- prikaz slučaja -

TERAPIJA EPILEPSIJE U TRUDNOĆI I NEURORAZVOJNA OŠTEĆENJA KOD DECE

Filipović Ivana^{1,2}, Filipović Đorđe³

¹Sanofi Genzyme, Sanofi, Belgrade office, Beograd, Srbija; ²UDK Tiršova, Beograd, Srbija;

³Gradski zavod za hitnu medicinsku pomoć, Beograd, Srbija

Sažetak:

Uvod Brojne studije pokazuju vezu između prenatalne izloženosti antiepilepticima i povećanom riziku od neurorazvojnih oštećenja. Neurorazvojno oštećenje karakteriše ili specifičan deficit ili kombinacija deficita kognitivne, motoričke i socijalne prirode, a može biti prolazna ili hronična. **Cilj rada** je da se kroz prikaz slučaja iz prakse skrene pažnja na potencijalni rizik od neurorazvojnih oštećenja i kongenitalne malformacije kod dece majki koja su bila na antiepilepticima (AET) tokom perioda gestacije. **Prikaz bolesnika** Dečak starosti 7 godina hospitalizovan je na odeljenju neurologije zbog učestalih frontalnih glavobolja bez propagacije koje su počele 7 dana pre prijema. Dečak je na terapiji valproatima od 2013. god. Operisan je hidrocefalus nakon ICH 2010.godine, kada je plasiran VP šant na odeljenju neurohirurgije UDK Tiršova. Iz lične anamneze u pitanju je prvo dete iz treće uredno kontrolisane trudnoće. Majka je od 11. godine života na AET. Poslednju epi napad je imala 2013.godine. Trenutno je na terapiji Levotiracetamom (LEV). Tokom prve trudnoće bila je na terapiji fenobarbitonom, trudnoća prekinuta konzilijarnom odlukom zbog Dendy-Woker sy, 2006. godine. Tokom druge trudnoće je uzimala Lamotrigin (LTG) i Fenobarbiton, trudnoća se završila spontanim pobačajem u 8 GN. Tokom III trudnoće je na terapiji LTG. Treća trudnoća je zbog placente previje završena hitnim carskim rezom u 31 GN. Psihomotorni razvoj deteta je usporen. Prohodao je sa 16 meseci, progovorio sa 2,5 godine. 2013.godine je imao napad febrilnih konvulzija, od kada je na AET valproatima. **Zaključak** Na osnovu dosadašnjih istraživanja LTG i LEV nose najmanji rizik za nastanak neurorazvojnog oštećenja, dok fenobarbiton nosi sa sobom izuzetno veliki rizik. Većina žena sa epilepsijom trebalo bi da nastavi sa svojim lekovima tokom trudnoće, jer nekontrolisani napadi takođe imaju rizik za nastanak neurorazvojnog poremećaja.

Ključne reči: antiepileptici, trudnoća, anomalije

UVOD

Cilj terapije antiepilepticima (AET) u lečenju epilepsije je prevencija recidiva

epileptičkih napada i lečenje interiktusinih kognitivnih i bihejvioralnih poremećaja, kao i postizanje adekvatne socijalne i društvene aktivnosti. Opravdanost primene AET u lečenju epilepsije prikazana je u **tabeli 1.**

Tabela 1. Opravdanost primene AET u lečenju epilepsije

Opravdano	Nije opravdano
Anamnestički podaci o prethodnim napadima	Jasno provocirani napadi (deprivacijom spavanja, zloupotrebom terapije alkohola...)
Simptomatska etiologija (strukturna lezija, podaci o moždanoj povredi, insultu, infekciji CNS, tumoru)	Postoperativna prevencija nakon povreda mozga i/ili kraniotomije
Fokalne epileptiformne EEG abnormalnosti kod starijih	Potvrđena idiopatska benigna parcijalna epilepsija kod koje se napadi ne ponavljaju u intervalu od 6 meseci
Tipički epileptički status bez simptomatskog uzroka	Patološki EEG nalaz
	Febrilni napadi

Izvor: Udžbenik Pedijatrije – grupa autora

Prvi podaci o primeni AET datiraju još iz 1857. godine (**tabela 2**), kada su prvi put upotrebljeni bromida u lečenju epileptičkih napada. Fenobarbiton je najduže upotrebljivan antiepileptik. Koristi se od 1912. godine, pa su samim tim najdostupniji podaci koji govore o njegovim neželjenim reakcijama.

Pored fenobarbitona, fenitoin, trimetadion, primidin, ACTH, etoksisukcimid, diazepam, karabamezapam, klonazepam i valproat se smatraju klasičnim antiepilepticima. Početkom devedesetih godina prošlog veka pojavljuju se tzv. lekovi druge generacije kao što su gabapentin, lamotrigin, levotiracetam, oksikarbamezepam, topiram, tiagabin.

Tabela 2. Istorijat antiepileptika

1857 - bromidi	1978 - valproat
1912 - fenobarbiton	1993 – fabamat (FBM) gabapentin
1937- fenitoin	1995 – lamotrigin
1944 - trimetadion	1997 – topiram - tiagabin
1954 - pirimidin	1999 - levotiracetam
1958 - ACTH	2000 - oksikarbamezepam - zonisamid
1960 - etoksucimid	2005 – pregabalin
1963 - diazepam	2008 – lakozamid
1974 – karbamezepam	2009 - vigabatrin
1975 – klonazepam	

Kako bi odabrali pravi antiepileptik, potrebno je dobro poznavanje mehanizam dejstva (preko jonskih kanala, receptora neurotransmitera, razmenjivača jona i

enzima) leka, njegova farmakokinetička svojstva i bezbednost (neželjene reakcije) primene. Lečenje uvek treba započeti monoterapijom iz više razloga: manje neželjenih reakcija, veća efikasnost, bolja

komplijansa, manja cena lečenja i bolji kvalitet života pacijenta. U cilju što bolje optimizacije terapije, neophodno je tokom redovnih kontrolnih pregleda pratiti nivo leka u krvi, što nije dostupno za sve grupe antiepileptika već samo za pojedine poput valproata. Neželjene reakcije antiepileptika mogu biti neporedno vezane za njegova primarna ili sekundarna farmakološka

dejstva, reakcije idiosinkrazije koje nastaju kod posebno osetljivih osoba, neželjena kumulativna dejstva, dozno nezavisni odloženi efekti AET po tipu teratogenih ili kancerogenih delovanja. Najčešće neželjene reakcije antiepileptika koji se najviše koriste u pedijatrijskoj populaciji su sumirane u **tabeli 3**.

Tabela 3. Neželjene reakcije antiepileptika [1]

Valproat (Eftil®)	Povećanje apetita i TM, pojava multiplih ovarijalnih cista, tranzitorni gubitak kose, oštećenje jetre
Karbamazepin (Tegretol®)	Mučnina, poremećaj vida, laka depresija kognitivnih funkcija, alergijske reakcije
Gama vinil GABA (Neurotonin®)	Taloženje leka u retini, poremećaj ponašanja, kofuzija, pospanost
Lamotrigin (Lamictal®)	Raš, poremećaj ponašanja, iritabilnost, DRESS
Etosuksimid (Zarontin®)	Krvne diskrazije

Kod svake hronične terapije uvek se postavlja pitanje kada je možemo bezbedno prekinuti. Na osnovu brojnih studija, kao i ogromnog iskustva iz kliničke prakse AET se može ukinuti u sledećim situacijama: sporo se obustavlja nakon trogodišnjeg perioda bez napada ukoliko je postignuta normalizacija EEG nalaza ili ukoliko je pacijent 3-5 godina bez napada, a ipak se održavaju epileptiformne promene na EEG-u. Obustava AET prvenstveno zavisi od tipa epilepsije, vremena potrebnog za postizanje kontrole napada, broja i vrste potrebnih antiepileptika za postizanje kontrole napada. Takođe, važno je naglasiti da se AET uvek prekida kad postoji osnovana sumnja na toksične ili neželjene efekte koji kompromituju kvalitet života. Dugo se neopravdano smatralo da žene koje imaju epilepsiju i koje su na AET ne bi trebalo da

zatrudne. Epilepsija sama po sebi nije faktor rizika, dok sa druge strane upotreba AET tokom perioda graviditeta povećava rizik od rađanja ploda sa razvojem poremećajima (učestalost dece sa urođenim anomalijama je 2-20% kod dece majki na AET, u odnosu na oko 1% u opštoj populaciji). Teratogeni rizik kod žena na AET je 4-9%, dok je u opštoj populaciji svega 2-3%. Teratogeni rizik se dodatno povećava sa povećanjem doze AET, variranjem nivoa leka, politerapijom, pozitivnom porodičnom anamnezom za spinu bifidu, kao i usled nedostatak folne kiseline. [1] Epilepsija je najčešće neurološko oboljenje koje zahteva kontinuiranu terapiju tokom trudnoće. AET, najčešće hronično korišćeni, su teratogeni. [2,3] Oko 1.3 miliona žena u SAD sa epilepsijom je u reproduktivnom periodu. Godišnje se rodi 25,000 beba žena koje imaju

epilepsiju. Povećan je rizik za majku i bebu, iako je najveći broj trudnoća urednog toka, a najveći broj rođenih beba potpuno zdrav. [4] Potomstvo majki na AET je u povećanom riziku od: intrauterinog zastoja u rastu, minor anomalija, major kongenitalnih malformacija, kognitivnih disfunkcija, mikrocefalije, infantilnog mortaliteta. Termin "fetal anticonvulsant syndrome" obuhvata kombinaciju ovih nalaza. [5-7] Abnormalnosti esencijalnih anatomskih struktura prisutne na rođenju značajno utiču na njihovu funkciju i zahtevaju major intervencije. Najčešće su urođene srčane mane (ASD, VSD, FOP, aortna stenoza, koarktacija aorte), rascep nepca, kongenitalna oštećenja urotrakta, defekti neuralne cevi. Neurorazvojna oštećenja se takođe uočavaju kod određenog broja pacijenta. [8] Brojne studije pokazuju vezu između prenatalne izloženosti anti-epilepticima i povećanom riziku od neuro-razvojnih oštećenja. Neurorazvojno oštećenje karakteriše ili specifičan deficit ili kombinacija deficita kognitivne, motoričke i socijalne prirode, a može biti prolazna ili hronična. [9,10]

Cilj rada je da se kroz prikaz slučaja iz prakse skrene pažnja na potencijalni rizik od neurorazvojnih oštećenja i kongenitalne malformacije kod dece majki koja su bila na antiepilepticima tokom perioda gestacije.

PRIKAZ BOLESNIKA

Dečak starosti 7 godina hospitalizovan je na odeljenju neurologije UDK Tiršova zbog ispitivanja naglonastele frontalne glavobolje bez propagacije koja je počela 7 dana pre prijema. Afebrilan. Prvih dana glavobolja je bila slabijeg intenziteta, i iako intenzivnija u večernjim staima, nije

bilo potrebe za analgeticima. Intenzivirala se u poslednja dva dana. Dan pre prijema glavobolja ga budi iz sna. Glavobolja ne prolazi na Brufen sirup u dozi odgovarajućoj za uzrast. Negiraju druge tegobe, i povredu glave. Slabijeg apetita, stolica i mokrenje su uredni. Dečak je na terapiji AET (valproatima) od 2014. Prati se pod dijagnozom G 40.0 Epilepsia idiopathica focalis et syndromae epilepticae cum impetu focalis. Op. Hydrocephalus nastao 2010. god nakon ICH (intracerebralne hemoragije), kad je plasiran VP šant. Prvo je dete iz treće uredno kontrolisane trudnoće. Tokom prve trudnoće, majka je bila na terapiji fenobarbitonom, a trudnoća prekinuta konzilijarnom odlukom zbog Dendy-Woker sy, 2006. godine. Tokom druge trudnoće je na terapiji Lamotriginom i Fenobarbitonom; trudnoća se završila spontanim pobačajem u 8. GN. Tokom treće trudnoće (iz koje je naš pacijent) majka je bila na terapiji Lamotriginom, ali je zbog placente previje ista završena hitnim carskim rezom u 31. GN, PTM 2000g, PTD 44cm, AS 7/8. Dečak je bio u inkubatoru mesec dana, nakon toga se dobro adaptira na uslove spoljašnje sredine. Psihomotorni razvoj je usporen. Prohodao je sa 16 meseci, progovorio sa 2,5 godine. Uredno vakcinisan za uzrast po kalendaru imunizacije R. Srbije. Do sada, nije evidentirana alergija na hranu i lekove. Sa 2,5 meseca je hospitalizovan zbog bronhiolitisa na odeljenje pulomologije UDK Tiršove. U 2013. godini je imao febrilni napad u sklopu infekcije respiratornog trakta, a 2014. godine afebrilni napad (po tipu fokalnih napada) i od tada je na terapiji Valproatima. Porođična anamneza: majka ima epilepsiju od 12. godine života i na AET-u je.

Na prijemu: dečak uzrasta 7 godina, svestan, orijentisan, eupnoičan, afebrilan, do-

bro razvijen i uhranjen TM 30kg, TV 133cm. Koža i vidljive sluzokože normalnog kolorita, očuvanog turgora i elastičnosti, bez patoloških eflorescencija. Glava normokranična, nos slabije prohodan, ždrelo normalnog kolorita. Vrat cilindričan, slobodno pokretan u svim pravcima, limfne žlezde se ne palpiraju. Grudni koš bez deformiteta, respiratorno simetrično pokretan. Auskultatorno nad plućima normalan disajni šum Rf 20/min, bez propratnih šumova. Srčana akcija ritmična, tonovi jasni, šumovi se ne čuju, SF 90/min, TA 100/50 mmHg. Abdomen u ravni grudnog koša, mek, palpatorno bolno neosetljiv, jetra i slezina se ne palpiraju. Genitalije muškog tipa, odgovaraju uzrastu. Neurološki nalaz uredan osim lake hipotonije osovine, meningealni znaci negativni, nalaz na kranijalnim nervima uredan. Laboratorijske analize na dan prijema (KKS i biohemija) u referentnim vrednostima. Na dan prijema učinjen je CT endokranijama: nalaz odgovara stanju posle implantacije drenažnog sistema koji je u normofunkciji.

Video EEG u budnom stanju beleži osnovnu aktivnost od 7 Hz, tokom pregleda se nad posteriornim regionima ispisuje intermitentna spora aktivnost. Epileptiformne promene se ne prikazuju. Konsultovan neurooftalmolog: nalaz uredan. Konsultovan ORL: nalaz uredan. Zbog sumnje da dečak simulira glavobolje konsultovan psiholog: Stiče se utisak da dečak simulira glavobolje jer nakon kratkog vremena izjavljuje da više nema bolove. Tokom rešavanja zadatka uočena je niska tolerancija na frustraciju, odnosno zadatke koje ne može da reši odbija da reši. Ukupan skor inteligencije je IQ tot= 109 jedinica što spada u domen prosečne inteligencije. Verbalni količnik inteligencije IQ 108, neverbalni količnik inteli-

gencije IQ 110. Razlika između verbalne i neverabrane inteligencije nije značajna. Zbog hipotonije muskulature konsultovan fizijatar: opšta hiperelastičnost u okviru koje postoji kifotičan stav. Rekurvatum kolena, naglašena lumbalna lordoza i valgus peta; slabiji tonus mišića trupa. Na testu predklona ne uočava se rebarni gibozitet, ali postoji asimetrija trouglova statosa i skapula koja se koriguje. Stopala spuštjenih medijalnih svodova sa izraženim valgusom peta. Dat savet za vežbe za korekciju stava i jačjenje mišića trupa. Preporuka da se bavi plivanjem. Dg: Laxitas artgen, Dysphuntio posturalis, Pedes-plana.

DISKUSIJA

Povećan je rizik od kognitivnog deficita kod 1.4-6% dece žena sa epilepsijom, nasuprot prevalnci ovih deficita u opštoj populaciji od 1%. [11] Verbalni skor može biti selektivno zahvaćen a najznačajni faktor rizika je upotreba AET. Poslednji trimestar je najznačajniji. Osim AET i drugi faktori mogu imati uticaja na neurorazvojna oštećena uključujući napade, veliki broj minor anomalija, major anomalije, niži stepen obrazovanja roditelja, poremećeni odnosi majka-dete, parcijalne napade kod majke. AET + drugi faktori rizika imaju sinergističko dejstvo. [7] Dece majki koja su na politerapiji imaju veću šansu za neurorazvojna oštećenja od dece u odnosu na majke koje su na monoterapiji. [12]

U cilju prevencije neurorazvojnih oštećenja Američka Akademija za Neurologiju (1998.) preporučuje upotrebu 0.4 mg folne kiseline u prekonceptijskom periodu, kao i u periodu trudnoće. Sa druge strane po pitanju prevencije razvoja MCM (major congenitalnih anomalija) i upotrebe folne

kiseline rezultati su kontradiktorni. [13,14] Pokazano je da folna kiselina nema uticaj na teratogen efekat AET, ali se postavlja pitanje adekvatne doze folata. Kaaja et al. pokazuju vezu nivoa folata < 4.4 nmol/L i neonatalnih malformacije. Povećan rizik od MCM kod dece majki na (valproati) VPA samo ukoliko nisu bile na suplementaciji folnom kiselinom. Zbog potencijalnog rizika od krvavljenja preporučuje se dodatak 10 mg vitamina K per os tokom poslednjeg meseca gestacije ukoliko su majke na AET. Efekat trudnoće na učestalost napada je nepredvidljiv. Tako 20-33% pacijentkinja ima učestale napade, 7-25% ima smanjenu frekvencu napada, 50-83% ima nepromenjeno stanje. [15] Promena nivoa polnih hormona utiče na promenu metabolizma AET, kao deprivacija sna i stres. Loša komplijansa je veoma česta zbog loše informisanosti i straha od neželjenih reakcija. Veoma je važno dobro proceniti rizik od neželjenih reakcija nasuprot riziku od napad. [16]

ZAKLJUČAK

U prekonceptijskom periodu veoma je važno proceniti rizik i korist od daljeg nastavka primene AET, napraviti balans između teratogenog efekta AET i opasnosti od napada. Za najveći broj žena na AET prekid terapije nije prihvatljiv. U najvećem broju slučajeva potrebno je nastaviti sa AET. Osnovno pravilo je izbegavati valproate, fenobarbiton i fenitoin. Najbolje je odlučiti se za minimane doze sa kojima se postiže koncentracija leka potrebna za kontrolu napada tokom prvog trimestra. U reproduktivnom periodu treba razmišljati o prelasku sa poli na monoterapiji, o minimiziranju doze leka i prebacivanju na AET sa najmanje neželjenih reakcija.

Suplementacija folnom kiselinom se savetuje svim ženama u reproduktivnom periodu. U daljem toku, neophodne su dodatne studije, ispitivanje uticaja antiepileptika II generacije, detaljniji podaci o upotrebi folne kiseline i vitamina K, jasne preporuke i smernice, dodatna saznanja o farmakokinetici i farmakodinamici svakog pojedinačnog AET – farmakogenomika (Sankar, 2007). Budućnost AET, kako trudnica, tako i opšte populacije pre svega će podrazumevati individualni pristup. Na osnovu dosadašnjih israživanja lamotrigin i levotiracetam nose najmanji rizik. Fenobarbiton nosi sa sobom izuzetno veliki rizik. Pokazano je da upotreba valproata u trudnoći nosi veliki rizik za nastanak neurorazvojnog poremećaja. Većina žena sa epilepsijom trebalo bi da uzima svoju AET tokom trudnoće, jer nekontrolisani napadi takođe imaju rizik za nastanak neurorazvojnog poremećaja.

Reference:

1. Bogdanović R Radlović N., Pedijatrija, Udžbenik za poslediplomsko usavršavanje lekara. Akamska misao, 2016.
2. Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P, Walshaw D, White K, Montgomery TL, Burn J, Lynch SA. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. BMJ. 2000 Sep 16;321(7262):674-5.
3. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, et al. The Teratogenicity of Anticonvulsant Drugs. N Engl J Med. 2001; 344:1132-1138.
4. Kaplan BJ, Crawford SG, Field CJ, Simpson JS. Vitamins, minerals, and mood. Psychol Bull. 2007;133(5):747-60.

5. Holmes L, Elizabeth A. , Harvey D et al. The Teratogenicity of Anticonvulsant Drugs. *Engl J Med* 2001 344:1132-1138.
6. Yerby M. Special Considerations for Women with Epilepsy. Orth Pacific Epilepsy Research, 2455 NW Marshall, Suite 14, Portland, OR 97210.
7. Meador KJ, Zupanc ML. Neurodevelopmental outcomes of children born to mothers with epilepsy. *Cleve Clin J Med*. 2004 Feb;71 Suppl 2:S38-41.
8. Dudley J. Pennell, Udo P. Sechtem, Charles B. Higgins, Warren J. Manning, Gerald M. Pohost, Frank E. Rademakers, Albert C. van Rossum, Leslee J. Shaw, E. Kent Yucel; Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report, *European Heart Journal*. 2004;25: 1940–1965.
9. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11.
10. Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014, Issue 10. Art. No.: CD010236.
11. Gaily E , Granström ML. Minor anomalies in children of mothers with epilepsy. *Neurology* [01 Apr 1992, 42(4 Suppl 5):128-131.
12. Lösche G, Steinhausen HC, Koch S, Helge H. The psychological development of children of epileptic parents. II. The differential impact of intrauterine exposure to anticonvulsant drugs and further influential factors. *Acta Paediatr*. 1994 Sep;83(9):961-6.
13. Vajda F, O'Brien TJ,. Lander CM, Graham J, Roten A, and Eadi MJ Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug - treated women. *Epilepsia*. 2013 54(1):181–186,.
14. Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Desai RJ, Cohen JM, Mogun H, Pennell PB, et al. Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts: A pregnancy cohort study. *Neurology*. 2017 Dec 27.
doi: 10.1212/WNL.0000000000004857.
15. Yerby MS, Devinsky O. *Neurologic Complications of Pregnancy Unknown Binding*. Saunders 1994.
16. Crawford P, Hudson S. Understanding the information needs of women with epilepsy at different lifestages: results of the 'Ideal World' survey. *Seizure*. 2003; 12: 502–507.

- case report -

TREATMENT OF EPILEPSY DURING PREGNANCY AND NEURODEVELOPMENTAL DAMAGE IN CHILDREN

Filipovic Ivana^{1,2}, Filipovic Djorđe³

¹Sanofi Genzyme, Sanofi, Belgrade office, Belgrade, Serbia; ²University Children's Hospital Tirsova, Belgrade, Serbia; ³Municipal Institution for Emergency Medical Care, Belgrade, Serbia

Abstract

Introduction Numerous studies show the relationship between prenatal exposure to anti-epileptics and an increased risk of neurodevelopmental damage. Neurodevelopmental damage is characterized either by a specific deficit or combination of defects of the cognitive, motor and social nature, and can be transient or chronic. The aim of this paper is to draw attention to the potential risk of neurodevelopmental damage and congenital malformation in children of mothers who have been on anti-epileptics during the gestation period through a case report from practice. **Case report** A boy aged 7 years was hospitalized at the neurology department due to frequent headache without a propagation that began 7 days before admission. The boy is on valproate therapy since 2013. The hydrocephalus was operated after the ICH 2010, when the VP shunt was placed at the Department of Neurosurgery UDK Tirsova. From the personal anamnesis concerned, the first child from the third neatly controlled pregnancy. Mother is from age 11 to AET. The last epi attack was in 2013. Currently on Levetiracetam therapy. During the first pregnancy, on phenobarbital therapy, pregnancy was terminated by a consiliatory decision due to Dandy-Walker syndrome, 2006. During the second pregnancy Lamotrigine and Phenobarbitone, pregnancy ended with a spontaneous abortion in 8 GN. During the III pregnancy on Lamotrigine therapy. The third pregnancy due to placental overdose was completed by emergency caesarean section in 31 GN. Psychomotor development slowed down. He passed for 16 months, spoke with 2.5 years. In 2013, he had an attack of febrile convulsions since he was on AET valproate. **Conclusion:** Based on previous developments, lamotrigine (LTG) and levetiracetam (LEV) have the lowest risk, while phenobarbital carries an extremely high risk. Most women with epilepsy should continue with their medication during pregnancy, as uncontrolled attacks also have a risk of mothers.

Key words antiepileptics, pregnancy, anomalies