

¹ Долгопрудненская
центральная
городская
больница

² Российский
университет
медицины

³ Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

Репродуктивное здоровье женщин с эпилепсией

С.Ф. Торубаров, д.м.н., проф.^{1,2}, Н.Ю. Иванников, к.м.н., проф.^{1,3},
Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,2,3}, Д.В. Горшкова³

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Торубаров С.Ф., Иванников Н.Ю., Сибирская Е.В., Горшкова Д.В. Репродуктивное здоровье женщин с эпилепсией. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (35): 52–57.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-35-52-57

Распространенность эпилепсии высока, а ее дебют нередко приходится на пубертатный период.

Пациентки с эпилепсией должны с особым вниманием подходить к решению вопросов, касающихся выбора вида контрацепции и планирования беременности.

В статье проанализированы риски, связанные с влиянием эпилептических приступов на репродуктивную систему, зависимость течения заболевания от уровня стероидных половых гормонов, возможность назначения противосудорожных препаратов (ПЭП), их взаимодействие с комбинированными гормональными контрацептивами, опасность судорог во время беременности, тератогенные риски, возникающие на фоне приема ПЭП, а также особенности грудного вскармливания и прегравидарной подготовки.

Ключевые слова: эпилепсия, противосудорожные препараты, комбинированные гормональные контрацептивы, беременность, прегравидарная подготовка, судороги, тератогенность, грудное вскармливание

Введение

Эпилепсия – заболевание мозга, характеризующееся стойким предрасположением к генерированию эпилептических приступов и сопровождающееся нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями [1]. В России насчитывается свыше 2,5 млн человек с эпилепсией, половина из них женщины.

Планирование беременности и выбор контрацептивных средств – важные вопросы в жизни женщины. Диагноз эпилепсии осложняет ситуацию.

Материал и методы

Поиск соответствующей литературы осуществлялся в базах данных PubMed, CyberLeninka, Embase. Для анализа и обобщения информации о влиянии экстрагенитальных патологий на менструальный цикл проведен обзор зарубежных и отечественных научных публикаций за 2015–2024 гг. Для проверки возможных релевантных исследований не применялись ограничения и фильтры поиска (статус публикации, тип статьи, язык публикации). Для поиска дополнительных публикаций проведен анализ списка литературы.

Результаты и обсуждение

Эпилептическая активность связана с функциональными изменениями в гипоталамо-гипофизарно-го-

надной оси, регулирующей выработку и секрецию половых стероидов предположительно через лимбическую систему. Следовательно, частота и тяжесть эпилептических приступов зависят от вариабельности уровня стероидных половых гормонов. Эстрогены считаются проконвульсантами, поскольку действуют через глутаматергическую систему. В то же время прогестерон и его метаболиты оказывают противосудорожное действие, потенцируя ГАМК-опосредованную нейротрансмиссию. Этим объясняется взаимосвязь между фазой менструального цикла и характером приступов у женщин с катамениальной эпилепсией: более тяжелые и/или продолжительные приступы нередко приходится на период овуляции или позднюю лютеиновую и раннюю фолликулярную фазы – перименструальный период [2]. В исследовании на мышинной модели катамениальной эпилепсии установлено, что феруловая кислота значительно снижает склонность к судорогам [3].

Помимо влияния половых гормонов на эпилептическую активность, существует обратная связь: и фокальные, и генерализованные приступы изменяют сигналы, поступающие в гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось из коры головного мозга, миндалина и гиппокампа. Это становится причиной возникновения аномалий менструального цикла, ановуляторных циклов, синдрома поликистозных яичников и снижения фертильности [4].

Выбор противозепилептических препаратов

Известно не одно поколение противозепилептических препаратов (ПЭП), способных купировать приступы и значительно улучшать качество жизни больных. Однако цель врача при назначении терапии не только добиться контроля над заболеванием, но и минимизировать риск возникновения побочных эффектов. Необходимо избегать назначения препаратов, вызывающих косметические дефекты, гормональные нарушения, влияющих на массу тела, сексуальные и репродуктивные функции. Не следует назначать наиболее эффективные и широко применяемые ПЭП, вальпроаты, пациенткам репродуктивного возраста из-за риска развития синдрома поликистозных яичников, ановуляторных циклов, гиперандрогении, инсулинорезистентности, мастопатии, остеопороза [5]. Применение препаратов вальпроевой кислоты ассоциируется с развитием очень высоких тератогенных рисков.

Согласно рекомендациям Международной противозепилептической лиги (Task Force of ILAEC Commission on European Affairs and EAN, 2015–2016), вальпроаты не должны применяться у детей и подростков женского пола, у женщин детородного возраста и беременных, за исключением случаев, когда другие препараты неэффективны или непереносимы. При необходимости рекомендовано применение вальпроатов в дозах, не превышающих 500–600 мг/сут (North American Antiepileptic and Pregnancy Register, 2012 and UK Irel and Pregnancy Register, 2014) [6].

К нежелательным препаратам относятся, в частности, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал. Благодаря способности индуцировать печеночные ферменты цитохрома P450 они увеличивают уровень глобулина, связывающего половые гормоны сыворотки, что приводит к снижению биологической активности тестостерона и эстрадиола. Длительное применение фенитоина приводит к возникновению ряда косметических дефектов. Пациенткам репродуктивного возраста в качестве препаратов первой линии показаны ламотриджин и леветирацетам. Ламотриджин является препаратом первого выбора для лечения женщин с генерализованной и фокальной эпилепсией. Препарат не вызывает гормональных нарушений, улучшает качество жизни, характеризуется минимальным тератогенным эффектом, соответствующим популяционному [7].

ПЭП и комбинированные гормональные контрацептивы: межлекарственное взаимодействие

Для пациенток с эпилепсией незапланированная беременность представляет опасность. Если рождение ребенка не планируется, после выбора ПЭП необходимо рассмотреть вопрос о выборе комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) с учетом лекарственного взаимодействия этих групп препаратов. ПЭП не должны ускорять метаболизм гормональной контрацепции. В противном случае возможна нежелательная беременность.

ПЭП подразделяют на фермент-индуцирующие (enzyme-inducing antiepileptic drug, EIAED) и фермент-ингибирующие (non-enzyme-active antiepileptic drug,

nEAAED). Фермент-индуцирующие ПЭП в качестве нецелевого эффекта стимулируют синтез эндогенных ферментов цитохрома P450, в том числе ответственных за окислительный метаболизм лекарственных веществ. Следовательно, лечение данными препаратами потенциально может привести к изменению метаболизма некоторых сопутствующих препаратов. Известно, что классические фермент-индуцирующие ПЭП, такие как фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, в меньшей степени окскарбазепин и эсикарбазепин, увеличивают метаболизм перорально принимаемых эстрогена и прогестерона. Таким образом, комбинированные эстрогенные и гестагенные контрацептивы, прогестиновые таблетки и подкожные гестагенные имплантаты утрачивают эффективность и поэтому не рекомендуются пациенткам, принимающим фермент-индуцирующие ПЭП. Топирамат в дозе более 200 мг/сут и перампанел в дозе 12 мг/сут также могут изменять концентрацию гормональных контрацептивов в плазме крови. Вальпроат, напротив, будучи ингибитором P450, не изменяет метаболизм перорально принимаемых эстрогена и прогестерона [8].

Любые КГК, содержащие менее 50 мкг эстрогена, являются мишенью для лекарственного взаимодействия при одновременном применении рассмотренных выше ПЭП. Пациенткам с эпилепсией рекомендуются к применению контрацептивы, не влияющие на метаболизм фермент-индуцирующих ПЭП: инъекции медроксипрогестерона ацетата депо (Депо-Провера), левоноргестрел-релизинг-высвобождающие внутриматочные системы (например, Мирена, Скайла) и медная внутриматочная спираль [9].

Показано, что габапентин, прегабалин, леветирацетам, бриварацетам, зонисамид, ламотриджин и лакозамид не влияют на метаболизм КГК [6].

Важно помнить, что фермент-индуцирующие ПЭП приводят к нарушению минерального обмена костной ткани, вызывая развитие остеопороза.

Эстрогены являются проконвульсантами. В связи с этим возникает вопрос: как назначать КГК и ПЭП, чтобы не снизить эффективность последних?

В исследовании A.G. Herzog и соавт. участвовали 1144 женщины в возрасте 18–47 лет с эпилепсией, обследованные в период с 2010 по 2014 г. и использовавшие по крайней мере одну форму контрацепции во время приема ПЭП. Выявлено, что для каждой категории ПЭП (особенно фермент-индуцирующих) риск возникновения судорог на фоне приема гормональных контрацептивов по сравнению с негормональными выше в 4,5 раза. Что касается конкретных видов гормональной контрацепции, использование гормональных пластырей связано с более высокой (86%) частотой судорог по сравнению с другими КГК, вероятно, из-за более высоких уровней этинилэстрадиола, который, минуя пищеварительный тракт, не подвергается частичной дезактивации [10].

Эстроген и прогестерон способны увеличивать метаболизм ламотриджина, снижая его плазменную концентрацию на 45–60% [7]. Эстроген также увеличивает метаболизм вальпроата, но в меньшей степени. Это при-

водит к циклическим колебаниям уровня ПЭП в крови и нарушению контроля над судорогами.

Таким образом, женщинам, принимающим ПЭП и нуждающимся в гормональной контрацепции, целесообразны:

- 1) проведение лекарственного мониторинга на период совместного применения ПЭП и КГК;
- 2) назначение дроспиренонсодержащих оральных контрацептивов в пролонгированном режиме;
- 3) или комбинации гормонального и барьерного методов контрацепции;
- 4) или использование внутриматочной спирали;
- 5) коррекция дозы ПЭП при необходимости.

Беременность и судороги

Данные о влиянии беременности на характер эпилептических приступов разнятся. В обзоре Dr. Yi Li и соавт. отмечается, что у большинства женщин с эпилепсией частота приступов во время беременности не изменяется [11]. Однако в исследовании S. Karceski установлена закономерность между учащением приступов и наступлением беременности, причем у женщин с фокальной эпилепсией гораздо чаще (21,1%), чем у пациенток с генерализованной (5,3%) эпилепсией, ухудшается течение заболевания. Если эпилептический очаг находится в лобной доле, вероятность ухудшения судорог составляет 52,9%. Учащение судорожных приступов и усиление их тяжести при фокальной эпилепсии характерно для первого и второго триместров, а также для послеродового периода. Кроме того, у женщин, получающих политерапию (более одного лекарственного средства), вероятность ухудшения судорог в восемь раз выше, чем при использовании монотерапии [12].

У женщин с эпилепсией, которые испытывали припадки в течение года до беременности, вероятность продолжения судорог во время беременности в три-четыре раза выше, чем у женщин, у которых приступы полностью контролировались до беременности [13]. Скорее всего это связано с отсутствием терапии ПЭП до беременности или ее некорректностью.

В ходе метаанализа 38 наблюдательных исследований L. Viale и соавт. обнаружили, что женщины с эпилепсией имеют повышенный риск самопроизвольного выкидыша, осложнений послеродового периода, гипертензивных расстройств, индукции родов, операции кесарева сечения, любых преждевременных родов и задержки роста плода [14].

В ретроспективном исследовании повторные тонико-клонические судороги (не менее пяти) во время беременности ассоциировались со снижением вербального IQ у 38/249 потомков. В целом уровень смертности во время беременности среди пациенток с эпилепсией в десять раз выше, чем среди женщин без эпилепсии [15].

Генерализованные тонико-клонические судороги, включая фокальные с последующим вовлечением билатеральных нейрональных сетей, ассоциированы с транзиторной гипоксией, лактатацидозом, который, влияя на плод через плаценту, нередко вызывает асфиксию, а также с риском развития SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy). Такие судороги могут

стать причиной тупой травмы матки при падении. Фокальные судороги, которые не перерастают в двусторонние тонико-клонические, могут приводить к замедлению частоты сердечных сокращений у плода в течение 2,5–3,5 минуты. Абсанс представляет минимальную угрозу. Однако существует связь между возникновением судорог всех типов во время беременности и не соответствующим гестационному возрасту размеру плода [16].

Медикаментозная терапия и ее тератогенные риски

Первые сообщения о связи ПЭП и врожденных аномалий были опубликованы более 50 лет назад. В настоящее время имеется достоверная информация о тератогенности традиционных ПЭП. Учитывая, что примерно 50% беременностей являются незапланированными, женщины с эпилепсией, принимающие ПЭП, могут неосознанно подвергать риску растущий плод. Вальпроаты, несмотря на высокую эффективность при генерализованных формах эпилепсии, представляют опасность из-за высокого риска тератогенных дефектов нервной трубки и более низкого когнитивного развития у детей, подвергавшихся воздействию вальпроата внутриутробно [17]. В дошкольном возрасте у них отмечается снижение IQ и других когнитивных функций. Для детей с клинически диагностированным фетальным вальпроатным синдромом потребность в образовательной поддержке значительно выше – 74% [18].

Метаанализ 2017 г. 96 исследований сравнения результатов ПЭП в течение беременности у пациенток основной и контрольной (без воздействия ПЭП или с использованием отличных от фокусной группы препаратов) групп подтвердил небезопасность ряда препаратов. Во всех случаях врожденных пороков развития с высоким риском ассоциировались этуксимаб (отношение шансов (ОШ) 3,04; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,23–7,07), вальпроат (ОШ 2,93; 95% ДИ 2,36–3,69), топирамат (ОШ 1,90; 95% ДИ 1,17–2,97), фенобарбитал (ОШ 1,83; 95% ДИ 1,35–2,47), фенитоин (ОШ 1,67; 95% ДИ 1,30–2,17), карбамазепин (ОШ 1,37; 95% ДИ 1,10–1,71). Вне их числа оказались ламотриджин (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,72–1,25) и леветирацетам (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,43–1,16). Они не ассоциировались со значительным повышением риска развития врожденных пороков по сравнению с контрольной группой и реже были связаны с пороками развития сердца [16].

Политерапия в отличие от монотерапии связана с более высокой частотой развития врожденных пороков. Наиболее распространенными пороками развития при использовании ПЭП являются пороки сердца, расщелины лица, гипоспадия и дефекты нервной трубки [9]. Политерапия, а также монотерапия тератогенными ПЭП во время беременности ассоциируются с микроцефалией, но к двум годам жизни отмечается нормализация размеров черепа [19].

В недавнем популяционном исследовании (шведский регистр) у младенцев, подвергшихся воздействию карбамазепина и вальпроевой кислоты (в контрольной группе – воздействию ламотриджина), окружность головы была меньше на 0,2 SD, а у детей, находившихся под воз-

действием леветирацетама, – на 0,1 SD. В то же время у младенцев, подвергшихся влиянию прегабалина, окружности головы была такой же, как у детей, получавших ламотриджин [19].

Ламотриджин и леветирацетам характеризуются наименьшим тератогенным эффектом, по данным международных регистров беременности (в том числе крупнейшего из них – EURAP). В популяционном когортном исследовании с использованием данных датского национального регистра в случаях, когда политерапия не применялась ($n = 556$), внутриутробное воздействие ламотриджина по сравнению с другим ПЭП ассоциировалось с самым низким скорректированным риском (ОШ 0,42) [20]. Тем не менее границы риска не определены окончательно. Так, при оценке тератогенной активности ламотриджина у плодов мыши выявлены значительное снижение веса и роста ($p < 0,01$) и различные аномалии с тенденцией к увеличению, прямо пропорциональному увеличению дозы [21].

В исследовании влияния леветирацетама на закрытие средней линии у куриных эмбрионов обнаружена прямая корреляционная связь между дозой препарата и частотой дефектов смыкания [22].

Интерес представляют результаты когортного исследования, в котором отмечалось значительное снижение массы тела новорожденных мужского пола при рождении после получения беременными монотерапии леветирацетамом по сравнению с монотерапией ламотриджином. Двойная терапия этими препаратами привела к значительному увеличению риска самопроизвольного прерывания беременности (скорректированный коэффициент риска – 3,01; 95% ДИ 1,43–6,33) [23].

В исследовании ламотриджин превзошел по клинической эффективности как леветирацетам (отношение рисков (ОР) 1,32; 95% ДИ 1,05–1,66), так и зонисамид (ОР 1,37; 95% ДИ 1,08–1,73) среди пациентов старше пяти лет [24]. Однако важно учитывать изменение клиренса препарата: результаты индивидуального моделирования показали, что без увеличения дозы ламотриджина его концентрация к 6–8-й неделе беременности снижается на 0,65 [25].

Таким образом, цель фармакотерапии у беременных – исключить судорожные припадки и минимизировать тератогенное влияние ПЭП на плод. Противозепилептическая терапия должна продолжаться на протяжении всего периода гестации. Прекращение приема ПЭП во время беременности ассоциируется с увеличением в десять раз показателей смертности у беременных с эпилепсией [26].

В каждом конкретном случае должна быть подобрана индивидуальная концентрация препарата в минимально возможной дозе в период органогенеза. Ежедневную дозу ПЭП следует разделить на несколько приемов. В каждом триместре беременности один раз или чаще необходимо определять в крови матери концентрацию активного вещества ПЭП. Беременным следует рекомендовать именно ламотриджин, особенно в случае применения до беременности вальпроевой кислоты [24], с увеличением дозы по мере повышения клиренса.

Грудное вскармливание

Некоторые исследователи высказывают опасения по поводу грудного вскармливания на фоне приема ПЭП. В исследовании NEAD не обнаружено неблагоприятных последствий для развития нервной системы у детей в возрасте трех лет, которые находились на грудном вскармливании и матери которых в это время получали ПЭП по поводу эпилепсии. Напротив, дети, которые находились на грудном вскармливании, имели более высокий уровень IQ в возрасте шести лет по сравнению с детьми, которые не находились на грудном вскармливании [16]. На фоне терапии этосуксимидом, фенобарбиталом и примидоном не отмечены побочные эффекты в виде седативного действия на ребенка и неэффективности сосания, но они достаточно редки. Чтобы следующее кормление совпало с самой низкой концентрацией ПЭП в крови у матери, следует принимать препарат сразу после кормления или перед самым продолжительным сном малыша [27].

Прегавидарная подготовка

Прегавидарная подготовка должна начинаться с назначения монотерапии ламотриджином или леветирацетамом в адекватной дозе в случае, если ранее женщина не получала медикаментозной терапии или принимала другие ПЭП (в отсутствие показаний к назначению иных ПЭП). Как известно, фермент-индуцирующие ПЭП снижают сывороточный уровень фолатов. Для пациенток с эпилепсией должны быть рассмотрены более высокие дозы фолиевой кислоты в периоде прегавидарной подготовки. Вальпроат характеризуется тератогенными свойствами и является антагонистом фолиевой кислоты. От него следует отказаться в пользу других ПЭП.

В исследовании NEAD (The Neurocognition and Emotion in Affective Disorders) установлена связь между периконцепционной профилактикой фолиевой кислотой (доза варьировалась в пределах 0,4–4 мг/сут) и более высоким коэффициентом полномасштабного интеллекта в возрасте трех и шести лет у детей, рожденных от матерей с эпилепсией [28].

Женщины, которые принимают ПЭП, нарушающие всасывание и обмен фолатов (вальпроевая кислота, карбамазепин, примидон, фенобарбитал, фенитоин), имеют умеренный риск фолатзависимых аномалий развития. Для них рекомендованная суточная доза фолатов в рамках прегавидарной подготовки составляет до 1000 мкг/сут. Эксперты CDC (Centers for Disease Control and Prevention) и ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) считают, что все фертильные женщины должны получать 400 мкг фолиевой кислоты ежедневно [29].

Проведение прегавидарной подготовки – важная составляющая благоприятного исхода беременности. На основании различных руководств по ведению беременных с эпилепсией можно сформулировать несколько важных постулатов:

- оптимальный вариант лечения выбирается до зачатия;
- предпочтительна монотерапия;
- выбор наиболее эффективного ПЭП зависит от типа и частоты приступов;
- на старте терапии применяется минимальная эффективная доза (в случае дебюта эпилепсии во время беременности);
- в целях профилактики врожденных пороков применяется фолиевая кислота [30–33].

Заключение

Проблема эпилепсии среди женщин репродуктивного возраста крайне актуальна. В настоящее время об этом заболевании известно достаточно много, чтобы подобрать терапию с минимальными побочными эффектами, купировать болезнь, ограничить влияние заболевания и противоэпилептической терапии на женское здоровье и прогнозировать благоприятное течение беременности. В то же время не утрачивают актуальности вопросы о границах безопасности ПЭП и рисках, связанных с лекарственным взаимодействием ПЭП и КГК. Мишенями для дальнейшего изучения являются вопросы родоразрешения у женщин с эпилепсией и подбор наиболее рациональных и эффективных ПЭП в периоде менопаузы.

Изучая эпилепсию у женщин, можно выявить много обратных зависимостей. Так, тяжесть эпилептических приступов зависит от уровня стероидных половых гормонов. Между тем сами приступы способны влиять на эндокринную систему, провоцируя ряд патологических состояний, например синдром поликистозных яичников. Лекарственное взаимодействие между ПЭП и КГК ослабляет потенциал и тех и других, что требует регулярного контроля концентрации препаратов обеих групп в сыворотке крови во избежание рецидива приступов и нежелательной беременности. Незапланированная беременность для пациенток

с эпилепсией представляет особый риск, поскольку приступы ассоциируются с дистрессом плода, тупыми травмами матки, SUDEP, самопроизвольным выкидышем, осложнениями послеродового периода, задержкой роста плода, снижением когнитивных способностей у детей в будущем и др.

Назначение ПЭП требует особого внимания со стороны врача, ведь большинство из них потенциально опасны для женского здоровья. Применение таких препаратов, как вальпроат, даже если беременность не планируется, представляет риск отдаленных последствий (женщина захочет реализовать репродуктивный потенциал в будущем). Применение большинства ПЭП во время беременности связано с тератогенным влиянием. Наиболее безопасными в отношении влияния на женский организм и плод считаются ламотриджин и леветирацетам. Предпочтительна монотерапия. Наиболее уязвимым для тератогенного влияния препаратов является период органогенеза плода. В это время женщина должна получать минимальные эффективные дозы, делить их на несколько приемов в течение дня, контролировать концентрацию активного вещества минимум один раз в триместр. Не следует отказываться от грудного вскармливания. Прегравидарная подготовка имеет огромное значение как для матери с эпилепсией, так и для будущего ребенка. Такую подготовку начинают с монотерапии ламотриджином или леветирацетамом либо перевода пациентки на эти препараты, если ранее она получала другие ПЭП (в отсутствие строгих показаний к их применению). Необходимо рассмотреть возможность назначения более высоких доз фолатов. Женщины, которые принимают ПЭП, нарушающие всасывание и обмен фолатов (вальпроевая кислота, карбамазепин, примидон, фенobarбитал, фенитоин), относятся к группе умеренного риска фолатзависимых аномалий развития. Для них суточная доза фолатов, рекомендованная в рамках прегравидарной подготовки, составляет до 1000 мкг/сут. 

Литература

1. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022.
2. Железнова Е.В., Калинин В.В. К вопросу о катамениальной эпилепсии. Социальная и клиническая психиатрия. 2006; 1 // cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-o-katamenialnoy-epilepsii (дата обращения – 01.04.2024).
3. Dhillon H.K., Singh T., Goel R.K. Ferulic acid inhibits catamenial epilepsy through modulation of female hormones. *Metab. Brain Dis.* 2022; 37 (8): 2827–2838.
4. Alshakhouri M., Sharpe C., Bergin P., Sumner R.L. Female sex steroids and epilepsy: Part 1. A review of reciprocal changes in reproductive systems, cycles, and seizures. *Epilepsia.* 2024; 65 (3): 556–568.
5. Barnard S., French J. Collaboration of care for women with epilepsy in their reproductive years. *J. Womens Health (Larchmt.)*. 2019; 28 (3): 339–345.
6. Литовченко Т.А. Особенности лечения эпилепсии у женщин детородного возраста. *Международный неврологический журнал.* 2017; 8 (94) // cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-lecheniya-epilepsii-u-zhenshin-detorodnogo-vozrasta (дата обращения – 01.04.2024).
7. Haseitel M.A., Hardaman C.G. Anticoncepcion en mujeres epilípticas [Contraception in epileptic women]. *Medicina (B Aires)*. 2021; 81 (1): 62–68.
8. Borghts S., Thieffry S., Noack-Rink M., et al. Health care cost associated with the use of enzyme-inducing and non-enzyme-active antiepileptic drugs in the UK: a long-term retrospective matched cohort study. *BMC Neurol.* 2017; 17 (1): 59.
9. Bhakta J., Bainbridge J., Borgelt L. Teratogenic medications and concurrent contraceptive use in women of childbearing ability with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015; 52 (Pt A): 212–217.
10. Herzog A.G., Mandle H.B., Cahill K.E., et al. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology.* 2017; 88 (8): 728–733.

11. Li Y., Meador K.J. Epilepsy and pregnancy. *Continuum*. (Minneapolis, Minn). 2022; 28 (1): 34–54.
12. Karceski S. Seizure worsening during pregnancy: who is at risk? *Neurology*. 2022; 98 (8): e876–e879.
13. Vajda F.J.E., O'Brien T.J., Graham J.E., et al. Predicting epileptic seizure control during pregnancy. *Epilepsy Behav*. 2018; 78: 91–95.
14. Viale L., Allotey J., Cheong-See F., et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*. 2015; 386 (10006): 1845–1852.
15. Dupont S., Vercueil L. Epilepsy and pregnancy: what should the neurologists do? *Rev. Neurol. (Paris)*. 2021; 177 (3): 168–179.
16. Tomson T., Battino D., Bromley R., et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord*. 2019; 21 (6): 497–517.
17. O'Neal M.A. A review of women's neurology. *Am. J. Med*. 2018; 131 (7): 735–744.
18. Bromley R.L., Baker G.A., Clayton-Smith J., Wood A.G. Intellectual functioning in clinically confirmed fetal valproate syndrome. *Neurotoxicol. Teratol*. 2019; 71: 16–21.
19. Margulis A.V., Hernandez-Diaz S., McElrath T., et al. Relation of in-utero exposure to antiepileptic drugs to pregnancy duration and size at birth. *PLoS One*. 2019; 14 (8): e0214180.
20. Bech L.F., Polcwiartek C., Kragholm K., et al. In utero exposure to antiepileptic drugs is associated with learning disabilities among offspring. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2018; 89 (12): 1324–1331.
21. Mobini G.R., Karimi A., Akbari A., Rahmani F. Evaluation of teratogenic activity of antiepileptic drug lamotrigine in mouse fetuses. *Folia Med. (Plovdiv)*. 2019; 61 (1): 84–89.
22. Ozgural O., Armagan E., Bozkurt M., et al. The effect of levetiracetam on closure of the midline in early chicken embryos. *Turk. Neurosurg*. 2015; 25 (5): 681–684.
23. Hoeltzenbein M., Bartz I., Fietz A.K., et al. Antiepileptic treatment with levetiracetam during the first trimester and pregnancy outcome: an observational study. *Epilepsia*. 2024; 65 (1): 26–36.
24. Marson A.G., Burnside G., Appleton R., et al. Lamotrigine versus levetiracetam or zonisamide for focal epilepsy and valproate versus levetiracetam for generalised and unclassified epilepsy: two SANAD II non-inferiority RCTs. *Health Technol. Assess*. 2021; 25 (75): 1–134.
25. Barry J.M., French J.A., Pennell P.B., et al. Empiric dosing strategies to predict lamotrigine concentrations during pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2023; 43 (10): 998–1006.
26. Сокова Е.А., Архипов В.В., Чилова Р.А. и др. Эффективность и безопасность противоэпилептических лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018; 8 (2): 72–76.
27. Tomson T., Battino D., Bromley R., et al. Breastfeeding while on treatment with antiseizure medications: a systematic review from the ILAE Women Task Force. *Epileptic Disord*. 2022; 24 (6): 1020–1032.
28. Meador K.J., Pennell P.B., May R.C., et al. Effects of periconceptional folate on cognition in children of women with epilepsy: NEAD study. *Neurology*. 2020; 94 (7): e729–e740.
29. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 3.0. М.: StatusPraesens, 2023.
30. Колесниченко С.И., Латыпов Р.М., Серикбаева С.К., Абдрахманова М.Г. Тактика ведения беременных с эпилепсией. *Медицина и экология*. 2017; 3 (84) // cyberleninka.ru/article/n/taktika-vedeniya-beremennyh-s-epilepsiy (дата обращения – 13.04.2024).
31. Резолюция заседания экспертов Российской противоэпилептической лиги по вопросам терапии женщин с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 2 // cyberleninka.ru/article/n/rezolyutsiya-zasedaniya-ekspertov-rossiyskoy-protivoepilepticheskoy-ligi-po-voprosam-terapii-zhenschin-s-epilepsiy.
32. Vajda F.J.E., O'Brien T.J., Graham J.E., et al. Predicting epileptic seizure control during pregnancy. *Epilepsy Behav*. 2018; 78: 91–95.
33. Veroniki A.A., Cogo E., Rios P., et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med*. 2017; 15 (1): 95.

Reproductive Health of Women with Epilepsy

S.F. Torubarov, PhD, Prof.^{1,2}, N.Yu. Ivannikov, PhD, Prof.^{1,3}, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3}, D.V. Gorshkova³

¹ *Dolgoprudny Central City Hospital*

² *Russian Medical University*

³ *N.I. Pirogov Russian National Research Medical University*

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

The prevalence of epilepsy is high, and its debut often occurs during puberty. Patients with epilepsy should pay special attention to solving issues related to the choice of the type of contraception and pregnancy planning.

The article analyzes the risks associated with the effect of epileptic seizures on the reproductive system, the dependence of the course of the disease on the level of steroid sex hormones, the possibility of prescribing antiepileptic drugs (APD), their interaction with combined hormonal contraceptives, the danger of seizures during pregnancy, teratogenic risks arising from taking APD, as well as the features of breastfeeding and pre-pregnancy preparation.

Keywords: *epilepsy, antiepileptic drugs, combined hormonal contraceptives, pregnancy, pre-pregnancy care, seizures, teratogenicity, breastfeeding*