

УДК: 615.213.015.5:[618.2+618.63]  
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.23

## ФАРМАКОБЕЗПЕКА ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ВАГІТНИХ ТА ЛАКТУЮЧИХ

Д. В. Семенів<sup>1</sup>, К. О. Калько<sup>2</sup>, Н. В. Копйова<sup>3</sup>,  
В. М. Хоменко<sup>4</sup>, П. Г. Коваленко<sup>4</sup>,  
Є. П. Бережний<sup>5</sup>, О. В. Садовник<sup>5</sup>

Державний торговельно-економічний університет<sup>1</sup>

(м. Київ, Україна),

ПВНЗ «Медико-природничий університет»<sup>2</sup>

(м. Миколаїв, Україна),

Одеський національний медичний університет<sup>3</sup>

(м. Одеса, Україна),

Донецький національний медичний університет<sup>4</sup>

(м. Кропивницький, Україна),

Державний заклад «Луганський державний медичний  
університет»<sup>5</sup>

(м. Рівне, Україна)

### Резюме

Епілепсія – це поширене, хронічне та серйозне неврологічне захворювання, яке вражає багатьох жінок дитородного віку та саме по собі підвищує ризик вроджених вад розвитку плоду, а препарати, що застосовуються для її лікування додатково посилюють цей ризик.

**Метою даної роботи** було проаналізувати профіль безпеки широко застосовуваних протиепілептичних лікарських засобів з позиції їх ефективності та безпеки, а також узагальнити можливі зміни їх фармакокінетики під час вагітності.

**Матеріали та методи.** Аналіз ефективності, безпеки та фармакокінетичні характеристики протиепілептичних препаратів проводили на платформі PubMed. Пошук літературних джерел включав такі ключові слова: *antiepileptic drugs, anticonvulsants, pregnancy, lactation*. Хронологічні характеристики пошуку включали інформаційні джерела з 2003 по 2024 рік включно із них 90 % (33 з 38 літературних посилань) були датовані останніми 5 роками тобто з 2019 по 2024 рік. Для аналізу були залучені джерела інформації англійською, німецькою, французькою, іспанською та японською мовами.

**Результати та їх обговорення.** В результаті проведеного аналізу встановлено, що лідируюче місце за здатністю чинити тератогенний вплив, який призводить до ризику серйозних вроджених вад розвитку із дозозалежним характером (до 10 %) в популяції займають вальпроати. Ламотриджин і леветирацетам вважаються відносно безпечними до застосування під час вагітності та в період лактації, однак останні дослідження свідчать, що леветирацетам пов'язаний з підвищеним ризиком синдрому дефіциту уваги, гіперактивності та тривожних розладів тоді як ламотриджин вважається більш безпечним з точки зору постнатального нейророзвитку. Лакосамід та окскарбазепін характеризуються відносною безпечністю під час вагітності, хоча щодо оцінки ризику перинатальної смертності після монотерапії окскарбазепіном то дані є непереконливими. Прегабалін не чинить тератогенної дії, однак на тлі прегабаліну у новонароджених спостерігали аномалії центральної нервової системи, очей, сечостатевої системи та лицьові прорізи. При застосуванні габапентину відмічали прояв атипичних та/або важкоконтрольованих ознак і симптомів відміни у новонароджених, що вказує на його внутрішньоутробний вплив. Прийом зонісаміду був пов'язаний із ризиком тератогенезу, що напряму залежало від дози препарату, яку вагітна застосовувала принаймні в першій половині вагітності.

**Ключові слова:** вагітність, перинатальний розвиток, протиепілептичні препарати, фармакобезпека.

### Вступ

Кількість людей репродуктивного віку з епілепсією зростає в усьому світі, що призводить до збільшення поширеності епілепсії під час вагітності [1]. Вагітні жінки, які страждають на епілепсію, мають вищий ризик несприятливих акушерських наслідків і ускладнень у плода, включаючи підвищений ризик вроджених вад та затримку нейрокогнітивного розвитку порівняно з жінками без епілепсії [2, 3]. Судоми під час вагітності підвищують ризик фізичної травми та метаболічного стресу, уповільнення серцевої діяльності плода, гіпоксії, передчасних пологів та низької ваги при народженні [4].

За даними аналітичного огляду популяційного дослідження вагітностей у Сполучених Штатах серед усіх вагітностей встановлено 10 препаратів із відомим тератогенним ризиком і найвищою пренатальною експозицією. До цих 10 препаратів належать такі протиепілептичні лікар-

ські засоби: топірамат, карбамазепін, вальпроат [5]. За результатами іншого загальнонаціонального когортного дослідження, проведеного у Франції між 2013 і 2019 роками, протиепілептичні препарати (13 на 10000 вагітностей), поряд із ретиноїдами для місцевого застосування (44 на 10000 вагітностей) та статинами (13 на 10000 вагітностей) відносяться до трійки найбільш тератогенних лікарських засобів. Особливої уваги заслуговує те питання, що відповідно до результатів даного дослідження, використання старіших протиепілептичних засобів (таких як вальпроєва кислота, а також клоназепам і карбамазепін) зменшилося з 2007 по 2014 рік (–69,4 %), тоді як використання сучасних протиепілептичних засобів без підозрюваних тератогенних ефектів (такі як ламотриджин, прегабалін, леветирацетам, топірамат, габапентин і окскарбазепін) зросло (+73,4 %) [6]. Як свідчить інше обсерваційне дослідження, до більш сучасних протиепілептичних препаратів, які набули широкого застосування під час вагітності останнім

часом та були зареєстровані між 2005 та 2019 роками, відносяться зонісамід, руфінамід, стирипентол, лакозамід, еслікарбазепін, ретигабін, перампанел і бріварацетам [7]. Не менш актуальним стоїть питання вибору не тільки самого препарату, а й підбір його дози [8, 9].

Тому надзвичайно важливо розробити відповідні стратегії профілактики та втручання до або під час вагітності, щоб мінімізувати негативний вплив епілепсії на здоров'я матері та плоду [10]. Лікарі повинні бути обізнані з ризиками, пов'язаними із засобами для фармакотерапії епілепсії і прагнути мінімізувати ці ризики, як для матері так і для плоду, тобто враховувати фармакобезпеку протиепілептичних препаратів.

**Метою даної роботи** було проаналізувати профіль безпеки широко застосовуваних протиепілептичних лікарських засобів з позиції їх ефективності та безпеки, а також узагальнити можливі зміни їх фармакокінетики під час вагітності.

### Матеріали та методи дослідження

Аналіз ефективності, безпеки та фармакокінетичні характеристики протиепілептичних препаратів проводили на платформі PubMed. Пошук літературних джерел включав такі ключові слова: *antiepileptic drugs, anticonvulsants, pregnancy, lactation*. Хронологічні характеристики пошуку включали інформаційні джерела з 2003 по 2024 рік включно із них 90 % (38 з 42 літературних посилань) були датовані останніми 5 роками тобто з 2019 по 2024 рік. Для аналізу були залучені джерела інформації англійською, німецькою, французькою, іспанською та японською мовами.

### Результати та їх обговорення

Шкідливий вплив похідних вальпроату всесвітньо визнаний ще у 2014 році. Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) вперше попередило про необхідність контрацепції під час лікування в 2014 році, потім протипоказало призначення похідних вальпроату жінкам дітородного віку [6]. Вальпроєва кислота та похідні (дівальпроат і вальпроамід) є доведеними тератогенами, які призводять до ризику серйозних вроджених вад розвитку (до 10 % у популяції), що залежить від дози [11], включаючи фетальний вальпроєвий синдром, який полягає в дефектах нервової трубки та вроджених вадах серця. Враховуючи найвищий відомий тератогенний ризик вальпроатів під час вагітності, їх слід призначати жінкам дітородного віку лише в умовах спеціалізації [12, 13]. Застосування вальпроату постійно асоціюється з підвищенням у 2-4 рази ризику розладу спектру аутизму (РАС), у 2-5 разів підвищенням ризику інтелектуальної недостатності (ІН) і поганим адаптаційним функціонуванням [14]. Особливо слід уникати поєданого застосування вальпроату із відомими тератогенними протисудомними препаратами, такими як карбамазепін та топірамат через потенціювання ризиків [15]. Комбінації вальпроєвої кислоти та топірамату мають вищий тератогенний ризик порівняно з іншими протиепілептичними засобами. Однак комбінації, які включають низькі дози вальпроєвої кислоти, є менш тератогенним, ніж монотерапія високими дозами вальпроату [8].

Топірамат і фенобарбітал також пов'язані з підвищеним ризиком вроджених вад розвитку та розладів нервової системи, хоча ризики нижчі, ніж у вальпроату [16].

За даними нещодавніх широкомасштабних популяційних досліджень встановлено, що використання топірамату (ТОРАМАХ, Janssen-Cilag) вагітними, призначеного для контролю судом, мігрені та/або контролю ваги, призводило у нащадків до підвищеного ризику РАС в 2 рази, ІН в 3-4 рази та синдрому дефіциту уваги/гіперактивності [17]. За даними цих досліджень в основі нейроповедінкової тератогенності топірамату полягає взаємодія препарату з лігандними та напругозалежними іонними каналами, особливо ГАМКергічна передача сигналів та його вплив на метилювання ДНК і ацетилювання гістонів.

За даними Lionel Larcin et al., у Бельгії за період з 2010 по 2016 рік трьома найбільш використовуваними протиепілептичними засобами були ламотриджин, вальпроат і леветирацетам, серед них було виявлено зв'язок із вродженими аномаліями лише для вальпроату (aOR = 3,92, 95 % ДІ 2,30-6,67) [18].

За даними оглядової статті [11], найбільш широко використовуваними протисудомними препаратами в монотерапії були ламотриджин (n = 19; 27,1 %), вальпроат (n = 17; 24,2 %) і леветирацетам (n = 12; 17,1 %). За останній період (2011-2018 рр.) ми спостерігали більшу частку пацієнтів, які отримували монотерапію (81,5 % проти 55,3 %), а також зменшення використання карбамазепіну (2,3 % проти 23,1 %) та вальпроату (20,5 % проти 30,8 %) і помітне збільшення використання леветирацетаму (27,3 % проти 0 %).

Ламотриджин і леветирацетам вважаються відносно безпечними до застосування під час вагітності та в період лактації [16]. Однак, нещодавно в одному дослідженні леветирацетам пов'язали з підвищеним ризиком синдрому дефіциту уваги, гіперактивності та тривожних розладів, тоді як ламотриджин вважається більш безпечним з точки зору постнатального нейророзвитку [14].

За результатами звіту канадських лікарів щодо лікування епілепсії у вагітних встановлено, що для фокальної або генералізованої епілепсії під час вагітності найчастіше використовували ламотриджин і леветирацетам [4]. Мета-аналіз [19] показав, що порівняно з монотерапією карбамазепіном, вальпроатом натрію і леветирацетамом, монотерапія ламотриджином мала дещо слабшу здатність контролювати напади під час вагітності, а що стосується несприятливих наслідків вагітності, частота монотерапії ламотриджином була значно нижчою, ніж частота на карбамазепіні, вальпроаті, фенітоїні та фенобарбіталі. При поєднанні встановленого тератогенного препарату з менш тератогенним, наприклад, ламотриджином, леветирацетамом або клоназепамом, ламотриджин характеризується найбільш безпечним профілем для лікування епілепсії під час вагітності через його відносно низький ризик тератогенності для структури та розвитку нервової системи порівняно з більшістю інших препаратів даної групи [20]. Однак, за даними [6], непоодиноким випадком, наприклад, є потреба в заміні ламотриджину на вальпроат під час вагітності. У деяких випадках ламотриджин, навіть у високих дозах, не був здатний забезпечити оптимальний контроль ризику судом.

Щодо фармакокінетики ламотриджину, то є дані, які свідчать, що кліренс збільшується або залишається незмінним під час вагітності [20]. У даному питанні важливу роль відіграє генетичний поліморфізм ферментів, що метаболізують ламотриджин. Під час вагітності фармакокінетика протиепілептичного препарату змінюється через зміни здатності до кліренсу та об'єму розподілу, що вказує на важливість терапевтичного моніторингу препаратів для допомоги клініцистам в оптимізації результатів лікування [21]. Вибір стратегії дозування повинен збалансувати подвійні цілі: зниження потенційної токсичності для матері та плода і підтримання адекватного контролю над судомою у жінки протягом усієї вагітності з одночасним коригуванням змін у фармакокінетиці ламотриджину.

Фармакокінетичні дослідження демонструють, що кліренс леветирацетаму підвищується під час вагітності, особливо протягом III триместру, що згодом призводить до зниження концентрації леветирацетаму в сироватці крові [25]. Зростання кліренсу, вочевидь, відбувається за рахунок збільшення ниркового кровотоку, що призводить до збільшення екскреції препарату, адже леветирацетам виводиться переважно нирками [26].

Згідно з рекомендаціями Longo V. et al., якщо леветирацетам використовується під час вагітності, жінки повинні отримувати достатню кількість фолієвої кислоти (0,4-5 мг/добу), а концентрацію леветирацетаму в сироватці крові слід визначати до зачаття, якщо це можливо, і протягом кожного триместру, особливо в середині III триместру, щоб оцінити терапевтичні концентрації. Може виникнути потреба у збільшенні дози протягом III триместру для забезпечення концентрації, що відповідає концентрації до зачаття. Вагітну жінку слід поінформувати, що при застосуванні леветирацетаму існує невелика ймовірність вад розвитку, але дані є обмеженими [25].

За даними іншого дослідження, проведеного у Північній Індії, жодна дитина, народжена вагітними жінками, які отримували леветирацетам, не мала вроджених вад розвитку [27].

Нові протиепілептичні препарати можуть бути обрані як альтернатива для уникнення тератогенного ефекту вальпроату та інших ембріотоксичних засобів, особливо коли монотерапія рекомендованими ламотриджином і леветирацетамом не забезпечує адекватного контролю судомою. Дослідження, проведені Hoeltzenbein M. et al. у 2023 році [28], підтверджує збільшення використання нових протиепілептичних препаратів, у тому числі, вагітними жінками. Це особливо стосується лакосаміду, еслікарбазепіну та бріварацетаму, у зв'язку з чим зростає кількість вагітностей, які піддалися впливу препарату через короткий час після виходу препарату на ринок після його реєстрації.

Проспективна серія випадків монотерапії лакосамідом під час вагітності та годування груддю, яка узагальнена та опублікована Magdalena Bosak et al. [29], доповнює зростаючу кількість доказів, які свідчать про відносну безпеку монотерапії лакосамідом під час вагітності та годування груддю.

За даними одного з досліджень [30], проведеного на 202 вагітних жінках із застосуванням лакосаміду, встановлено, що серед цих випадків 44 (21,8 %) пацієнтки отримували монотерапію препаратом, а 158 (78,2 %) –

політерапію. Більшість пацієнток отримували лакосамід протягом першого триместру (монотерапія лакосамідом: 39 [88,6 %]; політерапія лакосамідом: 143 [90,5 %]). Вроджені вади розвитку були зареєстровані у 2,3 % (1/44) відомих результатів вагітності при монотерапії лакосамідом у матері та в 6,9 % (11/160) – при політерапії. Показаннями для лікування лакосамідом були епілепсія або судоми у всіх випадках. Середня доза лакосаміду становила 300 мг/добу (інтерквартильний діапазон 200-387,5 мг/добу, n = 52). При зачатті лише 11 % з жінок (6/55) отримували протиепілептичну монотерапію, 60 % (33/55) були на двох, а 29 % (16/55) – на трьох або більше протиепілептичних препаратах. До подвійної або потрійної терапії разом із лакосамідом входили такі протиепілептичні лікарські засоби: клобазам, клоназепам, лоразепам, левотирацетам, еслікарбазепін, зонісамід, фенітоїн, фенобарбітал, прегабалін або габапентин. Більшість вагітностей при застосуванні лакосаміду завершилися народженням здорових живих дітей і жодних нових проблем із безпекою виявлено не було [31].

За результатами мета-аналізу [32], призначення окскарбазепіну вагітним жінкам або жінкам дітородного віку не створює значного ризику вроджених вад розвитку плода порівняно з контрольною групою жінок із епілепсією, які не приймали препарат. Однак, за результатами цього ж мета-аналізу щодо оцінки ризику перинатальної смертності після монотерапії окскарбазепіном, то дані були непереконливими. Це вказує на необхідність отримання додаткових даних, щоб оцінити профіль ризику використання окскарбазепіну під час вагітності.

Бріварацетам був схвалений для використання в США та Європі в 2016 році як селективний високоафінний ліганд синаптичної везикули 2A (SV2A) з періодом напіввиведення приблизно 9 годин і значно швидшим початком дії у порівнянні з леветирацетамом. Цей новий препарат має потенційно менш несприятливі психіатричні побічні ефекти та кращу переносимість порівняно з леветирацетамом, однак дані щодо його застосування у вагітних та лактуючих вкрай обмежені. Є кілька окремих повідомлень про використання бріварацетаму під час вагітності: одне дослідження двох вагітностей повідомило, що сироваткові концентрації препарату залишаються стабільними; ще у одній з трьох вагітностей спостерігалася відсутність вад розвитку, і лише в одному випадку спостерігали прорив фокальних нападів. На підставі цих даних про випадки використання бріварацетаму під час вагітності необхідні подальші дослідження для підтвердження його фармакокінетики та безпеки у вагітних [33].

За даними Ratoño E. et al., не підтвердилося припущення про тератогенну дію прегабаліну, хоча не можна виключити можливість незначного впливу препарату. Згідно з проведеним дослідженням на 477 немовлятах, матері яких отримували прегабалін протягом I триместру вагітності, 28 народжених (5,9 %) мали вади розвитку, порівняно з 16 немовлятами (3,3 %) контрольної групи, які не отримували препарат [34]. За результатами іншого дослідження, висвітленого B. Coulm, на тлі прегабаліну спостерігали такі вроджені вади розвитку у дітей, як аномалії центральної нервової системи, очей, сечостатевої системи та лицьові прорізи [35].

Щодо застосування під час вагітності іншого протиепілептичного засобу габапентину, то за дослідженням, висвітленим Montouris G., не спостерігалось підвищення ризику несприятливих подій для матері та плоду на тлі застосування препарату [36]. Однак більш новітні дані, наведені Alexa DeLisle et al., свідчать про занепокоєння щодо внутрішньоутробного впливу габапентину через появу та прояв атипичних та/або важкоконтрольованих ознак і симптомів відміни у новонароджених, а також, через неонатальний вплив габапентину через грудне молоко. У сукупності сучасна література свідчить про те, що застосування габапентину слід розглядати з обережністю під час вагітності та в післяпологовий період [37].

До препаратів третьої лінії, які застосовуються для лікування епілепсії у вагітних, відносять зонісамід [38]. За даними Vajda F. J. E. et al., прийом зонісаміду був пов'язаний із ризиком тератогенезу, що напряму залежало від дози препарату, яку матір застосовувала принаймні в першій половині вагітності [39]. На тлі монотерапії зонісамідом виявлені такі вроджені вади розвитку: шуми в серці, вухна шкірна бирка, пахова кила, аненцефалія, екстрофія сечового міхура, анусно-спинномозкові дефекти. За умов поєднаного застосування зонісаміду із іншими протиепілептичними засобами спостерігали дисморфізм, шум в серці, легкі позиційні таліпи, ністагм, помірну брахіцефалію, заворот порожньої кишки, дефект міжшлуночкової перегородки та відсутній великий палець правої руки, гіпоспадію з хордою [35]. Тератогенез, пов'язаний із зонісамідом, як і тератогенез, пов'язаний з топірамамом і, можливо, ацетазоламідом, може бути вираженням ефекту класу, спільного для інгібіторів карбоангідрази, похідних від сульфонамідів, які мають протисудомну дію [39].

Деякі протисудомні препарати становлять низький ризик при застосуванні у вагітних, але ризику для багатьох сучасних протисудомних препаратів залишаються невизначеними [40]. У жінок з епілепсією доведено, що незапланована вагітність пов'язана з більш несприятливими наслідками для плода, ніж запланована вагітність.

Окреме місце, поряд із вибором протиепілептичного препарату під час вагітності, займає питання підбору його

дози. Проблема дозування протиепілептичних препаратів протягом вагітності є нагальною, проблемою, що пов'язана зі зміною фармакокінетики препаратів. Не завжди класичні фармакокінетичні підходи спрацьовують, оскільки у даної популяції пацієнтів прослідковується значне збільшення кліренсу з великою індивідуальною варіабельністю. Останнє призводить до достатньо низьких концентрацій протиепілептичного засобу в крові, що потенційно підвищує ризик судом, або навпаки – занадто високих, що може призвести до прояву токсичних ефектів, особливо щодо впливу на плід. Рекомендується розглянути можливість коригування дози, керуючись терапевтичним моніторингом препарату під час вагітності; якщо концентрація протиепілептичного препарату знижується на 15-25 % від контрольної концентрації до вагітності, то це вже є фактором ризику розвитку судом. Якщо концентрація протиепілептичного препарату змінюється більш ніж на 25 % порівняно з контрольною концентрацією, рекомендується коригувати дозу [41].

Крім того, слід враховувати, що використання усіх протиепілептичних препаратів у вагітних пов'язане з підвищеним ризиком викидня, незалежно від того, який саме протиепілептичний препарат був використаний [42].

Грудне вигодовування не є шкідливим і його слід заохочувати жінкам із епілепсією, навіть якщо вони приймають протисудомні препарати. Для протиепілептичних препаратів з доступною інформацією про рівні у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, повідомлялося про дуже низькі концентрації (порядку 10 % або менше концентрації в сироватці крові матері) для таких препаратів, як карбамазепін, габапентин, леветирацетам, окскарбазепін, фенітоїн, вальпроат та клоназепам. Немає даних щодо рівнів протиепілептичних препаратів у грудному молоці або у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, для канабідіолу, ценобамату, клобазаму, ескікарбазепіну-ацетату, еверолімусу, фелбамату, фенфлураміну, ретигабіну, рурфінаміду, стирипентолу, тіагабіну та вігабатрину [43].

## Література:

1. Darmawan KF, Panelli DM. Contemporary management of epilepsy in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2023;35(2):87-93. DOI: <https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000844>
2. Kandraju SS, Jose M, Salini RA, Pavithran V, Samuel Peedicail J, Menon RN, et al. Women with drug-resistant epilepsy: Surgery or pregnancy first? *Epilepsia.* 2020;61(8):1758-63. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.16613>
3. Chen D, Hou L, Duan X, Peng H, Peng B. Effect of epilepsy in pregnancy on fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(3):421-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4404-y>
4. Fantaneanu TA, Thornton HF, Zhang T, Bercovici E, Hrazdil C, Ikeda KM, et al. Real-world practices for the care of women with epilepsy during pregnancy: A Canadian perspective. *Epilepsy Behav.* 2023;148:109468. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109468>
5. Wang Y, Smolinski NE, Thai TN, Sarayani A, Ewig C, Rasmussen SA, et al. Common teratogenic medication exposures-a population-based study of pregnancies in the United States. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2024;6(1):101245. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.101245>
6. Louchet M, Collier M, Beeker N, Mandelbrot L, Sibiude J, Chouchana L, et al. Trends in harmful drug exposure during pregnancy in France between 2013 and 2019: A nationwide cohort study. *PLoS One.* 2024;19(1):e0295897. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295897>
7. Hoeltzenbein M, Slimi S, Fietz AK, Stegherr R, Onken M, Beyersmann J, et al. Increasing use of newer antiseizure medication during pregnancy: An observational study with special focus on lacosamide. *Seizure.* 2023;107:107-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.02.015>
8. Lavu A, Vaccaro C, Zusman E, Aboulatta L, Aloud B, Alessi-Severini S, et al. Antiseizure medication use during pregnancy and neonatal growth outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2024;90(8):1827-37. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.15752>

9. Mazzone PP, Hogg KM, Weir CJ, Stephen J, Bhattacharya S, Chin RFM. Comparison of Perinatal Outcomes for Women With and Without Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2023;80(5):484-94. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.0148>
10. Kuang H, Li Y, Lu Y, Zhang L, Wei L, Wu Y. Reproductive and fetal outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2024;37(1):2351196. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2024.2351196>
11. Jimenez M, Grau-Lopez L, Ciurans J, Garcia-Esperon C, Fumanal A, Barambio S, et al. Epilepsy and pregnancy. Factors associated with epileptic seizures during pregnancy. *Neurologia (Engl Ed).* 2023;38(2):106-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.04.029>
12. Whelehan A, Delanty N. Therapeutic strategies for treating epilepsy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(3):323-32. DOI: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1550073>
13. Gaus V, Ilyas-Feldmann M, Schmitz B. Epilepsy and pregnancy. *Nervenarzt.* 2024;95(4):335-41. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00115-024-01626-4>
14. Honybun E, Cockle E, Malpas CB, O'Brien TJ, Vajda FJ, Perucca P, et al. Neurodevelopmental and Functional Outcomes Following In Utero Exposure to Antiseizure Medication: A Systematic Review. *Neurology.* 2024;102(8): e209175. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000209175>
15. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, Hitchcock AA, Perucca P, Lander CM, et al. The teratogenesis risk associated with antiseizure medication duotherapy in women with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2024;200:107316. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2024.107316>
16. Hope OA, Harris KM. Management of epilepsy during pregnancy and lactation. *BMJ.* 2023;382: e074630. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074630>
17. Steele JW, Krishnan V, Finnell RH. Mechanisms of neurodevelopmental toxicity of topiramate. *Crit Rev Toxicol.* 2024;54(7):465-75. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408444.2024.2368552>
18. Larcin L, Ngwasiri C, Neven A, Damase-Michel C, Kirakoya-Samadoulougou F. Real-World Assessment of Psychotropic and Antiepileptic Drug Use During Pregnancy in Belgium: Trends, Predictors, and Comparative Risk of Congenital Anomalies (2010-2016). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2024;33(10): e70021. DOI: <https://doi.org/10.1002/pds.70021>
19. Wan X, Wu Y, Zou Q, Yuan B, Huang L, Hu M. Seizure control and adverse outcomes of lamotrigine use during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2024;157:109924. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2024.109924>
20. Barry JM, French JA, Pennell PB, Karanam A, Harden CL, Birnbaum AK. Empiric dosing strategies to predict lamotrigine concentrations during pregnancy. *Pharmacotherapy.* 2023;43(10):998-1006. DOI: <https://doi.org/10.1002/phar.2856>
21. Schoretsanitis G, Deligiannidis KM, Kasperk N, Schmidt CT, Kittel-Schneider S, Ter Horst P, et al. The impact of pregnancy on the pharmacokinetics of antiseizure medications: A systematic review and meta-analysis of data from 674 pregnancies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2024;133:111030. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2024.111030>
22. Longo B, Forinash AB, Murphy JA. Levetiracetam use in pregnancy. *Ann Pharmacother.* 2009;43(10):1692-5. DOI: <https://doi.org/10.1345/aph.1M231>
23. Fallik N, Trakhtenbroit I, Fahoum F, Goldstein L. Therapeutic drug monitoring in pregnancy: Levetiracetam. *Epilepsia.* 2024;65(5):1285-93. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.17925>
24. Bansal R, Suri V, Chopra S, Aggarwal N, Sikka P, Saha SC, et al. Levetiracetam use during pregnancy in women with epilepsy: Preliminary observations from a tertiary care center in Northern India. *Indian J Pharmacol.* 2018;50(1):39-43. DOI: [https://doi.org/10.4103/ijp.IJP\\_692\\_17](https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_692_17)
25. Bosak M, Dziedzic R, Matwiej K, Slowik A. Outcomes following exposure to lacosamide monotherapy during pregnancy and breastfeeding – a prospective case series. *Neurol Neurochir Pol.* 2024;58(2):203-6. DOI: <https://doi.org/10.5603/pjnns.97120>
26. Perucca P, Bourikas D, Voinescu PE, Vadlamudi L, Chellun D, Kumke T, et al. Lacosamide and pregnancy: Data from spontaneous and solicited reports. *Epilepsia.* 2024;65(5):1275-84. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.17924>
27. Athar F, Ehsan M, Farooq M, Lo KB, Cheema HA, Ahmad S, et al. Adverse fetal and neonatal outcomes following in-utero exposure to oxcarbazepine: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(8):3600-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.15413>
28. Hahn W, Moller L, Menzler K, Poelplau T, Wagner U, Knake S. Brivaracetam and topiramate serum levels during pregnancy and delivery: a case report and a review of literature. *Neurol Res Pract.* 2024;6(1):17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42466-024-00312-9>
29. Patorno E, Bateman BT, Huybrechts KF, MacDonald SC, Cohen JM, Desai RJ, et al. Pregabalin use early in pregnancy and the risk of major congenital malformations. *Neurology.* 2017;88(21):2020-5. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003959>
30. Coulm B. Pegabalin and congenital abnormalities. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2022;50(10):693-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2022.08.002>
31. Montouris G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav.* 2003;4(3):310-7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1525-5050\(03\)00110-0](https://doi.org/10.1016/S1525-5050(03)00110-0)
32. DeLisle A, Jones HE, Jansson LM. Gabapentin Use During Pregnancy and Lactation With and Without Concurrent Opioid Exposure: Considerations and Future Directions. *J Addict Med.* 2023;17(2):123-5. DOI: <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000001065>
33. McCluskey G, Kinney MO, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, et al. Zonisamide safety in pregnancy: Data from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy register. *Seizure.* 2021;91:311-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.07.002>
34. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, Hitchcock AA, Perucca P, Lander CM, et al. Teratogenicity of zonisamide and other little-used antiseizure medications. *Seizure.* 2024;117:198-201. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2024.03.002v>
35. Li Y, Meador KJ. Epilepsy and Pregnancy. *Continuum (Minneap Minn).* 2022;28(1):34-54. DOI: <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001056>
36. Arfman IJ, Wammes-van der Heijden EA, Ter Horst PGJ, Lambrechts DA, Wegner I, Touw DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(4):427-45. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00845-2>
37. Dreier JW, Christensen J. Antiseizure medication and early pregnancy loss: should we be worried? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2024 Jul 15;95(8):691. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2024-333620>

Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador KJ, Pennell PB, et al. Breastfeeding while on treatment with antiseizure medications: a systematic review from the ILAE Women Task Force. *Epileptic Disord.* 2022;24(6):1020-32. DOI: <https://doi.org/10.1684/epd.2022.1492>

## PHARMACOLOGICAL SAFETY OF ANTIEPILEPTIC DRUGS IN PREGNANT AND LACTATING WOMEN

*D. Semeniv<sup>1</sup>, K. Kalko<sup>2</sup>, N. Kopyova<sup>3</sup>, V. Khomenko<sup>4</sup>, P. Kovalenko<sup>4</sup>, E. Bereznyi<sup>5</sup>, O. Sadovnyk<sup>5</sup>*

State University of Trade and Economics<sup>1</sup> (Kyiv, Ukraine),  
Higher Educational Institution «University of Medicine and Natural Sciences»<sup>2</sup> (Mykolaiv, Ukraine),  
Odesa National Medical University<sup>3</sup> (Odesa, Ukraine),  
Donetsk National Medical University<sup>4</sup> (Kropyvnytskyi, Ukraine),  
State Institution «Luhansk State Medical University»<sup>5</sup> (Rivne, Ukraine)

### Summary.

The number of people of reproductive age with epilepsy is increasing worldwide, leading to an increase in the prevalence of epilepsy during pregnancy [1]. Pregnant women with epilepsy are at increased risk of adverse obstetric and fetal outcomes, including increased risk of birth defects and delayed neurocognitive development, compared with women without epilepsy [2, 3]. Seizures during pregnancy can be harmful to both the mother and fetus, increasing the risk of physical injury and metabolic stress, slowed fetal heart rate, hypoxia, preterm birth, and low birth weight [4].

**The aim** of this study was to analyze the safety profile of commonly used antiepileptic drugs in terms of efficacy and safety and to summarize possible changes in their pharmacokinetics during pregnancy.

**Materials and methods.** The analysis of efficacy, safety, and pharmacokinetic characteristics of antiepileptic drugs was performed on the PubMed platform. The literature search included the following keywords: antiepileptic drugs, anticonvulsants, pregnancy, lactation. The chronological characteristics of the search included information sources from 2003 to 2024, including 88 % (37 of 42 literature references) dated in the last 5 years, i.e. from 2019 to 2024. Information sources in English, German, French, Spanish and Japanese were used for the analysis.

**Results and discussion.** The analysis showed that valproate is the most potent teratogenic drug, with a dose-dependent risk of major congenital malformations (up to 10 %) in the population. Lamotrigine and levetiracetam are considered relatively safe for use during pregnancy and lactation, but recent studies suggest that levetiracetam is associated with an increased risk of attention deficit hyperactivity disorder and anxiety, whereas lamotrigine is considered safer with respect to postnatal neurodevelopment. Lacosamide and oxcarbazepine are characterized by relative safety during pregnancy, although data are inconclusive in assessing the risk of perinatal mortality with oxcarbazepine monotherapy. Pregabalin is not teratogenic; however, abnormalities of the central nervous system, eyes, genitourinary system, and facial clefts have been observed in newborns exposed to pregabalin. With gabapentin, atypical and/or difficult-to-control signs and symptoms of withdrawal have been observed in newborns, suggesting in utero exposure. Zonisamide administration was associated with a risk of teratogenesis that was directly related to the dose of the drug used by the pregnant woman, at least during the first half of pregnancy.

**Key words:** Pregnancy; Perinatal Development; Antiepileptic Drugs; Drug Safety.

**Контактна інформація:**

**Семенів Д. В.** – доктор фармацевтичних наук, професор кафедри товарознавства і фармації, Державний торговельно-економічний університет (м. Київ, Україна).

**e-mail:** dsemeniv58@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0007-9570-085X>

**Калько К. О.** – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри медсестринства та громадського здоров'я, Приватний вищий навчальний заклад «Медико-природничий університет» (м. Миколаїв, Україна).

**e-mail:** ketrin27kalko@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-8776-477X>

**Копйова Н. В.** – кандидат медичних наук, асистент кафедра фізіології і біофізики, Одеський національний медичний університет (м. Одеса, Україна).

**e-mail:** kopyovanv@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-1619-202X>

**Хоменко В. М.** – доктор фармацевтичних наук, завідувач кафедри медико-фармацевтичних дисциплін та безперервного професійного розвитку фармацевтів, Донецький національний медичний університет (м. Кропивницький, Україна).

**e-mail:** khomenkodonnmu@ukr.net

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-1374-7635>

**Коваленко П. Г.** – доктор філософії (спеціальність біологія), доцент кафедри медико-фармацевтичних дисциплін та безперервного професійного розвитку фармацевтів, Донецький національний медичний університет (м. Кропивницький, Україна).

**e-mail:** polina.kovalenko27@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-4731-6902>

**Бережний Є. П.** – кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, Державний заклад «Луганський державний медичний університет» (м. Рівне, Україна).

**e-mail:** evgenijbereznoj911@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0003-8206-6379>

**Садовник О. В.** – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармації, Державний заклад «Луганський державний медичний університет» (м. Рівне, Україна).

**e-mail:** sadomka@ukr.net

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-7391-2316>

**Contact information:**

**D. Semeniv** – doctor of pharmaceutical sciences, professor, professor of the Department of Commodity and Pharmacy, State University of Trade and Economics, Kyiv, Ukraine.

**e-mail:** dsemeniv58@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0007-9570-085X>

**K. Kalko** – candidate of pharmaceutical sciences, Associate Professor of the Department of Nursing and Public Health, Private Higher Educational Institution «Medical and Natural University», Mykolaiv, Ukraine.

**e-mail:** ketrin27kalko@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-8776-477X>

**N. Kopyova** – candidate of medical sciences, assistant professor of the Department of Physiology and Biophysics, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine.

**e-mail:** kopyovanv@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-1619-202X>

**V. Khomenko** – doctor of pharmaceutical sciences, head of the department of medical and pharmaceutical disciplines and continuous professional development of pharmacists, Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine.

**e-mail:** khomenkodonnmu@ukr.net

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-1374-7635>

**P. Kovalenko** – Doctor of philosophy (specialty biology), associate professor of the department of medical and pharmaceutical disciplines and continuous professional development of pharmacists, Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine.

**e-mail:** polina.kovalenko27@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-4731-6902>

**Ye. Bereznyi** – Candidate of medical sciences, associate professor, head of the Department of Internal Medicine № 2, State Institution «Luhansk State Medical University», Rivne, Ukraine.

**e-mail:** evgenijbereznoj911@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0003-8206-6379>

**O. Sadovnyk** – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacy, State Institution «Luhansk State Medical University», Rivne, Ukraine.

**e-mail:** sadomka@ukr.net

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-7391-2316>



Надійшло до редакції 12.07.2024 р.  
Підписано до друку 15.09.2024 р.