

УДК 616.853-039.44

ГОРАНСЬКИЙ Ю.І.

Одеський національний медичний університет

## НЕВРОЛОГІЯ АКУШЕРСТВА: ОСОБЛИВОСТІ ГЕСТАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ПРИ ЕПІЛЕПСІЇ

**Резюме.** Під час вагітності не можна переривати лікування при наявності великих судорожних випадків, тому що ризик, пов'язаний із виникненням випадків, більший, ніж ризик виникнення мальформацій через лікування. Бажаніша адекватна монотерапія. Необхідно збільшити частоту прийому препарату, розділивши добову дозу на 4–6 разів.

Не починати (якщо можливо) лікування або намагатися його обмежити в строки між 20–40-м днем, коли відбувається закриття нервової трубки в плода й не можна виключити утворення *spina bifida*.

Прийом антиконвульсантів повинен супроводжуватися призначенням фолієвої кислоти 4–5 мг на добу, особливо в першому триместрі.

**Ключові слова:** епілепсія, вагітність, антиконвульсанти.

Епілептичний випадок як прояв високої нейронної активності належить до одного з найбільш поширених проявів патології нервової системи і може виникати при великій кількості різноманітних неврологічних і соматичних захворювань.

Проведення вагітності і пологів у жінок, які страждають від епілепсії, у даний час залишається досить складною проблемою практичної медицини, що поєднує інтереси акушерів-гінекологів і невропатологів.

Епілепсія — хронічне захворювання головного мозку різної етіології, що характеризується повторними випадками, які виникають у результаті надмірних нейронних розрядів і супроводжуються різноманітними клінічними і параклінічними проявами (визначення ВООЗ). Поширеність епілепсії в різних країнах дуже варіює і становить у середньому близько 0,5–1,0 % у популяції. Щорічно знову занедужують понад 100 000 осіб. Захворюваність дітей у віці до п'яти років у п'ять разів вища, ніж у популяції. Менше 25 % хворих в усьому світі одержують адекватну протиепілептичну терапію.

Виникнення захворювання в першу чергу пов'язують із набутою схильністю в результаті перенесеного органічного ураження головного мозку, що приводить до нейродегенеративних змін із подальшим формуванням судорожного синдрому. Істотна роль спадкової схильності. S.F. Berkovic (1993) проаналізував конкордантність у близнюків з епілепсією залежно від форми епілепсії і дійшов висновку, що найбільшу роль генетичний фактор

відіграє при ідіопатичній генералізованій епілепсії та має невелике значення в генезі симптоматичної генералізованої епілепсії.

Ризик розвитку епілепсії в потомства хворого — 3–4 %, що в 4–6 разів вище, ніж у загальній популяції, у потомства хворої матері — 3,6 %, батька — 2,1 %. Максимальний ризик відзначається в дочок хворих матерів (3,9 %), а найменший (1,4 %) — у дочок хворих батьків, якщо епілепсія відзначається в обох батьків (10–15 %). Він особливо високий, якщо батьки страждають від ювенільної міоклонічної епілепсії, абсансів або нападів grand mal пробудження (6,7–15 %), при парціальній епілепсії батьків ступінь ризику для потомства — 0,7–5,8 % [1]. Найчастіше в пробандів і потомства відзначається той самий тип нападів.

Багато хворих із дебютом епілепсії в ранньому дитячому віці не доживають до репродуктивного віку.

До групи ризику розвитку судорожного випадку при вагітності, крім хворих, які страждають від епілепсії, входять усі вагітні, які мають в анамнезі різні пароксизмальні стани і судорожні випадки як епілептичного, так і неепілептичного характеру, а саме ситуаційно обумовлені випадки, основним механізмом виникнення яких можуть бути гострі токсичні (отруєння «судорожними отрутами») або метаболічні енцефалопатії (гіпоглікемічні, піридоксинзалежні порушення, гіпер- і гіпокальціємія, гіперкаліємія, гіпонатріємія та ін.), фебрильні судороги, різні синкопальні стани, особливо з

судорожними проявами (теплові непритомності в осіб з вегетосудинною дистонією і температурною нестійкістю та ін.). До групи ризику, безумовно, належать усі вагітні в другій і третій стадії гестозу (пreekлампсії), тому що генералізовані судорожні випадки в цих випадках виникають у результаті ендотоксичних порушень при розвиненій нирковій і печінковій недостатності, а також усі вагітні, у яких коли-небудь була виявлена епілептична активність на ЕЕГ за відсутності клінічних проявів. Такі вагітні мають потребу в обов'язковому неврологічному обстеженні і спостереженні протягом усієї вагітності. В обстеження включається повторне ЕЕГ. Проведення ЕЕГ доцільне при наявних в анамнезі вагітної сноходінні й сноговорінні, нічних міоклонічних здриганнях, кошмарних стереотипного характеру сновидіннях, мігренозних головних болях, затримці психічного й фізичного розвитку, енурезі тощо.

## Основна і допоміжна терапія епілепсії у вагітних

Досвід роботи з пацієнтками показав, що такі породіллі не мають потреби в обов'язковому оперативному розродженні, крім випадків вираженого гідроцефально-лікворного синдрому, пreekлампсії з тяжким перебігом, загрози розвитку епістатусу, значного частішання випадків або виникнення їх під час пологів. Ризик тоніко-клонічного випадку під час пологів або протягом доби після них — 2–4 % [2]. Ускладнення перебігу вагітності не пов'язане з розташуванням епілептогенного вогнища і цілком залежить від частоти нападів та їхнього характеру. У вагітної, яка страждає від епілепсії, частіше бувають передчасні пологи. Враховуючи те, що при протисудорожній терапії, безумовно, збільшується ризик уроджених аномалій, бажано максимально обмежити протисудорожну терапію в першому триместрі. За наявності абсансів навіть рекомендується повне скасування терапії, тому що вони не роблять значимого несприятливого впливу на плід і вагітну. При великих епіприпадках, що становлять серйозну загрозу для плода, доцільні лише спроби обмеження дози застосовуваного препарату або переведення пацієнта на менш тератогенний препарат. В ембріональний період відбувається формування головних морфологічних структур органів та існує строк, під час якого може розвиватися дефект, — так званий тератогенний гермінаційний період. Виражені дефекти внаслідок ембріонального дисморфогенезу практично в усіх органах формуються в перші 8 тижнів пренатального періоду. У плідному періоді вплив різних тератогенних факторів в основному формує функціональні порушення. Ризик виникнення пороків розвитку підвищується при комбінованій терапії антиконвульсантами через їхню фармакокінетичну взаємодію, тому вона небажана при вагітності, особливо в першому триместрі.

Спостереження за пацієнтками цієї категорії показали, що вагітність сама по собі рідко призводить до значного частішання епілептичних випадків. За даними літератури [2], вагітність у 50–85 % випадків не впливає

на частоту випадків, у 5–50 % приводить до зниження їх частоти й у 10–35 % — до частішання випадків. У той же час необґрунтована відміна антиконвульсантів і неадекватне зниження їхньої дози майже завжди закінчувалися поновленням випадків, що були цілком купіровані до вагітності протягом навіть декількох років, і частішанням випадків у пацієнток із рідкими судорожними пароксизмами. З цього можна зробити простий і однозначний висновок, що припинення лікування під час вагітності неприпустиме.

Виходячи з цієї передумови, у першу чергу необхідно обговорити питання тератогенезу препаратів даної групи.

Всі антиепілептичні препарати збільшують ризик виникнення мальформацій плода, але збільшують помірно, і ризик становить від 4 до 6 % порівняно з 2–3 % у неепілептичній популяції. Частота виникнення великих мальформацій, таких як заяча губа/вовча паша, зростає на 1,5–2 % порівняно з 0,15–0,2 % у загальній популяції; ризик виникнення мальформацій серця зростає від 0,5 до 2 %; spina bifida — 1,5–2 % порівняно з 0,05 % у загальній популяції [3–5]. На 9-му Європейському конгресі з проблем епілептіології (2010 р., Греція) були підбиті підсумки Міжнародної програми (EURAP) з вивчення ризику розвитку великих уроджених мальформацій при використанні під час вагітності проти епілептичних препаратів (монотерапія, 5707 хворих).

Серед 5537 народжених дітей при прийомі ламотриджину великі мальформації відмічалися у 2,9 %, карбамазепіну — у 5,7 %, фенобарбіталу — у 7,5 %.

Згідно з реєстром вагітних Великобританії топірамат викликав 5,3 % мальформацій (у США — 4,1 %), леветирацетам — 2,5 % (при монотерапії кепрою аномалій не відмічали).

Показано, що на розвиток аномалій впливають не тільки препарати, але й інші фактори — сімейні випадки аномалій, спадкова обтяженість з епілепсії, невикористання чи недостатній прийом препаратів фолієвої кислоти.

Ризик для плода зростає, якщо випадки виникають під час вагітності і якщо при цьому рекомендована політерапія [3]. Усі тяжкі мальформації виникають протягом перших двох місяців вагітності. З початком застосування препаратів фолієвої кислоти випадки формування дефектів невральної трубки при застосуванні вальпроатів значно знизилися [6].

Розглянемо спочатку 2 безумовних лідери серед сучасних антиконвульсантів — карбамазепін і вальпроати [7].

Застосування карбамазепіну серед можливих побічних дій може викликати диплопію, запаморочення, сонливість, головний біль, нудоту, серцеву аритмію, гіпонатріємію, гіпокальціємію, що, безумовно, збільшує всі симптоми, які супроводжують токсикоз вагітних. Імовірний розвиток агранулоцитозу, апластичної анемії, гепатотоксичного ефекту, тромбоцитопенії і наявні повідомлення про досить високий тератогенний вплив

препарату роблять його прийом під час вагітності, особливо в першому триместрі, недоцільним, а при ускладненнях перебігу вагітності — і протягом усього її терміну через визначену несумісність цього препарату з антикоагулянтами, антибіотиками, макролідами, кортикостероїдами і часто застосовуваним гінекологами еуфіліном. Поведінкові відхилення у вигляді порушень сну, збудження, підвищеної дратівливості, лабільності настрою, що характерні для цього препарату, самі по собі можуть ускладнити перебіг вагітності.

Вальпроат натрію (депакін) із моменту першого його клінічного застосування Д. Каразо в 1964 р. поступово в розвинутих країнах перетворився на основний протисудорожний препарат, використовуваний у лікуванні епілепсії в 75 % пацієнтів [8, 9]. За результатами терапії препарат виявився високоефективним (82,5 %) у хворих як із генералізованою, так і з парціальною формою епілепсії [10]. На 9-му Європейському конгресі з проблем епілептології при ідіопатичній генералізованій епілепсії, синдромі Ландау — Клефнера, синдромі Ленкса — Гасто та ін. препаратом першого вибору названий вальпроат.

При його прийомі можливі поява нудоти, тремору, збільшення ваги, периферичні набряки, сонливість, розвиток тромбоцитопенії, підвищення рівня аміаку в крові, є дані про аномалії розвитку невральної трубки. У той же час відсутність ензиматичної індукції зменшує ризик гепатотоксичної реакції і не призводить до зниження концентрації інших разом прийнятих препаратів.

Розподіл добової дози на кілька прийомів, що є обов'язковою умовою використання антиконвульсантів, особливо в період між 20-м і 40-м днем вагітності, дозволяє істотно знизити максимальну концентрацію препарату в плазмі, а отже, істотно знизити ризик виникнення як пороків розвитку, так і його побічних ефектів [8, 11–13]. За останніми даними, вальпроєва кислота в дозі до 1000 мг на добу не має тератогенної дії. Однією з істотних переваг вальпроату перед іншими протиепілептичними препаратами є відсутність протипоказань до його застосування при будь-яких видах епілептичних припадків, у той же час карбамазепін не може застосовуватися при міоклонічних припадках і абсансах у зв'язку з ризиком їхнього частішання [13].

Поведінкові порушення виявляються при прийомі вальпроату на відміну від карбамазепіну тільки в можливій сонливості. Безумовною перевагою вальпроату при ускладненій вагітності слід назвати його можливе поєднання з антикоагулянтами, антибіотиками, кортикостероїдами й еуфіліном. При тривалому прийомі вальпроату іноді виникає дефіцит карнітину, для профілактики цього можливе призначення L-карнітину [14]. Якщо в пацієнтки буде відзначено безсимптомне ізольоване підвищення активності печінкових трансаміназ, досить знизити дозу препарату не менше ніж на 10 мг/кг/добу.

Розглядаючи препарати, які в даний час у світовій практиці застосовуються значно рідше, у першу чергу

треба згадати фенобарбітал. Він має тератогенну дію, може викликати мегалобластну анемію, що корегується прийомом фолієвої кислоти і вітаміну B<sub>12</sub>, викликати дефіцит вітаміну D й остеомалачії. Очевидно, якщо хвора приймала до вагітності фенобарбітал, недоцільно ні переводити її на інший препарат, ні знижувати терапевтичну дозу.

Дифенін небезпечний у плані тератогенної дії. Він може викликати мегалобластну анемію, пригнічення імунітету, гіпокальціємію, дефіцит вітаміну D через прискорення його метаболізму в печінці. При ідіосинкразії можливі лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична анемія. Дифенін так само, як і триметин, у якого відзначається досить висока тератогенна дія і можливий розвиток нефротичного синдрому, на наш погляд, небажані в антиконвульсантній терапії вагітних.

За необхідності лікування вагітних із типовими абсансами застосування суксилепу, структурно подібного триметину і здатного викликати розвиток шлунково-кишкових розладів, васкуліти, панцитопенію, порушення функції печінки, ймовірно, менш бажано, ніж клоназепаму, у якого з побічних ефектів переважно відзначається тільки сонливість. Однак варто враховувати, що застосування вище зазначених засобів, як відомо, може провокувати розвиток великих судорожних припадків. Тому і при абсансах бажано застосовувати препарати, що впливають на всі форми епілепсії.

У всіх вагітних, які страждають від епілепсії, особливого значення набуває профілактика пізнього токсикозу, на тлі якого часто виникає гостра енцефалопатія, що веде до підвищення судорожної готовності у вагітних, які ніколи не страждали від епілепсії, і до обов'язкового частішання припадків у хворих на епілепсію з можливим розвитком епілептичного статусу. При розвитку пізнього токсикозу вагітності необхідно провести корекцію терапевтичної дози антиконвульсанту у бік можливого збільшення або підсилити протисудорожний ефект за рахунок додавання препаратів бензодіазепінового ряду. Корекція артеріального тиску, метаболічних порушень водно-електролітного балансу (особливо гіпонатріємії і гіпокальціємії), гіпокаліємії, дефіциту вітамінів у вагітної, яка страждає від епілепсії, набуває особливого значення й повинна проводитися протягом усієї вагітності.

З огляду на ризик виникнення мальформацій плода, ризик гепатотоксичних реакцій та інших відхилень при проведенні терапії антиконвульсантами доцільне використання додаткової допоміжної терапії судорожної готовності у вагітних, що дозволяє в ряді випадків зменшити дози прямих антиконвульсантів і навіть відмовитися від них. Призначення допоміжної терапії, очевидно, необхідне й у тих випадках, коли в минулому в жінки мали місце епілептичні реакції, наприклад, фебрильні судороги в дитинстві, при обтяженому спадковому анамнезі, при вираженому гестозі.

Показано застосування пантогаму (після закінчення першого триместру вагітності), який через фармакологічну подібність із ГАМК справляє протисудорожну дію вітаміну В<sub>6</sub> як попередника ферменту глутаматдекарбоксилази, що каталізує процес перетворення глутамату в ГАМК [15]. Протисудорожну дію піридоксину можна підсилити одночасним прийомом магнію в дуже зручній формі (таблетки магне-В<sub>6</sub>). Препарати магнію широко використовуються в акушерстві через їхню здатність зменшувати збудливість нейронів і нейром'язову передачу. При вагітності призначення магне-В<sub>6</sub> (у дозі від 2 до 4 таблеток на день) ефективно не тільки при наявності судорожної готовності, але і для корекції порушень сну, підвищеної дратівливості, лабільності настрою, що так часто зустрічаються в цей період.

Показане застосування  $\alpha$ -токоферолу як прямого антиоксиданту й активатора антиоксидантних ферментів — нікотинаміду, аскорбінової кислоти. Запобігання активації перекисного окислювання ліпідів застосуванням антиоксидантів значно сповільнює розвиток епілептичної активності і послабляє її інтенсивність [16, 17].

Поєднання заспокійливого, ноотропного і в останні роки доведеного протисудорожного ефекту ноофену (похідного ГАМК) вказує на можливість його застосування у вагітних, особливо з огляду на підтверджену безпеку та позитивний вплив на нервову систему плода при комплексній терапії пізніх токсикозів вагітності [18].

## Висновок

Основні принципи лікування вагітних з епілепсією можна сформулювати таким чином.

Під час вагітності не можна переривати лікування за наявності великих судорожних випадків, тому що ризик, пов'язаний із виникненням випадків, більший, ніж ризик виникнення мальформацій через лікування. Бажана адекватна монотерапія. Імовірність макроаномалій при прийомі одного препарату становить 1–2 %, двох — 4–6 %, трьох — 10–12 %, чотирьох — 15–23 % [12]. Бажане застосування препарату, що має форму з повільним вивільненням діючої речовини, наприклад, непродлонговані вальпроати дають 20–30 % побічних ефектів, тоді як депакін-хроно — тільки 7 % [9]. Необхідно збільшити частоту прийому препарату, розподіливши добову дозу на 4–6 разів. Обмежити кількість інших препаратів, застосовуваних у вагітних з епілепсією через їхню можливу взаємодію. Не починати (якщо можливо) лікування або намагатися його обмежити в термін між 20–40-м днем, коли відбувається закриття нервової трубки в плода і не можна виключити утворення *spina bifida*. Особливе значення має повторне визначення концентрації антиконвульсанту в плазмі крові, зміна якої може викликатися як застосуванням інших препаратів, так і власне вагітністю. На початку лікування — поступове збільшення дози антиконвульсанту по 25 %

кожні 5–7 діб. Прийом антиконвульсантів повинен супроводжуватися призначенням фолієвої кислоти 4–5 мг на добу, особливо в першому триместрі. Проведення ультразвукового дослідження плода у 8–10, 12–18, 22–26 і 30–32 тижні. Використання гомеостабілізуючої терапії для профілактики пізнього токсикозу і недопущення затримки води в організмі. Призначення якісних оригінальних антиконвульсантів, а не дженериків. При одичному випадку, особливо в першому триместрі вагітності, починати лікування з призначення допоміжних антиепілептичних препаратів. За наявності абсансів — повна відміна антиконвульсантів і використання при необхідності допоміжної терапії. Уникати використання гідантоїнів (дифенін), оксазолідиндіонів (триметин) і сукцинімідів [19]. Такі породіллі не мають потреби в обов'язковому хірургічному розродженні, крім випадків вираженого гідроцефально-лікворного синдрому, прееклампсії з тяжким перебігом, значного частішання випадків або виникнення їх під час пологів. Для знеболювання пологів або оперативного втручання можливе застосування епідуральної анестезії з лідокаїном, що має виражену протисудорожну дію. При пологах необхідно передбачити в/в введення бензодіазепінів за терміновими показниками, а також можливість адекватної терапії серцево-легеневих порушень. Вальпроєва кислота не впливає на рівень концентрації вітаміну К у немовлят, матері яких одержували цей препарат. Застосування карбамазепіну, фенобарбіталу, дифеніну призводить до дефіциту цього вітаміну, і для профілактики крововиливів відразу після пологів рекомендується ввести його п/ш 1 мг/кг. Концентрація вальпроєвої кислоти в грудному молоці не перевищує 2–3 %, карбамазепіну — до 45 %, фенобарбіталу — 40 %, дифеніну — 30 %, етосуксиміду — 90 % від умісту в крові матері. Немовлят краще годувати материнським молоком, у дещо зменшеній кількості в поєднанні зі штучними сумішами. Годування груддю не рекомендується при появі в дитини ознак інтоксикації — млявості, сонливості, шкірних проявів, окорухових та інших порушень.

## Список літератури

1. Мироненко Т.В. Эпилепсия и беременность // *Международный неврологический журнал*. — 2006. — № 3. — С. 68-74.
2. Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. Эпилепсия. — Киев: Книга-плюс, 2001. — 168 с.
3. Sander J.W., Hart Y.M. *Epilepsy. Questions and answers*. — London, 1997.
4. Schweitzer M. *La grossesse chez la femme epileptique en 1992 // Abstract. gyneco*. — 1992. — № 100 (suppl.), Oct. — 7.
5. Weber M. *Monotherapie on politerapie chez la femme en age de progreer // Epilepsies*. — 1992. — 4, 2. — 119-124.
6. MRC Vitamin Study Research group: *Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council vitamin study // Lancet*. — 1991. — 338. — P. 131-137.
7. Карлов В.А., Власов П.Н., Андреева О.В., Носкова Т.Ю. *Новые возможности применения депакина при эпилепсии //*

*Психиатрия и психофармакотерапия. Приложение № 3. — 2000. — С. 11-12.*

8. Зенков Л.Р. Вальпроаты в современном лечении эпилепсии // *Русский медицинский журнал. — 2000. — № 15—16. — С. 647-651.*

9. Bergman A., Schmidt D., Hutt H.J., Elger C.E. *Epilepsy treatment with a sustained-release formulation of valproate — experience with 1172 patients // Actuelle Neurologic. — 1999. — Bd. 26. — P. 1-5.*

10. Максимова А.Л. Лечение эпилепсии и качество жизни больных: применение депакина и депакина-хроно // *Психиатрия и психофармакотерапия. Приложение № 3. — 2000. — С. 12-15.*

11. Зенков Л.Р., Яхно Н.Н., Усачева Е.Л. Депакин-хроно в лечении эпилепсии, резистентной к другим препаратам // *Неврологический журнал. — 2000. — Т. 5, № 4. — С. 39-42.*

12. Зенков Л.Р. Фармакологическое лечение эпилепсии // *Русский медицинский журнал. — 2000. — № 10. — С. 411-417.*

13. Карлов В.А., Власов П.Н., Хабибова А.О. Депакин-300

и депакин-хроно в терапии эпилепсии // *Журн. неврол. и психиатр. — 1999. — № 10. — С. 20-25.*

14. *Неврология / Под ред. М. Самуэляса: Пер. с англ. — М.: Практика, 1997. — 640 с.*

15. Коровин А.М. Судорожные состояния у детей. — Л.: Медицина, 1984. — 223 с.

16. Никушкин Е.В. Перекисное окисление липидов при эпилепсии. Антиоксиданты в противосудорожной терапии: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 191. — 45 с.

17. Шандра А.А., Годлевский Л.С., Брусенцов А.И. *Киндлинг и эпилептическая активность. — Одесса: Астропринт, 1999. — 276.*

18. Свиницкий А.С., Воронков Е.Г. *Новая группа психотропных средств — транквилизаторы с ноотропным компонентом и их место в повседневной врачебной практике // Серия «В помощь практическому врачу». — Киев, 2000. — Вып. 1. — 10 с.*

Отримано 23.04.12 □

Горанский Ю.И.

Одесский национальный медицинский университет

#### НЕВРОЛОГИЯ АКУШЕРСТВА: ОСОБЕННОСТИ ГЕСТАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

**Резюме.** Во время беременности нельзя прерывать лечение при наличии больших судорожных припадков, так как риск, связанный с возникновением припадков, больше, чем риск возникновения мальформаций из-за лечения. Более предпочтительна адекватная монотерапия. Необходимо увеличить частоту приема препарата, разделив суточную дозу на 4–6 раз.

Не начинать (по возможности) лечение или постараться его ограничить в сроки между 20–40-м днем, когда происходит закрытие нервной трубки у плода и нельзя исключить образование spina bifida.

Прием антиконвульсантов должен сопровождаться назначением фолиевой кислоты 4–5 мг в сутки, особенно в первом триместре.

**Ключевые слова:** эпилепсия, беременность, антиконвульсанты.

Goransky Yu.I.

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

#### NEUROLOGY OF OBSTETRICS: PECULIARITIES OF GESTATION PERIOD IN EPILEPSY

**Summary.** During pregnancy the therapy shouldn't be discontinued in presence of generalized tonic-clonic seizures, since seizure-related risk is higher than risk of malformation due to therapy. Adequate therapy is more preferable. It's necessary to increase dosing frequency by dividing daily dose to 4–6 times.

Treatment shouldn't be started (as far as possible) or it should be limited in 20–40<sup>th</sup> day, when neural tube closes and spina bifida couldn't be excluded.

Antiepileptic drugs intake must be associated with administration of folic acid 4–5 mf/day, especially in first trimester.

**Key words:** epilepsy, pregnancy, antiepileptic drugs.