

DIANA HOVANSCAIA, A.SERBENCO, ST. GROPPA

COMPLICAȚIILE FETALE LA GRAVIDELE CU EPILEPSIE

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

FETAL COMPLICATIONS IN PREGNANT EPILEPTIC WOMEN

Epilepsy itself and uncontrolled seizures during pregnancy have been associated with obstetric adverse effects fetal loss, fetal hypoxia, neurodevelopmental disorders. Exposure to antiepileptic drugs is the main cause of the substantial increase in the risk of delayed intrauterine development of the fetus, premature birth with small head for gestational age, minor and major congenital malformations, mental retardation or postnatal neurocognitive dysfunctions, fetal and perinatal mortality. The risk of these complications depends on the type, number and dose of anti-epileptic drugs administered: the risk is lower in monotherapy compared to polytherapy and lower dose management compared to larger doses. Maximum risk of teratogenicity for major congenital malformations, cognitive impairment and autistic spectrum, constant and significantly associated with valproate, administered both in monotherapy and in polytherapy. Maintaining a balance between the control of epileptic convulsions and the potential teratogenic effects of the MFA is fundamental to the treatment of pregnant women with epilepsy

Key words: epilepsy, pregnancy, birth seizures, antiepileptic drugs, fetal complications, congenital malformation.

ВНУТРИУТРОБНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Эпилепсия и судорожные припадки во время беременности сопровождаются возникновением таких акушерских осложнений как прерывание беременности на разных сроках, гипоксия плода, нарушения развития нервной системы у плода. Воздействие противосудорожных препаратов является основной причиной увеличения риска задержки внутриутробного развития плода, незначительных и выраженных врожденных аномалий развития, умственной отсталости или постнатальных нейрокогнитивных дисфункций, внутриутробная и перинатальная смертность. Риск этих осложнений зависит от типа, количества и дозы вводимых лекарств. Риск ниже при монотерапии по сравнению с политерапией и при более низких дозах по сравнению с более высокими дозами. Максимальный риск тератогенности при серьезных врожденных пороках развития, когнитивных нарушениях и расстройств аутистического спектра задокументирован, последовательно и в значительной степени связан с вальпроатом, назначаемым как для монотерапии, так и для политерапии. Поддержание баланса между контролем эпилептических припадков и потенциальными тератогенными эффектами АЭЛ имеет основополагающее значение при лечении беременных женщин с эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия, беременность, роды, конвульсии, противосудорожные препараты, материнские осложнения, осложнения плода.

Actualitatea problemei. Epilepsia este cea mai frecventă problemă neurologică gravă cu care se confruntă obstetricienii și ginecologii. Importanța acestei afecțiuni în sarcină constă în necesitatea administrării medicamentelor antiepileptice (MAE). Printre multiplele probleme pentru care există suspiecții și se impun investigații suplimentare se numără efectul convulsiilor, epilepsiei și MAE asupra fătului, nou-născutului și copilului. La gravidele cu epilepsie, clinicienii se confruntă cu o provocare dublă – controlul convulsiilor și prevenirea teratogenității MAE [1].

Studiul recent a relevat o majorare concludentă a numărului de sarcini și nașteri la femeile cu epilepsie, fapt determinat de reducerea semnificativă a stigmatizării

și creșterea ponderii remisiunilor medicamentoase la acest grup de paciente [2, 3]. Utilizarea MAE pentru alte indicații decât epilepsia crește și mai mult rata sarcinilor expuse acestor remedii. Dar, în pofida acestui fapt, peste 2/3 dintre femeile cu epilepsie rămân stabile în timpul sarcinii și marea lor majoritate (circa 90-96%) au sarcini și nașteri normale cu copii perfect sănătoși [4, 5, 6, 7].

Cu toate acestea, conduita sarcinii și nașterii la pacientele cu epilepsie rămâne o problemă medicală foarte complicată. Crizele necontrolate, agravarea crizelor în sarcină, expunerea preconcepțională și în timpul sarcinii la MAE se pot solda cu morbiditate și mortalitate maternă și fetală [10, 11, 12, 13, 14, 15].

Scopul acestei lucrări constă în elucidarea rolului crizelor convulsive epileptice maternelor și administrării medicamentelor antiepileptice în dezvoltarea complicațiilor fătului, nou-născutului și copilului pentru elaborarea unei strategii eficiente de conduită și tratament a gravidelor cu epilepsie.

Efectul epilepsiei maternelor asupra fătului. Riscul complicațiilor fetale și neonatale la gravidele cu epilepsie este independent de efectele MAE și depinde de tipul crizelor convulsive epileptice (CCE) maternelor. Cu toate că alte tipuri de crize au efecte neglijabile, convulsiile tonico-clonice generalizate: 1) cresc presiunea în uterul gravidei și pot apărea traumatisme dacă pacienta cade [1, 8, 9, 11, 13, 16], 2) induc hipoxia și acidoza lactică, care se transferă la făt [1, 5, 8, 9, 11], 3) provoacă bradicardie la făt, posibil determinată de hipoxia maternă indusă de criză [1, 4, 5, 8, 9, 11], 4) statusul epileptic poate duce la deces matern și fetal intrauterin [1, 5, 8, 9, 11]. Femeile cu epilepsie netratată prezintă un risc mai mare de a avea copii cu retard de creștere și disfuncție cognitivă (1,4-6,0%), comparativ cu populația generală (1%) [1, 10].

Crizele tonico-clonice în timpul travaliului pot compromite cooperarea pacientei, cauzată de tulburări neurologice sau dereglări mentale, complicând nașterea [4, 8, 9]. Deși datele despre riscurile fetale la gravidele cu CCE sunt destul de limitate, în general se presupune că crizele tonico-clonice generalizate necontrolate sunt mai dăunătoare pentru făt decât MAE [2, 6, 8].

Riscul de transmitere a epilepsiei la copil este foarte mic. Cu toate acestea, în cazuri specifice, există un risc de epilepsie generalizată idiopatică de 5-20% (în cazul afectării unui părinte) și mai mare de 25% (în cazul afectării ambilor părinți) [12]. În opinia mai multor savanți, epilepsia nu se transmite direct ca maladie, dar sub forma unor tulburări biochimice în sistemele enzimatic și metabolic, care determină predispoziția spre convulsii a creierului [7, 17].

Așadar, epilepsia în sine și convulsiile necontrolate în timpul sarcinii au fost asociate cu apariția efectelor adverse obstetricale: pierdere fetală, hipoxie fetală și tulburări de neurodezvoltare (dizabilități intelectuale și motorii, tulburări de limbaj și dereglări din spectrul autist, deficit de atenție și dificultăți specifice de învățare) [18, 19].

Efectul medicamentelor antiepileptice asupra fătului. În prezent nu există nici un MAE complet lipsit de efecte adverse, iar majoritatea remediilor traversează placenta și într-o măsură mai mare sau mai mică manifestă efect teratogen. Obiectivul principal în gestionarea gravidelor cu tulburări convulsive este obținerea controlului epilepsiei cu remisiunea afecțiunii maternelor și minimizarea impactului negativ al maladiilor și al remediilor folosite în tratamentul acestora. Însă, acest scop este dificil de realizat, în primul rând, din cauza riscului complicațiilor fetale legate de tratamentul antiepileptic [3, 4, 6, 13]

Cele mai importante complicații atribuite toxicității MAE

pentru făt reprezintă retardul de dezvoltare intrauterină a fătului (9,8%) [6, 8, 9, 11, 12, 16], nașterea prematură cu copil mic pentru vârsta gestațională (6,8% pentru lamotrigină, 12,2% pentru zonisamidă și 17,9% pentru topiramidă) [12, 16, 20], malformațiile congenitale minore și majore [6, 8, 9, 11, 16], retardul mental sau disfuncțiile neurocognitive postnatale (abilitatea verbală, modificări ale comportamentului, funcția executivă și memoria) [6, 8, 9, 11, 16, 21], mortalitatea fetală (0,8%) și mortalitatea perinatală (1,3%) [8, 9, 11].

Retardul de dezvoltare intrauterină a fătului. Modificări antropometrice (reduceri ale dimensiunilor corpului, în special a circumferinței capului, greutate mică la naștere, nou-născut mic pentru vârsta gestațională) au fost raportate în multe loturi de copii expuși în utero la MAE [10, 13, 20]. Cel mai frecvent, retardul de dezvoltare intrauterină a fătului a fost asociat cu expunerea în utero la politerapie, deși unii autori au constatat asocieri cu expunerea în utero la monoterapie cu fenobarbital, primidonă sau carbamazepină. Există o tendință clară de normalizare a circumferinței capului după conversia de la politerapie la monoterapie cu MAE, chiar în pofida creșterii ratei de administrare a carbamazepinei [1, 8].

Malformațiile congenitale minore sunt variațiile structurale cosmetice, fără importanță medicală sau chirurgicală. Incidența acestor anomalii este de aproximativ 2,5 ori mai mare la copiii mamelor tratate pentru epilepsie, comparativ cu populația generală în ansamblu, și variază semnificativ între studii – de la 6% până la 20% [9, 10, 14, 15, 16, 20].

Caracteristicile faciale (hipertelorism, punte nazală deprimată, punte nazală largă, urechi joase, micrognație, sprâncene arcuite subțiri cu deficiență medială, nas scurt antevertit, filtrum lung neted cu buza superioară subțire și hipoplazia digitală distală) au fost raportate în asocieri cu expunerea la MAE. Vom menționa că, din cauza patogenezei controversate a malformațiilor congenitale minore și suprapunerii considerabile în diferite dismorfisme, dependența acestora de MAE devine incertă, iar unii savanți au atribuit majoritatea anomaliilor minore factorilor genetici, și nu expunerii în utero la MAE [8, 10, 14, 22].

Malformațiile congenitale majore (MCM) sunt „anomalii structurale de importanță chirurgicală, medicală, funcțională sau cosmetică” care apar în timpul organogenezei în primul trimestru de sarcină [13]. MCM este una dintre cele mai periculoase complicații ale sarcinii și ocupă primul loc printre factorii care duc la dizabilitatea și decesul copilului [2, 3].

Multiple studii au constatat asocierea MAE administrate femeilor cu epilepsie în monoterapie, dar îndeosebi administrate în politerapie, cu o creștere de 2-3 ori a riscului general de MCM (4-9%, comparativ cu 2-4% la femeile care nu suferă de epilepsie) [2, 5, 6, 7, 22]. Defectele car-

diace, defectele tubului neural, anomalii scheletice (defectele de reducere ale membrelor), defectele urogenitale (hipospadiasul) și fisurile faciale sunt cele mai frecvente MCM, depistate la copiii expuși în utero la MAE [1, 5, 10, 18, 23, 24].

Rezultatele unei metaanalize, publicate în 2004, au demonstrat că epilepsia în sine nu este asociată cu o creștere a riscului MCM. În schimb, descendenții femeilor cu epilepsie au rate mai mari de MCM datorate, în principal, efectului teratogen al MAE [4, 18]. Probabilitatea generală a MCM la nou-născuții expuși la oricare remediu anticonvulsivant în utero este de 2-3 ori mai mare, comparativ cu populația generală, și variază semnificativ în diferite studii – de la 2,2% până la 14% [4, 14, 18, 20, 25, 26]. Copiii femeilor care folosesc MAE pentru tratamentul epilepsiei sau pentru tratamentul altor afecțiuni prezintă un risc similar de MCM [25].

Rezultatele cumulative din 26 de studii controlate au constatat o rată de MCM de 6,1% la descendenții femeilor cu epilepsie tratate cu MAE (n=4630), comparativ cu 2,8% – la copiii femeilor cu epilepsie netratate cu MAE (n=1292) și cu 2,2% – la copiii femeilor fără epilepsie (n=40221) [1, 8]. Riscul general pentru MCM a fost de aproximativ 2,2% pentru carbamazepină, 3,2% pentru lamotrigină, 3,7% pentru fenitoină și 6,0-9,0% pentru valproat [4, 20]. Riscul MCM în a doua sarcină a constituit 16,8-35,7% în cazul în care în prima sarcină a fost depistată o MCM sau de 3,0-3,1% în cazul în care prima sarcină a fost normală [4, 15]. Rata de MCM la copiii expuși în utero la valproat a fost de 57% în cazul în care în prima sarcină a fost diagnosticată o MCM [15].

Majoritatea autorilor consideră că incidența MCM la nou-născuții neexpuși la MAE nu depășește indicatorul pentru populația în ansamblu (2-4%) [12, 14, 15, 20, 25, 26], de unde rezultă că principala cauză a riscului crescut de MCM sunt MAE, iar epilepsia în sine nu crește semnificativ acest risc [7, 14]. Probabilitatea dezvoltării unei anomalii congenitale majore depinde de tipul, doza, numărul și combinațiile MAE, de vârsta maternă și istoricul parental de malformații congenitale, variabile care trebuie luate în considerare la elaborarea unui plan de tratament al epilepsiei la femeile cu potențial fertil [6, 7, 9, 14, 22].

Conform datelor Registrelor MAE în Sarcină din Europa, America de Nord, Marea Britanie, Australia, India și ale unor studii de amploare (retrospective și prospective populaționale și de cohortă) din multe țări privind ratele de MCM, prevalența generală a MCM pentru toate cazurile expuse la MAE a fost de 4,2%, comparativ cu 3,5% pentru sugarii femeilor cu epilepsie care nu au folosit MAE în timpul sarcinii [8]. Ignorând perioadele de realizare a studiilor, diversele metodologii clinice utilizate și dozele administrate, rata MCM pentru sarcinile expuse la diferite MAE a fost de 2,2-10,7% în monoterapie [8, 16] și de 6-16,8% în politerapie [11, 16]. Rate mai mari de MCM asociate cu valproatul (5,6-24,2%) [8, 11, 13, 16, 20, 26] și fenobarbitalul (5,4-13,7%) [16], rate mai mici de MCM asociate cu topiramatul (2,4-7,1%) [13, 16], carbamaze-

pina (0,7-6,3%) [8, 11, 13, 16, 26], fenitoina (2,9-3,7%) [16], lamotrigina (2,0-3,2%) [8, 11, 13, 16, 26] și levetiracetamul (0-2,4%) [13, 16] au fost constatări consecvente. MCM erau diagnosticate mai frecvent la administrarea dozelor mai mari de MAE [8, 11, 13, 16, 26].

Vom menționa că analiza comparativă a rezultatelor sarcinii și ratelor MCM din diferite registre și studii observaționale trebuie efectuată cu prudență din cauza diferențelor semnificative ce țin de metodologie, inclusiv de metodele de înscriere și includere a datelor, criteriile de excludere, durata supravegherii și criteriile de evaluare a rezultatului teratogen [27].

Importanța susceptibilității genetice la efectele teratogene ale MAE este susținută și de studiile de caz-control. Majoritatea cercetărilor raportează rate mai mari de MCM la copii expuși în utero la politerapie cu MAE (17%), comparativ cu cei expuși la monoterapie (3%), și o relație semnificativă doză-efect [8, 12, 15, 26, 27]. Conform datelor cumulative din 74 de studii, rata MCM a fost de 6,8% în rândul copiilor expuși în utero la politerapie (n=4253), comparativ cu 4,0% – la cei expuși în utero la monoterapie cu MAE (n=8339) [8].

Cea mai cunoscută, documentată și semnificativ mai mare teratogenitate a MAE este administrarea valproatului, care cauzează malformații congenitale ale tubului neural, cardiace și scheletice (4,42-6,3%, comparativ cu 0,9-1,53% în lotul martor) [6, 14, 19, 21, 23, 24]. Riscul MCM este de 10-10,3%, fiind clar asociat cu tratamentul în politerapie și cu doza [13, 14, 19, 23, 24, 26]. Doza zilnică ≥ 1450 -1500 mg este asociată cu un risc de 24-25,2%, iar doza zilnică ≤ 650 -700 mg/zi – cu un risc mult mai mic (5-6,3%) [13, 23, 24, 26], care este practic similar cu rata de risc a lamotriginei și carbamazepinei [15, 24].

Registrul MAE în Sarcină din Europa, un studiu de cohortă de amploare cu utilizarea datelor din registrele similare din Marea Britanie, Australia și India, a obținut cea mai clară dovadă a riscului MCM asociat cu doza pentru opt cele mai frecvent utilizate MAE (carbamazepină, lamotrigină, levetiracetam, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină, topiramatul și valproat) administrate în monoterapie. Prevalența MCM a variat de la 2,8% pentru levetiracetam până la 10,3% pentru valproat. Acest indicator a crescut odată cu doza administrată la momentul concepției pentru carbamazepină (p=0,014), lamotrigină (p=0,0145), fenobarbital (p=0,039) și valproat (p<0,0001). Prevalența MCM a fost semnificativ majorată pentru toate dozele de carbamazepină și valproat [24]. Ratele MCM au fost cele mai scăzute în raport cu o doză <300 mg/zi pentru lamotrigină (1,7%) și <400 mg/zi pentru carbamazepină (2%) și au crescut până la 3,6% când doza era ≥ 300 mg/zi la lamotrigină și până la 7,7% la o doză ≥ 1000 mg/zi de carbamazepină [15].

O revizuire sistematică a literaturii și metaanaliză recentă a constatat că pentru dezvoltarea MCM, etosuximida, valproatul, topiramatul, fenobarbitalul, fenitoina, carbamazepina în monoterapie și 11 tipuri de politerapie au avut un efect teratogen semnificativ mai mare [22]. MAE

de generație nouă: lamotrigina (2,9%), levetiracetamul (2,8%) și oxcarbazepina (3,0%) nu au fost asociate cu o creștere semnificativă a riscului MCM și semnificativ mai puțin probabil au fost asociate cu malformațiile congenitale cardiace. Riscul MCM pentru MAE noi se află în intervalul raportat în literatura de specialitate pentru sugarii neexpuși la MAE (2,6%) [6, 22, 24]. Totuși, aceasta nu exclude efectul nociv al acestor remedii pentru sugarii/copiii expuși in utero [22].

O altă problemă obstetricală importantă este administrarea acidului folic preconcepțional și pe durata sarcinii. Nivelurile scăzute de foliați materni au fost asociate cu un risc crescut de rezultate adverse ale sarcinii în populația generală și la femeile care au administrat MAE. Deși s-a confirmat ipoteza că suplimentarea periconcepțională cu foliați reduce semnificativ riscul de MCM (cu circa 50%), în special, al defectelor tubului neural și al dereglărilor cognitive în populația generală [8, 15, 20, 21, 23], încă lipsesc dovezi concludente privind eficiența acidului folic în prevenirea teratogenității induse de MAE și se discută doza adecvată de suplimentare [8, 23, 24, 26, 27]. Cu toate că eficiența în prevenirea MCM nu a fost documentată, efectul protector al suplimentării periconcepționale cu acid folic asupra rezultatului cognitiv a fost constatat. Femeilor cu istoric familial de MCM sau celor expuse la MAE, acidul folic este, de obicei, recomandat în doze de la 0,4-0,5 mg/zi până la 5 mg/zi preconcepțional și pe toată durata sarcinii pentru a reduce riscul MCM și al deficitului cognitiv pe termen lung [4, 10, 13, 14, 23, 26].

Așadar, expunerea fătului la MAE in utero este asociată cu un risc de 2-3 ori mai mare de MCM, comparativ cu populația generală. Motivul este, probabil, multifactorial, inclusiv efectele convulsiilor și ale epilepsiei, factorii genetici și efectele teratogene ale MAE. Totodată, dovezile recente sugerează ferm că expunerea la MAE este cauza cea mai importantă, sub acest aspect riscul MCM este dependent de doză și de numărul remediilor administrate, iar utilizarea frecventă a MAE de ultimă generație și a acidului folic a redus semnificativ incidența acestor complicații.

Evoluția neonatală și dezvoltarea postnatală a copiilor proveniți din mame cu epilepsie. Cea mai mare preocupare privind alăptarea nou-născuților în cazul mamelor cu epilepsie este transferul potențial de medicamente antiepileptice prin laptele matern și efectele secundare ale acestora. Conform estimărilor efectuate de către cercetători, concentrația MAE în laptele matern este scăzută pentru multe remedii (nu depășește 1% din doza maternă), copilul primește o cantitate mult mai mică de preparat, decât prin placentă în timpul dezvoltării sale intrauterine, și ea nu provoacă efecte adverse la copiii sănătoși [2, 3, 4, 6, 20]. Fenitoina, valproatul, carbamazepina și lacosamida au un conținut scăzut în laptele matern. Celelalte MAE au fie o penetranță scăzută în laptele matern, un nivel scăzut în serul sangvin al sugarilor, fie efecte adverse rare [28]. Datorită timpului de înjumătățire lung și imaturității căilor de metabolizare a medicamentelor la nou-născuți, fe-

nobarbitalul, etosuximida, lamotrigina și benzodiazepinele se pot acumula, cauzând efect sedativ (somnia) și hipotensiune, cu un reflex de supt slab și stagnarea în greutate a sugarului [6, 8, 10, 11, 16, 23].

Cercetările privind efectele negative ale expunerii prenatale la MAE asupra dezvoltării postnatale pe termen lung sunt rare și au ajuns la concluzii parțial contradictorii. Mai multe studii populaționale nu au găsit nicio influență asupra coeficientului intelectual global și a dezvoltării psihomotorii, unele studii au raportat capacitate intelectuală globală mai mică, iar disfuncția cognitivă observată la copiii expuși, în principal la fenitoină și carbamazepină, a fost atribuită predominant CCE materne și nivelului educațional al părinților, decât tratamentului cu MAE [1, 5, 8, 11, 26].

Au fost acumulate date importante despre efectele negative ale administrării valproatului în timpul sarcinii. Tratamentul cu valproat este semnificativ și evident asociat cu deficiențe cognitive și autism (dificultăți în coordonarea motorie și a atenției, tulburări funcționale ale comunicării și interacțiunii sociale) la copiii din mame cu epilepsie, comparativ cu copiii mamelor practic sănătoase. Efectele cognitive de valproat depind de doză, cu rezultate mai bune la o doză <1000 mg/zi [1, 6, 21]. Dozele mari de valproat au fost asociate negativ cu coeficientul de inteligență, capacitatea verbală, abilitatea de comunicare non-verbală, funcția executivă și cea de memorare [21]. Există dovezi că levetiracetamul este cel mai sigur medicament în ceea ce privește MCM și disfuncția cognitivă la copiii născuți din mame cu epilepsie tratate cu MAE [1, 6, 13].

Concluzii. Există o creștere substanțială a riscului MCM (de 2-3 ori) la copiii născuți de mame cu epilepsie, comparativ cu populația generală, determinat de expunerea in utero la MAE [12]. Riscul de teratogenitate și MCM la făt depinde de tipul, numărul și doza MAE administrate – este mai mare la doze mai mari, la tratament în politerapie, iar pentru valproat, indiferent de regimul de tratament [1, 11, 12, 13, 16].

Îngrijirea prenatală bine planificată, monitorizarea atenției a tratamentului femeilor cu epilepsie (folosirea unui MAE adecvat pentru controlul crizelor, administrat în monoterapie și cu cea mai mică doză eficientă preconcepțional și pe toată durata sarcinii) și testarea prenatală pentru malformații congenitale cresc probabilitatea unui rezultat normal al sarcinii. Cu toate acestea, este necesară supravegherea pe termen lung a dezvoltării neurologice și cognitive a copiilor care provin din mame cu epilepsie activă [1, 2, 3, 4].

Bibliografie

1. Bansal R., Jain G., Kharbanda P. et al. Maternal and neonatal complications during pregnancy in women with epilepsy. *Int J Epilep.* 2016; 3: 80-85.
2. Петрухин В.А., Рязанцева Е.В., Цивцивадзе Е.Б. и др. Ведение беременности и родов у беременных с эпилепсией. *Доктор. Ру.* 2017; (8): 22-27.

3. Рязанцева Е.В., Цивцивадзе Е.Б., Новикова С.В. и др. Ведение беременности и родов у беременных с эпилепсией. *Акушерство и Гинекология Санкт-Петербурга*. 2018; (1): 22-25.
4. Bollig K.J., Jackson D.L. Seizures in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018; 45(2): 349-367.
5. Swartjes J.M., van Geijn H.P. Pregnancy and epilepsy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998; 79: 3-11.
6. Мухин К.Ю., Пылаева А.О., Петрухин А.С. Безопасность и переносимость антиэпилептических препаратов у женщин с эпилепсией (обзор литературы и собственные данные). *Русский журнал детской неврологии*. 2018; 13(4): 7-22.
7. Доброхотова Ю.Э., Хейдар Л.А., Бояр Е.А. и др. Больные эпилепсией в акушерско-гинекологической практике: современное состояние вопроса, проблемы и пути их решения (обзор литературы). *Вестник РГМУ* 2014; (4): 45-48.
8. Tomson T., Battino D. Chapter 16. The Management of Epilepsy in Pregnancy. In: Shorvon S., Pedley T. (eds.) *The epilepsies 3*. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc., 2009. pp. 241-264.
9. Kevill J., Gonzalez-Toledo E. 6. Epilepsy and Pregnancy. In: Minagar A. (ed.) *Neurological Disorders and Pregnancy*. London: Elsevier Inc., 2011, p. 91-121.
10. Mahajan M., Pal A. Risks and management of pregnancy in women with epilepsy: a review. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2018; 7(4): 1289-1295.
11. Epilepsy in Pregnancy. RCOG Green-top Guideline No. 68. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2016, 33 p.
12. Borgelt L.M., Hart F.M., Bainbridge J.L. Epilepsy during pregnancy: focus on management strategies. *Int J Womens Health*. 2016; 8: 505-517.
13. Khuda I., Aljaafari D. Epilepsy in pregnancy. A comprehensive literature review and suggestions for saudi practitioner. *Neurosciences*. 2018; 23(3): 185-193.
14. Bhatia M., Adcock J., Mackillop L. The management of pregnant women with epilepsy: a multidisciplinary collaborative approach to care. *Obstet Gynaecol*. 2017; 19: 279-288.
15. Harden C.L. Pregnancy and epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*. 2014; 20(1 Neurology of Pregnancy): 60-79.
16. Patel S.I., Pennell P.B. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016; 9(2): 118-129.
17. Deprez L., Jansen A., De Jonghe P. Genetics of epilepsy syndromes starting in the first year of life. *Neurology*. 2009; 72(3): 273-281.
18. Kuszniir Vitturi B., Barreto Cabral F. et al. Outcomes of pregnant women with refractory epilepsy. *Seizure*. 2019; 69: 251-257.
19. Bromley R.L., Baker G.A. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes. *Seizure*. 2017; 44: 225-231.
20. Vélez-Ruiz N.J., Pennell P.B. Issues for Women with Epilepsy. *Neurol Clin*. 2016; 34(2): 411-425.
21. Meador K., Baker G., Browning N. et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013; 12(3): 244-252.
22. Veroniki 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.
23. Harden C., Lu C. Epilepsy in Pregnancy. *Neurol Clin*. 2019; 37(1): 53-62.
24. Tomson T., Battino D., Bonizzoni E. et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018; 17(6): 530-538.
25. Jazayeri D., Graham J., Hitchcock A. et al. Outcomes of pregnancies in women taking antiepileptic drugs for non-epilepsy indications. *Seizure*. 2018; 56: 111-114.
26. George I.C. How do you treat epilepsy in pregnancy? *Neurol Clin Pract*. 2017; 7(4): 363-371.
27. Vajda F.J., Graham J.E., Hitchcock A.A. et al. Antiepileptic drugs and foetal malformation: analysis of 20 years of data in a pregnancy register. *Seizure*. 2019; 65: 6-11.
28. Sabers A., Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol*. 2009; 22(2): 157-161.