

DIANA HOVANSCAIA, A.SERBENCO, ST. GROPPA

## COMPLICAȚIILE OBSTETRICALE LA GRAVIDELE CU EPILEPSIE

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

### SUMMARY

#### OBSTETRICAL COMPLICATIONS IN GRAVIDES WITH EPILEPSY

*About 2/3 of women with epilepsy remain stable during pregnancy and the vast majority (about 90-96%) have normal pregnancies and births with perfectly healthy children. However, pregnancy in this group of women may be associated with a higher risk of maternal and fetal complications than in the general population, antepartum and post-partum vaginal bleeding, preterm labor, preterm birth, spontaneous abortion, cesarean delivery, placental abruption, polycystic ovarian syndrome and sudden maternal death in order to reduce risk it is necessary to use a clinical protocol for the surveillance of women with active epilepsy preconception and during pregnancy.*

### РЕЗЮМЕ

#### АКУШЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

У примерно 2/3 беременных женщин, страдающих эпилепсией, течение болезни остается стабильным во время беременности и у большинства (около 90-96%) беременность и роды протекают нормально с рождением абсолютно здоровых детей. Тем не менее, течение беременности у этих женщин сопровождается повышенным риском развития осложнений со стороны матери и плода в сравнении с общей популяцией. Самыми значимыми осложнениями у беременных с эпилепсией являются учащение конвульсий, артериальная гипертензия беременных, преэклампсия, эклампсия, дородовое и послеродовое кровотечение, преждевременные роды, спонтанный аборт, роды путем кесарева сечения, отслойка плаценты, синдром поликистозных яичников и внезапная материнская смерть. Для снижения этих рисков необходима разработка и использование протокола по активной предродовой подготовке и ведению во время беременности женщин, страдающих эпилепсией.

**Ключевые слова:** эпилепсия, беременность, роды, конвульсии, эпилептический статус, противоэпилептические препараты, материнские осложнения, осложнения плода.

**Introducere.** Epilepsia este a doua cea mai frecventă maladie neuropsihică prevalentă, cronică, severă și de diverse etiologii, caracterizată printr-o predispoziție constantă la generarea de convulsii și consecințele lor neurobiologice, cognitive, psihologice și sociale. Afecțiunea se manifestă prin una sau mai multe crize recurente, spontane și imprevizibile, care rezultă din activitatea neuronală anormală, excesivă și sincronă în creier [1, 2, 3]. Epilepsia este cea mai gravă afecțiune neurologică la gravide, pentru care tratamentul administrat uzual trebuie menținut și în timpul sarcinii [3, 4].

Studiile existente privind epilepsia în sarcină se concentrează pe evaluarea rezultatelor fetale și în perioada de copilărie, determinate de expunerea in utero la medicamente antiepileptice (MAE), sau pe severitatea convulsiilor materne. Mai puțin aprofundat sunt studiate alte rezultate importante și clinic relevante, cum ar fi controlul convulsiilor și complicațiile obstetricale în sarcină [5]. Mai mult, factorii de risc pentru rezultatele obstetricale

nefavorabile la gravidele cu epilepsie rămân subestimați, insuficient studiate și înțelese. Au fost determinate interacțiuni complexe între mamă, făt și epilepsie, precum și modificări în homeostazia maternă și nivelurile de steroizi sexuali. Există informații despre riscurile materno-fetale și utilizarea MAE [6], rolul stresului oxidativ [7] și al substanței P [8] în epileptogeneză și îmbătrânirea accelerată a placentei. Studiul acestor probleme și, în primul rând, al riscului legat de administrarea MAE, va oferi informații actuale cu privire la percepția și abordarea managementului gravidelor cu epilepsie și va elucida problemele pertinente pentru studiile ulterioare [1, 6, 7].

#### **Definiția contemporană și epidemiologia epilepsiei.**

Definițiile precedente ale epilepsiei au fost create printr-un document al ILAE (Liga Internațională Împotriva Epilepsiei) în 2005, definiții conceptuale (teoretice) și insuficient detaliate pentru a putea fi folosite în practica clinică în toate cazurile. Definiția nouă a epilepsiei

include oricare dintre următoarele condiții: 1) cel puțin două crize neprovocate (sau reflexe) ce se petrec aparte într-un interval de timp >24 ore; 2) o criză neprovocată (sau reflexă) și o probabilitate de crize ulterioare similare riscului general de recurență (cel puțin 60%) după două crize neprovocate care se petrec în următorii 10 ani; 3) diagnosticul unui sindrom epileptic [9, 10].

Epilepsia afectează aproximativ 1% din populația globală (circa 65 milioane de persoane)[11], 0,5-1,3% dintre femeile de vârstă fertilă [12] și 0,3-0,5% dintre gravide (1 caz la 200 de sarcini)[13, 14, 15]. Incidența și prevalența epilepsiei în Republica Moldova constituie 19 cazuri și 16 cazuri la 100.000 locuitori, respectiv [11].

Actualmente, se observă o majorare multiplă a numărului de sarcini și nașteri la femeile cu epilepsie, fapt determinat de reducerea semnificativă a stigmatizării pacientelor, creșterea ratei de remisiuni medicamentoase, îmbunătățirea rezultatelor obstetricale și perinatale [28]. Deși circa 90-96% gravide cu epilepsie au sarcini și nașteri normale cu copii perfect sănătoși [9, 16], conduita sarcinii și nașterii la acest grup de paciente rămâne o problemă medicală foarte complicată. Crizele necontrolate și agravarea crizelor în sarcină, expunerea preconcepțională și în timpul sarcinii la MAE frecvent influențează negativ evoluția sarcinii și a nașterii, dezvoltarea intrauterină a fătului cu creșterea riscului de complicații materne și fetale, ale nou-născutului și copilului de vârstă fragedă [12, 13, 17, 18].

**Scopul** acestei lucrări constă în elucidarea efectului epilepsiei materne asupra evoluției și rezultatului sarcinii pentru elaborarea unei strategii contemporane de conduită și tratament al gravidelor cu epilepsie.

Pentru realizarea scopului, au fost evaluate două concepții: acțiunea sarcinii asupra evoluției epilepsiei materne și influența epilepsiei materne asupra evoluției și rezultatului sarcinii.

#### **Efectul sarcinii asupra evoluției epilepsiei materne.**

Crizele convulsive epileptice (CCE) generalizate necontrolate reprezintă un pericol grav pentru viața și sănătatea mamei și a fătului. În literatura de specialitate există date contradictorii cu privire la dinamică CCE în timpul sarcinii. Conform rezultatelor unor studii, sarcina, în general, nu modifică frecvența și severitatea convulsiilor la femeile cu epilepsie [1, 2, 3, 6, 13, 16, 18, 19]. CCE la gravide apar în 79,2% din cazurile asociate cu lipsa acestora înainte de sarcină mai puțin de 1 an și scad progresiv concomitent cu perioadele mai lungi de epilepsie „inactivă”: 23% la femeile cu 1 an, 20,5% – cu 2 ani, 19% – cu 3 ani, 17,5% – cu 4 ani și 17,7% – cu 5 sau mai mulți ani de lipsă a CCE [20].

Un studiu de cohortă retrospectiv recent a fost realizat pe 101 sarcini la 55 de femei cu epilepsie cu vârsta medie de 30,7±9,7 ani și durata medie a maladiei de 14,5±10,8 ani. Peste 3/5 (61,7%) dintre femei au prezentat cel puțin o criză în timpul sarcinii, în timp ce la 38,3% nu au fost

observate convulsii epileptice. S-a constatat o creștere a frecvenței convulsiilor la 25,9%, o scădere – la 30,9% și nicio modificare a frecvenței convulsiilor – la 43,2% din sarcini [21, 22].

Într-un lot de 179 de gravide cu epilepsie, frecvența convulsiilor în timpul sarcinii a fost neschimbată sau modificarea a fost favorabilă în majoritatea cazurilor (83%). Circa 56% dintre gravide nu prezentau convulsii în timpul sarcinii sau frecvența acestora a rămas similară cu cea de până la sarcină, 27% – au constatat o schimbare favorabilă și 18% – o schimbare defavorabilă (la 13% gravide au apărut convulsii în timpul sarcinii și la 5% s-a înregistrat o creștere a frecvenței convulsiilor, comparativ cu anul precedent sarcinii)[23].

Femeile cu epilepsie „inactivă” au un risc de 30% de apariție a CCE în sarcină [20]. Dacă pacienta nu a prezentat CCE timp de 9-12 luni până la sarcină (epilepsie „inactivă”), este foarte probabil (80-92%) să continue să rămână fără acestea și în timpul sarcinii [1, 2, 18, 19]. Acest fapt sugerează că, în general, schimbările fiziologice ce au loc în timpul sarcinii nu afectează pragul convulsiilor [19]. Epilepsia „activă” pe parcursul anului de până la sarcină crește riscul de convulsii intrapartum și post-partum [24].

Conform datelor altor autori, la majoritatea gravidelor cu epilepsie nu se va modifica frecvența CCE, circa 1/3 din femei vor constata o creștere, 10-20% vor avea o scădere, iar un număr mic de femei vor avea 1-2 crize în timpul sarcinii și nici o criză în orice alt moment al vieții [17].

Așadar, sarcina nu modifică frecvența și severitatea convulsiilor la femeile cu epilepsie, deși ratele variază în funcție de studii: în circa 60-64% (de la 54% până la 80%) cazuri frecvența convulsiilor este similară cu cea de până la sarcină, în 15-17% (de la 14% până la 37%) cazuri este constatată o creștere și în 15-16% (de la 3% până la 24%) cazuri – o scădere a frecvenței și severității crizelor [1, 2, 3, 6, 13, 16, 18, 19].

**Statusul epileptic** este o urgență neurologică și medicală majoră, cu o incidență de 1-2% la gravidele cu epilepsie [6], indicator comparabil cu prevalența anuală de 1,6% (de la 0% până la 1,8%) în populația generală cu epilepsie [1, 2]. La gravidele cu epilepsie refractară la tratamentul medicamentos, incidența acestei complicații severe crește până la 8,5% [14].

**Evoluția epilepsiei în timpul sarcinii** poate fi influențată de factorii care modifică concentrația plasmatică a medicamentelor antiepileptice sau excitabilitatea neuronală și, în primul rând, de perturbările endocrine și electrolitice [16].

Nivelurile ridicate ale hormonilor sarcinii induc metabolismul MAE, contribuind la diminuarea concentrațiilor circulante ale acestor remedii. Astfel se explică riscul crescut de convulsii la gravidele cu epilepsie care administrează MAE în timpul sarcinii. Estrogenii, posedând proprietăți epileptogene, pot crea noi focare corticale de convulsii, activa focarele corticale preexistente, crește se-

veritatea crizelor, scădea pragul convulsiilor și crește numărul de sinapse excitatorii de pe hipocamp [4, 6].

Diminuarea concentrației plasmatică a MAE poate fi și rezultatul noncompliancei pacientei, al vomiei, modificărilor fiziologice din timpul sarcinii, reducerii legării MAE de proteinele plasmatică, creșterii ratei de clearance și de metabolizare a MAE [16].

Scăderea nivelului mai multor electroliți serici în timpul sarcinii, în primul rând a nivelului de sodiu și magneziu, pot dereglă stabilitatea neuronală cu depolarizarea membranei, scăderea pragului de excitabilitate și predispoziția la convulsii [16].

Așadar, creșterea excitabilității neuronale și reducerea concentrației plasmatică a MAE (creșterea volumului sangvin circulant, a fluxului sangvin renal, a filtrării glomerulare și a activității enzimelor hepatice, precum și reducerea nivelului de proteine plasmatică) [16] influențează farmacocinetica, absorbția, metabolismul, excreția și hemodiluția MAE, care, la rândul lor, pot influența evoluția epilepsiei la acest contingent de femei [6].

**Efectul epilepsiei materne asupra evoluției și rezultatului sarcinii.** Datele literaturii din domeniu privind riscul complicațiilor obstetricale la femeile cu epilepsie sunt controversate. Opinia savanților este că există o creștere mică, dar semnificativă a rezultatelor adverse ale sarcinii la femeile cu epilepsie [12, 16, 28]. Comparativ cu populația generală, riscul este dublu pentru naștere prematură, hemoragie vaginală, preeclampsie, abrupție placentară și naștere prin OC [19]. Unele dintre aceste complicații sunt rezultatul direct al convulsiilor, în timp ce altele pot fi o combinație între efectele MAE și convulsii [17].

CCE în timpul sarcinii prezintă riscuri de complicații obstetricale și pentru fătul în curs de dezvoltare, deși nu există un consens clar în literatura de specialitate privind identificarea acestor riscuri [13, 23]. 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. Femeile cu epilepsie refractară au un risc substanțial de deces, de creștere a frecvenței convulsiilor, a complicațiilor obstetricale și neurologice în timpul sarcinii [14].

Un studiu de cohortă retrospectiv recent, realizat pe 148 de sarcini, a constatat că ratele de avort spontan (2,7% vs. 0,4%;  $p=0,009$ ), naștere prematură (18,1% vs. 11,3%;  $p=0,022$ ), greutate mică la naștere (19,4% vs. 12,4%;  $p=0,026$ ) și naștere prin OC (23,6% vs. 15,5%;  $p=0,017$ ) au fost ușor, dar semnificativ, mai mari la gravidele cu epilepsie, comparativ cu gravidele practic sănătoase cu evoluție fiziologică a sarcinii. Riscul relativ în lotul de studiu a constituit, respectiv, 6,6, 1,6, 1,6 și 1,5. Autorii au concluzionat că sarcinile la femeile cu epilepsie, chiar și în cazurile îngrijirii multidisciplinare și în lipsa altor factori de risc, sunt semnificativ statistic asociate cu o rată mai mare de rezultate adverse [15].

Evaluarea unui lot din 101 sarcini la 55 de femei cu epi-

lepsie cu vârsta medie de 30,7±9,7 ani și durată medie a maladiei de 14,5±10,8 ani a remarcat naștere normală per vias naturalis în 49,4% cazuri, naștere prin OC – în 50,6% cazuri, avort spontan – în 19,8% cazuri, naștere cu făt viu la termen – în 72,3% cazuri, naștere prematură (până la 37 săptămâni de gestație) – în 4,9% cazuri, naștere cu copil mort – în 1,2% cazuri și deces prematur fetal – în 0,9% cazuri [21, 22].

Rezultatele altor studii retrospective au evidențiat un risc mai mare de preeclampsie severă, hemoragii vaginale la termene mici de sarcină și naștere prin OC la gravidele cu epilepsie care au urmat tratament cu MAE, comparativ cu gravidele practic sănătoase cu evoluție fiziologică a sarcinii. La gravidele cu epilepsie, dar care nu au urmat tratament antiepileptic, s-a atestat un risc mai mare de naștere prematură și de aplicare a forcepsului obstetrical [25, 26].

Savanții din Federația Rusă au evidențiat următoarele cele mai frecvente cauze de spitalizare în cazul pacientelor cu epilepsie: insuficiența fetoplacentară (13,2%) și iminența de avort spontan (27,9%). Naștere spontană urgentă s-a constatat la 80,5-83,7% și naștere prin OC – la 14-17% gravide cu epilepsie [27, 28].

Există mai multe rapoarte privind pierderea fetală, în funcție de populație și de registrele de sarcină, care arată o variație largă – de la 3,8% în Registrul Australian al MAE în Sarcină până la 9% în Registrul European al MAE în Sarcină. Pe lângă diferențele etnice și socio-economice, tipul epilepsiei și al convulsiilor, alte complicații materne, eterogenitatea în criteriile de includere în studiu și populația de referință pot avea un impact asupra acestei variabilități [29].

Registrul Kerala al Epilepsiei și Sarcinii, realizat în India, a constatat o rată de 2,8 ori mai mare de avort spontan la gravidele cu epilepsie care foloseau MAE (monoterapie sau politerapie) în orice moment din primul trimestru al sarcinii (7,4%), comparativ cu gravidele cu epilepsie care nu administrau MAE (2,8%). Analiza în dinamică (peste 2 decenii) a rezultatelor acestui registru evidențiază o creștere semnificativă ( $p=0,001$ ) a utilizării acidului folic ( $\geq 5$  mg/zi) cu o lună până la sarcină și în primul trimestru de sarcină, și o scădere a frecvenței convulsiilor în timpul sarcinii [29].

Conform rezultatelor unei revizuri sistematice a literaturii de specialitate și unei metaanalize, publicată în 2015, gravidele cu epilepsie au indici crescuți de avort spontan, hemoragie antepartum, hemoragie post-partum, tulburări hipertensive, inducere a travaliului, naștere prin OC, naștere prematură (până la 37 săptămâni de gestație) și retard de dezvoltare intrauterină a fătului. Expunerea la MAE este asociată cu creșterea riscului de hemoragie post-partum, inducere a travaliului, retard de dezvoltare intrauterină a fătului și necesitatea tratamentului în unitatea de terapie intensivă neonatală. Studiul a confirmat existența unei asocieri mici, dar semnificative, a epilepsiei și expunerii la MAE cu rezultatele nefavorabile în sarcină [5, 23].

Mortalitatea maternă reprezintă una dintre principalele preocupări ale autorităților mondiale din domeniul sănătății, precum și ale fiecărei țări în parte, în vederea identificării cauzelor și găsirii unor soluții pentru ameliorarea ei. Riscul mortalității materne anuale din cauza epilepsiei variază de la 0,1% până la 1,0%, în funcție de o serie de factori, în special de frecvența convulsiilor tonice generalizate. CCE necontrolate sunt un factor de risc semnificativ pentru mortalitatea maternă legată de epilepsie atât în timpul sarcinii, cât și în perioada post-partum [30].

La femeile cu epilepsie, mortalitatea maternă este de 10 ori mai mare, decât în populația generală, și de 2-3 ori mai mare, decât la persoanele cu epilepsie de-a lungul vieții [1, 2, 3, 9, 12], fapt determinat de decesul subit inexplicabil (5%) la acest grup de paciente [1, 2]. Majoritatea deceselor cauzate de epilepsie în sarcină (circa 72%) erau prevenibile și se atribuiau unui control deficitar al convulsiilor. Reducerea aderenței la medicamente, comportamente cu risc ridicat și regim suboptimal de administrare a MAE pot contribui la creșterea ratei de mortalitate [9, 30].

Deși, datele privind modificările generale ale controlului CCE în sarcină sunt contradictorii, constatările sunt consistente – risc crescut de CCE pe durata travaliului și nașterii, prelungirea contracțiilor uterine în travaliu, acidoză și hipoxie maternă cu reducerea ritmului cardiac fetal [1, 17]. CCE în travaliu și naștere apar în aproximativ 2-2,5% din cazuri, sau aproape de 10 ori mai frecvent decât la gravidele fără epilepsie, riscul fiind mai mare pentru femeile cu nivelurile MAE subterapeutice [1].

MAE cresc riscul depresiei, anxietății și tulburărilor neuropsihiatrice la gravide în timpul sarcinii sau în primele 12 luni după naștere, au un impact negativ asupra performanței cognitive materne și comportamentului urmașilor lor [12, 31, 32]. Prevalența depresiei de la al 2-lea trimestru până la 6 luni post-partum a variat de la 16% până la 35% la femeile cu epilepsie, comparativ cu 9-12% la femeile din lotul martor. La 6 luni după naștere, prevalența simptomelor generale de anxietate a fost de 10% la femeile cu epilepsie, 5% la femeile fără epilepsie și 7% la femeile cu alte maladii cronice. Riscul depresiei și anxietății la femeile cu epilepsie este determinat de o combinație de factori: severitatea epilepsiei, tratamentul cu MAE, factorii psihosociali adversi și istoric de maladie psihiatrică [31].

Nașterea și perioada postnatală sunt momente vulnerabile pentru femeile cu epilepsie fiind asociate cu durere, stres emoțional, hiperventilație, privare de somn (îngrijirea nou-născutului, alăptări nocturne), depresia post-partum, modificarea farmacocineticii și reducerea complianței la MAE. Deși a fost demonstrat convingător că prin laptele matern copilul primește o cantitate mai mică de MAE, decât prin placenta în timpul dezvoltării sale intrauterine, unele femei refuză să alăpteze sau abandonează tratamentul temându-se de impactul negativ al MAE asupra copilului. În general, riscul absolut de crize postnatale la femeile cu epilepsie este scăzut, dar este mai

mare decât riscul convulsiilor în timpul sarcinii. Unii autori au constatat o creștere cu 5% a cazurilor de convulsii epileptice în timpul și după naștere [1, 3, 27, 28].

Așadar, deși datele reale au fost contradictorii și a existat o variație semnificativă a complicațiilor raportate la femeile cu epilepsie în funcție de etnie, zona geografică și statutul socioeconomic [9, 15], cele mai importante complicații la gravidele cu epilepsie, comparativ cu populația generală, sunt creșterea frecvenței CCE [12], hipertensiunea gestațională (6,0%) [1, 3, 9, 12, 16], preeclampsia [1, 6, 9, 18], eclampsia (1%) [6, 17], hemoragia vaginală antepartum (3,8%) [3, 9, 12, 16, 18, 24] și post-partum (4,6%) [3, 9, 18], travaliul prematur [9, 16], nașterea prematură (7,6%) [3, 6, 9, 12, 15, 16, 18], avortul spontan (9,1%) [3, 6, 9, 12, 18, 24], nașterea prin OC (29,2%) [3, 9, 12, 16, 18], abrupția placentară [6, 16, 24], sindromul ovarian polichistic [17] și moartea subită maternă [1, 9, 12]. Rămâne neclară etiologia acestor complicații – MAE sau epilepsia sau efectul lor combinat [3, 6, 9, 12, 15, 16, 18].

**Concluzii.** Circa 2/3 dintre femeile cu epilepsie rămân stabile în timpul sarcinii și marea majoritate (circa 90-96%) au sarcini normale (fără evenimente deosebite) și nasc copii perfect sănătoși. Cu toate acestea, sarcina la acest grup de femei poate fi asociată cu un risc mai mare de complicații (materne și fetale) decât în populația generală.

Cele mai importante complicații la gravidele cu epilepsie sunt creșterea frecvenței CCE, hipertensiunea gestațională, preeclampsia, eclampsia, hemoragia vaginală antepartum și post-partum, travaliul prematur, nașterea prematură, avortul spontan, nașterea prin OC, abrupția placentară, sindromul ovarian polichistic și moartea maternă subită. În scopul reducerii riscului acestor complicații, este necesar de folosit un protocol predefinit pentru supravegherea femeilor cu epilepsie activă preconcepțional și în timpul sarcinii.

#### Bibliografie

1. Harden C., Lu C. Epilepsy in Pregnancy. *Neurol Clin.* 2019; 37(1): 53-62.
2. Hart L.A., Sibai B.M. Seizures in pregnancy: epilepsy, eclampsia, and stroke. *SeminPerinatol.* 2013; 37(4): 207-224.
3. Bhatia M., Adcock J., Mackillop L. The management of pregnant women with epilepsy: a multidisciplinary collaborative approach to care. *ObstetGynaecol.* 2017; 19: 279-288.
4. Vélez-Ruiz N.J., Pennell P.B. Issues for Women with Epilepsy. *Neurol Clin.* 2016; 34(2):411-425.
5. Viale L., Allotey J., Cheong-See F. et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2015; 386(10006): 1845-1852.
6. Kaplan P., Norwitz E., Ben-Menachem E. et al. Obstetric risks for women with epilepsy during pregnancy. *Epilepsy Behav.* 2007; 11(3): 283-291.

7. Puttachary S., Sharma S., Stark S., Thippeswamy T. Seizure-induced oxidative stress in temporal lobe epilepsy. *BiomedRes Int.* 2015; 2015: 745613.
8. Chi G., Huang Z., Li X. et al. Substance P Regulation in Epilepsy. *CurrNeuropharmacol.* 2018; 16(1): 43-50.
9. Bollig K.J., Jackson D.L. Seizures in Pregnancy. *ObstetGynecol Clin North Am.* 2018; 45(2): 349-367.
10. Tatum W., Rubboli G., Kaplan P. et al. Clinical utility of EEG in diagnosing and monitoring epilepsy in adults. *Clin Neurophysiol.* 2018; 129(5): 1056-1082.
11. Groppa S., Chiosa V., Cobileanschi O. et al. Epilepsia la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2017.
12. Epilepsy in Pregnancy. RCOG Green-top Guideline No. 68. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2016, 33 p.
13. George I.C. How do you treat epilepsy in pregnancy? *Neurol Clin Pract.* 2017; 7(4): 363-371.
14. Kuszniur Vitturi B., Barreto Cabral F., Mella Cukiert C. Outcomes of pregnant women with refractory epilepsy. *Seizure.* 2019; 69: 251-257.
15. Soontornpun A., Choovanichvong T., Tongsong T. Pregnancy outcomes among women with epilepsy: A retrospective cohort study. *Epilepsy Behav.* 2018; 82: 52-56.
16. Swartjes J.M., van Geijn H.P. Pregnancy and epilepsy. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol.* 1998; 79: 3-11.
17. Kevill J., Gonzalez-Toledo E. Epilepsy and Pregnancy. In: Minagar A. (ed.) *Neurological Disorders and Pregnancy.* London: Elsevier Inc., 2011. pp. 91-121.
18. Borgelt L.M., Hart F.M., Bainbridge J.L. Epilepsy during pregnancy: focus on management strategies. *Int J Womens. Health.* 2016; 8: 505-517.
19. 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.
20. Vajda F., O'Brien T., Graham J. et al. The outcomes of pregnancy in women with untreated epilepsy. *Seizure.* 2015; 24: 77-81.
21. Lawther L., Dolk H., Sinclair M. et al. The preconception care experiences of women with epilepsy on sodium valproate. *Seizure.* 2018; 59: 82-89.
22. Çilliler A., Güven H., Çomoğlu S. Epilepsy and Pregnancy: A Retrospective Analysis of 101 Pregnancies. *Epilepsi.* 2019; 25(2): 69-75.
23. Viinikainen K., Heinonen S., Eriksson K. et al. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia.* 2006; 47(1): 186-192.
24. 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.
25. Borthen I., Eide M., Daltveit A. et al. Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study. *BJOG.* 2011; 118(8): 956-965.
26. Borthen I., Eide M., Veiby G. et al. Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study. *BJOG.* 2009; 116(13): 1736-1742.
27. 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.
28. 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.
29. Trivedi M., Jose M., Philip R. et al. Spontaneous fetal loss in women with epilepsy: prospective data from pregnancy registry in India. *Epilepsy Res.* 2018; 146: 50-53.
30. Leach J., Smith P., Craig J. et al. Epilepsy and Pregnancy: For healthy pregnancies and happy outcomes. Suggestions for service improvements from the Multispecialty UK Epilepsy Mortality Group. *Seizure.* 2017; 50: 67-72.
31. Bjork M., Veiby G., Engelsen B. et al. Depression and anxiety during pregnancy and the postpartum period in women with epilepsy: A review of frequency, risks and recommendations for treatment. *Seizure.* 2015; 28: 39-45.
32. Turner K., Zambrelli E., Bassanese G. et al. Effects of postpartum depression on the behaviour of children born to mothers with epilepsy. *Seizure.* 2019; 73: 31-38.