



EPILEPSIA KÄSITLUS FERTIILSES EAS NAISTEL JA RASEDATEL

Eesti ravijuhend

RJ-G/58.1-2022

Ravijuhendi tööühma liikmed

Ulvi Vaher (juht)	Lasteneuroloog, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; Eesti Epilepsiaavastane Liiga
Sulev Haldre	Neuroloogia kaasprofessor, Tartu Ülikool; Eesti Epilepsiaavastane Liiga
Kristiina Truupõld (end Lepik)	Neuroloog, Ida-Tallinna Keskhaigla; Eesti Epilepsiaavastane Liiga
Ande Lindmäe	Neuroloog, Põhja-Eesti Regionaalhaigla; Eesti Epilepsiaavastane Liiga
Anne Kirss	Sisehaiguste arst, SA Tartu Ülikooli Kliinikum
Kärt-Katrin Voolaid	Naistearst, Lääne-Tallinna Keskhaigla; Eesti Naistearstide Selts
Kersti Maala	Vanemämmaemand, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; Eesti Ämmaemandate Ühing
Tiia Kõiv	Perearst, Võru Arst OÜ
Gerda Mälk	Ravimite ja meditsiiniseadmete osakonna peaspetsialist, Eesti Haigekassa
Liisa Ringmäe	Patsientide esindaja

Ravijuhendi sekretariaadi liikmed

Aleksei Rakitin (juht)	Neuroloog, SA Tartu Ülikooli Kliinikum
Angelina Strelkova	Arstiteaduse üliõpilane, Tartu Ülikool
Minni Saapar	Doktorant, Tartu Ülikool
Teele Meren	Arst-resident, Tallinna Lastehaigla
Marika Saar	Kliiniline proviisor, SA Tartu Ülikooli Kliinikum
Kadi Kallavus	Ravijuhendite metoodikanõunik, Tartu Ülikool

Ravijuhendi metoodiline tugi

Kadi Kallavus	Ravijuhendite metoodikanõunik, Tartu Ülikool
Kaja-Triin Laisaar	Ravijuhendite metoodikakonsultant, epidemioloogia teadur, Tartu Ülikool

Ravijuhendi koostajate huvide deklaratsioonide koondandmed, tõenduse kokkuvõtte tabelid, soovitude kokkuvõtte tabelid ja koosolekute protokollid on kättesaadavad veebiaadressil www.ravijuhend.ee.

Soovituslik viitamine: Epilepsia käsitus fertiilses eas naistel ja rasedatel. Ravijuhend RJ-G/58.1-2022. Eesti Haigekassa 2022

Otsingusõnad: epilepsia, epilepsia fertiilses eas naistel, epilepsia rasedatel, rasestumisvastased vahendid, teratogeensus

© Eesti Haigekassa 2022

www.ravijuhend.ee

Lastekodu 48, Tallinn 10113

info@haigekassa.ee

ISBN 978-9916-608-38-8

ISBN 978-9916-608-39-5 (pdf)

Epilepsia käsitus fertiilses eas naistel ja rasedatel

Eesti ravijuhend








RJ-G/58.1-2022

Ravijuhend on valminud vastavalt Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatule (www.ravijuhend.ee).

Tõendatuse taseme määramine (Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamat 2017)

Millise kindluse annab tõendusmaterjal sekkumise mõju kohta?	Tõendatuse tase
Väga kindel, sest väga heal tasemel uuringud, mille ülesehitus vastab kliinilisele küsimusele, toetavad soovitusi.	Kõrge
Pigem kindel, sest enamik heal tasemel uuringuid toetab soovitusi, kuid on ka vastuolusid.	Mõõdukas
Ebakindel, sest uuringud ei ole sobiva metoodikaga, pole heal tasemel või tulemused on vastukäivad või kaudsed.	Madal
Kliinilise küsimuse ja soovitussega seostuvad uuringud on halval tasemel või neid ei ole teostatud.	Väga madal

Soovituse tugevus ja tingmärk

<p>Tugev positiivne soovitus</p> 	<p>Tugeva soovitusse andmisel on ravijuhendi koostajad kindlad, et soovitusse järgimise oodatavad tulemused kaaluvad üles ebasoodsad mõjud. Soovitus võib olla sekkumise poolt või vastu. Nõrga soovitusse andmisel arvavad töörihma liikmed, et selle täitmisest tulenevad oodatavad tulemused ületavad ebasoodsaid mõjusid, kuid nad ei ole selles kindlad.</p> <p>Ebakindlust võivad põhjustada:</p> <ul style="list-style-type: none"> – piisava kvaliteetse tõendusmaterjali puudumine; – vastuolulised hinnangud kasu ja kahju kohta; – ebakindlus või erinevused selles, kuidas üksikisikud tervisetulemeid väärtustavad; – tervisekasu on vähene; – tervisekasu ei ole väärt pingutusi ja kulusid. <p>Hoolimata sellest, et täpne piir tugeva ja nõrga soovitusse vahel puudub, suurendavad ühe või mitme eelmainitud teguriga seotud kahtlused soovitusse nõrgenemise tõenäosust. Soovitusse usaldusväärsuse huvides peab ravijuhendi töörihm kaaluma kõiki teadaolevaid tegureid ja põhjendama oma otsuste põhjuseid üksikasjalikult. Tugev soovitusse antakse ainult siis, kui sekkumine või ravim vastab Eesti tervishoiusüsteemi suutlikkusele.</p> <p>Ravijuhend võib sisaldada suuniseid (praktilised soovitusse), mis põhinevad ravijuhendi töörihma liikmete kliinilisel kogemusel ja ekspertarvamusel ning võivad olla praktikas abiks parima ravitulemusse saamisel.</p>
<p>Nõrk positiivne soovitus</p> 	
<p>Nõrk negatiivne soovitus</p> 	
<p>Tugev negatiivne soovitus</p> 	
<p>Praktiline soovitus</p> 	

Sisukord

Lühendid	6
Mõisted	7
Sissejuhatus	8
Ravijuhendi koostamine	11
Ravijuhendi soovitude loetelu	14
Ravijuhendi soovitud koos tõenduse lühikokkuvõttega	19
Lisa 1. Epilepsia diagnoosiga fertiilses eas tüdruku, naise, raseda ja sünnitanud naise käsitluse algoritm	43
Lisa 2. Epilepsiaravimitega seotud kaasasündinud vääraarendite tekkerisk	44
Lisa 3. Soovitused epilepsia diagnoosiga fertiilses eas tüdruku ja naise rasestumisvastase vahendi valikuks	45
Lisa 4. Soovitused epilepsia diagnoosiga fertiilses eas tüdruku ja naise rasestumisvastase hädaabivahendi valikuks	46
Lisa 5. Epilepsiaravimite kontsentratsiooni muutused veres raseduse ajal	47
Kasutatud kirjandus	48

Lühendid

EEG	Elektroentsefalograafia, ingl electroencephalography
EURAP register	Rahvusvaheline epilepsia ja raseduse jälgimise register, ingl International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy
IQ	Intelligentsuskvoot, ingl intelligence quotient
LEV	Levetiratsetaam
LTG	Lamotrigiin
MRT	Magnetresonantstomograafia, ingl magnetic resonance tomography
OXC	Okskarbasepiin
PB	Fenobarbitaal
PHT	Fenütoiin
PICO-meetod	Patsient/sihtrühm-sekkumine-võrdlus-tulemus-näitaja, ingl patient/population-intervention-comparison-outcome
RJNK	Ravijuhendite nõukoda, ingl guideline advisory board
SoKo / SoKo tabel	Soovituse kokkuvõtte(tabel), ingl evidence to decision table
TõKo / TõKo tabel	Tõenduse kokkuvõtte(tabel), ingl summary of findings table
VPA	Valproaat

Mõisted

Ensüüme indutseeriv epilepsiaravim	Epilepsiaravim, mis kiirendab teiste samal ajal tarvitatavate ravimite metabolismi ensüümide indutseerimise teel
Ensüüme mitteindutseeriv epilepsiaravim	Epilepsiaravim, mis ensüüme ei indutseeri ega selle kaudu teiste ravimite metabolismi ei mõjuta
Epilepsia	Aju häire, mida iseloomustab püsiv eelsoodumus tekitada epileptilisi hooge ja millel on neurobioloogilised, kognitiivsed, psühholoogilised ja sotsiaalsed tagajärjed. Epilepsia diagnoosimiseks peab olema esinenud vähemalt üks epileptiline hoog.
Epilepsiaravim	Epilepsiaraviks kasutatav ravim
Epileptiline hoog	Ajutine äkiline sümptomite avaldus patoloogilisest ülemäärasest või sünkroonsest neuronite aktiivsusest ajus
Fertiilne iga	Aeg menarhest (ehk esimesest menstruatsioonist) kuni menopausini (ehk viimase menstruatsioonini); aeg, mil tüdruk või naine on võimeline saama järglasi
Fokaalne epilepsia	Epilepsia, mille korral esinevad ühest või mitmest lokalisatsioonist või ühest aju poolkerast pärinevad epileptilised hood
Fokaalne hoog	Epileptiline hoog, mille algus on piiritletud ühe ajupoolkera võrgustikuga. Võib olla kitsalt lokaliseeritud või laiemalt levinud. Fokaalsed hood võivad tekkida subkortikaalsetes struktuurides.
Generaliseerunud epilepsia	Epilepsia, mille korral esinevad hood võivad pärineda võrgustiku mõnest kohast, kuid on kiire levikuga ja võrgustiku bilateraalse haaratusega
Gestatsioonivanus	Raseduskestus (loote vanus), mida arvutatakse ema viimase menstruatsiooni esimesest päevast nädalates ja päevades (nt 22 nädalat ja 0 päeva, väljendatakse 22 + 0)
Rasestumisvastane hädaabivahend	Rasestumisvastane vahend, mida kasutatakse pärast seksuaalvahekorda (kui ei ole kasutatud kaitsevahendeid või kui näiteks kondoom on purunenud), kuid enne viljastunud munaraku implantatsiooni. Hädaabi kontratseptsiooni kasutusaeg on kuni viis päeva pärast kaitsmata seksuaalvahekorda.
Toonilis-klooniline hoog	Epileptilise hoo tüüp, mille korral järgneb toonilisele faasile klooniline faas
Uue põlvkonna epilepsiaravimid	Lamotrigiin, levetiratsetaam, okskarbasepiin, topiramaat jne
Vana põlvkonna epilepsiaravimid	Fenobarbitaal, fenütoiin, primidoon, valproaat, karbamasepiin ja etosüksimiid

Sissejuhatus

Ravijuhendi koostamise vajadus

Eelmine Eesti epilepsia ravijuhend valmis L. Puusepa nimelise Eesti Neuroloogide ja Neurokirurgide Seltsi eestvedamisel 2009. aastal (1). Tegu oli mahuka juhendiga, kus teiste teemade seas käsitleti ka epilepsiaravi fertiilses eas naistel ja rasedatel. Viimase kümnendi jooksul on teema oluliselt arenenud – lisandunud on palju uut teavet ja soovitusi, mis on seotud epilepsia käsitlusega noortel naistel ja raseduse ajal.

Epilepsia

Epilepsia on kesknärvisüsteemi krooniline haigus, mille väljendus on korduvad epileptilised hood ja nende hoogudega seotud neurobioloogilised, kognitiivsed, psühholoogilised ja sotsiaalsed tagajärjed. Epileptilisi hooge põhjustab peaaegu närvirakkude sünkroonne, ülemäärane aktivatsioon, mis katkestab lühikeseks ajaks aju normaalse tegevuse. Epileptilise hoo ajal võib inimese käitumine muutuda ebaadekvaatseks, ümbritseva keskkonna taju võib olla häiritud, sageli võivad kaasneda tõmblused (2). Hoogudevahelisel perioodil on inimene reeglina täiesti sümptomiteta, oma tavaliste võimete ja vajadustega. Epileptiliste hoogude ärahoidmiseks kasutatakse ravimeid, mida tuleb võtta iga päev pika perioodi jooksul. Epilepsia tekkepõhjused võivad olla geneetilised või tekkida ajukahjustuse tagajärjel. Levinumad omandatud ajukahjustuse põhjused on ajutrauma, insult, kasvaja, põletikud, metaboolsed ja immunoloogilised muutused. Üsna sageli ei ole võimalik epilepsia põhjust välja selgitada (3).

Epilepsia diagnoosimisel on põhiroll sellistel uuringutel nagu elektroentsefalograafia (EEG) ja aju visualiseeriv uuring – magnetresonantstomograafia (MRT). Lõplik diagnoos pannakse kliinilise pildi ja uuringutulemuste alusel. Epilepsia diagnoosimiseks on vaja vähemalt ühe epileptilise hoo esinemine ja suurenenud risk järgnevateks epileptilisteks hoogudeks. Seda riski on mõnikord raske hinnata, kuid tehtud uuringute (EEG, MRT) patoloogiline leid, positiivne suguvõsa anamnees epilepsia suhtes ja muud tegurid võivad viidata suurenenud riskile (2).

Aktiivse epilepsia levimus maailmas 1000 inimese kohta on 6,38 (4), Eestis on see näitaja täiskasvanutel 5,3 (1). Aktiivseks epilepsiaks loetakse regulaarset epilepsiaravimite kasutamist või seda, kui viimane epileptiline hoog on esinenud

viimase viie aasta jooksul (6). Epilepsia haigestumus tüdrukutel (15–18 a) Eestis on 27,6 100 000 inimese kohta (5). Epidemioloogilisi uuringuid, mis hindaksid epilepsia levimust noorte naiste seas, ei ole Eestis tehtud, kuid hinnanguliselt elab meie riigis 1500–2000 epilepsia diagnoosiga fertiilses eas naist.

Epilepsia diagnoosiga naisel tekib palju küsimusi seoses raseduse, sünnituse ja tema tulevase lapse tervisega. Kõige suurem mure seisneb epilepsiaravimite potentsiaalses kahjustavas toimes tulevase lapse tervisele. Näiteks on ühe levinuma epilepsiaravimi valproaadi raseduse ajal kasutamist seostatud suurenenud riskiga tulevase lapse kaasasündinud väärarendite ja kognitiivsete ning käitumishäirete tekkeks. Samas on kontrollimata epileptilised hood samuti lootele ohtlikud. Kuni 65%-l epilepsia diagnoosiga naistest ei ole rasedus planeeritud. See põhjustab ebakindlust ja muret siis, kui naine avastab, et on rase. Epilepsia diagnoosiga naine peaks juba varakult, enne rasedust olema teadlik nendest riskidest, mis võivad kaasneda raseduse ja sünnitusega ning olema valmis nendega toime tulema. (7)

Selle ravijuhendi eesmärk on parandada Eesti tervishoiuspetsialistide ja epilepsia diagnoosiga naiste teadlikkust epilepsia nüüdisaegse käsitluse kohta fertiilses eas tüdrukutel ja naistel, et vähendada soovimatuid rasedusi epilepsiaga naiste seas ja epilepsiaravimite võimalikku kahjustavat toimet naisele ja lootele.

Ravijuhendi käsitlusala ja sihtrühm

Ravijuhendis antakse suunised epilepsia diagnoosiga fertiilses eas tüdruku või naise nõustamiseks, raviks ja jälgimiseks.

Ravijuhend on mõeldud kasutamiseks lasteneuroloogidele, neuroloogidele, naistearstidele, ämmaemandatele, perearstidele ja -õdedele ning teistele tervishoiutöötajatele, kes puutuvad kokku epilepsia diagnoosiga fertiilses eas tüdruku või naise ravi või nõustamisega.

Ravijuhendis ei käsitleta järgmisi teemasid:

- epilepsia esmane diagnoosimine fertiilses eas tüdrukul ja naisel;
- eklampsia;
- fertiilses eas tüdrukud ja naised, kellel on diagnoositud bipolaarne häire (F30-F39), migreen (G43-G44), neuropaatiline valu või muu haigus, mille raviks on arst määranud epilepsiaravimi.

Ravijuhendi soovitused lähtuvad tõenduspõhiste uuringute tulemustest ja kliinilisest praktikast. Ravijuhend ei asenda tervishoiutõõtaja individuaalset vastutust teha õigeid raviotsuseid konkreetses patsiendist lähtudes. Kõik soovitused ei pruugi kõigile patsientidele sobida.

Ravijuhendi koostamine

Ravijuhendi koostamine

Ravijuhendi koostamise algatas 2020. aasta sügisel Eesti Epilepsiaavastane Liiga. Teema võeti 2021. aasta tööplaani ning moodustati ravijuhendi töörühm ja sekretariaat (koosseisud on esitatud ravijuhendi alguses). Töörühma kaasati asjakohaste kutsealade esindajad, Eesti Haigekassa esindaja ja patsientide esindaja. Eesti Haigekassa ravijuhendite nõukoda (RJNK) kinnitas töörühma liikmete koosseisu 30. märtsil 2021.

Käsitlusala lõpliku versiooni kinnitas RJNK 30. aprillil 2021. Käsitlusala sisaldas kaheksat PICO-formaadis kliinilist küsimust ja kaheksat tervishoiukorralduslikku küsimust (esitatud ravijuhendi käsitlusalas). Ravijuhendi käsitlusala, täisversioon, tõenduse kokkuvõtte tabelid (TõKo), soovitude kokkuvõtte tabelid (SoKo), rakenduskava, koostajate huvide deklaratsioonide kokkuvõtte ning koosolekute protokollid on kättesaadavad veebiaadressil www.ravijuhend.ee.

Ravijuhendi koostamisel lähtuti „Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu 2020“ (8) põhimõtetest. Kliiniliste küsimuste arutamiseks ja soovitude sõnastamiseks, tervishoiukorralduslikele küsimustele vastamiseks ja juhendi muude materjalide (algoritmid, tabelid ja juhendi rakenduskava) arutamiseks pidas töörühm kokku seitse täiskoosolekut ja neli lühikoosolekut. Peale selle toimusid koosolekute vahel töörühma liikmetega elektroonsed arutelud. Iga koosoleku alguses vaadati läbi töörühma ja sekretariaadi liikmete võimalike huvide konfliktide deklaratsioonid ja veenduti otsustajate kallutamatuses. Koosolek oli otsustusvõimeline, kui kohal oli vähemalt 3/4 töörühma liikmetest. Koosolekute otsused olid üksmeelsed.

Soovitude koostamisel arvestati peale teadusliku tõendusmaterjali tugevuse ka sekkumise kasu tervisele (sh potentsiaalse kasu ja kahju vahekorda), inimeste eelistusi ja väärtushinnanguid. Samuti võeti arvesse soovituselga kaasneda võivat inimeste ebavõrdsesse olukorda jätmist ning võimalusi ja ressursse soovitatava tegevuse rakendamiseks Eestis. Arvestades teemasid, mida ravijuhendis käsitletakse (rasedus, loode, võimalikud kahjustavad ravimid), on selge, et eetilistel kaalutlustel ei saa teha juhuslikustatud kontrolluuringuid. Seega on suurem osa tõendusmaterjalist uuringukavandite tõttu madala või väga madala tõendatuse astmega. Samuti on epilepsiaravimite võimaliku kahjuliku

mõju kohta tehtud vähe uuringuid ning olemasolevate uuringute valimid on väikesed. Selle lünga täitmiseks on käivitatud Euroopa uurimisrühmade eestvedamisel prospektiivne jälgimisuuring, mille raames kogutakse andmeid üle maailma epilepsiaravimite kasutamisega seotud riskide kohta raseduse ajal. Andmed sisestatakse registrisse EURAP (European Register of Antiepileptic Drugs and Pregnancy; <http://eurapinternational.org/>). EURAPi raames tehakse rahvusvahelist koostööd, et avaldada teadusuuringuid eri epilepsiaravimite ohutuse kohta raseduse ajal. Eesti patsientide kaasamiseks EURAPi registrisse on planeeritud selles ravijuhendis üks rakendustegevustest.

Enne ravijuhendi lõplikku kinnitamist retsenseerisid ravijuhendit välised eksperdid ja ravijuhend läbis avaliku tagasisideringi. Pärast kinnitamist uuendatakse ravijuhendit asjakohase informatsiooni lisandumisel või viie aasta pärast.

Koos ravijuhendiga koostatakse patsiendimaterjal, mis käsitleb epilepsiaravimeid, rasestumisvastaste vahendite soovitusi, raseduse planeerimist ja planeerimata rasedaks jäämist, ravi raseduse ajal, sünnitusviisi, rinnaga toitmist ning sünnitusjärgset perioodi.

Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine

Ravijuhendi koostamiseks otsiti tõendusmaterjali „Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu 2020“ (8) juhiste järgi. Esmalt otsiti epilepsia diagnoosiga naisi ja rasedaid käsitlevaid tõenduspõhiseid ravijuhendeid. Leitud ravijuhendite kvaliteeti hinnati struktureeritud instrumendiga AGREE II. Igat ravijuhendit hindas teineteisest sõltumatult kaks sekretariaadi liiget, olulisi hinnanguite lahknevusi ei esinenud.







Pärast struktureeritud instrumendiga AGREE II hindamist kaasati ravijuhendi töösse kolm ravijuhendit:






- 1) National Institute for Health and Excellence (NICE). Epilepsies: diagnosis and management. 2012, viimane uuendus 2021;
- 2) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Epilepsy in Pregnancy. Green-top Guideline. 2016, viimane uuendus 2018;
- 3) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults. 2015, viimane uuendus 2018.







Töösse kaasatud ravijuhendites vaadati läbi koostatava juhendi käsitlusalaga haakuvad soovitused, nende aluseks olnud teaduslik tõendusmaterjal ning muud soovitusi suunda ja tugevust mõjutanud tegurid.





Tõendusmaterjali kokkuvõtte koostamiseks tehti lisaks süstemaatilised otsingud andmebaasis PubMed (vt otsinguprotokollid), kaasates süstemaatilisi ülevaateid, metaanalüüse ja üksikuuringuid ning eelistades juhuslikustatud kontrolluuringuid (RCT). Ravijuhendi koostamisel kasutatud teadusartiklid on juhendi tekstis viidatud. Sekretariaat koostas iga kliinilise küsimuse kohta TõKo tabeli ja SoKo tabeli. TõKo tabelis esitati asjakohaste teadusuuringute tulemuste kokkuvõtte ja tõendatuse astme hinnang. SoKo tabelis esitati tõendusmaterjali lühikokkuvõtte ning huvipakkuva tegevuse/sekkumise soovitud ja soovimatu mõju, patsientide eelistused ja väärtushinnangud, tegevuse/sekkumise vastuvõetavus ja teostatavus, ressursivajadus, kulutõhusus ning mõju tervisevõimaluste võrdsusele. Kõik tabelid on kättesaadavad ravijuhendite veebilehel www.ravijuhend.ee.





Ravijuhendi soovitude loetelu

Nõustamine		
1		Fertiilses eas epilepsia diagnoosiga tüdrukut või naist nõustage epilepsiaravi, rasestumisvastaste vahendite, raseduse ja imetamise teemal. Nõustamine peaks toimuma vastavalt enne seksuaaleluga alustamist, rasedust või imetamist. <i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
Epilepsiaravimid		
2		Fertiilses eas tüdruku või naise epilepsiaravis vältige valproaati. <i>Tugev negatiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
3		Fertiilses eas tüdruku või naise epilepsiaravis eelistage lamotrigiini või levetiratsetaami. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
4		Fertiilses eas tüdruku ja naise ravis ärge kasutage võimaluse korral samal ajal mitut epilepsiaravimit. <i>Nõrk negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
Rasestumisvastased vahendid		
5		Epilepsia diagnoosiga tüdrukut ja naist, kes kasutab epilepsiaravimeid, teavitage võimalikest epilepsiaravimite ja rasestumisvastaste vahendite koostoimetest ning nõustage sobivate rasestumisvastaste vahendite valikul. <i>Praktiline soovitus</i>
6		Epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme indutseerivat epilepsiaravimit, soovitage järgmisi rasestumisvastaseid vahendeid: <ul style="list-style-type: none">• emakasisene vahend (nii vasega kui ka levonorgestreeli sisaldavad);• medroksüprogesteroonatsetaadi süstid. <i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>

7		<p>Epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme indutseerivat epilepsiaravimit, ärge soovitage järgmisi rasestumisvastaseid vahendeid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kombineeritud hormonaalsed suukaudsed rasestumisvastased vahendid; • ainult gestageeni sisaldavad suukaudsed rasestumisvastased vahendid; • kombineeritud hormonaalsed transdermaalsed plaastrid; • kombineeritud hormonaalsed vaginaalrõngad; • gestageene sisaldavad implantaadid. <p><i>Tugev negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
8		<p>Epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme mitteindutseerivat epilepsiaravimit (v.a lamotrigiin), võite soovitada kõiki rasestumisvastaseid vahendeid.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
9		<p>Epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab lamotrigiini, ärge soovitage kombineeritud hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid.</p> <p><i>Tugev negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
10		<p>Epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme indutseerivat epilepsiaravimit või on lõpetanud selle kasutamise viimase 28 päeva jooksul, soovitage rasestumisvastase hädaabivahendina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vasega (mittehormonaalne) emakasisene vahend kuni viie päeva jooksul; • topeltannuses (3 mg) levonorgestreeli sisaldavad SOS-pillid kuni 72 tunni jooksul. <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
11		<p>Epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme indutseerivat epilepsiaravimit või on lõpetanud selle kasutamise viimase 28 päeva jooksul, ärge soovitage rasestumisvastase hädaabivahendina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ulipristaalatsetaati sisaldavaid SOS-pille. <p><i>Tugev negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>

Raseduse planeerimine		
12		Rasedust planeeriva naise epilepsia diagnoosi ja -ravi peab üle vaatama neuroloog, et optimeerida kontroll epileptiliste hoogude üle, kasutades sobivaid epilepsiaravimeid. <i>Praktiline soovitus</i>
Epilepsia pärandumine		
13		Epilepsia diagnoosiga naist teavitage sellest, et epilepsia pärandumise risk lapsele on enamasti väike. <i>Praktiline soovitus</i>
14		Epilepsia diagnoosiga naise puhul, kelle esimese astme sugulasel on diagnoositud epilepsia, kaaluge lapse epilepsia tekke tõenäosuse hindamiseks geneetiku konsultatsiooni. <i>Praktiline soovitus</i>
Foolhappe tarvitamine		
15		Epilepsia diagnoosiga fertiilses eas tüdrukule või naisele määrake foolhapperavi raseduse planeerimise hetkest kuni vähemalt I trimestri lõpuni. <i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
16		Epilepsia diagnoosiga fertiilses eas tüdrukule või naisele foolhapperavi määrates valige päevaseks annuseks: <ul style="list-style-type: none"> • 400 µg, kui perekonnas ei ole esinenud neuraalset defektiga lapsi; • 5 mg, kui perekonnas on esinenud neuraalset defektiga lapsi. <i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
Planeerimata rasedus		
17		Epilepsia diagnoosiga tüdruk või naine, kes on rasestunud, ilma et rasedusaeagne epilepsiaravimite tarvitamine oleks neuroloogiga enne läbi arutatud, suunake kohe neuroloogi konsultatsioonile. Eriti oluline on see juhul, kui tüdruk või naine tarvitab suure teratogeensusega epilepsiaravimit (nt valproaat). <i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>


Epilepsiaravi raseduse ajal		
18		Epilepsia diagnoosiga naisel soovitage rasedustes jätkata epilepsiaravimite võtmist määratud annustes. <i>Praktiline soovitus</i>
Ravimi kontsentratsiooni määramine veres raseduse ajal		
19		Epilepsia diagnoosiga raseda puhul kaaluge ravimi kontsentratsiooni määramist veres vähemalt üks kord trimestris, kui patsient tarvitab lamotrigiini, levetiratsetaami, okskarbasepiini, fenobarbitaali või fenütoiini. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
Epilepsia kulg ja tüsistused raseduse ajal		
20		Epilepsia diagnoosiga naist teavitage sellest, et ligikaudu kahel kolmandikul epilepsiaravi saavatest naistest ei halvene epilepsia kulg raseduse ajal. <i>Praktiline soovitus</i>
21		Epilepsia diagnoosiga naist teavitage sellest, et võimalike tüsistuste risk raseduse ajal on võrreldes epilepsia diagnoosita naistega suurem, kuid enamasti kulgeb rasedus siiski tüsistusteta. <i>Praktiline soovitus</i>

Sünnitus		
22		Epilepsia diagnoosiga naisele soovitage loomulikku sünnitusviisi. <i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatus</i>
23		Epilepsia diagnoosiga naisele selgitage, et enamikul neist kulgeb sünnitus sarnaselt epilepsiata naistega. <i>Praktiline soovitus</i>
24		Epilepsia diagnoosiga raseda puhul kaaluge keisrilõiget, kui tal esinevad raseduse kolmandas trimestris sagedased toonilis-kloonilised või pikaajalised fokaalsed hood. <i>Praktiline soovitus</i>
Imetamine		
25		Epilepsiaravimeid tarvitavale epilepsia diagnoosiga naisele soovitage rinnaga toitmist. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>

Ravijuhendi soovitused koos tõenduse lühikokkuvõttega

Nõustamine

Epilepsia diagnoosiga tüdruku või naise nõustamine rasedusega seotud küsimustes on tervishoiuspetsialisti üks olulisemaid sekkumisvõimalusi, mille abil on võimalik vähendada rasedusega seotud riske. Üheksas Euroopa riigis tehtud küsitluses selgus, et ainult 40–66%-le epilepsia diagnoosiga naistest on tervishoiuspetsialist soovitanud raseduse planeerimist (9). Ainult 13% valproaati kasutavatest Eesti naistest, kes hiljem rasedusid, olid teavitatud selle ravimi kahjulikkusest lootele (10). See tähendab, et raseduseelset nõustamist ei saa arvestatav osa epilepsia diagnoosiga naistest, kes peaksid seda kindlasti saama. Epilepsia diagnoosiga tüdruku ja naise puhul on väga oluline õigeaegne ja tõendus põhine nõustamine igal eluperioodil.

1		<p>Fertiilses eas epilepsia diagnoosiga tüdrukut või naist nõustage epilepsiaravi, rasedumisvastaste vahendite, raseduse ja imetamise teemal. Nõustamine peaks toimuma vastavalt enne seksuaaleluga alustamist, rasedust või imetamist.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
---	---	---

Tõendus nõustamise mõju kohta pärineb ühest ülevaateartiklist (11) ja viiest vaatlusuuringust (12, 13, 14, 15, 16). Raseduse katkestamine tuvastatud looteanomaalia tõttu oli nõustamata naiste rühmas sagedasem kui nõustamist saanud naiste rühmas (13). Suured kaasasündinud väärarendid esinesid sagedamini nõustamata naiste rühmas (13, 15). Enneaegset sünnitust esines nõustamata naiste rühmas sagedamini kui enne rasedust nõustatud naiste rühmas (13, 15). Samuti tehti keisrilõiget nõustamata rasedate naiste puhul rohkem kui nõustatud rasedate naiste seas (15). Epileptiliste hoogude esinemist raseduse ajal kirjeldati kolmes uuringus, kus leiti, et enne rasedust nõustatud naistel esines vähem epileptilisi hooge kui mittenõustatud või alles raseduse ajal nõustatud naistel (14, 15, 16).

Muude töörühma jaoks oluliste tulemusnäitajate kohta (viljatus, polütsüstilised munasarjad, soovimatu rasedus, preeklampsia, eklampsia, ema intensiivravivajadus, sünnitusaegne verejooks, vastsündinu väike kasv

ja peaümbermõõd gestatsioonivanuse kohta, vaimne alaareng, kognitiivsed ja käitumuslikud häired) ei leitud tõendusmaterjali.

Lisaks tööühma esile toodud tulemusnäitajatele kirjeldasid uuringud veel teisigi olulisi tulemusnäitajaid. Juhuslikustatud kontrolluuringus leiti, et naised, kes olid nõustatud rasedusega seotud küsimustes, olid hiljem teadlikumad epilepsia ja rasedusega seotud probleemidest. Nemed olid ka rasedusega seotud otsuste tegemisel kindlamad (17). Ühes vaatlusuuringus leiti, et noorte epilepsia diagnoosiga naiste nõustamine sobiva rasestumisvastase vahendi (emakasisene vahend) leidmiseks oli seotud naiste hilisema valikuga selle meetodi kasuks (12). Ülejäänud uuringud näitasid, et epilepsia diagnoosiga naiste teavitatus on soovitusel vähesem. Epilepsia diagnoosiga naised soovivad saada rohkem teavet ja nõustamist fertiilsuse, rasestumisvastaste vahendite ja rasedusega seotud teemadel. Naisi huvitavad teemad on epilepsia ja epilepsiaravimite toime lootele, raseduse mõju hoogude sagedusele ja epilepsia arenemise risk lapsel (18, 19, 20, 21).



Kuigi tööühma huvitavate tulemusnäitajate kohta leidis vähe kvaliteetset tõendusmaterjali, arvestas tööühm soovitusel andmisel, et nõustamine ei kahjusta patsienti. Tööühm võttis soovitusel tugevuse tõstmisel arvesse õigeaegse nõustamise olulisust, mida on kinnitanud nõustamisega kaasnev soovitud mõju ja patsientide tagasiside uuringutes. Epilepsia diagnoosiga naiste nõustamine võiks toimuda nii neuroloogi, günekoloogi, ämmaemanda kui ka perearsti või -õe vastuvõtul. Nõustamisele ja küsimustele vastamisele kulub aega, mida peab leidma tavavastuvõtu ajast. Üks variant nõustamise kättesaadavust parandada on kasutada rohkem e-konsultatsiooni võimalust.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse nr 1 TõKo ja SoKo tabelit.

Nõustamisteemad on esitatud patsiendi käsitlemise algoritmis (vt lisa 1).

Epilepsiaravimid


Kui varem on olnud epilepsia puhul esmavalikuravim valproaat, siis viimaste andmete järgi (sh uuemates ravijuhendites) ei soovitata seda fertiilses eas naistele määrata (22, 23). Selle asemel soovitatakse kirjutada välja väiksema teratogeensusega epilepsiaravimeid, eeskätt lamotrigiini või levetiratsetaami. Ka teised epilepsiaravimid võivad olla teratogeensed ja omada ebasoodsat toimet naise reproduktiivsele süsteemile. Seetõttu oleks vajalik kaaluda epilepsiaravimitest tingitud võimalikke kasusid ja kahjusid ning leida ravim, mis oleks kõige väiksema negatiivse toimega naise ja tulevase lapse tervisele.

2		Fertiilses eas tüdruku või naise epilepsiaravis vältige valproaati. <i>Tugev negatiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
3		Fertiilses eas tüdruku või naise epilepsiaravis eelistage lamotrigiini või levetiratsetaami. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>

Soovituste koostamisel kaasati viie metaanalüüsi (24, 25, 26, 27, 28), ühe juhuslikustatud kontrolluuringu (29) ja 16 vaatlusuuringu (30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45) tõendusmaterjal. Uuringute tõendatuse aste varieerus madalast väga madalani. Võrreldes teiste epilepsiaravimitega (eeskätt lamotrigiini ja levetiratsetaamiga), esineb teaduskirjanduse põhjal valproaadi kasutamisel rohkem suuri kaasasündinud väärendeid, lapse vaimset alaarengut, lapse kognitiivseid häireid, lapse madalat Apgari hinnet, lapse väikest peaümberrõõtu gestatsioonivanuse kohta, naise suguhormoonide taseme muutusi, menstruaaltsükli häireid ja polütsüstiliste munasarjade sündroomi (24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39). Võrreldes teiste epilepsiaravimitega (aga eeskätt valproaadiga) esineb teaduskirjanduse põhjal lamotrigiini ja levetiratsetaami kasutamisel naisel vähem seksuaalset düsfunktsiooni ja polütsüstiliste munasarjade sündroomi ning lapsel esineb vähem suuri kaasasündinud väärendeid, vaimset alaarengut ja madalat Apgari hinnet. Lamotrigiini puhul esineb naisel vähem suguhormoonide taseme muutusi ja menstruaaltsükli häireid ning lapsel kognitiivseid häireid ja väikest peaümberrõõtu gestatsioonivanuse kohta. Teiste tulemusnäitajate puhul statistiliselt olulisi erinevusi ei olnud (24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39). Lamotrigiin ja levetiratsetaam ei erinenud omavahel soovituse

andmiseks uuritud tulemusnäitajate (sh suurte kaasasündinud väärendite, vaimse alaarengu jt) põhjal (24, 25, 28). Joonis epilepsiaravimitega seotud suurte kaasasündinud väärendite tekke riski kohta on esitatud lisas 2.

Töörühm soovis rõhutada, et valproaat on oluliselt suurema teratogeensusega ning sageli on rasedus planeerimata. Võimalusel tuleks selle tõttu valproaatravi vältida epilepsia diagnoosiga fertiilses eas tüdrukute ja naiste ning rasedate puhul. Samas ei õnnestu teatud epileptiliste sündroomide korral (nt müoklooniatega kulgevad epilepsiad, mõnel juhul ka nii lapsea kui ka juveniilne absansepilepsia, teatud epileptilised entsefalopaatiad) levetiratsetaami või lamotrigiiniiga epileptilisi hooge kontrolli alla saada. Soovituste koostamisel arvestas töörühm võimalikke lisakulusid. Lamotrigiini ja levetiratsetaami esmavalikuna väljakirjutamisega kaasneb kulusid, kuid Eesti Haigekassa hinnangul on see aktsepteeritav kulu, arvestades võimalikku kaasnevat soovitud mõju ja ära hoitud soovimatut mõju. Kuna ravijuhendi soovitude koostamise ajal oli lamotrigiini ja levetiratsetaami esmavalikuna väljakirjutamine piiratud, siis tegi töörühm rakenduskavas ettepaneku kehtivaid piiranguid muuta.

4		Fertiilses eas tüdruku ja naise ravis ärge kasutage võimaluse korral samal ajal mitut epilepsiaravimit. <i>Nõrk negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
---	---	--

Samal ajal mitme epilepsiaravimi tarvitamise kohta soovitude koostamisel kaasati kolme metanalüüsi (25, 27, 46) ja nelja vaatlusuuringu tõendusmaterjal (36, 39, 47, 48). Uuringute tõendatuse aste oli kokkuvõttes väga madal. Samaaegsel mitme epilepsiaravimi kasutamisel (polüteraapia) esines võrreldes ühe epilepsiaravimi (eeskätt lamotrigiini ja levetiratsetaami) kasutamisega (monoteraapia) teaduskirjanduses rohkem suuri kaasasündinud väärendeid, vaimset alaarengut ja viljatust (25, 27, 36, 39, 46, 47, 48).

Väärendite tekke risk sõltus sellest, milliseid ravimeid samal ajal kasutatakse (Meador 2008, Holmes 2011, Mawhinnery 2013). Risk suurte kaasasündinud väärendite tekkeks oli statistiliselt oluliselt suurem, kui raviskeemis oli valproaat, fenobarbitaal või fenütoiin. Risk suurenes, kui kasutati kolme või enam epilepsiaravimit, ja sõltus ravimite annusest (mida suurem annus, seda suurem risk) (Meador 2008). Lamotrigiini kasutamisel koos teiste epilepsiaravimitega esines harvem enneaegset sündi, üsasisest kasvupeetust ja

väiksemat pea ümbermõõtu sünnimomendil kui karbamasepiini või valproaadi samaaegsel kasutamisel teiste epilepsiaravimitega (Margulis 2019).

Töörühm soovis rõhutada, et kui mitme epilepsiaravimi samaaegset kasutamist ei ole võimalik vältida, siis tuleks eelistada kombinatsioone, mis ei sisalda valproaati, fenobarbitaali, fenütoiini ega karbamasepiini. Soovituste koostamisel võttis töörühm arvesse ka kõigi seotud osapoolte väärtushinnanguid ja eelistusi.






Vaata lähemalt kliinilise küsimuse nr 2 TõKo ja SoKo tabelit.

Rasestumisvastased vahendid

Epilepsia diagnoosiga fertiilses eas naisi tuleb nõustada sobiva rasestumisvastase meetodi valikul. Nõustamine võiks eelistatult toimuda enne aktiivse seksuaalelu algust. Teatud epilepsiaravimid vähendavad hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimet ja selle tulemuseks võib olla soovimatu rasestumine. Osa hormonaalsetest rasestumisvastastest vahenditest võib vähendada teatud epilepsiaravimite taset seerumis, mistõttu võib suureneada epileptiliste hoogude tõenäosus (49). On leitud, et suukaudsete rasestumisvastaste vahendite eeldatav ebaõnnestumisrisk on kolm korda suurem (3,1 100 naise eluaasta kohta) ensüüme indutseerivaid epilepsiaravimeid kasutavate naiste seas kui tavarahvastikus (50, 51). Epilepsiaravimid jaotatakse nende farmakokineetiliste parameetrite põhjal maksaensüüme indutseerivateks või mitteindutseerivateks (52). Jaotus on esitatud tabelis 1. Rasestumisvastase vahendi valik sõltub eelkõige naise kasutatavast epilepsiaravimist (49).

Tabel 1. Epilepsiaravimite jaotus nende maksaensüüme mõjutava toime põhjal

Ensüüme indutseerivad epilepsiaravimid	Ensüüme mitteindutseerivad epilepsiaravimid
Eslikarbasepiin	Atsetasolamiid
Felbamaat	Etosuksimiid
Fenobarbitaal	Gabapentiin
Fenütoiin	Klobasaam
Karbamasepiin	Klonasepaam
Okskarbasepiin	Lakosamiid
Perampaneel ≥ 12 mg ööpäevas	Lamotrigiin
Primidoon	Levetiratsetaam
Rufinamiid	Naatriumvalproaat
Topiramaat ≥ 200 mg ööpäevas	Pregabaliin
	Retigabiin

5		<p>Epilepsia diagnoosiga tüdrukut ja naist, kes kasutab epilepsiaravimeid, teavitage võimalikest epilepsiaravimite ja rasestumisvastaste vahendite koostoimetest ning nõustage sobivate rasestumisvastaste vahendite valikul.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
6		<p>Epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme indutseerivat epilepsiaravimit, soovitage järgmisi rasestumisvastaseid vahendeid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • emakasisene vahend (nii vasega kui ka levonorgestreeli sisaldavad); • medroksüprogesteronatsetaadi süstid. <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
7		<p>Epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme indutseerivat epilepsiaravimit, ärge soovitage järgmisi rasestumisvastaseid vahendeid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kombineeritud hormonaalsed suukaudsed rasestumisvastased vahendid; • ainult gestageeni sisaldavad suukaudsed rasestumisvastased vahendid; • kombineeritud hormonaalsed transdermaalsed plaastrid; • kombineeritud hormonaalsed vaginaalrõngad; • gestageene sisaldavad implantaadid. <p><i>Tugev negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
8		<p>Epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme mitteindutseerivat epilepsiaravimit (v.a lamotrigiini), võite soovitada kõiki rasestumisvastaseid vahendeid.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
9		<p>Epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab lamotrigiini, ärge soovitage kombineeritud hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid.</p> <p><i>Tugev negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>

Andmed epilepsiaravimite ja rasestumisvastaste vahendite koosmõjust põhinevad enamasti väga väikese uuritavate hulgaga vaatlusuuringutest tervete vabatahtlike seas (53, 54, 55, 56). Väga vähe on uuemaid andmeid epilepsia diagnoosiga naiste seas tehtud uuringutest (57).

Ensüüme indutseerivaid epilepsiaravimeid kasutavad naised peaksid rasestumisvastase vahendina kasutama kas emakasisest vahendit (nii vasega kui ka levonorgestreeli sisaldavad) või medroksüprogesteronatsetaadi süsteid, kuna nende vahenditega soovimatu koosmõju puudub. Ensüüme indutseerivad epilepsiaravimid kiirendavad nii östrogeeni kui ka gestageeni metabolismi ja seetõttu ei tohiks neid epilepsiaravimeid kasutada samal ajal östrogeeni ja/ või gestageeni sisaldavate rasestumisvastaste vahenditega, sh kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega.

Süstemaatilises ülevaates, kuhu kaasati epilepsia diagnoosiga naised, kes kasutasid kombineeritud suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid, leiti, et nii etüüülöstradioli kui ka levonorgestreeli tase vähenes naistel, kes kasutasid karbamasepiini, okskarbasepiini ja felbamaati. Samas ülevaates raporteeriti planeerimata rasedustest naistel, kes kasutasid samal ajal fenütoiini ja kombineeritud rasestumisvastaseid vahendeid, hormoonspiraali või gestageeni sisaldavat implantaati (49). Ka karbamasepiini puhul on teada soovimatu rasestumine gestageeni sisaldavat implantaati kasutanud naisel. Samasse ülevaatesse on kaasatud allikas, kus raporteeriti kahe soovimatu raseduse tekkest naistel, kes kasutasid samal ajal primidooni ja kombineeritud suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid (49). Juhuslikustatud kontrolluuringus täheldati karbamasepiini ja suukaudsete kombineeritud rasestumisvastaste vahendite samaaegsel kasutamisel karbamasepiini rühmas lisaks etüüülöstradioli ja levonorgestreeli taseme vähenemisele ka sagedasemat vaheveritsust ja ovulatsiooni (58). Tervete vabatahtlike seas tehtud farmakokineetika uuringus eslikarbasepiiniga täheldati nii etüüülöstradioli kui ka levonorgestreeli bioaadavuse vähenemist (54). Topiramaadi 200 mg ületavaid ööpäevaseid annuseid kasutanutel täheldati mõõdukat etüüülöstradioli kliirensi kasvu, mis võib viia rasestumisvastaste vahendite ebaõnnestumiseni ja tuua kaasa soovimatu rasestumise. Topiramaat ei avaldanud mõju suukaudsetele rasestumisvastastele vahenditele (noretisteroon ja etüüülöstradiol) annustes vähem kui 200 mg päevas (59).



Kui ensüüme indutseerivaid epilepsiaravimeid kasutav epilepsia diagnoosiga naine või tüdruk kasutab siiski kombineeritud hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid või ainult gestageeni sisaldavaid rasestumisvastaseid vahendeid, tuleb rasestumisvastase lisavahendina kasutada ka barjäärimeetodit (60).

Ensüüme mitteindutseerivaid epilepsiaravimeid kasutavatele naistele on soovitusel samad, mis epilepsiaravimeid mittekasutavatele naistele. Süstemaatilises ülevaates, kuhu kaasati terved naised, kes kasutasid kombineeritud suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid, ei leitud muutusi hormoonide tasemes leviratsetaami, gabapentiini, zonisamiidi, vigabatriini ja tiagabiini kasutamisel, seega ei ole nende ravimite vahel kliiniliselt olulist mõju ning sellest tulenevat soovimatut rasedust või hoogude esinemise sagenemist (49). Tervete vabatahtlike seas tehtud farmakokineetika uuringud ei näidanud kliiniliselt olulist koosmõju lakosamiidi (53), brivaratsetaami, esogabiini (61) ja kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite vahel.

Kuigi lamotrigiin pole ensüüme indutseeriv epilepsiaravim, võivad ka selle kasutamisel koos kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega tekkida koostoimed, kuna rasestumisvastased vahendid võivad indutseerida ensüümi UGT1A4 kaudu lamotrigiini metabolismi. Epilepsia diagnoosiga naistel, kes kasutasid samal ajal kombineeritud suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid ja lamotrigiini, suurenes kooskasutamisel lamotrigiini kliirens. Samuti raporteeriti hoogude tekkest kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutajate hulgas (62). On näidatud, et lamotrigiini kontsentratsioon ei muutunud samaaegsel gestageeni sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahendite, implantaadi ning emakasisese vahendi kasutamisel (49). Oluline on arvestada sellega, et ensüümi indutseeriv toime võib kesta 14–28 päeva pärast epilepsiaravimite kasutamise lõpetamist (63).

Töörühm võttis soovitude koostamisel arvesse patsientide eelistusi ja väärtushinnanguid. Soovitude tugevuse tõstmisel arvestati seda, et oluliste soovimatute kõrvaltoimete (soovimatu rasedus, epileptiliste hoogude sagenemine) vältimiseks on need soovitusel teaduskirjanduse põhjal eelistatud.

Soovitusel rasestumisvastase vahendi valikuks on esitatud lisa 3.

10		<p>Epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme indutseerivat epilepsiaravimit või on lõpetanud selle kasutamise viimase 28 päeva jooksul, soovitage rasestumisvastase hädaabivahendina:</p> <ul style="list-style-type: none"> vasega (mittehormonaalne) emakasisene vahend kuni viie päeva jooksul; topeltannuses (3 mg) levonorgestreeli sisaldavad SOS-pillid kuni 72 tunni jooksul. <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
11		<p>Epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme indutseerivat epilepsiaravimit või on lõpetanud selle kasutamise viimase 28 päeva jooksul, ärge soovitage rasestumisvastase hädaabivahendina:</p> <ul style="list-style-type: none"> ulipristaalatsetaati sisaldavaid SOS-pille. <p><i>Tugev negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>

Rasestumisvastaste hädaabivahendite valik sõltub samuti sellest, kas epilepsia diagnoosiga naine või tüdruk kasutab ensüüme indutseerivat või mitteindutseerivat epilepsiaravimit. Naised, kes tarvitavad ensüüme mitteindutseerivaid epilepsiaravimeid, võivad kasutada samu rasestumisvastaseid hädaabivahendeid kui epilepsia diagnoosita naised.

Ensüüme indutseerivad epilepsiaravimid kiirendavad nii levonorgestreeli kui ka ulipristaalatsetaadi metabolismi ja võivad seetõttu viimaste toimet vähendada. Seetõttu tuleks neid epilepsiaravimeid kasutavatele naistele esmavaliku rasestumisvastase hädaabivahendina paigaldada vasega (mittehormonaalne) emakasisene vahend viie päeva jooksul pärast vahekorda ning vältida ulipristaalatsetaati ja tavaannuses levonorgestreeli sisaldavaid SOS-pille. Kui emakasisese vahendi paigaldamine pole võimalik või võtab aega kauem kui viis päeva, võib alternatiivina kasutada topeltannuses (3 mg) levonorgestreeli sisaldavaid SOS-pille kuni 72 tunni jooksul pärast vahekorda (60).


Töörühm võttis soovitude koostamisel arvesse patsientide eelistusi ja väärtushinnanguid. Soovituse tugevuse tõstmisel võeti arvesse seda, et oluliste soovimatute kõrvaltoimete (soovimatu rasedus, epileptiliste hoogude sagenemine) vältimiseks on need soovitused teaduskirjanduse põhjal eelistatud.

Soovitused rasestumisvase hädaabivahendi valikuks on esitatud lisa 4.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse nr 3 TõKo ja SoKo tabelit.

Raseduse planeerimine


Mitut riiki hõlmava küsitlusuuringu põhjal ei ole rasedus planeeritud kuni 65%-l epilepsia diagnoosiga naistest (7). Seetõttu ei ole naine paljudel juhtudel rasedusega seotud riskidest teadlik ning see põhjustab raseduse ajal ebakindlust ja muret. Epilepsia diagnoosiga naiste puhul on äärmiselt oluline, et rasedus oleks planeeritud. Selle üks eeldus on varajane nõustamine enne rasedust, mida on käsitletud ravijuhendi alguses nõustamise soovitus juures. Lisaks nõustamisele on oluline, et kõik epilepsia diagnoosiga naised jõuaksid raseduse planeerimise etapis neuroloogi vastuvõtule.

12		<p>Rasedust planeeriva naise epilepsia diagnoosi ja -ravi peab üle vaatama neuroloog, et optimeerida kontroll epileptiliste hoogude üle, kasutades sobivaid epilepsiaravimeid.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
----	---	--


Töörühm võttis soovitusel sõnastamisel arvesse, et kuigi selle soovitusel põhjendus on suurel määral kajastatud nõustamise soovitusel juures, on vaja eraldi esile tuua, et rasedust planeerivad epilepsia diagnoosiga naised peab suunama neuroloogi vastuvõtule. Kui naine mainib rasestumise soovi või rasestumise planeerimist perearstile või -õele, günekoloogile, ämmaemandale või muule tervishoiutöötajale, siis tuleb ta suunata neuroloogi konsultatsioonile. See soovitus on samuti suunatud neuroloogidele, et rõhutada rasedust planeeriva naise diagnoosi ja ravi ülevaatamise olulisust.

Epilepsia pärandumine

Epilepsia on heterogeenne haigus, mida põhjustavad nii geneetilised kui ka keskkonnategurid. Kromosomaalse anomaalia ja üksiku geeni mutatsiooniga seotud epilepsiat esineb harva. Patsiendi lapsesaamise otsus võib olla oluliselt mõjutatud ülehinnatud haiguse pärandumise riskist (64).

13		Epilepsia diagnoosiga naist teavitage sellest, et epilepsia pärandumise risk lapsele on enamasti väike. <i>Praktiline soovitus</i>
----	---	---


Epilepsia tekkimise tõenäosuse hindamine põhineb epidemioloogilistel uuringutel, kus on uuritud epilepsia esinemise tõenäosust epilepsia diagnoosiga patsiendi perekonnas. Kaheksat epidemioloogilist uuringut sisaldav metaanalüüs näitab, et epilepsia risk lastel, kelle vanematel oli diagnoositud epilepsia, varieerus 2,4% ja 4,6% vahel (65). Epilepsia diagnoosiga emade lastel on selle haiguse tekkerisk mõnevõrra suurem, kui juhul, kus epilepsia on diagnoositud ainult tulevase lapse isal (66). Ka vanus, millal vanematel epilepsia algas, võib ennustada epilepsia esinemise riski lapsel. Sellel vanemal, kelle epilepsia algas enne 15. eluaastat, on haiguse tekkerisk lapse puhul mõnevõrra suurem kui vanemal, kellel epilepsia algas pärast 35. eluaastat (67). Geneetilise generaliseerunud epilepsia esinemise puhul on epilepsia tekkerisk patsiendi esimese astme sugulasel 5,3% (68). Töörühm võttis soovitusel sõnastamisel arvesse patsientide eelistusi ja väärtushinnanguid. Töörühm pidas oluliseks rõhutada, et epilepsiaga naisel, kes planeerib rasedust, ei ole vaja üle hinnata epilepsia pärandumise riski.

14		Epilepsia diagnoosiga naise puhul, kelle esimese astme sugulasel on diagnoositud epilepsia, kaaluge lapse epilepsia tekke tõenäosuse hindamiseks geneetiku konsultatsiooni. <i>Praktiline soovitus</i>
----	---	---

Juhul, kui epilepsia esineb rohkem kui ühel esimese astme sugulasel, võib epilepsia tekkerisk suureneda lapsel kuni 40%-ni (69). Töörühm pidas oluliseks rõhutada, et soovitatav on suunata naine enne rasestumist geneetiku konsultatsioonile.


Foolhappe tarvitamine

Raseduse planeerimisel ja raseduse ajal on soovitatud naistel tarvitada foolhapet, et välistada loote neuraalorüü väärendid. On teaduslikult tõestatud, et mõni epilepsiaravim võib langetada foolhappe taset vereseerumis ning see võib suurendada tõenäosust kaasasündinud väärendite ja teiste terviserikete tekkeks. Foolhappe tarvitamine enne rasedust ja selle ajal võib vähendada sündimata lapse terviseriske.

15		Epilepsia diagnoosiga fertiilses eas tüdrukule või naisele määrake foolhapperavi raseduse planeerimise hetkest kuni vähemalt I trimestri lõpuni. <i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
----	---	--

Tõendus foolhappe tarvitamise kasuliku mõju kohta epilepsia diagnoosiga fertiilses eas tüdrukutel ja naistel raseduse ajal pärineb kümnest vaatlusuuringust (70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79). Kokkuvõttes väga madala astme tõendus näitas, et foolhappe tarvitamine raseduse ajal langetas autistlike joonte esinemise tõenäosust ja vähendas kõnearengu mahajäämust epilepsiaravimeid tarvitavate naiste järglastel. Nende uuringute tulemused, mis hindasid foolhappe ennetavat mõju väärendite tekkimiseks, olid vastuolulised. Uuringuist selgus muuhulgas, et sageli ei alustata foolhapperavi kohe raseduse alguses, vaid alles siis, kui naine rasedusest teadlikuks saab ja arsti poole pöördub. Arvestades foolhappe kasulikku mõju, pidas töörühm oluliseks, et epilepsia diagnoosiga fertiilses eas tüdrukule või naisele tuleb foolhapperavi määrata kohe alates raseduse planeerimise hetkest. Töörühm loeb raseduse planeerimise hetkeks visiiti, mil naine esimest korda mainib, et on hakanud lapse saamise peale mõtlema. See tähendab aga ka seda, et kõiki fertiilses eas tüdrukuid ja naisi tuleb kohe epilepsia diagnoosi saamisel nõustada mh raseduse planeerimise teemal.

Töörühm võttis soovitusel sõnastamisel arvesse, et enamik foolhappe kasutamise uuringuid on keskendunud neuraalorüü defekti ja foolhappe seose uurimisele ning jälginud uuritavaid kuni raseduse I trimestri lõpuni, mil neuraalorüü sulgub. Uuringutes leidub viiteid selle kohta, et foolhappe kasutamisel pärast I trimestrit on soodne mõju lapse kõne arengule ja see vähendab autistlike joonte esinemise tõenäosust. Töörühma hinnangul on tõendust veel siiski liiga vähe, et anda epilepsia diagnoosiga tüdrukutele ja naistele soovitus foolhapet kindlasti ka pärast I trimestri lõppu tarvitada.

16		<p>Epilepsia diagnoosiga fertiilses eas tüdrukule või naisele foolhapperavi määrates valige päevaseks annuseks:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 400 µg, kui perekonnas ei ole esinenud neuraalтору defektiga lapsi; • 5 mg, kui perekonnas on esinenud neuraalтору defektiga lapsi. <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
----	---	--


Tõendusmaterjalina kasutatud uuringutest ei tulnud välja, et epilepsiaravimeid tarvitavatel naistel oleks foolhappe suurem annus vähendanud statistiliselt olulisel määral raseduse katkemise ja kaasasündinud väärarendite tekke tõenäosust (73, 80, 81, 82). Küll aga leiti, et suuremas annuses foolhappe tarvitamine raseduse eel ja I trimestril vähendab epilepsiaravimeid tarvitava naise järglastel autistlike joonte esinemist, kõnearengu mahajäämust ja tõstab IQ-taset (70, 71, 72, 73, 74). Neis uuringutes ei tuvastatud foolhappe suuremate annuste tarvitamisel ohtlikke kõrvaltoimeid, mida loomkatsetes on siiski nähtud (83). Uuringute autorid on esile toonud, et foolhappe kõige tõhusamat, samas ohutut manustamisskeemi (sh päevast annust) ei ole epilepsiaravimeid tarvitavate naiste seas piisavalt uuritud. Mõnes ravijuhendis soovitatakse päevaseks annuseks 5 mg (22, 23, 84). Eestis soovitatakse kõigil rasedatel tarvitada 400 µg foolhapet päevas (85). Kõigile naistele, kel on perekonnas olnud neuraalтору defektiga laps, soovitatakse ravijuhendites (NICE, RCOG, SIGN) raseduse ajal tarvitada foolhapet 5 mg.

Töörühm võttis soovitusel koostamisel arvesse nii teadusuuringuid kui ka Eestis kehtivaid soovitusi kõigi rasedate kohta. Töörühm hindas olemasoleva tõenduse põhjal soovitud ja soovimatut mõju patsiendile ja leidis, et veel ei ole piisavalt tõendusmaterjali, et soovitada kõigil epilepsia diagnoosiga tüdrukutel ja naistel tarvitada 5 mg foolhapet päevas. Töörühm arvestas soovitusel tugevuse tõstmisel seda, et sama soovitus kehtib ka epilepsia diagnoosiga naistele sõltumata sellest, kas nad tarvitavad epilepsiaravimeid või mitte.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse nr 4 TõKo ja SoKo tabelit.

Planeerimata rasedus

Nõustamine ja neuroloogi konsultatsioon ravi korrigeerimiseks enne rasedust peaksid olema osa epilepsia diagnoosiga naise raseduse planeerimisest. Raseduse planeerimise eesmärk on vähendada olukordi, kus naine rasestub ajal, mil ta kasutab teratogeenset epilepsiaravimit (28). Paraku praktikas neid keerulisi olukordi esineb, mispuhul on oluline minimeerida kahju nii naisele kui ka sündimata lapsele (86). Rasedusaegsed epileptilised hood võivad tuua kaasa enneaegse sünnituse, mõjutada loote südametööd, vastsündinu suurust ja närvisüsteemi arengut (87), samuti kaasnevad nendega kõik üldised epileptilise hooga seotud riskid (nt õnnetused ja vigastused, äkksurm, sekundaarsed ärevushäired, depressioon) (88).

17		<p>Epilepsia diagnoosiga tüdruk või naine, kes on rasestunud, ilma et rasedusaegne epilepsiaravimite tarvitamine oleks neuroloogiga enne läbi arutatud, suunake kohe neuroloogi konsultatsioonile. Eriti oluline on see juhul, kui tüdruk või naine tarvitab suure teratogeensusega epilepsiaravimit (nt valproaat).</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
----	---	--

Teadad on suure teratogeensusega antikonvulsantide riskid, kuid raseduse ajal ravimi vahetamise mõju kohta on uuringuid väga vähe. Tõendus raseduse ajal suure teratogeensusega epilepsiaravimi vahetamise mõju kohta pärineb kuuest väiksemast vaatlusuuringust (86, 89, 90, 91, 92, 93). Kokkuvõttes väga madala astme tõendus näitas, et epilepsiaravimi vahetamise mõju on varieeruv. Kuigi epilepsiaravimi vahetamine võiks vähendada teratogeensusega kaasnevaid riske, on võimalik, et selle tagajärjel võivad sageda epileptilised hood ja suurenedad sellega seotud riskid, kuid uuringutes ei ole seosed alati statistiliselt olulised. Uuringutes jõuti järeldusele, et epilepsiaravimite tarvitamise lõpetamisel või vahetamisel tuleb langetada väga individuaalseid otsuseid olenevalt patsiendi eelnevast haigusloost, raseduse kestusest ja patsiendi enda soovidest. Seniste uuringutulemuste piires on võimalik, et paljudel juhtudel võib olla põhjendatud teratogeense ravimi mittevahetamine, kui rasedus on juba alanud (86, 89, 90, 91, 92, 93)


Töörühm võttis soovitusel sõnastamisel arvesse, et kui tüdruk või naine on ootamatult, st enne ravi korrigeerimist rasestunud, siis peab tal olema võimalus erakorraliseks neuroloogi konsultatsiooniks või e-konsultatsiooniks, kus

neuroloog otsustab edasise ravi üle. Soovituse tugevuse tõstmisel võttis töörühm arvesse, et neuroloogiga konsulteerimata ei ole soovitatav epilepsiaravimite tarvitamist järsult lõpetada või muuta, sest sellega võib kaasneda soovimatu mõju.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse nr 5 TõKo ja SoKo tabelit.

Epilepsiaravi raseduse ajal

Epilepsia diagnoosiga naisel on oluline tasakaalustada ravimite võimalikku kahjulikkust toimet loote arengule ja mitteadekvaatsest epilepsiaravist tingitud kontrollimatute epilepsiahoogudega seotud riske nii emale kui ka lootele.


18		Epilepsia diagnoosiga naisel soovitatakse rasedust jätkata epilepsiaravimite võtmist määratud annustes. <i>Praktiline soovitus</i>
----	---	---

Mitmes uuringus on leitud seos raseduse ajal toonilis-klooniliste epileptiliste hoogude esinemise ja raseduse ebasoodsate tulemite vahel. Ühe või rohkema toonilis-kloonilise epileptilise hoo esinemine raseduse ajal (võrreldes hoovaba rasedusega) oli seotud lühema raseduse kestusega, enneaegse sünnituse riski ja poiste väiksema sünnikaaluga (94). Naistel, kel oli raseduse ajal epileptilisi hooge, esines rohkem enneaegset sünnitust, väikest sünnikaalu ja väiksekaalulisi vastsündinuid gestatsioonivanuse kohta kui naistel, kellel ei ole epilepsiat (95). Samuti oli rasedusaegsete hoogudega naiste lastel madalam IQ võrreldes lastega, kelle emad olid raseduse ajal hoovabad (96). Oluline on meeles pidada ema terviseriske perinataalsel perioodil. Epilepsia diagnoosiga naiste suurem perinataalsel perioodil võib olla oluliselt suurem ning see on põhiliselt seotud sagedaste toonilis-klooniliste hoogude esinemisega (97).

Töörühm arvestas soovitusel sõnastamisel, et rasedust tuleb jätkata epilepsiaravimite tarvitamisega, minimeerimaks toonilis-klooniliste epileptiliste hoogude negatiivset toimet. Eriti puudub see naise, kes rasedust planeerimata (rasedusaegne ravi ei olnud enne rasedust neuroloogiga läbi arutatud). Sellisel juhul ei ole soovitatav iseseisvalt epilepsiaravimite tarvitamist vähendada või lõpetada. Selles olukorras tuleb naine suunata neuroloogi vastuvõtule, et arutada edasist ravi.

Ravimi kontsentratsiooni määramine veres raseduse ajal

Teaduskirjanduses on leitud, et raseduse ajal muutub paljude epilepsiaravimite verekontsentratsioon ja naine võib vajada doosi kohandamist, kuid individuaalsed erinevused on selles osas suured (98). Lisaks rasedusaegsetele eripäradele erineb ka tempo, millega ravimi verekontsentratsioon sünnituse järel algtasemele jõuab (99). Lisaks mõjutavad hookontrolli peale ravimidoosi ka mitu muud tegurit, mille esinemine võib kas raseduse ajal või selle järel sageneda (vähene ja katkendlik uni, oksendamine, stress) (100, 101). Ravi tõhususe hindamiseks on ühe meetmena välja pakutud ravimi kontsentratsiooni määramist veres (102). Kuigi ravimi suurem verekontsentratsioon ei tähenda alati paremat hookontrolli (103), on rasedusaegne ravimi kontsentratsiooni suur langus veres seotud sagedasema epilepsiahoogude esinemisega (104).

19		<p>Epilepsia diagnoosiga raseda puhul kaaluge ravimi kontsentratsiooni määramist veres vähemalt üks kord trimestris, kui patsient tarvitab lamotrigiini, levetiratsetaami, okskarbacepiini, fenobarbitaali või fenütoiini.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
----	---	--

Tõendus epilepsiaravimi kontsentratsiooni määramise kohta veres rasedatel epilepsia diagnoosiga naistel pärineb seitsmest uuringust (103, 104, 105, 106, 107, 108, 109), lisamaterjalina kaasati arutellu kolm eri allikaid sünteesivat ekspertarvamust (100, 110, 111). Kokkuvõttes näitas madala astme tõendus, et rasedusaegne ravimi kontsentratsiooni määramine veres on näidustatud kindlate ravimite tarvitamisel, lähtudes patsiendi epileptiliste hoogude tekkeriskist. Mitut ravimit korraga hindavate uuringute puhul olid tulemused vastuolulised. Vähe leidis neid uuringuid, kus oleks käsitletud tööühma huvitavaid tulemusnäitajaid (nt epileptiliste hoogude kontroll). Oluliselt rohkem oli uuringuid ainult ravimi kontsentratsiooni muutuste kirjeldustega veres. Uuringud ei näidanud, et kõigi epilepsiaravimeid tarvitavate naiste puhul oleks näidustatud pidev rasedusaegne ravimi verekontsentratsiooni mõõtmine (103, 106), kuid kasutegur leiti lamotrigiini puhul (105, 108). Kaudsem tõendus soosib ka raviotsuste tegemist ravimi vere seerumikontsentratsiooni muutuste põhjal (104, 109), kuigi seos kontsentratsiooni muutuste ja halvenenud hookontrolli vahel ei ole lineaarne ja seda mõjutavad ka paljud muud tegurid (nt rasedusaegne liigoksendamine, stress, magamatus jpm). Ka analüüsi kaasatud teistes epilepsiat käsitlevates ravijuhendites ei soovitata rutiinset epilepsiaravimi kontsentratsiooni jälgimist

veres kõigile epilepsia diagnoosiga rasedatele, kuid märgitakse, et kindlatel juhtudel on see näidustatud (22, 23, 84). Lisaks rõhutatakse patsiendi otsustusprotsessi kaasamise olulisust. Ekspertiarvamused soovivad ravimi kontsentratsiooni jälgimist veres kord trimestris, keerulisematel juhtudel tihedamini (111).



Töörühm võttis soovitusel sõnastamisel arvesse, et epilepsiaravimi kontsentratsiooni veres peaks määrama lähtuvalt kasutatavast ravimist ja patsiendi haiguse kulust. Töörühm arvestas kontsentratsiooni määramise sageduse puhul kvaliteetse tõendusmaterjali vähesuse tõttu ka rahvusvaheliselt tunnustatud ekspertiarvamusi (100, 111). Töörühm leidis, et kontsentratsiooni peaks määrama nendel epilepsia diagnoosiga rasedatel, kes kasutavad epilepsiaravimeid, mille puhul on uuringutes näidatud kliiniliselt olulisi muutusi ravimi kontsentratsioonis raseduse jooksul (vt tabel 2). Mõõdetud näitu tuleks võrrelda baasnivooga, mis põhineb patsiendil raseduse eel vähemalt kahel korral määratud epilepsiaravimi verekontsentratsioonil, millega oli tagatud hoo kontroll. Muutuste hindamisel saab lähtuda põhimõttest, et kontsentratsiooni langus rohkem kui 35% raseduseelsest optimaalsest tasemest on seotud suurenenud riskiga, et epileptiliste hoogude kontroll halveneb (104).

Tabel epilepsiaravimite kontsentratsioonide muutuste kohta veres raseduse ajal on esitatud lisas 5.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse nr 6 TõKo ja SoKo tabelit.

Epilepsia kulg ja tüsistused raseduse ajal

Epilepsia diagnoosiga naised võivad tunda muret, kuidas rasedus mõjutab epilepsia kulgu, sh hoogude sagenemist. Teisalt võib tekkida küsimus, kas epilepsia võib mõjutada raseduse kulgu. Nendele küsimustele on soovitatav vastata raseduseelse nõustamise ajal.

20		Epilepsia diagnoosiga naist teavitage sellest, et ligikaudu kahel kolmandikul epilepsiaravi saavatest naistest ei halvene epilepsia kulg raseduse ajal. <i>Praktiline soovitus</i>
21		Epilepsia diagnoosiga naist teavitage sellest, et võimalike tüsistuste risk raseduse ajal on võrreldes epilepsia diagnoosita naistega suurem, kuid enamasti kulgeb rasedus siiski tüsistusteta. <i>Praktiline soovitus</i>




EURAPi registri andmetel olid 2013. aasta seisuga 2/3 epilepsia diagnoosiga naistest raseduse ajal hoovabad. Generaliseerunud epilepsia puhul oli see näitaja kõrgem (73,6%) ja fokaalse epilepsia puhul madalam (59,5%) (112). Mõnevõrra väiksem hoovabaduse osakaal oli KREPi registri (Kerala Registry of Epilepsy and Pregnancy, India) uuringul – 47,8% (113). Üks seletus on see, et sellesse registrisse võeti ka neid epilepsia diagnoosiga naisi, kes epilepsiaravimeid ei tarvitanud. Epileptiliste hoogude esinemise põhilised riskifaktorid olid fokaalsed hooned, polüteraapia ja epileptilise hoo esinemine viimase kuu jooksul enne rasedust. Austraalia epilepsiaravimite ja raseduse registri andmetel olid 50,3% naistest raseduse ajal hoovabad. Põhiline raseduse hoovabadust ennustav faktor oli hoogude puudumine ühe aasta jooksul enne rasestumist (114).

Teadusuuringud on näidanud, et epilepsia diagnoosiga naistel on mõnevõrra suurem perinataalsete tüsistuste risk kui epilepsiata naistel. On leitud preeklampsia, raseduseaegse infektsiooni, platsenta irdumise, sünnituse induktsiooni, keisrilõike, enneaegse sündimise, surnult sündimise, neonataalse infektsiooni, asfüksiaga seotud tüsistuste, madala Apgari hinde, neonataalse hüpoglükeemia ja respiratoorse distressi sündroomi mõnevõrra suurem risk. (115, 116, 117)

Töörühm võttis soovitude andmisel arvesse patsientide eelistusi ja väärtushinnanguid. Töörühm soovis rõhutada, et epilepsia diagnoosiga naiste nõustamine epilepsia kulu ja rasedusega seotud tüsistuste teemal on väga oluline, vähendamaks nii naiste kui ka nende pereliikmete võimalikku muret ja ebakindlust eelkõige raseduse planeerimise ajal.

Sünnitus

Sünnitus kulgeb epilepsia diagnoosiga naisel enamasti sarnaselt epilepsiata naisega. Epilepsia diagnoosiga naisel, kes kaalub rasedust või on rase, võivad tekkida küsimused ohutuima sünnitusviisi kohta.

22		Epilepsia diagnoosiga naisele soovitage loomulikku sünnitusviisi. <i>Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatus</i>
23		Epilepsia diagnoosiga naisele selgitage, et enamikul neist kulgeb sünnitus sarnaselt epilepsiata naistega. <i>Praktiline soovitus</i>
24		Epilepsia diagnoosiga raseda puhul kaaluge keisrilõiget, kui tal esinevad raseduse kolmandas trimestris sagedased toonilis-kloonilised või pikaajalised fokaalsed hood. <i>Praktiline soovitus</i>

Tõendus epilepsia diagnoosiga naiste sünnitusviisi kohta pärineb kahest väikse valimiga vaatlusuuringust (82, 118). Kokkuvõttes väga madala astme tõendus näitas, et loomuliku sünnitusviisi ja keisrilõike vahel ei esine olulist erinevust perinataalsete tulemusnäitajate suhtes. Suurem osa uuringutest ja ravijuhendites (22, 23) kasutatud tõendusest põhinevad aga 2002. aastal ilmunud raamatu „Medical disorders in obstetric practice“ eksperdiarvamusel (119). Eksperdiarvamuse järgi tuleb epilepsia diagnoosiga naisele soovitada loomulikku sünnitusviisi ja emapoolne epilepsia diagnoos on harva näidustus keisrilõikeks. Plaanilist keisrilõiget võib kaaluda neil epilepsia diagnoosiga rasedatel, kelle epileptilised hood ei ole kolmandas trimestris kontrolli all, need on korduvad või pikaajalised ning kel on suur risk epileptilise staatuse tekkimiseks (22, 23). Sellistel näidustustel keisrilõike tegemisega võib ära hoida võimalikke hoogudega seotud tüsistusi.


Töörühm soovis esile tuua, et kui ema või loote tervis lubab ja rasedus on kulgenud probleemideta, siis soovitatakse naisele (sh epilepsia diagnoosiga) alati loomulikku sünnitust, kuna keisrilõige on operatsioon, millega kaasnevad riskid. Erand on epilepsia diagnoosiga naised, kelle epileptilised hood ei ole kontrolli all ja kes võivad sünnituse ajal tekkinud hoo tõttu vajada erakorralist keisrilõiget. Lisaks ei ole epilepsia diagnoos näidustus sünnituse induktsiooniks. Sünnituse induktsiooni tuleb rakendada epilepsia diagnoosiga rasedale

sünnitusabi näidustuste järgi. Töörühm märkis, et epilepsia diagnoosiga naine peab sünnituse ajal jätkama epilepsiaravimite tarvitamist senise raviskeemi järgi. Kui suukaudne ravimite võtmine pole võimalik, tuleb kasutada intravenooset manustamisviisi, et vältida epileptilise hoo teket. Töörühm pidas oluliseks rõhutada, et epilepsia diagnoosiga naised tuleb nõustada sünnitusviisi ja sünnituse kulu teemadel, vähendamaks nii naiste kui ka nende pereliikmete võimalikku muret ja ebakindlust.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse nr 7 TöKo ja SoKo tabelit.

Imetamine

Rinnapiimal on mitmesuguseid lapse ja ema tervist toetavaid omadusi. Ennekõike on tuvastatud rinnapiima hea toime infektsioonide, allergiliste haiguste, imikuea äkksurmade ja lapsea ülekaalu ärahoidmisele (120, 121, 123, 125, 124). Samuti on leitud, et imetamine ennetab ema 2. tüüpi diabeeti, rinna- ja munasarjavähki ja sünnijärgset depressiooni (125). Imetavale naisele epilepsiaravimite määramisel on oluline olla teadlik ravimi rinnapiima imendumise võimalikkusest. Tähtis on mõelda ravi määramisel ka vastsündinu ja imiku ohutusele. Ravimivalikul tuleb kaaluda ravist oodatava kasu ja võimalike kõrvaltoimete suhet. Kõrvaltoimete tekkimise risk sõltub konkreetse ravimi farmakodünaamilistest ja -kineetilistest omadustest. Rolli mängivad ravimi poolväärtusaeg, metabolism ja seotus valkudega, rinnapiima imendumine, lapse seedetraktist imendumine ja teised tegurid.

25		Epilepsiaravimeid tarvitavale epilepsia diagnoosiga naisele soovitage rinnaga toitmist. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
----	---	--

Tõendus rinnaga toitmise kohta epilepsia diagnoosiga naise puhul pärineb väikese valimiga vaatlusuuringutest (126, 127, 128, 129). Kokkuvõttes väga madala astme tõendus näitas, et rinnapiima imenduvad epilepsiaravimid põhjustavad harva vastsündinutel ja imikutel kõrvaltoimeid. Uuringutes on leitud, et imetamise ajal epilepsiaravimeid (lamotrigiin, levetiratsetaam) tarvitanud emade laste IQ-tase on võrreldav lastega, keda ei imetatud (130, 131). Etosuksimiidi, primidooni, fenobarbitaali, fenütoiini, gabapentiini, eslikarbepiini, diasepaami, midasolaami, klonasepaami, lorasepaami, klobasaami ja zonisamiidi kohta on avaldatud vaid üksikjuhtumite kirjeldusi, seega pole nende ravimite kohta piisavalt teavet, et anda rinnast imetamise soovitus.

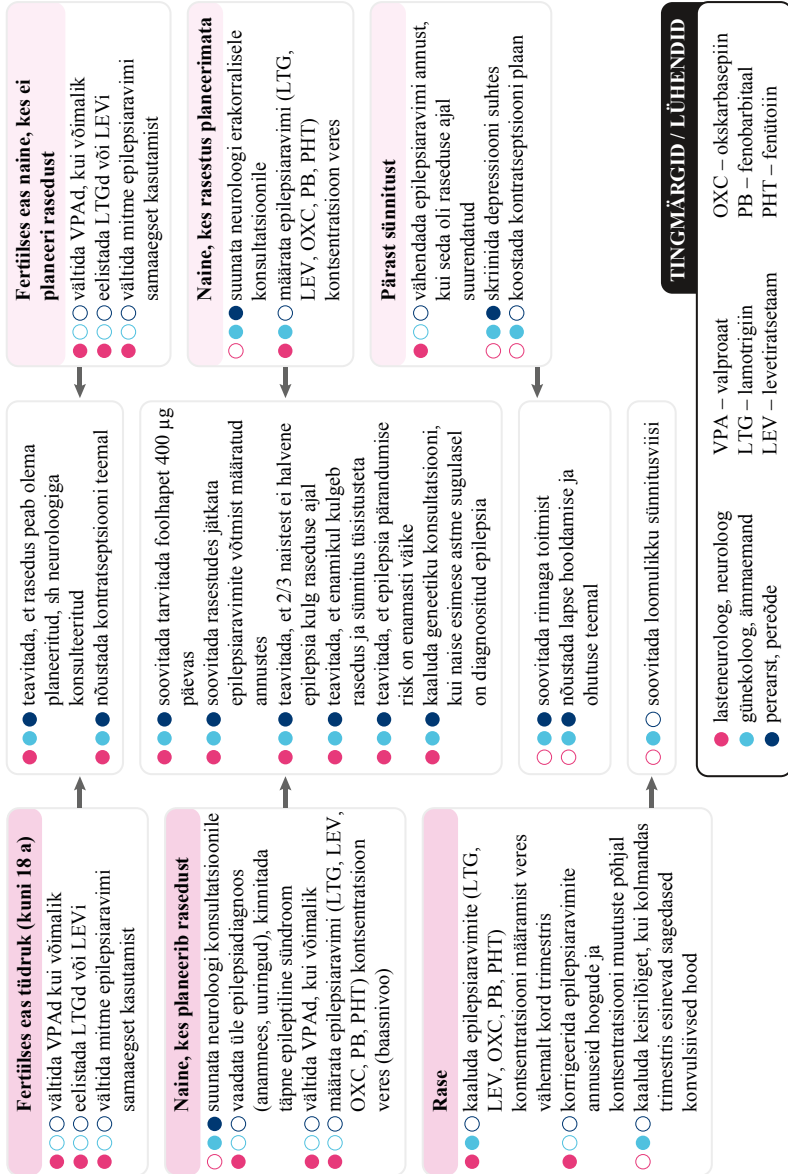
Töörühm soovis rõhutada, et lapsevanemad ja raviarstid peavad olema teadlikud, et epilepsiaravimid erituvad väikeses koguses rinnapiima ja epilepsiaravimi toksilise mõju kahtlusel on oluline määrata lapse verest ravimi kontsentratsiooni tase. Töörühm võttis soovitude andmisel arvesse patsientide eelistusi ja väärtushinnanguid. Epilepsia diagnoosiga naiste nõustamine imetamise teemal on oluline, vähendamaks nii naiste kui ka nende pereliikmete võimalikku muret ja ebakindlust imetamise suhtes.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse nr 8 TõKo ja SoKo tabelit.

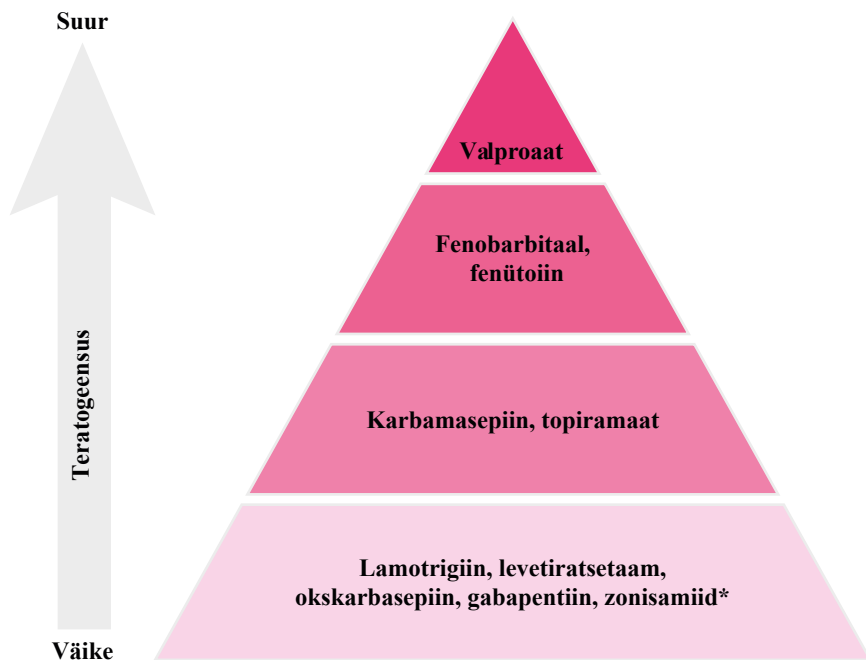
Lisad

- Lisa 1.** Epilepsia diagnoosiga fertiilses eas tüdruku, naise, raseda ja sünnitanud naise käsitluse algoritm
- Lisa 2.** Epilepsiaravimitega seotud kaasasündinud väärendite tekkerisk
- Lisa 3.** Soovitused epilepsia diagnoosiga fertiilses eas tüdruku ja naise rasestumisvastase vahendi valikuks
- Lisa 4.** Soovitused epilepsia diagnoosiga fertiilses eas tüdruku ja naise rasestumisvastase hädaabivahendi valikuks
- Lisa 5.** Epilepsiaravimite kontsentratsiooni muutused veres raseduse ajal

Lisa 1. Epilepsia diagnoosiga fertiilses eas tüdruku, naise, raseda ja sünnitanud naise käsitlemise algoritm



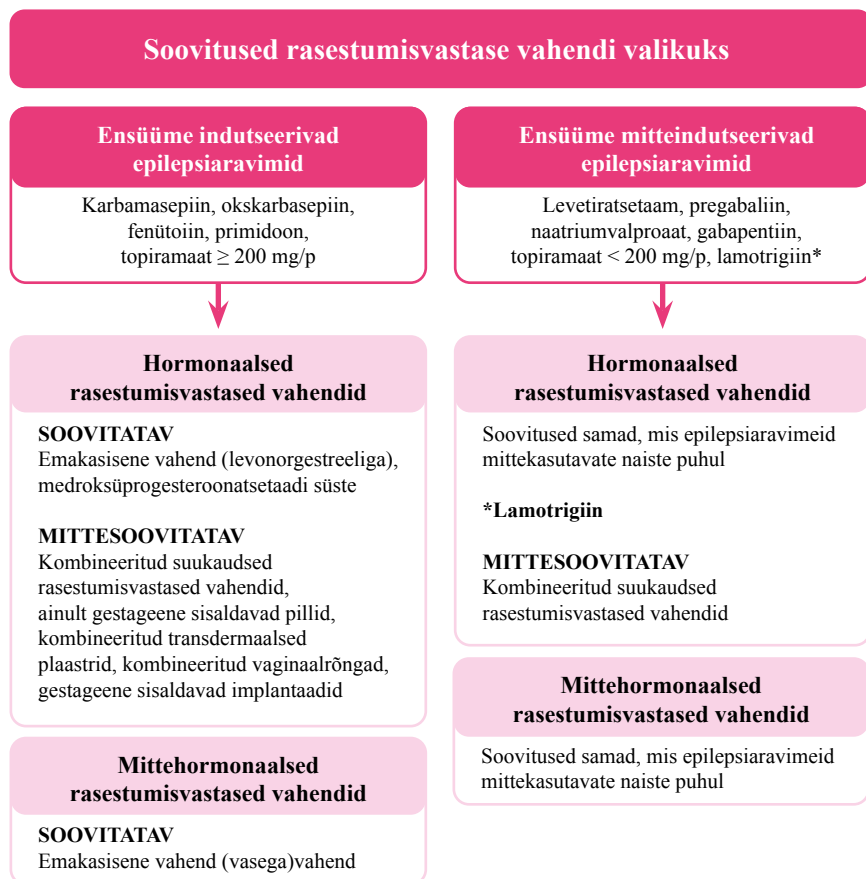
Lisa 2. Epilepsiaravimitega seotud kaasasündinud väärendite tekkerisk



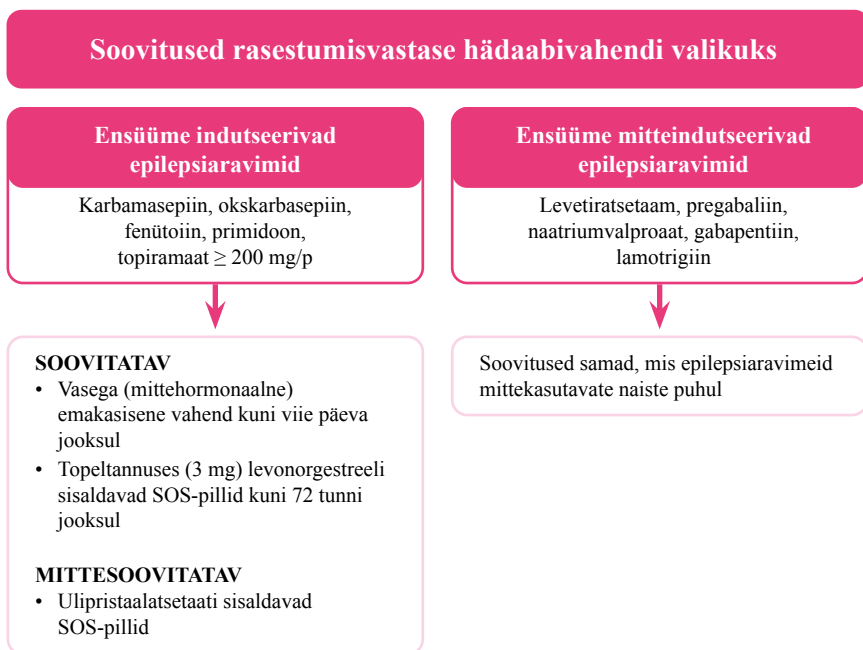
Püramiidis alt üles liikudes suureneb ravimitega seotud kaasasündinud väärendite tekkerisk ehk ravimite teratogeensus. Püramiidis ei ole lakosamiidi, brivaratsetaami, eslikarbasetpiini ja etosuksimiidi, sest nende kohta on kindlate järelduste tegemiseks liiga vähe andmeid.

*Andmed zonisamiidi kohta on ebakindlad.

Lisa 3. Soovitused epilepsia diagnoosiga fertiilses eas tüdruku ja naise rasestumisvastase vahendi valikuks



Lisa 4. Soovitused epilepsia diagnoosiga fertiilses eas tüdrukute ja naise rasestumisvastase hädaabivahendi valikuks



Lisa 5. Epilepsiaravimite kontsentratsiooni muutused veres raseduse ajal

Ravimi kontsentratsiooni langus veres raseduse ajal on kõige märgatavam lamotrigiini, levetiratsetaami ja okskarbasepiini puhul, kuid võib olla kliiniliselt oluline ka fenobarbitaali ja fenütoiini puhul. Kui kontsentratsioon langeb rohkem kui 35% raseduseelsest optimaalsest tasemest, võib olla suurem risk epileptiliste hoogude kontrolli halvenemiseks. (102, 113)

Valproehape ehk valproaat	Puuduvad olulised muutused vaba fraktsiooni kontsentratsioonis, hoolimata sellest, et üldkontsentratsioonis võib näha suurt langust
Lamotrigiin	Paljud uuringud on näidanud lamotrigiini farmakokineetika olulisi muutusi raseduse ajal. Lamotrigiini puhul on kontsentratsiooni langus veres raseduse ajal märgatav (keskmiselt kuni 30%) ja on tõenäoliselt tingitud lamotrigiini metabolismi kiirenemisest, mis omakorda võib põhjustada epileptiliste hoogude kontrolli halvenemist ning seega vajadust annust muuta. Esinevad ka olulised individuaalsed erinevused, kus näiteks 77%-l patsientidest on kontsentratsiooni langus keskmiselt u 69%, kuid 23%-l patsientidest on see vaid 17%.
Levetiratsetaam	Esineb kliiniliselt oluline kontsentratsiooni langus raseduse ajal (40–60%), millest suurim langus toimub esimesel trimestril
Okskarbasepiin	Esineb kliiniliselt oluline kontsentratsiooni langus raseduse ajal (36–62%)
Fenobarbitaal	Võivad esineda olulised muutused, üldkontsentratsioon võib langeda kuni 55% ning ka vaba fraktsioon kuni 50%.
Fenütoiin	Vaba fraktsiooni kontsentratsioonis on näha oluliselt väiksemaid (20–40%) langusi kui ravimi üldkontsentratsioonis (kuni 60–70%)
Karbamasepiin	Karbamasepiini üldkontsentratsioon veres langeb vähem (0–12%) ja vaba fraktsiooni muutused on ebaolulised. ILAE ei anna soovitusi karbamasepiini kontsentratsiooni mõõtmiseks raseduse ajal.

Kasutatud kirjandus

- 1) Haldre S, Karro H, Nurmiste A, et al. Epilepsia Eesti ravijuhend. Eesti Arst 2009; 2009.
- 2) Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia; 2014.
- 3) Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. Epilepsia; 2021.
- 4) Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology; 2017.
- 5) Veri K, Talvik I, Vaheer U, et al. Incidence of childhood epilepsy in Estonia. J Child Neurol; 2018.
- 6) Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, et al. ILAE Commission on Epidemiology. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. Epilepsia; 2011.
- 7) Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, et al. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. Neurology; 2017.
- 8) Estonian Health Insurance Fund. Estonian Handbook of Guidelines Development 2020. Tallinn: Estonian Health Insurance Fund; 2021.
- 9) International Bureau for Epilepsy. Epilepsy and Pregnancy Toolkit. Survey report. International Bureau for Epilepsy; 2021.
- 10) Rakitin A, Kurvits K, Laius O, et al. Pre-pregnancy counseling for women with epilepsy: Can we do better?. Epilepsy Behav; 2021.
- 11) Winterbottom J, Smyth R, Jacoby A, et al. The effectiveness of preconception counseling to reduce adverse pregnancy outcome in women with epilepsy: What's the evidence?. Epilepsy & Behavior; 2009.
- 12) Espinera AR, Gavvala J, Bellinski I, et al. Counseling by epileptologists affects contraceptive choices of women with epilepsy. Epilepsy & Behavior; 2016.
- 13) Betts T, Fox C. Proactive pre-conception counselling for women with epilepsy-is it effective?. Seizure; 1999.
- 14) Sabers A. Influences on seizure activity in pregnant women with epilepsy. Epilepsy & Behavior; 2009.

- 15) Zhang YY, Song CG, Wang X, et al. Clinical characteristics and fetal outcomes in women with epilepsy with planned and unplanned pregnancy: A retrospective study. *Seizure*; 2020.
- 16) Abe K, Hamada H, Yamada T, et al. Impact of planning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during. *Seizure*; 2014.
- 17) McGrath A, Sharpe L, Lah S, et al. Evaluation of a decision aid for women with epilepsy who are considering pregnancy: A randomized controlled trial. *Med Decis Making*; 2017.
- 18) Crawford P, Lee P. Gender difference in management of epilepsy – what women are hearing. *Seizure*; 1999.
- 19) Crawford P, Hudson S. Understanding the information needs of women with epilepsy at different lifestages. *Seizure*; 2003.
- 20) McGrath A, Sharpe A, Lah S, et al. Pregnancy-related knowledge and information needs of women with epilepsy: a systematic review. *Epilepsy & Behavior*; 2014.
- 21) Dierking C, Porschen T, Walter U, et al. Pregnancy-related knowledge of women with epilepsy – An internet-based survey in German-speaking countries. *Epilepsy & Behavior*; 2018.
- 22) National Institute for Health and Care Excellence. *Epilepsies: diagnosis and management*. NICE; 2012.
- 23) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Epilepsy in Pregnancy*. Green-top Guideline. RCOG; 2016.
- 24) Veroniki AA, Rios P, Cogo E, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*; 2017.
- 25) Veroniki AA, 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 Medicine*; 2017.
- 26) Hu X, Wang J, Dong W, et al. A meta-analysis of polycystic ovary syndrome in women taking valproate for epilepsy. *Epilepsy Research*; 2011.
- 27) Bromley R, Weston J, Adab N, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2014.

- 28) Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2016.
- 29) Christensen J, Pedersen HS, Kjaersgaard MIS, et al. Apgar-score in children prenatally exposed to antiepileptic drugs: a population-based cohort study. *BMJ open*; 2015.
- 30) 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.
- 31) Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, et al. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *Journal of Neurology*; 2014.
- 32) Farmen AH, Grundt J, Tomson T, et al. Intrauterine growth retardation in foetuses of women with epilepsy. *Seizure*; 2015.
- 33) Svalheim S, Taubøll E, Luef G, et al. Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. *Epilepsy & Behavior*; 2009.
- 34) Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM, et al. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. *Annals of Neurology*; 2008.
- 35) Sukumaran SC, Sarma PS, Thomas SV. Polytherapy increases the risk of infertility in women with epilepsy. *Neurology*; 2010.
- 36) Margulis AV, Hernandez-Diaz S, McElrath T, Rothman KJ, Plana E, et al. Relation of in-utero exposure to antiepileptic drugs to pregnancy duration and size at birth. *PLOS ONE*; 2019.
- 37) Sidhu HS, Srinivasa R, Sadhotra A. Evaluate the effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine system in newly diagnosed female epileptic patients receiving either Valproate or Lamotrigine monotherapy: A prospective study. *Epilepsy Research*; 2018.
- 38) Bosak M, Słowik A, Turaj W. Menstrual disorders and their determinants among women with epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*; 2018.
- 39) MacEachern DB, Mandle HB, Herzog AG. Infertility, impaired fecundity, and live birth/pregnancy ratio in women with epilepsy in the USA: Findings of the Epilepsy Birth Control Registry. *Epilepsia*; 2019.

- 40) Singh KP, Verma N. Teratogenic potential of third- generation antiepileptic drugs: Current status and research needs. *Pharmacological Reports*; 2019.
- 41) Lattanzi S, Cagnetti C, Foshi N, Provinciali L, Silvrstrini M. Lacosamide during pregnancy and breastfeeding. *Neurol Neurochir Pol*; 2017.
- 42) Costa R, Magalhaes LM, Graca J, Vier M, et al. Eslicarbazepine acetate exposure in pilepsy women with pilepsy. *Seizure*; 2018.
- 43) Paolii SL, Pilato M, Rajasekaran V, Waters JFR, Bagic A, Urban A. Outcomes in three cases after brivaracetam treatment during pregnancy. *Acta Neurol Scand*; 2020.
- 44) Ogunjimi L, Yaria J, Makanjuola A, Alabi A, Osalusi B, et al. Polycystic ovarian syndrome in Nigerian women with epilepsy on carbamazepine/levetiracetam monotherapy. *Acta Neurol Scand*; 2020.
- 45) Chen L W-H, Chen M Y-S, Chen K-Y, et al. Topiramate-associated sexual dysfunction: A systematic review. *Epilepsy & Behavior*; 2017.
- 46) Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: A systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy research*; 2008.
- 47) Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies. Different risks from different drug combinations. *Arch Neurol*; 2011.
- 48) Mawhinney E, Craig J, Morrow J, Russell A, Smithson WH, et al. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*; 2013.
- 49) Gaffield ME, Culwella KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception*; 2011.
- 50) Zupanc ML. Antiepileptic drugs and hormonal contraceptives in adolescent women with epilepsy. *Neurology*; 2006.
- 51) Beghi E, Cornaggia C. RESt-1 Group. Morbidity and accidents in patients with epilepsy: results of a European cohort study. *Epilepsia*; 2002.
- 52) Reimers A. Contraception for women with epilepsy: counseling, choices, and concerns. *Open Access J Contracept*. 2016.
- 53) Cawello W, Rosenkranz B, Schmid B, Wierich W. Pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation of coadministration of lacosamide and an oral

- contraceptive (levonorgestrel plus ethinylestradiol) in healthy female volunteers. *Epilepsia*; 2013.
- 54) Falcão A, Vaz-da-Silva M, Gamab H, Nunesb T, Almeida L, Soares-da-Silva P. Effect of eslicarbazepine acetate on the pharmacokinetics of a combined ethinylestradiol/levonorgestrel oral contraceptive in healthy women. *Epilepsy Research*; 2013.
 - 55) Stockis A, Rolan P. Effect of brivaracetam (400 mg/day) on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive in healthy women. *Journal of Clinical Pharmacology*; 2013.
 - 56) Stockis A, Watanabe S, Fauchoux N. Interaction between brivaracetam (100 mg/day) and a combination oral contraceptive: A randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Epilepsia*; 2014.
 - 57) Rauchenzauner M, Deichmann S, Pittschieler S, Bergmann M, Prieschl M, Unterberger I, Rösing B, Seger C, Moser C, Wildt L, Luef G. Bidirectional interaction between oral contraception and lamotrigine in women with epilepsy – role of progestins. *Seizure: European Journal of Epilepsy*; 2020.
 - 58) Davis AR, Westhoff CL, Stanczyk FZ. Carbamazepine co-administration with an oral contraceptive: effects on steroid pharmacokinetics, ovulation, and bleeding. *Epilepsia*; 2011.
 - 59) Doose DR, Wang SS, Padmanabhan M. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia*; 2003.
 - 60) Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit. Drug interactions with hormonal contraception. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2012.
 - 61) Crean CS, Tompson DJ, Buraglio M. The effect of ezogabine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive agent. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*; 2013.
 - 62) Wegner I, Edelbroek PM, Bulk S, Lindhout D. Lamotrigine kinetics within the menstrual cycle, after menopause, and with oral contraceptives. *Neurology*; 2009.
 - 63) Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: Cause for concern?. *Epilepsia*; 2013.

- 64) Helbig KL, Bernhardt BA, Conway LJ, et al. Genetic risk perception and reproductive decision making among people with epilepsy. *Epilepsia*; 2010.
- 65) Winawer MR, Shinnar S. Genetic epidemiology of epilepsy or what do we tell families?. *Epilepsia*; 2005.
- 66) Ottman R, Annegers JF, Hauser WA, et al. Higher risk of seizures in offspring of mothers than of fathers with epilepsy. *American journal of human genetics*; 1988.
- 67) Ottman R, Annegers JF, Risch N, et al. Relations of genetic and environmental factors in the etiology of epilepsy. *Annals of neurology*; 1996.
- 68) Bianchi A, Viaggi S, Chiossi E, et al. Family study of epilepsy in first degree relatives: data from the Italian Episcreeen. *Seizure*; 2003.
- 69) Doose H, Neubauer BA. Preponderance of female sex in the transmission of seizure liability in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy research*; 2001.
- 70) Bjørk M, Riedel B, Spigset O, et al. Association of folic acid supplementation during pregnancy with the risk of autistic traits in children exposed to antiepileptic drugs in utero. *JAMA Neurol*; 2018.
- 71) Husebye ESN, Gilhus NE, Spigset O. Language impairment in children aged 5 and 8 years after antiepileptic drug exposure in utero – the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *European Journal of Neurology*; 2020.
- 72) Husebye ESN, Gilhus NE, Riedel B, et al. Verbal abilities in children of mothers with epilepsy. *Neurology*; 2018.
- 73) Meador KJ, Pennel PB, May RC, et al. Fetal loss and malformations in the MONEAD study of pregnant women with epilepsy. *Neurology*; 2020.
- 74) Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*; 2013.
- 75) Pittschieler S, Brezinka C, Jahn B, et al. Spontaneous abortion and the prophylactic effect of folic acid supplementation in epileptic women undergoing antiepileptic therapy. *J Neurol*; 2008.
- 76) 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.
- 77) Morrow JI, Hunt SJ, Russell AJ, et al. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 2009.

- 78) Petersen JM, Parker SE, Benedum CM, et al. Periconceptional folic acid and risk for neural tube defects among higher risk pregnancies. *Birth Defects Res*; 2019.
- 79) Kjær D, Horvath-Puho E, Christensen J, et al. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *BJOG*; 2008.
- 80) Vajda FKE, O'Brien TJ, Graham JE, et al. Folic acid dose, valproate, and fetal malformations. *Epilepsy Behav*; 2021.
- 81) Ban L, Fleming KM, Doyle P, et al. Congenital anomalies in children of mothers taking antiepileptic drugs with and without periconceptional high dose folic acid use: a population-based cohort study. *PLoS ONE*; 2015.
- 82) Mawer G, Briggs M, Baker GA, et al. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure*; 2010.
- 83) Murray LK, Smith MJ, Jadavji NM. Maternal oversupplementation with folic acid and its impact on neurodevelopment of offspring. *Nutrition Reviews*; 2018.
- 84) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of epilepsy in adults. *SIGN*; 2015.
- 85) Eesti Naistearstide Selts. Raseduse jälgimise juhend. *ENS*; 2018.
- 86) Vajda FJE, Terence JO, Graham JE, Hitchcock AA, Lander CM, Eadie MJ. Pregnancy after valproate withdrawal – Fetal malformations and seizure control. *Epilepsia*; 2020.
- 87) Sveberg L, Svalheim S, Taubøll E,. The impact of seizures on pregnancy and delivery. *Seizure*; 2015.
- 88) Mesraoua B, Deleu D, Hassan AL, et al. Dramatic outcomes in epilepsy: depression, suicide, injuries, and mortality. *Curr Med Res Opin*; 2020.
- 89) Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: Observations from EURAP. *Epilepsia*; 2016.
- 90) Wu M, Hao N, Yan B, Chi X, Zhou D. Status epilepticus in pregnant women with epilepsy after valproate adjustment: A case series. *Seizure*; 2016.
- 91) Irelli EC, Morano A, Cocchi E, Casciato S, Fanella M, Albini M, Avorio F, Basili LM, Fisco G, Barone FA, Mascia A, D'Aniello A, Manfredi M, Fattouch J, Quarato P, Giallonardo AT, Di Gennaro G, Di Bonaventura C. Doing without valproate in women of childbearing potential with idiopathic generalized epilepsy: Implications on seizure outcome. *Epilepsia*; 2019.

- 92) Asranna A, Jose M, Philip RM, Sarma PS, Thomas SV. Do Anti-Epileptic Drug modifications after first trimester of pregnancy influence fetal malformation or cognitive outcome?. *Epilepsy Res*; 2018.
- 93) Kuo CY, Liu YH, Chou IJ, Wang HS, Hung PC, Chou ML, Lin JJ, Lan SY, Hsieh MY, Wang YS, et al. Shifting valproic acid to levetiracetam in women of childbearing age with epilepsy: a retrospective investigation and review of the literature. *Front Neurol*; 2020.
- 94) Rauchenzauner M, Ehrensberger M, Prieschl M, et al. Generalized tonic-clonic seizures and antiepileptic drugs during pregnancy – a matter. *Journal of neurology*; 2013.
- 95) Chen YH, Chiou HY, Lin HC, et al. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Archives of neurology*; 2009.
- 96) Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*; 2004.
- 97) Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia*; 2014.
- 98) Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology*; 2003.
- 99) Lander CM, Eadie MJ. Plasma antiepileptic drug concentrations during pregnancy. *Epilepsia*; 1991.
- 100) Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord*; 2019.
- 101) Walker SP, Permezel M, Berkovic SF. The management of epilepsy in pregnancy. *BJOG*; 2009.
- 102) Landmark CL, Johannessen SI, Tomson T. Dosing strategies for antiepileptic drugs: from a standard dose for all to individualised treatment by implementation of therapeutic drug monitoring. *Epileptic Disord*; 2016.
- 103) Aícua-Rapún I, André P, Rossetti AO, et al. Seizure freedom and plasma levels of newer generation antiseizure medications. *Acta Neurol Scand*; 2021.
- 104) Reisinger T, Newman M, Loring D, Pennell P, Meador K, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav*; 2013.

- 105) Pirie DAJ, Al Wattar BH, Pirie AM, Houston V, Siddiqua A, Doug M, et al. Effects of monitoring strategies on seizures in pregnant women on lamotrigine: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol*; 2014.
- 106) Thangaratinam S, Marlin N, Newton S, Weckesser A, Bagary M, Greenhill L, et al. AntiEpileptic drug Monitoring in PREgnancy (EMPiRE): a double-blind randomised trial on effectiveness and acceptability of monitoring strategies. *Health Technol Assess*; 2018.
- 107) Johnson EL, Stowe ZN, Ritchie JC, Newport DJ, Newman ML, Knight B, et al. Carbamazepine clearance and seizure stability during pregnancy. *Epilepsy Behav*; 2014.
- 108) Ding Y, Tan X, Zhang S, Guo Y. Pharmacokinetic changes and therapeutic drug monitoring of lamotrigine during pregnancy. *Brain Behav*; 2019.
- 109) Voinescu PE, Park S, Chen LQ, Stowe ZN, Newport DJ, Ritchie JC, Pennell PB. Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. *Neurology*; 2018.
- 110) 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.
- 111) Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, et al. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*; 2008.
- 112) Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP. *Epilepsia*; 2013.
- 113) Thomas SV, Syam U, Devi JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia*; 2012.
- 114) Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, et al. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia*; 2008.
- 115) Razaz N, Tomson T, Wikström AK, et al. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. *JAMA neurology*; 2017.
- 116) Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P, et al. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *BMJ (Clinical research ed.)*; 2000.
- 117) Olafsson E, Hallgrímsson JT, Hauser WA, et al. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia*; 1998.

- 118) Melikova S, Bagirova H, Magalov S. The impact of maternal epilepsy on delivery and neonatal outcomes. *Childs Nerv Syst*; 2020.
- 119) Donaldson JO. *Neurological disorders (Medical disorders in obstetric practice)*. London: Blackwell Science Ltd; 2002.
- 120) McVea KL, Turner PD, Pepler DK. The role of breastfeeding in sudden infant death syndrome. *J Hum Lact*; 2000.
- 121) Gdalevich M, Mimouni D, David M, et al. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol*; 2001.
- 122) Owen CG, Martin RM, Whincup PH, et al. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics*; 2005.
- 123) American Academy of Pediatrics. *Breastfeeding and the use of human milk*. Pediatrics; 2012.
- 124) Binns C, Lee M, Low WY. The long-term public health benefits of breastfeeding. *Asia Pac J Public Health*; 2016.
- 125) Del Ciampo LA, Del Ciampo IRL. Breastfeeding and the benefits of lactation for women's health. *Rev Bras Ginecol Obstet*; 2018.
- 126) Birnbaum AK, Meador KJ, Karanam A, et al. Antiepileptic drug exposure in infants of breastfeeding mothers with epilepsy. *JAMA Neurol.*; 2020.
- 127) Kacirova I, Grundmann M, Brozmanova H. A short communication: lamotrigine levels in milk, mothers, and breastfed infants during the first postnatal month. *Ther Drug Monit*; 2019.
- 128) Kacirova I, Grundmann M, Brozmanova H. Valproic acid concentrations in nursing mothers, mature milk, and breastfed infants in monotherapy and combination therapy. *Epilepsy & Behavior*; 2019.
- 129) Kacirova I, Grundmann M, Brozmanova H. Therapeutic monitoring of carbamazepine and its active metabolite during the 1st postnatal month: Influence of drug interactions. *Biomedicine & Pharmacotherapy*; 2021.
- 130) Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology*; 2010.
- 131) Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr*; 2014.

