

KÜSIMUS

Kas kasutada antikonvulsant lamotrigiini või levetiratsetaam või muu antikonvulsant vähendada reproduktiivse düsfunktsiooni ja rasedusaegsete epileptiliste hoogude ning lapse kaasasündinud kahjustuste tekke tõenäosust?		
SIHTRÜHM:	vähendada reproduktiivse düsfunktsiooni ja rasedusaegsete epileptiliste hoogude ning lapse kaasasündinud kahjustuste tekke tõenäosust	
SEKKUMINE:	antikonvulsant lamotrigiini või levetiratsetaam	
VÕRDLUS:	muu antikonvulsant	
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Suured kaasasündinud malformatsioonid: levetiratsetaam vs lamotrigiin; Suured kaasasündinud malformatsioonid: valproaat vs lamotrigiin; Suured kaasasündinud malformatsioonid: valproaat vs levetiratsetaam; Suured kaasasündinud malformatsioonid: karbamasepiin vs lamotrigiin; Suured kaasasündinud malformatsioonid: karbamasepiin vs levetiratsetaam; Suured kaasasündinud malformatsioonid: lamotrigiin vs etosuksimiid; Suured kaasasündinud malformatsioonid: levetiratsetaam vs etosuksimiid; Suured kaasasündinud malformatsioonid: lamotrigiin vs topiramaat; Suured kaasasündinud malformatsioonid: levetiratsetaam vs topiramaat; Suured kaasasündinud malformatsioonid: lamotrigiin vs fenütoiin ; Suured kaasasündinud malformatsioonid: levetiratsetaam vs fenütoiin; Suured kaasasündinud malformatsioonid: lamotrigiin vs okskarbasepiin ; Suured kaasasündinud malformatsioonid: levetiratsetaam vs okskarbasepiin ; Suured kaasasündinud malformatsioonid: lamotrigiin vs fenobarbitaal ; Suured kaasasündinud malformatsioonid: levetiratsetaam vs fenobarbitaal; Suured kaasasündinud malformatsioonid: lamotrigiin vs zonisamiid; Suured kaasasündinud malformatsioonid: levetiratsetaam vs zonisamiid; Suured kaasasündinud malformatsioonid: gabapentiin vs lamotrigiin; Suured kaasasündinud malformatsioonid: levetiratsetaam vs gabapentiin; Suured kaasasündinud malformatsioonid: lamotrigiin vs epilepsiaiga naised ilma antikonvulsantraviga; Suured kaasasündinud malformtsioonid: levetiratsetaam vs epilepsiaiga naised ilma antikonvulsantravita; Suured kaasasündinud malformatsioonid antiepileptiline ravim vs kontrollrühm (imikud, kes polnud antikonvulsantidele eksponeeritud); Lapse vaimne alaareng: väikeste laste närvisüsteemi arengutase karbamasepiin vs lamotrigiin; Lapse vaimne alaareng: koolilaste intelligentsuse tase karbamasepiin vs lamotrigiin; Lapse vaimne alaareng: väikeste laste närvisüsteemi arengutase valproaat vs lamotrigiin; Lapse vaimne alaareng: koolilaste intelligentsuse tase valproaat vs lamotrigiin; Lapse vaimne alaareng: väikeste laste närvisüsteemi arengutase levetiratsetaam vs valproaat ; Lapse vaimne alaareng: väikeste laste närvisüsteemi arengutase fenütoiin vs lamotrigiin; Lapse vaimne alaareng: koolilaste intelligentsuse tase fenütoiin vs lamotrigiin; Laste vaimne alaareng: väikeste laste närvisüsteemi arengutase ja koolilaste intelligentsuse tase lamotrigiin vs kontrollrühm (lapsed, kelle emal oli epilepsia, kuid antikonvulsantravita); Laste vaimne alaareng: väikeste laste närvisüsteemi arengutase Griffithsi testi järgi levetiratsetaam vs kontrollrühm (lapsed, kelle emal ei olnud epilepsiat/ei tarvitanud antikonvulsantravi); Lapse vaimne alaareng: lamotrigiin vs valproaat; Lapse vaimne alaareng: muu antiepileptiline ravim vs kontrollrühm; Autism/düspraksia lastel antiepileptiline ravim vs kontrollrühm; Lapse kognitiivsed ja käitumusikud häired: psühhomotoorsed häired (antiepileptiline ravim vs kontroll); Lapse kognitiivsed ja käitumusikud häired: kõne hilinemine; Lapse kognitiivsed ja käitumusikud häired: aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ADHD); Raseduse katkemine: kõik antiepileptilised ravimid vs kontrollrühm; Enneaegne sünnitus: kõik antiepileptilised ravimid vs lamotrigiin/levetiratsetaam; Lapse sünnijärgne intensiivravivajadus: kõik antiepileptilised ravimid vs kontrollrühm; Lapse madal Apgari hinne: antiepileptilised ravimid vs kontrollrühm; Üsasisene kasvupeetus: kõik antiepileptilised ravimid vs lamotrigiin/levetiratsetaam; Lapse peaümbermõõt sünnimomendil: antiepileptiline ravim vs lamotrigiin; Lapse peaümbermõõt sünnimomendil: kõrges annuses lamotrigiin vs madalas annuses lamotrigiin; Lapse peaümbermõõt gestatsiooninädaala kohta: kõik antiepileptilised ravimid vs kontrollrühm; Lapse peaümbermõõt gestatsiooninädaala kohta: kõik antiepileptilised ravimid vs kontrollrühm; Reproduktiivne düsfunktsioon: valproaat vs lamotrigiin (jälgimisperiood 1 aasta); Polütsüstiliste munasarjade sündroom: karbamasepiin vs levetiratsetaam; Polütsüstiliste munasarjade sündroom: valproaat vs muu antiepileptiline ravim; Polütsüstilised munasarjad (UH alusel diagnoositud): karbamasepiin vs kontrollrühm; Seksuaalne düsfunktsioon ASEX skaala järgi (huvi, erutus, vaginaalne lubrikatsioon, rahulolu, orgasm): karbamasepiin, lamotrigiin, levetiratsetaam vs kontrollrühm (naised ilma epilepsia); Seksuaalne düsfunktsioon: topiramaat; Menstruaaltsükli häired: kõik AERid; Menstruaaltsükli häired: valproaat vs karbamasepiin; Infertiilsus: epilepsiaiga AERidele mitteeksponeeritud naised vs epilepsiaiga AERidele eksponeeritud naised (jälgimisperiood 10 aastat); Infertiilsus: epilepsiaiga AERidele eksponeeritud naised vs epilepsiaiga AERidele mitteeksponeeritud naised; Lasoksamiid; Eslikarbasepiin; Brivaratsetaam ; Suured kaasasündinud malformatsioonid: monoterapia vs polüteraapia; Suured kaasasündinud malformatsioonid: lamotrigiiniiga monoterapia vs lamotrigiiniiga polüteraapia; Suured kaasasündinud malformatsioonid: levetiratsetaamiga monoterapia vs levetiratsetaamiga polüteraapia; Suured kaasasündinud malformatsioonid: monoterapia lamotrigiiniiga vs polüteraapia; Infertiilsus: monoterapia vs polüteraapia; Lapse vaimne alaareng: väikeste laste närvisüsteemi arengutase monoterapia vs polüteraapia; Lapse vaimne alaareng: koolilaste intelligentsuse tase monoterapia vs polüteraapia; Lapse vaimne alaareng: koolilaste intelligentsuse tase valproaadiga polüteraapia vs valproaadita polüteraapia; Enneaegne sünd: karbamasepiini/levetiratsetaami/valproaadiga polüteraapia vs lamotrigiiniiga polüteraapia; Üsasisene kasvupeetus: karbamasepiini/levetiratsetaami/valproaadiga polüteraapia vs lamotrigiiniiga polüteraapia; Lapse peaümbermõõt sünnimomendil: karbamasepiini/levetiratsetaami/valproaadiga polüteraapia vs lamotrigiiniiga polüteraapia;	
KONTEKST:		
VAATENURK:		
TAUST:	Kui varasemalt on olnud epilepsia diagnoosiga inimestel esmavaliku ravimiks muuhulgas valproaat, siis tööühma hinnangul ei soovitata seda uuema tõenduse järgi fertiilses eas naistele määrata. Selle asemel soovitataks määrata fertiilses eas naistele esmavalikuna lamotrigiini või levetiratsetaam. Naisel, kellel on epilepsia valproaatraviga hästi kontrolli all, tuleb enne rasedust valproaat teratogeense toime tõttu võimalusel muu ravimi vastu välja vahetada. Ka teistel antikonvulsantidel võib esineda teratogeenne ja ebasoodne toime naiste reproduktiivsele süsteemile. Seetõttu on oluline hinnata antiepileptikumidest tingitud võimalikku kasu ja kahju ning leida ravim, mis oleks kõige väiksema negatiivse toimega naise reproduktiivsele funktsioonile ja tulevase lapse tervisele.	
HUVIDE KONFLIKT:		

HINNANG

Probleem Kas probleem on prioriteetne?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED

☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Kui varasemalt on olnud epilepsia diagnoosiga inimestel esmavaliku ravimiks muuhulgas valproaat, siis uuema tõenduse järgi ei soovitata seda fertiilses eas naistele määrata. Selle asemel soovitatakse määrata fertiilses eas naistele esmavalikuna lamotrigiini või levetiratsetaami. Naisel, kellel on epilepsia valproaatraviga hästi kontrolli all, tuleb enne rasedust valproaat teratogeense toime tõttu võimalusel muu ravimi vastu välja vahetada. Ka teistel epilepsiaravimitel võib esineda teratogeenne ja ebasoodne toime naiste reproduktiivsele süsteemile. Seetõttu on oluline hinnata antiepileptikumidest tingitud võimalikku kasu ja kahju ning leida ravim, mis oleks kõige väiksema negatiivse toimega naise reproduktiivsele funktsioonile ja tulevase lapse tervisele. Koostatava epilepsia käsitluse fertiilses eas naistel ja rasedatel ravijuhendi (RJ) jaoks kaardistati ja hinnati AGREE II instumendiga viis Euroopa- või rahvusvahelise erialaorganisatsiooni poolt koostatud RJ-t, et leida teaduslik tõendusmaterjal tööühma poolt püstitatud kliinilistele küsimustele vastamiseks ja soovitude andmiseks. Antiepileptiliste ravimite (AER) kasutamine fertiilses eas naistel ja rasedatel on käsitletud kolmes rahvusvahelises ravijuhendis: 1) National Institute for Health and Excellence (NICE). Epilepsies: diagnosis and management. 2012, viimane uuendus 2020. 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.	
Soovitud mõju Kui suur on eeldatav soovitud mõju?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
☐ Tühine ☐ Väike ☐ keskmine ☒ Suur ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Allpool esitatud andmed AERidest tingitud mõjude kohta baseeruvad peamiselt viiel metaanalüüsil, kaks neist on võrgustiku metaanalüüs (<i>network meta-analysis</i>) (5, 2, 3, 6, 1). Järgnevalt esitatakse iga epilepsiaravimi kohta teaduskirjandusest leitud soovitud mõju. Lamotrigiin <i>In utero</i> lamotrigiini eksponeeritus ei ole seotud suurte kaasasündinud malformatsioonidega vastsündinutel (1, 2). Samuti ei ole leitud statistiliselt olulist seost väikeste ja kooliea laste vaimse alaarengu ja lamotrigiini eksponeerituse vahel, kuid läbiviidud uuringus oli valim väike (n = ca 30) (6, 5). Lamotrigiini eksponeerituse puhul ei esine suuremat laste psühhomotoorsete häirete, kõne hilinemise ja aktiivsuse- ja tähelepanuhäire tekke riski võrreldes mitteeksponeeritud lastega (5). Lamotrigiini kasutamine ei suurenda raseduse katkemise, enneaegse sünnituse, üsasisese kasvupeetuse, madala Apgari hinde (e 7 või vähem punkti), lapse sünnijärgse intensiivravivajaduse ja väiksema peaümbermõõdu riski (2, 15, 16, 7, 17). Lamotrigiini kasutamine fertiilses eas naistel ei suurenda põltsüstiliste munasarjade sündroomi (PCOS), seksuaalse düsfunktsiooni ja infertiilsuse riski (13, 18, 11). Lapse peaümbermõõt sünnil ei sõltunud lamotrigiini annusest (10). Võrreldes valproaadiga esinevad statistiliselt harvemini menstruaaltsükli häired ja PCOS (19). Lamotrigiini kasutamisel ei esinenud sagedamini menstruaaltsükli häireid, kuid uuringu valim oli väike ja kontrollrühma ei olnud. (4). Lisaks oli elussündide/aborteerumata raseduste suhe statistiliselt kõrgem lamotrigiini tarvitajatel (89,1%) kui valproaadi tarvitajatel (63,3%) (RR 1,41, 95% CI 1,05–1,88, p = 0,02) (20). Levetiratsetaam <i>In utero</i> levetiratsetaami eksponeeritus ei ole seotud suurte kaasasündinud malformatsioonidega vastsündinutel (1). <i>In utero</i> levetiratsetaami eksponeeritud vastsündinutel ei leitud suuremat suurte kaasasündinud malformatsioonide tekke riski võrreldes lamotrigiini eksponeeritud lastega (1, 2). Samuti ei ole leitud statistiliselt olulist seost laste vaimse alaarengu ja levetiratsetaami eksponeerituse vahel võrreldes kontrollrühmaga, võrdlust lamotrigiiniga ei leitud (5). Levotiratsetaami eksponeeritusel ei esine suuremat laste autismi/düspraksia ja laste psühhomotoorsete häirete riski võrreldes mitteeksponeeritud lastega (5). Uuringuid kõne hilinemise ja aktiivsuse- ja tähelepanuhäire kohta ei leitud. Levotiratsetaami kasutamine ei suurenda raseduse katkemise, enneaegse sünnituse, üsasisese kasvupeetuse ja väiksema peaümbermõõdu riski (2, 7). Levotiratsetaami eksponeeritud lastel oli peaümbermõõt keskmiselt 0,1 SD võrra väiksem (n = 206/2103, z-skoor -0,1, 95% CI -0,3 - 0,1) võrreldes lamotrigiini eksponeeritud rühmaga, kuid see ei olnud statistiliselt oluline (10). Andmed madala Apgari hinde (e 7 või vähem punkti) või lapse sünnijärgse intensiivravivajaduse kohta puuduvad. Levetiratsetaami kasutamine fertiilses eas naistel ei suurenda seksuaalse düsfunktsiooni riski (13). Levotiratsetaami kasutamisel ei esinenud sagedamini menstruaaltsükli häireid, kuid uuringu valim oli väike ja kontrollrühma ei olnud (4). PCOSi ja infertiilsuse kohta andmeid ei leitud. Valproaat <i>In utero</i> valproaadile eksponeeritud lastel ei leitud suuremat laste aktiivsuse- ja tähelepanuhäirete tekke riski võrreldes mitteeksponeeritud lastega (5).	

Väiksema peaümberrõõdu risk ei ole statistiliselt erinev valproaadirühmas võrreldes kontrollrühmaga, kuid teises uuringus esines väiksema peaümberrõõdu risk (7, 2).

Üsasisesse kasvupetuse ja enneaegse sünnituse sagedus ei erine valproaadile ja lamotrigiinile/levetiratsetaamile eksponeeritud rühmades (uuringu võrdlusrühmad olid valproaat vs lamotrigiin ja valproaat vs levetiratsetaam). Raseduse katkenemist ei esinenud statistiliselt sagedamini valproaadirühmas võrreldi levetiratsetaamirühmaga. (2)

Valproaadi kasutamine ei suurenda infertiilsuse ja menstruaaltsükli häirete riski (11, 4) kuid kuna valproaadi kõrvaltoimeks võivad olla kaalutõus ja PCOSi teke, siis need võivad omakorda soodustada infertiilsuse ja menstruaaltsükli häirete teket (3, 4).

Karbamasepiin

In utero karbamasepiinile eksponeeritud väikeste laste närvisüsteemi arengutase ja koolilaste intelligentsuse tase ei olnud statistiliselt erinev võrreldes lamotrigiinile eksponeeritud lastega (vastavalt MD = -3,00; 95% CI -9,29-3,29 ja MD = -1,62; 95% CI -5,44-2,21). Karbamasepiinile eksponeeritud väikeste laste keskmine arengutase Bayley skaala järgi oli 94 (kokku 43 last). Lamotrigiinile eksponeeritud laste keskmine arengutase oli 97 (kokku 57 last). Koolilaste rühmas oli valproaadile eksponeeritud 78 last, lamotrigiinile 84 last (6).

Karbamasepiinile eksponeeritud lastel ei leitud suuremat laste autismi/düspraksia, psühhomotoorsete häirete, kõne hilinemise ning aktiivsus- ja tähelepanuhäire tekkemise riski võrreldes mitteeksponeeritud lastega (5).

Karbamasepiini kasutamine ei suurenda raseduse katkemise, enneaegse sünnituse ja üsasisesse kasvupetuse riski võrreldes lamotrigiini ja levetiratsetaami kasutamisega (2).

Karbamasepiini kasutamine fertiilses eas naistel ei suurenda polütsüstiliste munasarjade, seksuaalse düsfunktsiooni ja infertiilsuse riski (11, 12, 13).

Karbamasepiini kasutamise (37,3%, n = 59) puhul esines statistiliselt harvemini menstruaaltsükli häireid kui valproaadi puhul (62%, n = 21) (p = 0,045) (14). Karbamasepiini kasutamisel ei esinenud sagedamini menstruaaltsükli häireid, kuid uuringu valim oli väike ja puudus kontrollrühm (4).

Topiramaat

Topiramaadile eksponeeritud lastel ei leitud suuremat laste vaimse alaarengu ja laste psühhomotoorsete häirete tekkemise riski võrreldes mitteeksponeeritud lastega (5). Uuringuid laste autismi/düspraksia, kõne hilinemise ning aktiivsus- ja tähelepanuhäire kohta ei leitud. Andmed lapse sünnijärgse intensiivravivajaduse kohta puuduvad.

Topiramaadi kasutamine ei suurenda enneaegse sünnituse riski võrreldes lamotrigiini ja levetiratsetaamiga. Topiramaadi kasutamine ei suurenda üsasisesse kasvupetuse ja raseduse katkemise riski võrreldes levetiratsetaamiga, kuid kui võrrelda lamotrigiiniga, siis see risk suureneb. (2).

Topiramaadi kasutamine fertiilses eas naistel ei suurenda infertiilsuse riski (11). Topiramaadi kasutamisel ei esinenud sagedamini menstruaaltsükli häireid, kuid uuringu valim oli väike ja puudus kontrollrühm (4). Andmeid PCOSi kohta ei leitud.

Etosuksimiid

Etosuksimiidi kasutamisel ei esinenud sagedamini menstruaaltsükli häireid, kuid uuringu valim oli väike ja puudus kontrollrühm (4). Teiste tulemusnäitajate soovitud mõju kohta uuringuid ei leitud.

Fenobarbitaal

Fenobarbitaalile eksponeeritud lastel ei leitud suuremat riski laste vaimse alaarengu, psühhomotoorsete häirete, kõne hilinemise ning aktiivsus- ja tähelepanuhäire tekkemise riski võrreldes mitteeksponeeritud lastega; võrdlust lamotrigiiniga ei leitud (5). Autismi/düspraksia kohta andmed puuduvad.

Fenobarbitaali kasutamine ei suurenda raseduse katkemise ja enneaegse sünnituse riski võrreldes lamotrigiini ja levetiratsetaamiga (2, 7). Võrreldes levetiratsetaamiga ei suurenda fenobarbitaali kasutamine üsasisesse kasvupetuse riski (2). Andmed madala Apgari hinde (e 7 või vähem punkti), lapse sünnijärgse intensiivravivajaduse ja vastündinu peaümberrõõdu kohta puuduvad.

Selle ravimi kasutamisel ei esinenud sagedamini menstruaaltsükli häireid, kuid uuringu valim oli väike ja puudus kontrollrühm (4). Teiste reproduktiivse süsteemi tulemusnäitajate soovitud mõju kohta andmeid ei leitud.

Fenütoiin

In utero fenütoiinile eksponeeritud väikeste laste närvisüsteemi arengutase ja koolilaste intelligentsuse tase ei olnud statistiliselt erinev võrreldes lamotrigiinile eksponeeritud lastega (vastavalt MD = -7,00; 95% CI -14,48-0,48 ja MD = 1,00; 95% CI -3,87-5,87) (6, 5).

Fenütoiinile eksponeeritud lastel ei esine suuremat laste vaimse alaarengu, autismi/düspraksia, psühhomotoorsete häirete ning aktiivsus- ja tähelepanuhäire tekkemise riski võrreldes mitteeksponeeritud lastega; võrdlust lamotrigiiniga ei leitud (5).

Uuringuid laste autismi/düspraksia, kõne hilinemise ning aktiivsus- ja tähelepanuhäire kohta ei leitud. Fenütoiini kasutamine ei

suurenda raseduse katkemise, enneaegse sünnituse ja üsasisese kasvupeetuse riski võrreldes lamotrigiini ja levetiratsetaamiga (2). Madala Apgari hinde (e 7 või vähem punkti), lapse sünnijärgse intensiivravivajaduse ja vastsündinu peaümbermõõdu kohta andmed puuduvad.

Valproaadile eksponeeritud naistel esines sagedamini PCOS kui fenütoiinile eksponeeritud naistel (3). Selle ravimi kasutamisel ei esinenud sagedamini menstruaaltsükli häireid, kuid uuringu valim oli väike ja puudus kontrollrühm (4). Teiste reproduktiivse süsteemi tulemusnäitajate soovitud mõju kohta andmeid ei leitud.

Primidoon

In utero primidoonile eksponeeritud vastsündinutel ei leitud suuremat riski suurte kaasasündinud malformatsioonide tekkeks võrreldes kontrollrühmaga (2). Samuti ei ole leitud statistiliselt olulist seost laste vaimse alaarengu ja primidoonile eksponeerituse vahel võrreldes kontrollrühmaga; võrdlust lamotrigiiniga ei leitud (5).

Primidooni kasutamine ei suurenda enneaegse sünnituse ja üsasisese kasvupeetuse riski võrreldes lamotrigiini ja levetiratsetaamiga. (2).

Valproaadile eksponeeritud naistel esines sagedamini PCOS kui primidoonile eksponeeritud naistel (3). Selle ravimi kasutamisel ei esinenud sagedamini menstruaaltsükli häireid, kuid uuringu valim oli väike ja puudus kontrollrühm (4). Teiste tulemusnäitajate soovitud mõju kohta andmeid ei leitud.

Oksakarbsepiin

In utero oksakarbsepiinile eksponeeritud vastsündinutel ei leitud suuremat riski suurte kaasasündinud malformatsioonide tekkeks võrreldes lamotrigiini või levetiratsetaamile eksponeeritud lastega (1, 2).

Oksakarbsepiini kasutamine ei suurenda riski raseduse katkemiseks, enneaegseks sünnituseks, üsasiseseks kasvupeetuseks võrreldes lamotrigiini ja levetiratsetaamiga. Samuti ei suurenda riski madalaks Apgari hindeks (e 7 või vähem punkti) (15, 2).

Valproaadile eksponeeritud naistel esines sagedamini PCOS kui oksakarbsepiinile eksponeeritud naistel (3).

Oksakarbsepiini kasutamine fertiilses eas naistel ei tõsta infertiilsuse tekke riski (11). Selle ravimi kasutamisel ei esinenud sagedamini menstruaaltsükli häireid, kuid uuringu valim oli väike ja puudus kontrollrühm (4). Teiste tulemusnäitajate soovitud mõju kohta andmeid ei leitud.

Gabapentiin

In utero gabaapentiinile eksponeeritud vastsündinutel ei leitud suuremat riski suurte kaasasündinud malformatsioonide tekkeks võrreldes lamotrigiini või levetiratsetaamile eksponeeritud lastega (1, 2).

Gabapentiinile eksponeeritud lastel ei esinenud suuremat laste vaimse alaarengu ja psühhomotoorsete häirete tekke riski võrreldes mitteeksponeeritud lastega; võrdlust lamotrigiiniga ei leitud (5).

Selle ravimi kasutamisel ei esinenud sagedamini menstruaaltsükli häireid, kuid uuringu valim oli väike ja puudus kontrollrühm (4). Teiste tulemusnäitajate soovitud mõju kohta andmeid ei leitud.

Zonisamiid

In utero zonisamiidile eksponeeritud vastsündinutel ei ole leitud suuremat riski suurte kaasasündinud malformatsioonide tekkeks võrreldes lamotrigiini eksponeeritud lastega (1, 2).

Teiste tulemusnäitajate soovitud mõju kohta andmeid ei leitud.

Klobasaam

In utero klobasaamile eksponeeritud vastsündinutel ei ole leitud suuremat riskiga suurte kaasasündinud malformatsioonide tekkeks võrreldes kontrollrühmaga (2). Samuti ei ole leitud statistiliselt olulist seost laste vaimse alaarengu, psühhomotoorsete häirete ja klobasaamile eksponeerituse vahel võrreldes kontrollrühmaga. Raseduse katkemise ning klobasaamile eksponeerituse vahel ei esinenud negatiivset seost võrreldes lamotrigiini või levetiratsetaamiga, (5). Selle ravimi kasutamisel ei esinenud sagedamini menstruaaltsükli häireid, kuid uuringu valim oli väike ja puudus kontrollrühm (4). Teiste tulemusnäitajate soovitud mõju kohta andmeid ei leitud.

Klonasepaam

Klonasepaamile eksponeeritud lastel ei leitud suuremat laste autismi/düspraksiaa ja laste psühhomotoorsete häirete tekke riski võrreldes mitteeksponeeritud lastega (5). Klonasepaami kasutamine ei suurenda riski madalaks Apgari hindeks (e 7 või vähem punkti) (15).

Valproaadile eksponeeritud naistel esines sagedamini PCOS kui klonasepaamile eksponeeritud naistel (3).

Klonasepaami kasutamine fertiilses eas naistel ei tõsta infertiilsuse tekke riski (11). Teiste tulemusnäitajate soovitud mõju kohta andmeid ei leitud.

Lakosamiid

Lakosamiid litsenseeriti Euroopas 2008. aastal (Singh KP, 2019). Hea kvaliteediga kliinilisi uuringuid ei ole. Pubmedist leiti prospektiivne uuring, kus kokku reporteeriti kolm lakosamiidile eksponeeritud rasedust. Kõik vastasündinud olid sündinud ajalisena ning neil puudusid suured ja väikesed kaasasündinud malformatsioonid. Keskmine Apgar hinne 1. ja 5. minutil oli vastavalt 9 ja 10 punkti. Vastsündinute arengutähised olid eakohased (jälgimine 18–36 kuu jooksul) (22).

Rottide ja küülikute loomauuringutes ei leitud lakosamiidi teratogeenset toimet, kuid esines embrüotoksilisus küülikutel ja

	rottidel, kui ema kasutas toksilise doosi 400mg/kg (maksimaalne soovitatav annus inimesel) (Singh KP, 2019). Selle ravimi kasutamisel ei esinenud sagedamini menstruaaltsükli häired, kuid uuringu valim oli väike ja puudus kontrollrühm (4). Eslikarbasepiin 2018. aasta Costa et al. andmebaasidel põhinevas uuringus leiti 79 rasedust, kus ema oli saanud eslikarbasepiini. 79 rasedusest esines 5 rasedust, kus lootel olid suured kaasasündinud malformatsioonid. Neist 2 ei olnud seotud eslikarbasepiiniga, 3 juhtumit võisid olla seotud, aga kindlat seost ei ole (8) . BrivaratsetaamBrivaratsetaam litsenseeriti Euroopas 2016. aastal (9). Adekvaatseid häid kliinilisi uuringuid ei ole leitud. Retrospektiivselt on uuritud kolme patsienti, kes on tarvitanud brivaratsetaami raseduse ajal (ühel oli kohe alguses brivaratsetaam, ühel vahetatud 6. nädalal valproaat brivaratsetaamile, ühel oli lisatud 20. nädalal lamotrigiin) Kõik kolm last olid sündinud komplikatsioonideta, ei esinenud suuri kaasasündinud malformatsioone, keskmine Apgar hinne oli 1. ja 5. minutil 9 ja 9 punkti, kuid 2-l lapsel olid väiksed malformatsioonid (vt soovimatu mõju) (21). Loomauuringud ei näidanud brivaratsetaami teratogeensust rottidel ja küülikutel. Brivaratsetaam annuses 0, 150, 300 ja 600 mg/kg/päev ei näidanud teratogeenset toimet rottidel (9). Polüteraapia Levetiratsetaami või karbamasepiini sisaldavale polüteraapiale eksponeerimine ei olnud statistiliselt sagedamini seotud enneaegse sünniga võrreldes lamotrigiini sisaldava polüteraapiaga (n = 87/346, OR 1,0, 95% CI 0,4–2,7 ja n = 167/336, OR 1,7, 95% CI 0,9–3,3)(10). Valproaati sisaldavale polüteraapiale eksponeerimine ei olnud statistiliselt sagedamini seotud loote üsasisese kasvupeetusega võrreldes lamotrigiini sisaldava polüteraapiaga (n = 116/302, OR 2,6, 95% CI 0,6–11,0)(10)	
Soovimatu mõju Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ Suur ☐ keskmine ☒ Väike ☐ Tühine ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Lamotrigiin Veroniki et al. võrgustiku metaanalüüsist leiti statistiliselt oluline seos <i>in utero</i> lamotrigiinile eksponeerituse ja laste autismi/düspraksia vahel (n = 254, OR = 8,88; 95% CrI 1,28–112,00), kuid selle uuringu tõendatuse aste oli väga madal (5). Levetiratsetaam Ei leitud andmeid levetiratsetaami kasutamise soovimatu mõju kohta. Valproaat <i>In utero</i> valproaadile eksponeeritud vastsündinutel esinesid statistiliselt sagedamini suured kaasasündinud malformatsioonid võrreldes lamotrigiinile või levetiratsetaamile eksponeeritud lastega (vastavalt RR = 3,56; 95% CI 2,77–4,58 ja RR = 5,82; 95% CI 3,13–10,81). Malformatsioonide tekke risk sõltus valproaadi annusest raseduse ajal. Võrreldes lamotrigiinnaviga esinevad valproaatraviga sagedamini suurtest kaasasündinud vääraarengutest neuraaltorudefektid, kardiaalsed ja skeleti/jäsemete vääraarengud. Võrreldes levetiratsetaamraviga esinevad eelmistele lisaks sagedamini kraniofatsiaalsed defektid (1). <i>In utero</i> valproaadile eksponeeritud väikeste laste närvisüsteemi arengutase ja koolilaste intelligentsuse tase oli statistiliselt madalam võrreldes lamotrigiinile eksponeeritud lastega (vastavalt MD = -12,00; 95% CI -20,31--3,69 ja MD = -10,80; 95% CI -14,42--7,17). Valproaadile eksponeeritud väikeste laste keskmine arengutase Bayley skaala järgi oli 85 (kokku 28 last). Lamotrigiinile eksponeeritud laste keskmine arengutase oli 97 (kokku 57 last). Koolilaste rühmas oli valproaadile eksponeeritud 74 last, lamotrigiinile 84 last (6). Kui võrrelda levetiratsetaami ja valproaadi mõju väikeste laste arengutasemele Griffithsi testi järgi, siis keskmine arengutase oli statistiliselt kõrgem levetiratsetaamile eksponeerimisel kui valproaadile. Keskmine erinevus oli 12,03; 95% CI 6,24–17,82 (6). Veroniki et al. võrgustiku metaanalüüsis uuriti kokku 140 inimest 4-st kohortuuringust. Valproaadile eksponeeritus oli seotud suurema lapse vaimse alaarengu tekke riskiga kui lamotrigiinile eksponeeritus (OR = 0,13; 95% CrI 0,01–0,57) (5). Võrgustiku metaanalüüs leiti samuti suurem risk autismi/düspraksia (n = 249, OR = 17,29; 95% CrI 2,40–217,60), psühhomotoorsete häirete (n = 331, OR = 4,16; 95% CrI 2,04–8,75) ja kõne hilinemise (n = 173, OR = 7,95; 95% CrI 1,50–49,13) tekkeks võrreldes kontrollrühmaga (5). Võrgustiku metaanalüüs leiti suurem risk raseduse katkemiseks valproaadi kasutamise rühmas võrreldes kontrollrühmaga (n = 2904, OR = 1,83; 95% CrI 1,04–3,45). NB! Samas uuringus kaob tavametaanalüüsis (otsevõrdluses) statistiliselt oluline seos ära (n = 2904, OR = 1,63; 95% CrI 0,73–3,66) (2). Valproaadile eksponeeritud uuritavatel esines statistiliselt sagedamini madalat Apgari hinnet (7 või vähem punkti) (RR = 1,85; 95% CI 1,04–3,30) võrreldes kontrollrühmaga (15). Valproaadile eksponeeritud lastel oli peaümbermõõt keskmiselt 0,2 standardhälve (SD) võrra väiksem (n = 931/2059, z-skoor -0,2, 95% CI -0,2--0,1) võrreldes lamotrigiinile eksponeeritud rühmaga. Mikrotsefaalia risk ei erinenud lamotrigiinile eksponeerimise riskist (10). Andmed vastsündinu sünnijärgse intensiivravivajaduse kohta on väga piiratud ning uuringu valim oli liiga väike, et teha järeldusi (kokku vajas intensiivravi 17 last 127-st, neist 5 oli valproaadile eksponeeritud) (16). Pikaajalisel valproaadi kasutamisel esinesid statistiliselt sagedamini menstruaaltsükli häired (p = 0,02), PCOS (p = 0,001) ja	

hirsutism ($p = 0,06$) võrreldes lamotrigiini kasutajatega. Samuti võib valproaat soodustada kaalu tõusu ($p = 0,03$), mis omakorda soodutab PCOSi ja menstruaaltsükli häirete teket (19). Samuti oli elussündide/aborteerumata raseduste suhe statistiliselt kõrgem lamotrigiini tarvitajatel (41/46, 89,1%) kui valproaadi tarvitajatel (19/30, 63,3%) (RR = 1,41; 95% CI 1,05–1,88, $p = 0,02$) (20).

Ühes metaanalüüsis esines statistiliselt sagedamini PCOS valproaadi kasutamisel võrreldes teiste AERide (karbamasepiin, lamotrigiin, fenütoiin, klonasepaam, okskarbasetiin, primidoon) kasutamisel ($p < 0,05$, OR = 3,04; 95% CI 2,09–4,43) (3). Antud metaanalüüsi probleemiks oli PCOSi kindla definitsiooni puudumine tol ajal. Lisaks esines lamotrigiini kasutamisel statistiliselt harvemini hüperandrogenism või ovulatoorne düsfunktsioon (OR = 0,516; 95% CI 0,311–0,856, $p = 0,010$) kui valproaadi kasutamisel. PCOS (hüperandrogenism + ovulatoorne düsfunktsioon) tekkis 2%-l lamotrigiini kasutajatest ja 9%-l valproaadi kasutajatest ($p = 0,007$). Valproaadi negatiivne mõju tekkis sagedamini, kui ravi valproaadiga alustati enne 26. eluaastat (18). Valproaadi kasutamise (62%, $n = 21$) puhul esines statistiliselt sagedamini menstruaaltsükli häireid kui karbamasepiini puhul (37,2%, $n = 59$) ($p = 0,045$) (14).

Karbamasepiin

In utero karbamasepiinile eksponeeritud vastsündinutel esinesid statistiliselt sagedamini suured kaasasündinud malformatsioonid võrreldes lamotrigiinile või levetiratsetaamile eksponeeritud lastega (vastavalt RR = 1,34; 95% CI 1,01–1,76 ja RR 1,84; 95% CI 1,03–3,29). Kõigi uuringute tulemused olid eraldi vaadates statistiliselt mitteolulised. Kindlaid malformatsioonide tüüpe ei ole eristatud. (1)

Karbamasepiinile eksponeeritud uuritavatel esines statistiliselt sagedamini madala Apgari hinne (7 või vähem punkti) (RR = 1,86; 95% CI 1,01–3,42) võrreldes kontrollrühmaga (15). Andmed vastsündinu sünnijärgse intensiivravivajaduse kohta on väga piiratud ning valim oli liiga väike, et teha järeldusi (kokku vajas intensiivravi 17 last 127-st, neist 6 oli karbamasepiinile eksponeeritud lastel) (16).

Ühes Norra prospektiivses kohortuuringus oli vastsündinute peaümbermõõt statistiliselt väiksem karbamasepiinile eksponeeritud lastel kui mitteeksponeeritud lastel ($n = 61$, keskmine peaümbermõõt 34,7 cm, $p = 0,01$) (17). Teises suuremas Norra kohortuuringus esines statistiliselt sagedamini mikrotsefaalia risk karbamasepiinile eksponeeritud lastel ($n = 783$, OR = 2,0; 95% CI ja p -väärtus ei ole toodud) võrreldes kontrollrühmaga (7). Karbamasepiinile eksponeeritud lastel oli peaümbermõõt keskmiselt 0,2 SD võrra väiksem ($n = 1883/2096$, z -skoor -0,2, 95% CI -0,3--0,1) võrreldes lamotrigiinile eksponeeritud rühmaga (10).

PCOS esines statistiliselt sagedamini karbamasepiini tarvitajatel (44%) kui levetiratsetaami tarvitamisel (16%) ($n = 50/50$, $p = 0,02$) (27).

Topiramaat

In utero topiramaadile eksponeeritud vastsündinutel esinesid statistiliselt sagedamini suured kaasasündinud malformatsioonid võrreldes lamotrigiinile või levetiratsetaamile eksponeeritud lastega (lamotrigiin/levetiratsetaam vs topiramaat RR = 0,56; 95% CI 0,34–0,94/ RR = 0,50; 95% CI 0,26–0,97). Võrreldes lamotrigiinnaviga esinevad valproaatraviga sagedamini suurtest kaasasündinud väärarengutest skeleti/jäsemete väärarengud. Levotiratsetaamraviga võrdlemisel esinesid valproaatraviga sagedamini kraniofatsiaalsed efektid. (1)

Võrgustiku metaanalüüsis leiti suurem risk raseduse katkemiseks topiramaadi kasutamise rühmas võrreldes kontrollrühmaga ($n = 2$, OR = 23,58; 95% CI 1,18–549,60). NB! Samas uuringus ei olnud tavametaanalüüsi (otsevõrdlust) võimalik teostada) (2).

Topiramaadile eksponeeritud uuritavatel esines statistiliselt sagedamini madal Apgari hinne (7 või vähem punkti) (RR = 2,97; 95% CI 1,26–7,01) võrreldes kontrollrühmaga (15).

Topiramaadi kasutamine raseduse ajal tõstab statistiliselt oluliselt üsasisesse kasvupäetuse (vs lamotrigiin, $n = 2827$, OR = 2,91; 95% CI 1,67–4,97) ja väiksema peaümbermõõdu riski (NB! $n = 3$, keskmine peaümbermõõt oli 33cm, MD = 2,3 cm kontrollrühmaga) (2, 17). Topiramaadirühmas oli peaümbermõõt keskmiselt 1,5 cm ($n = 90$; 95% CI 1,1–1,9 cm, $p < 0,001$) võrra väiksem kui kontrollrühmas. Samuti esines topiramaadirühmas kõrgem risk mikrotsefaalia tekkeks võrreldes kontrollrühmaga (11,4 vs. 2,4%; OR = 4,8; 95%CI 2,5–9,3) (7).

Ei leitud uuringuid, mis uuriks seost epilepsiaga naistel seksuaalse düsfunktsiooni ja topiramaadi kasutamise vahel. Chen L W- H süstemaatilises ülevaates, kus uuriti seksuaalse düsfunktsiooni esinemist topiramaadi kasutajatel (peamiselt migreeniga naised või epilepsiaga mehed), leiti kolme vaatlusuuringu põhjal, et topiramaadi tarvitamisel võivad tekkida libiido langus ja anorgasmia (viimane sagedamini naistel) (24).

Etosuksimiid

Võrgustiku metaanalüüsis uuriti kokku 3517 inimest 3-st kohortuuringust, kui võrreldi lamotrigiiniga ning 471 inimest 3-st kohortuuringust, kui võrreldi levetiratsetaamiga. Lamotrigiinile või levetiratsetaamile eksponeeritus oli seotud väiksema riskiga suurte kaasasündinud malformatsioonide tekkeks kui etosuksimiidile eksponeerimine (vastavalt $n = 3517$, OR = 0,31; 95% CI 0,14–0,78 ja $n = 471$, OR = 0,24; 95% CI 0,09–0,66). NB! Samas uuringus kaob tavametaanalüüsis statistiliselt oluline seos ära. (2).

Teiste tulemusnäitajate soovimatu mõju kohta uuringuid ei leitud.

Fenobarbitaal

In utero fenobarbitaalile eksponeeritud vastsündinutel esinesid statistiliselt sagedamini suured kaasasündinud malformatsioonid võrreldes lamotrigiinile või levetiratsetaamile eksponeeritud lastega (lamotrigiin/levetiratsetaam *vs* fenobarbitaal: RR = 0,32; 95% CI 0,17–0,61/ RR = 0,43; 95% CI 0,20–0,96). Võrreldes lamotrigiinraviga esinevad fenobarbitaalraviga sagedamini suurtest kaasasündinud väärarengutest kardiaalsed ja orofatsiaalsed väärarengud. Võrreldes lamotrigiinraviga esinevad fenobarbitaalraviga sagedamini kardiaalsed ja kraniofatsiaalsed väärarengud (1). Fenobarbitaali kasutamine raseduse ajal tõstab statistiliselt oluliselt üsasisese kasvupeetuse riski (lamotrigiin *vs* fenobarbitaal: n = 953, OR = 0,48; 95% CrI 0,26–0,88) (2).

Naised olid sagedamini infertiilsed, kui tarvitasid mono/polüteraapiat fenobarbitaaliga (n = 50, p = 0,002, OR = 1,43; 95% CI 1,09– 1,87) võrreldes fenobarbitaalile mitteeksponeeritud naistega (11).

Fenütoiin

In utero fenütoiinile eksponeeritud vastsündinutel esinesid statistiliselt sagedamini suured kaasasündinud malformatsioonid võrreldes lamotrigiinile või levetiratsetaamile eksponeeritud lastega (lamotrigiin/levetiratsetaam *vs* fenütoiin: RR = 0,53; 95% CI 0,34–0,84 / RR = 0,49; 95% CI 0,29–0,92). Võrreldes lamotrigiinraviga esinevad fenütoiinraviga sagedamini suurtest kaasasündinud väärarengutest skeleti/jäseme väärarengud. Kindlaid malformatsioonide tüüpe ei ole eristatud levetiratsetaamraviga võrdlemisel (1).

Teiste reproduktiivse süsteemi tulemusnäitajate soovimatud mõju kohta andmeid ei leitud.

Primidoon

Võrgustiku metaanalüüsis leiti suurem risk raseduse katkemiseks valproaadi kasutamise rühmas võrreldes kontrollrühmaga (n = 301, OR = 2,81; 95% CrI 1,21–6,28) (2).

Okskarbasepiin

Veroniki et al. võrgustiku metaanalüüsi leiti statistiliselt oluline seos *in utero* okskarbasepiini eksponeerituse ja laste autismi/düspraksia vahel (n = puudub, OR = 13,51; 95% CI 1,28–221,40), kuid selle uuringu tõendatuse aste oli väga madal (5).

Andmed vastsündinu sünnijärgse intensiivravivajaduse kohta on väga piiratud ning valim oli liiga väike, et teha järeldusi (kokku vajas intensiivravi 17 last 127-st, neist 2 oli okskarbasepiinile eksponeeritud last) (16).

Gabapentiin

Tulemusnäitajate soovimatu mõju kohta uuringuid ei leitud.

Zonisamiid

Tulemusnäitajate soovimatu mõju kohta uuringuid ei leitud.

Klobasaam

Klobasaami kasutamine raseduse ajal tõstab statistiliselt oluliselt enneaegse sünnituse riski (*vs* lamotrigiin: n = 918, OR = 3,27; 95% CrI 1,31–7,77). NB! Sama uuringu tavametaanalüüsis kaob statistiliselt oluline seos ära: OR 1,69 (95% CI 0,52–4,80). Sarnane statistiliselt oluline seos esineb ka levetiratsetaami võrdlemisel klobasaamiga (n = 956, OR = 0,25; 95% CrI 0,07–0,85, kuid seos kaob tavametaanalüüsi puhul). Klobasaami kasutamine raseduse ajal tõstab statistiliselt oluliselt üsasisese kasvupeetuse riski (*vs* lamotrigiin: n = 885, OR = 4,97; 95% CrI 1,74–12,78) (2).

Teiste tulemusnäitajate soovimatu mõju kohta uuringuid ei leitud.

Klonasepaam

Tulemusnäitajate soovimatu mõju kohta uuringuid ei leitud.

Lakosamiid

Rottide ja küülikute loomauuringutest ei ole leitud lakosamiidi teratogeenset toimet, kuid esines embrüotoksilisus küülikutel ja rottidel, kui ema kasutas toksilise doosi 400mg/kg (maksimaalne soovitatav annus inimesel). Lisaks esinesid kanaembrüotel sagedamini kasvupeetus ja kaasasündinud malformatsioonid sõltuvalt lakosamiidi annusest. Kasvupeetus esines, kui manustati ravimit alaterapeutilises annuses ja malformatsioonid esinesid, kui ravimit manustati ületerapeutilises annuses. Sarnane annusest sõltuv tendents kasvupeetuse ja kaasasündinud malformatsioonide tekkeks esines ka sebrakalade embrüotel (Singh KP, 2019).

Eslikarbasepiin

Loomauuringutest on leitud eslikarbasepiinile eksponeeritud hiirte, rottide ja küülikute uuringud. Organogeneesi ajal eksponeerimine tõstis riski hiirtel kaasasündinud malformatsioonide (kõigi annuste puhul), rottidel skeleti väärarengute ning küülikutel kasvupeetuse tekkeks. Lisaks esines püsiv kehakaalu langus rottide ja küülikute järglastel. Seetõttu tuleks eslikarbasepiini kasutada raseduse ajal ainult juhul, kui potentsiaalne kasu ületab võimalikku ohtu lootele (9).

Brivaratsetaam

2-l lapsel kolmest oli kokku 3 väikest kaasasündinud malformatsiooni (kongenitaalne dermaalne melanotsütoos + anküloglossia ning infantiline hemangioom kehatüvel ja seljal) (21).

Küülikutel esines embrüotoksilisus, kui nende emadel oli brivaratsetaami annus toksilises doosis (toksiline doos oli 8 korda kõrgem annus kui maksimaalne soovitatav annus) (9)

Polüteraapia

Ühes prospektiivses kohortuuringusse kaasati 1441 lamotrigiiniga monoterapiale ja 505 lamotrigiiniga polüteraapiale

eksponeeritud rasedust. Ainult lamotrigiinile eksponeeritud vastsündinutel oli suurte kaasasündinud väärarengute esinemissagedus 1,9% (n = 1441), polüteraapia puhul oli 3,6% (n = 505). Võrreldes monoterapiiaga esinesid sagedamini suured kaasasündinud väärarengud lamotrigiiniga polüteraapia rühmas (n = 505; kohandatud OR = 1,7; 95% CI 0,9-3,1), kuid see ei olnud statistiliselt oluline. Malformatsioonide esinemissagedus **sõltus lisatud epilepsiaravimist**. Kui polüteraapia koosnes **valproaadist ja lamotrigiinist**, siis esinesid suured kaasasündinud malformatsioonid statistiliselt sagedamini (n = 55; OR = 5,0; 95% CI 1,5-14,0). Kui polüteraapia koosnes lamotrigiinile lisaks fenobarbitaalist või karbamasepiinist, siis suurte malformatsioonide tekke risk ei olnud statistiliselt kõrgem võrreldes monoterapiiaga (vastavalt n = 35, OR = 4,9; 95% CI 0,4-31,1 ja n = 99, OR = 3,4; 95% CI 0,7-16,0) (25).

Ühes prospektiivses kohortuuringus on leitud, et suurte kaasasündinud malformatsioonide esinemissagedus oli levetiratsetaamiga monoterapiia rühmas väiksem võrreldes levetiratsetaamiga polüteraapia rühmaga (vastavalt 0,70%; 95% CI 0,19%-2,51% ja 6,47%; 95% CI 4,31%-9,60%). Malformatsioonide esinemissagedus sõltus lisatud epilepsiaravimist. Suured kaasasündinud väärarengud esinesid võrreldes "lamotrigiin + levetiratsetaam" polüteraapiaga (1,8%, 95% CI 0,5 -6,2) sagedamini polüteraapia "valproaat + levetiratsetaam" rühmas (6,9% (95% CI 1,9-22,0, RR = 1,41) ning polüteraapia "karbamasepiin + levetiratsetaam" rühmas (9,4% (95% CI 4,4-19,0, RR = 1,91). Kuid antud uuringu juures ei saanud leida suhtelise riski usaldusvahemikke (26).

Võrgustiku metanalüüsis võrreldi monoterapiia lamotrigiiniga ja erinevad polüteraapiad (kokku 12 erinevat kombinatsiooni/kolmikravi, mis sisaldasid karbamasepiini, fenobarbitaali, fenütoiini, valproaati, primidooni, klobasaami). Kõigi 12 võrdluse puhul esinesid suured kaasasündinud malformatsiooniga statistiliselt sagedamini polüteraapiale eksponeerimisel kui lamotrigiinile. Kuid oluline on märkida, et antud võrdlused olid teostatud võrgustiku metanalüüsi abil ning ei olnud "päris" uuringuid nende polüteraapiate kohta (2). Lisaks teises metanalüüsi analüüsi 59 uuringut, kus uuriti kokku 65533 epilepsiaga naiste rasedust ja 1 817 024 "tervet" naist (ehk ilma epilepsiata). Malformatsioonide tekke risk oli kõrgem polüteraapia puhul, mis sisaldas valproaati, fenobarbitaali või feütöini. Malformatsioonide tekke risk oli kõrgem polüteraapia rühmas kui monoterapias (kõigi uuringusse kaasatud monoterapiia rühmade (koond)esinemissagedus oli 10,12% (95%CI 1,96 - 18,28), polüteraapia rühmas 16,78% (95%CI 0,51-33,05)). Kui ühe kindla AERI juurde lisati teist AERI, siis risk malformatsioonide tekkeks kahekordistus. Kõige kõrgem risk malformatsioonide tekkeks esines polüteraapial, kui lisaks valproaadile oli veel 2 AERI (25,00% (95% CI 5,97-44,03) (23).

Andmed mõjust väikeste laste kognitiivsele funktsioonile varieerusid. Keskmine väikeste laste arengutase Griffithsi testi järgi ei olnud statistiliselt erinev monoterapiia (analüüsi kaasati erinevate antiepileptikumide monoterapiad) ja polüteraapia vahel (n= 168, MD 2,00; 95% CI -4,08- 8,08). Monoterapiia puhul oli keskmine väikeste laste arengutase Bayley testi järgi statistiliselt kõrgem kui polüteraapia puhul (n=433, MD 8,80; 95% CI 3,44-14,17). Samuti oli monoterapiia puhul IQ koolilastel statistiliselt kõrgem võrreldes polüteraapiale eksponeeritud koolilastega (n=267, MD 8,84; 95% CI 4,35-13,32). Kui uuriti koolilaste IQ-d eraldi valproaadiga ja valproaadita polüteraapia rühmades, siis leiti, et IQ oli madalam valproaadiga polüteraapia rühmas kui ilma valproaadita (MD -8,74; 95% CI -15,70- -1,78) (6).

Infertiilsuse (1 aasta jooksul ei rasestunud ja ei olnud anamneesis elussündi) levimus polüteraapia rühmas oli 24,8% (33/133), monoterapiia rühmas 19,9% (40/201) ja rühmas, kus epilepsiaga naine ei saanud AERI 13,9% (10/72). Polüteraapia rühmas esines rohkem infertiilsust võrreldes AERiga rühmaga, kuid see seos ei olnud statistiliselt oluline (RR 1,79, 95% CI = 0,94-3,11, P = 0,08). Uuringus ei ole eraldi toodud monoterapiia ja polüteraapia võrdlust (infot, kas see analüüs on üldse tehtud, ei leitud) (20)

Valproaati sisaldavale polüteraapiale eksponeerimisel esinesid statistiliselt sagedamini enneaegsed sünnid võrreldes lamotrigiini sisaldava polüteraapiaga (n = 115/299, OR 3,0; 95% CI 1,5-6,2)(10)

Karbamasepiini sisaldavale polüteraapiale eksponeerimisel esines statistiliselt sagedamini loote üsasine kasvupeetus võrreldes lamotrigiini sisaldava polüteraapiaga (n = 167/339, OR 4,2; 95% CI 1,2-14,4)(10).

Karbamasepiini, levetiratsetaami või valproaati sisaldavale polüteraapiale eksponeeritud lastel oli peaaümbmõõd sünnimomendil statistiliselt väiksem võrreldes rühmaga, kes olid eksponeeritud lamotrigiini sisaldava polüteraapiale (karbamasepiin+: z-skoor -0,6; 95% CI -0,8- -0,4), levetiratsetaam+ z-skoor -0,6; 95% CI -0,9- -0,3, valproaat+ z-skoor -0,5; 95% CI -0,7- -0,2. Mikrotsefaalia tekke risk ei olnud statistiliselt suurem üheski rühmas (10).

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
-------	---------------------------	-------------------------

● Väga madal ○ madal ○ keskmine ○ väga ○ kaasatud uuringud puuduvad	Andmed põhinevad peamiselt viiel metaanalüüsil, millest kaks olid Cochrane'i metaanalüüsid ning kaks võrgustiku (<i>network</i>) metaanalüüsid. Metaanalüüside ja teiste uuringute peamine uuringutüüp oli kohortuuring. Esinesid üksikud juht-kontrolluuringud ja randomiseeritud uuringuid. Sõltuvalt epilepsiaravimist varieerus valim oluliselt. Enamkasutatavate ravimite valimid olid pigem suured (nt valproaat, lamotrigiin jt), vähemlevinud ravimite valimid võisid olla väga väikesed, millega võis kaasneda oluline nihe. Antud kliinilise alaküsimuse kontekstis varieerus tõendusmaterjali kvaliteet madalat väga madalani. Arvestades töörühma huvitavaid tulemusnäitajaid, hinnati valproaati käsitletud uuringud madala ning lamotrigiini ja levetiratsetaami käsitletud uuringud väga madala tõendatuse astmega uuringuteks.	Uuringute tõendatuse aste oli väga madal eelkõige uuringukavandite ning väikese valimi tõttu, mis omakorda põhjendab mõju ebatäpsust laiade usaldusvahemike näol. Samas ei saa järeldada, et tegemist oli kehvide uuringutega, sest saada kokku suurt valimit epilepsia diagnoosiga naistest, keda jälgida raseduse eelsest ajast kuni raseduse järgse ajani, ongi keeruline. Lisaks ei ole eetilise teha sellel sihtrühmal randomiseeritud kontrolluuringuid (mis oleks iseenesest juba kõrgema tõendatuse astmega), kus näiteks üks rühm noori naisi saab valproaati ja teine lamotrigiini.
---	---	--

Väärtushinnangud Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
○ oluline ebakindlus või varieeruvus ○ võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ● oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ○ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Eraldi süstemaatilist otsingut uuringute leidmiseks, mis käsitlevad kuivõrd inimesed peamiseid tulemeid/tulemusnäitajaid väärtustavad, ei tehtud. Läbiviidud süstemaatilise otsingu käigus väärtushinnanguid käsitlevaid uuringuid ei leitud.	Patsientide väärtushinnangud kasule ja kahjule võivad erineda (osad võivad hinnata hoovabadust, teised tahavad vältida ravimite kõrvaltoimeid, sh kahjulikku mõju lootele) ja elu jooksul muutuda (nt kui naine hakkab mõtlema pereplaneerimise peale).
Mõjude tasakaal Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõrde viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
○ soosib võrdlust ○ pigem soosib võrdlust ○ ei soosi sekkumist ega võrdlust ○ pigem soosib sekkumist ● soosib sekkumist ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Lamotrigiini ja levetiratsetaami kasutamine on eelistatud fertiilses eas naistel ja tüdrukutel ning rasedatel, kuna nende teratogeenne toime ja negatiivne toime reproduktiivsele süsteemile on väiksemad võrreldes teiste epilepsiaravimite kasutamisega. Valproaadi kasutamise vältimine fertiilses eas tüdrukutel ja naistel ning rasedatel on õigustatud valproaadi suurema teratogeensuse ja negatiivse kaugmõju tõttu lootele ja lapsele võrreldes teiste epilepsiaravimite kasutamisega. Teiste epilepsiaravimite puhul on vaja hinnata eraldi iga naise jaoks võimalikku kasu ja kahju.	
Vajaminevad ressursid Kui suur on ressursivajadus (kulud)?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
○ suur kulu ● keskmine kulu ○ mitteametav kulu ja sääst ○ keskmine sääst ○ suur sääst ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Eraldi süstemaatilist otsingut uuringute leidmiseks, mis käsitlevad ressursivajadust, ei tehtud. Läbiviidud süstemaatilise otsingu käigus ressursivajadusi käsitlevaid uuringuid ei leitud.	Töörühm tõi välja, et uuemate epilepsiaravimite geneeriliste ravimite hinnad ei erine oluliselt vanematest ravimitest. Hetkel on turul ainult üks lamotrigiini ravim, mitõttu võivad võimalikud lamotrigiini tarnehäired kaasa tuua ravimi kättesaadavuse probleeme. Lamotrigiini ja levetiratsetaami esmavalikuna väljakirjutamisega kaasneb kulusid, kuid Haigekassa jaoks on see aktsepteeritav kulu arvestades võimalikku kaasnevaid soovitud mõju.

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Väga madal ☐ madal ☐ keskmine ☐ väga ☒ kaasatud uuringud puuduvad	Ei tehtud eraldi süstemaatilist otsingut ressursivajadust käsitlevate uuringute leidmiseks. Läbiviidud süstemaatilise otsingu käigus ressursivajadusi käsitlevaid uuringuid ei leitud.	

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ soosib võrdlust ☐ pigem soosib võrdlust ☐ ei soosi sekkumist ega võrdlust ☐ pigem soosib sekkumist ☐ soosib sekkumist ☐ Varieerub ☒ kaasatud uuringud puuduvad	Ei tehtud eraldi süstemaatilist otsingut kulutõhusust käsitlevate uuringute leidmiseks.	

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
-------	---------------------------	-------------------------

☐ vähendab võrdsust ☐ tõenäoliselt vähendab võrdsust ☒ tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust ☐ tõenäoliselt suurendab võrdsust ☐ suurendab võrdsust ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Ei tehtud eraldi süstemaatilist otsingut võrdeid võimalusi käsitlevate uuringute leidmiseks.	
--	--	--

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Ei tehtud eraldi süstemaatilist otsingut vastuvõetavust käsitlevate uuringute leidmiseks.	

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☒ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☐ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Ei tehtud eraldi süstemaatilist otsingut teostatavust käsitlevate uuringute leidmiseks.	Lamotrigiini ja levetiratsetaami esmane väljakirjutamine soodustusega on piiratud Haigekassa poolt, kuna neid ravimeid tohib esmavalikuna määrata vaid teatud tingimustel. Lamotrigiini esmase väljakirjutamise tingimuseks on kui vana põlvkonna ravimid on vastunäidustatud, ebaefektiivsed või põhjustavad olulisi kõrvaltoimeid. Levetiratsetaami esmase väljakirjutamise tingimusteks on ravimrefraktaarne epilepsia, kui eelnev polüteraapia on osutunud ebaefektiivseks või talumatuks ning muud uue põlvkonna ravimid (va retigabiin) ei ole meditsiiniliselt sobivad (Eesti Haigekassa ravimite loetelu, 2020) Töörühm arutas, et lisaks kahele eelnevale, on ka okskarbasepiinil esmase väljakirjutamise piirangud. Nimelt on võimalik okskarbasepiini esmase ravimine välja kirjutada, kui vana põlvkonna ravimid on vastunäidustatud, ebaefektiivsed või põhjustavad olulisi kõrvaltoimeid. Tõendusmaterjalis selgus, et okskarbasepiinil soovitud mõjud kaaluvad üle soovimatuid mõjud ning et seda ravimit võiks esmavalikuna välja kirjutada.

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	OTSUS						
PROBLEEM	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	keskmine	Suur		Varieerub	Ei oska öelda

SOOVIMATU MÕJU	Suur	keskmine	Väike	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			
MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVAD RESSURSID	suur kulu	keskmine kulu	mittearvestatav kulu ja sääst	keskmine sääst	suur sääst	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
KULUTÕHUSUS	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	kaasatud uuringud puuduvad
VÕRDSED VÕIMALUSED	vähendab võrdsust	tõenäoliselt vähendab võrdsust	tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust	tõenäoliselt suurendab võrdsust	suurendab võrdsust	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda

SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha	Nõrk soovitus sekkumise vastu	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt	Nõrk soovitus sekkumise poolt	Tugev soovitus teha
☐	☐	☐	☐	☒

JÄRELDUSED

Soovitus

Taust:
Kui varasemalt on olnud epilepsia diagnoosiga inimestel esmavaliku ravimiks valproaat, siis viimaste andmete järgi (sh uuemates ravijuhendites) ei soovitata seda fertiilses eas naistele määrata (28, 29). Selle asemel soovatakse kirjutada välja väiksema teratogeensusega epilepsiaravimeid, eeskätt lamotrigiini või levetiratsetaami. Ka teistel epilepsiaravimitel võib esineda teratogeenne ja ebasoodne toime naise reproduktiivsele süsteemile. Seetõttu oleks vajalik kaaluda epilepsiaravimite tingitud võimalikke kasusid ja kahjusid ning leida ravim, mis oleks kõige väiksema negatiivse toimega naise ja tulevase lapse tervisele. Fertiilses eas tüdruku või naise epilepsia ravis võimalusel ärge kasutage valproaati. Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste Fertiilses eas tüdruku või naise epilepsia ravis eelistage lamotrigiini või levetiratsetaami. Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste Soovitude koostamisel kaasati viie metanalüüsi (5, 2, 3, 6, 1), ühe juhuslikustatud kontrolluuringu (15) ja 16 vaatlusuuringu (16, 7, 17, 13, 18, 11, 10, 19, 4, 20, 9, 22, 8, 21, 27, 24) tõendusmaterjal. Uuringute tõendatuse aste varieerus madalast väga madalani. Võrreldes teiste epilepsiaravimitega esineb teaduskirjanduse põhjal valproaadi kasutamisel rohkem suuri kaasasündinud väärarenguid, lapse vaimset alaarengut, lapse kognitiivseid häireid, lapse madalat Apgari hinnet, lapse väikest peaümbermõõtu gestatsiooninädala kohta, naise reproduktiivset düsfunktsiooni, menstruaaltsükli häireid ja polütsüstiliste munasarjade sündroomi (5, 2, 6, 1, 15, 16, 7, 13, 18, 11, 10, 19, 4, 20, 3). 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 väärarendeid, vaimset alaarengut ja madalat Apgari hinnet. Lamotrigiini puhul esineb naisel vähem reproduktiivset düsfunktsioon ja menstruaaltsükli häireid ning lapsel kognitiivseid häireid ja väikest peaümbermõõtu gestatsiooninädala kohta. Teiste tulemusnäitajate puhul statistiliselt olulisi erinevusi ei olnud (5, 2, 6, 1, 15, 16, 7, 17, 13, 18, 11, 10, 19, 4, 20). Lamotrigiini ja levetiratsetaami ei erinenud omavahel soovitude andmiseks uuritud tulemusnäitajate (sh suurte kaasasündinud väärarendite, vaimse alaarengu jt) põhjal (5, 2, 1). Töörühm võttis soovitude sõnastamisel arvesse, et mõnel erandlikul juhul ei saa patsiendi kasu ja kahju kaaludes määrata vähemteratogeensemaid ravimeid. Soovitude tugavuse tõstmisel võeti arvesse lamotrigiini ja levetiratsetaami väiksemat ning valproaadi suuremat soovimatut mõju. Kui naine kasutaks lamotrigiini või levetiratsetaami ning rasestub planeerimata, siis kasutab ta juba eelnevalt väiksema teratogeensusega ravimit. Soovitude koostamisel võttis töörühm arvesse kaasnevaid võimalikke kulusid. Lamotrigiini ja levetiratsetaami esmavalikuna väljakirjutamisega kaasneb kulusid, kuid Eesti Haigekassa hinnangul on see aktspteeritav 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. Fertiilses eas tüdruku ja naise ravis võimalusel ärge kasutage samaaegselt mitut epilepsiaravimit. Nõrk negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste Samaaegselt mitme epilepsiaravimi tarvitamise soovitude koostamisel kaasati kolme metanalüüsi (2, 23, 6) ja nelja vaatlusuuringu tõendusmaterjal (10, 20, 25, 26). Uuringute tõendatuse aste oli kokkuvõttes väga madal. Samaaegsel mitme epilepsiaravimi kasutamisel esines teaduskirjanduses võrreldes monoteraapiaga (eeskätt lamotrigiini ja levetiratsetaamiga) rohkem suuri kaasasündinud väärarenguid, vaimset alaarengut ja viljatust (2, 23, 6, 10, 20, 25, 26). Soovitude koostamisel võttis töörühm lisaks arvesse kõigi seotud osapoolte väärtushinnanguid ja eelistusi.

Põhjendus

Kaalutlused alamrühmade osas

Rakenduskaalutlused

Jälgimine ja hindamine

Edasiste/täpsustavate uuringute vajadus

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. 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.
2. 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.
3. Hu X, Wang J Dong Wet al. A meta-analysis of polycystic ovary syndrome in women taking valproate for epilepsy. Epilepsy Research; 2011.
4. Bosak M, Słowik A, Turaj W. Menstrual disorders and their determinants among women with epilepsy. Neuropsychiatric Disease and Treatment; 2018.
5. 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.
6. Bromley R, Weston J Adab N et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2014.
7. 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.
8. Costa R, Magalhaes LM, Graca J, Vier M et al.. Eslicarbazepine acetate exposure in pregnant women with epilepsy. Seizure; 2018.
9. Singh KP, Verma N. Teratogenic potential of third-generation antiepileptic drugs: Current status and research needs.. Pharmacological Reports; 2019.
10. 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.
11. Sukumaran SC, Sarma PS Thomas SV. Polytherapy increases the risk of infertility in women with epilepsy. Neurology; 2010.
12. Viswanathan LG, Satishchandra P Bhimani BC et al. Polycystic ovary syndrome in patients on antiepileptic drugs. Ann Indian Acad Neurol; 2016.
13. Svalheim S, Taubøll E, Luef G, et al. Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. Epilepsy & Behavior; 2009.
14. Svalheim S, Taubøll E, Bjørnek T et al. Do women with epilepsy have increased frequency of menstrual disturbances?. Seizure; 2003.
15. 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.
16. 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.
17. Farman AH, Grundt J Tomson T et al. Intrauterine growth retardation in fetuses of women with epilepsy. Seizure; 2015.
18. Morrell MJ, Hayes FJ Sluss PM et al. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. Annals of Neurology; 2008.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Lattanzi S, Cagnetti C, Foshi N, Provinciali L, Silvrstrini M.. Lacosamide during pregnancy and breastfeeding. Neurol Neurochir Pol; 2017.
23. 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.
24. Chen L W-H, Chen M Y-S, Chen K-Y et al. Topiramate-associated sexual dysfunction: A systematic review. Epilepsy & Behavior; 2017.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. National Institute for Health and Care Excellence, . Epilepsies: diagnosis and management.. NICE; 2012.
29. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, . Epilepsy in Pregnancy. Green-top Guideline. RCOG; 2016.