоназепам, топирамат	D

*По данным FDA Approved Drug Products <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>; дата обращения 14.01.2015.

Наша практика показывает, что каждая пациентка должна быть осведомлена относительно риска приема ВК и современное международное информационное пространство содержит практически неограниченное количество постоянно обновляющейся информации на разных языках, однако ее объективность и качество в силу ряда причин могут быть недостаточными. *Целью настоящей публикации является попытка обобщить и сформулировать положения, касающиеся применения ВК у женщин детородного возраста, что поможет в работе практического врача.*

Первоначальное назначение ВК (старт терапии ВК) у женщин детородного возраста. В ситуации, когда женщина *не планирует беременность* в ближайшие несколько лет, терапия ВК возможна при условии эффективной контрацепции. При первичном назначении ВК пациентку и ее родственников информируют об эффективности ВК при данных типах припадков и форме эпилепсии и необходимости использования контрацепции. Пациентку также информируют о возможных последствиях для ребенка применения ВК во время беременности: риск врожденных мальформаций, задержки интеллектуального развития, расстройств аутистического круга и симптомов дефицита внимания и гиперактивности.

Применение ВК у беременных. Ведение беременности на фоне приема ПЭП основано на предположении о том, что припадки, особенно генерализованные судорожные (ГСП), являются более опасными для матери и плода, чем тератогенное действие ПЭП. Неблагоприятное влияние ГСП во время беременности многофакторно: возможность получения травмы во время приступа, аноксиишемические изменения и др.

Идеальная ситуация — *пациентка готовится к беременности и пришла на прием к эпилептологу*. В этом случае врач должен еще раз проанализировать все клинические показатели и данные аппаратных исследований. Не следует забывать о ложноположительных и ложноотрицательных диагнозах «эпилепсии», т. е. тех клинических ситуациях, когда диагноз «эпилепсия» ставится без достаточных оснований, и наоборот. Во всех сомнительных случаях следует провести дополнительное обследование пациентки с целью уточнения диагноза и дальнейшую тактику лечения строить исходя из результатов этого обследования. При исключении диагноза эпилепсии пациентка наблюдается соответствующим специалистом и получает лечение по поводу выявленных расстройств (конверсионных, вегетативных, психогенных, синкопальных и др.).

В случае *планирования беременности* в ближайшее время вальпроат может быть назначен только при неэффективности и плохой переносимости монотерапии другими ПЭП, при этом следует руководствоваться рекомендациями по применению ПЭП при определенных типах припадков и формах эпилепсии [17–19]. В данной ситуации врач должен четко представлять возможные последствия такой терапии и информировать пациентку, ее супруга, родственников о возможных последствиях. При подготовке к беременности врач с пациенткой еще раз обсуждают все «за» и «против» терапии ВК в данном случае. При назначении ВК используется минимально допустимая суточная доза

продолжительной формы ВК при двукратном приеме. Согласно руководству Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE) 2012 г., относительно безопасной дозой ВК при беременности считается 800 мг/сут [19], опубликованы также данные о возможности применения ВК в дозе до 1000 мг/сут [20]. Параллельно следует начать прием фолиевой кислоты в суточной дозе не менее 3–5 мг, можно в составе комплексных витаминных препаратов для беременных. Идеальной ситуацией при подготовке к беременности считается достижение клинической, еще лучше — клинико-электроэнцефалографической, ремиссии ГСП. В отношении абсансов, парциальных (простых и сложных) припадков и миоклоний (без атонического компонента и вовлечения в миоклонический приступ нижних конечностей с возможностью внезапного падения и получения травмы) общепринятой считается их безопасность для матери и плода [21]. Проведенный недавно метаанализ [22] свидетельствует о том, что достижение ремиссии припадков за 9 мес до беременности напрямую коррелирует с отсутствием приступов во время беременности. Крайне важно на этапе планирования беременности провести *обязательное* комплексное обследование пациентки и соответствующее патогенетическое и симптоматическое лечение выявленных нарушений, особенно функции печени, выделительной системы, гипохромной анемии [21]. Дополнительная настороженность должна быть проявлена при наличии в семейном анамнезе спонтанных выкидышей, врожденных мальформаций разнообразного характера (дефекты нервной трубки, лицевой дизморфизм, расщепление губы и неба, краниостеноз, сердечные, почечные и урогенитальные дефекты, врожденные недоразвития конечностей и любые другие множественные аномалии в различных системах организма). После зачатия осуществляется комплексный динамический контроль в соответствии с общепринятыми рекомендациями [21, 23, 24]. Доза ВК на протяжении всей беременности обычно не меняется, так как свободная фракция препарата остается стабильной и даже может повышаться в III триместре. В подавляющем большинстве случаев родоразрешение проводится через естественные родовые пути. Показанием к проведению кесарева сечения со стороны нервной системы является неконтролируемое учащение эпилептических припадков либо эпилептический статус [24]. Грудное вскармливание обычно не противопоказано, так как в молоко ВК проникает минимально

(до 10%), при этом следует учитывать состояние ребенка. Пожалуй, самый главный недостаток опубликованных до настоящего времени результатов когортных исследований и регистров по врожденным порокам развития состоит в том, что они не позволяют оценить факторы риска во всем их разнообразии (тип и частота эпилептических припадков, форма эпилепсии, семейный анамнез врожденных пороков развития, проводимая терапия и др.).

На практике в большинстве случаев приходится сталкиваться с ситуацией, когда **беременность уже наступила на фоне приема ВК и сохраняющихся редких припадков.** (*Развитие беременности на фоне частых ГСП — единичные наблюдения в практике, тактически требующие прерывания беременности и последующей коррекции терапии.*) В этом случае, особенно при нерегулярном менструальном цикле, женщина узнает о своей беременности только при сроке 5–8 нед. К этому времени основной гистоорганогенез уже произошел, поэтому обычно нет смысла в проведении корректировки суточной дозы, если она не исключительно высока. При высоких суточных дозах ВК (>1000 мг/сут) в ранние сроки беременности и в конкретной клинической ситуации длительной (>9 мес) клинико-электроэнцефалографической медикаментозной ремиссии по настоятельному требованию пациентки и при согласовании с лечащим врачом суточная доза ВК может быть снижена до 800 мг на период до 12 нед беременности. Доза 800 мг ВК приводится клиническим руководством NICE (2012) в качестве безопасной в тератогенном отношении [19], однако насколько обоснованно будет данное снижение дозы ВК, неизвестно, и этот вопрос требует дальнейших исследований. В реальной клинической практике суточная доза ВК обычно не меняется, беременность ведется в соответствии с методическими указаниями Минздрава России [21, 24]. Также в практической работе мы не переводили беременных пациенток на другой ПЭП с целью уменьшения риска его тератогенного действия. Рациональным обоснованием данного положения мы считаем то, что при недостаточном эффекте терапии возможно повышение дозы ВК; при переключении на другой ПЭП будет определен период параллельного применения двух ПЭП, что нежелательно при беременности и повышает вероятность тератогенного воздействия [25]. Кроме того, ВК является мощным ПЭП и спрогнозировать эффект перехода на другой ПЭП практически невозможно, также трудно выделить одновременно эффективный ПЭП, удовлетворяющий категории «С» при беременности (см. таблицу) [16].

Другая клиническая ситуация: **длительная (несколько лет) медикаментозная клинико-электроэнцефалографическая ремиссия** на фоне монотерапии ВК, которая была достигнута практически сразу после нескольких эпилептических припадков и оказалась устойчивой, а **пациентка, узнав о своей беременности, самостоятельно отменила ПЭП.** В данном случае можно воздержаться от возобновления приема ВК при условии соблюдения пациенткой общего режима и регулярного ежемесячного клинико-электроэнцефалографического обследования. При высокой вероятности возобновления ГСП (вторично-генерализованных, первично-генерализованных, тонических, клонических, тонико-клонических), при атонических припадках и миоклониях в ногах, при которых возможны внезапные падения, следует вновь начать прием ВК по стандартной схеме титрации суточной дозы [26]. При остальных типах припадков (простые/сложные парциальные, миоклонии в верхних конечностях, абсансы)

вопрос о возобновлении/невозобновлении терапии ПЭП решается индивидуально, а назначение препарата может быть отсрочено до клинической манифестации приступов или устойчивого нарастания индекса эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ).

В случае **длительной медикаментозной ремиссии (более 2–3 лет) при криптогенной/симптоматической фокальной эпилепсии** с исходно редкими (общим небольшим количеством) мономорфными эпилептическими припадками, при быстром достижении медикаментозной ремиссии, нормальном неврологическом и психическом статусе, отсутствии эпилептиформной активности на ЭЭГ следует рассмотреть вопрос об отмене ВК. Препарат следует отменять постепенно, на протяжении 3–6 мес, под контролем ЭЭГ/видео-ЭЭГ-мониторинга. Существуют рекомендации более быстрого снижения суточной дозы ВК — на 20–25% в неделю [26]. Важно, чтобы без приема ПЭП пациентка находилась по крайней мере 9 мес (минимально 6 мес) до планируемой беременности [22]. В то же время пациентка и ее родственники должны быть осведомлены о возможном учащении приступов вплоть до развития серии или эпилептического статуса, а врач — о повышении риска внезапной смерти при эпилепсии (sudden unexpected death in epilepsy — SUDEP). **При медикаментозной ремиссии (5 лет) ювенильной миоклонической эпилепсии (ЮМЭ)**, учитывая высокую эффективность ВК и вероятность возобновления припадков при прекращении его приема, к отмене вальпроата следует подходить индивидуально. Прежде всего, пациентку нужно предупредить о возможном возобновлении припадков и строгом соблюдении режима сна: достаточный сон — 7–8 ч. Далее следует проанализировать исходную частоту миоклонических припадков, абсансов и ГСП. В случае подавляющего преобладания миоклонических припадков и абсансов над ГСП в структуре ЮМЭ такая отмена возможна. При возобновлении миоклонических припадков в период уменьшения суточной дозы ВК доза вновь увеличивается до минимально эффективной, разделенной на 2 приема пролонгированной формы ВК (вечерний прием ВК может быть несколько большим, чем утренний: к примеру, 1/3 суточной дозы ВК утром и 2/3 — вечером). В клинической ситуации, когда ГСП не предшествует учащению миоклоний и/или абсансов, т. е. в течении заболевания отсутствует определенная закономерность в развитии абсансов, миоклоний и ГСП (припадки асинхронны), а по данным анамнеза (предыдущие безуспешные попытки отмены ВК) существует высокая вероятность возобновления ГСП, следует только попытаться уменьшить суточную дозировку ВК до 800 мг/сут. Пациентку же предупреждают о большем риске влияния ГСП на зародыш/плод.

В родах пациентка обязана продолжить регулярный прием ПЭП в эффективной суточной дозе. В послеродовом периоде обязательно следует добиваться достаточной длительности ночного сна (исключить депривацию сна), осуществляется регулярный прием ВК. Кормление грудью ребенка при приеме ВК возможно, так как в молоко проникает минимальное количество препарата (до 10%) [27].

Благодаря множественному механизму действия препараты ВК вот уже на протяжении 50 лет эффективно применяются в лечении эпилептической энцефалопатии, идиопатических (генерализованных/фокальных) криптогенных и симптоматических фокальных эпилепсий у пациентов различных возрастных групп, в том числе у женщин детородного возраста

та. Они также эффективно используются при маниах в структуре биполярных расстройств и для профилактики мигрени. Такие свойства вальпроатов, как широта действия (эффективность в отношении различных типов припадков и форм эпилепсии), хорошая переносимость, минимальный риск аггравации, высокий процент удержания на монотерапии, наличие разнообразных лекарственных форм, в том числе оригинального препарата пролонгированного действия (Депакин хроно, Депакин хроносфера) и формы для внутривенного введения, благоприятный фармакокинетический и фармакодинамический профиль, делают их незаменимыми на современном эта-

пе развития эпилептологии. Однако у ВК существуют определенные ограничения: препараты противопоказаны при некоторых формах митохондриальных энцефалопатий; назначение ВК молодым женщинам требует исходной всесторонней оценки возможных последствий данной терапии, особенно при планировании в дальнейшем беременности, с исключительной осторожностью ВК следует применять в I триместре беременности. Идеальный вариант назначения ВК у молодых женщин фертильного возраста – в качестве монотерапии, с использованием минимальной эффективной суточной дозы и пролонгированных форм.

ЛИТЕРАТУРА

- Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008 Sep;81(1):1–13. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2008.04.022. Epub 2008 Jun 18.
- Дмитренко ДВ. Профилактика врожденных пороков развития у плода с учетом фармакогенетических особенностей метаболизма противосудорожных препаратов и наследственных нарушений фолатного цикла. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014(Спецвыпуск 1):31–38. [Dmitrenko DV. Prevention of fetal congenital malformations with allowance for the pharmacogenetic features of the metabolism of antiepileptic drugs and hereditary abnormalities in the folate cycle. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014(S1):31–38. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1S-31-38>
- Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA. Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008;71(23):1923–4.
- Cummings C, Stewart M, Stevenson M, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child.* 2011 Jul;96(7):643–7. DOI: 10.1136/adc.2009.176990. Epub 2011 Mar 17.
- Meador KJ, Penovich P, Baker GA, et al. NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009 Jul;15(3):339–43. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.04.026. Epub 2009 May 27.
- Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, et al. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec;48(12): 2234–40. Epub 2007 Oct 15.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013;12(3):244–52. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70323-X. Epub 2013 Jan 23.
- Карлов ВА, Жидкова ИА, Серкина АВ, Кожокару АВ. Интеллектуальное, психомоторное и речевое развитие детей, рожденных от страдающих эпилепсией матерей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* Эпилепсия. 2010; (3): 25–30. [Karlov WA, Zhidkova IA, Serkina AV, Kozhokar AV. Intellectual, psychomotor and speech development of the children born from mothers having epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. Epilepsiya.* 2010;(3):25–30]. (In Russ.)].
- Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013 Apr 24;309(16):1696–703. DOI: 10.1001/jama.2013.2270.
- 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 Oct;22(2):240–6. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.06.014. Epub 2011 Jul 23.
- Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav.* 2013 Nov;29(2):308–15. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.08.001. Epub 2013 Sep 5.
- Власов ПН. Синдром поликистозных яичников при эпилепсии – ятрогенная проблема? *Фарматека.* 2005;17:57–60. [Vlasov PN. A syndrome of polycystous ovaries at epilepsy – a yatrogeny problem? *Farmateka.* 2005;17:57–60. (In Russ.)].
- Жидкова ИА, Карлов ВА, Кунькина ЮБ, и др. Репродуктивный потенциал женщин, страдающих эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009;109(11):31–6. [Zhidkova IA, Karlov WA, Kunkina YuB, et al. Reproductive potential of the women having epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2009;109(11):31–6. (In Russ.)].
- Goldberg-Stern H, Yaacobi E, Phillip M, de Vries L. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: A prospective study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014 Nov;18(6):759–65. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.07.004. Epub 2014 Jul 29.
- Recommendation of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee pursuant to Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data, for valproate and related substances-containing medicinal products EMA/PRAC/548192/2014
- FDA.gov
- Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov WA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin.* [Epilepsy at children and adults, women and men]. Moscow: Meditsina; 2010. 720 p.]
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013 Mar;54(3):551–63. DOI: 10.1111/epi.12074. Epub 2013 Jan 25.
- The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians (UK). Issued: January 2012 last modified: December 2013. *NICE clinical guideline 137.*
- Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Feb;77(2):193–8. Epub 2005 Sep 12.
- Карлов ВА, Власов ПН, Петрухин ВА, Краснополяский ВИ. Особенности терапии эпилепсии во время беременности. Методические рекомендации МЗ РФ. 2001 г. N130. Москва; 2001:1–15. [Karlov VA, Vlasov PN, Petrukhin VA, Krasnopol'skiy VI. *Osobennosti terapii epilepsii vo vremya beremennosti.* Metodicheskie rekomendatsii MZ RF. [Features of therapy of epilepsy during pregnancy. Methodical recommendations of Ministry of Health Russian Federation. 2001;N130]. Moscow; 2001:1–15].
- Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidence-based

- review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1229–36. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02128.x.
23. Власов ПН, Карлов ВА, Петрухин ВА. Эпилепсия и беременность: современная терапевтическая тактика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(1):13–17. [Vlasov PN, Karlov VA, Petrukhin VA. Epilepsy and pregnancy: current therapeutic tactics. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(1):13–17. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2391>
24. Приказ МЗ и СР РФ от 5 декабря 2007 г. № 736. [Приказ МЗ и СР РФ от 5 декабря 2007 г. № 736. [The order Ministry of Health and Social Development Russian Federation of December 5, 2007 No. 736]. (In Russ.)].
25. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009 May;50:1237–46.
26. St Louis EK, Gidal BE, Henry TR, et al. Conversions between monotherapies in epilepsy: Expert consensus. *Epilepsy Behav*. 2007 Sep;11(2):222–34. Epub 2007 Jun 22.
27. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009 May;50:1247–55.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.