

### 临床进展 癫痫与妊娠

Clinical updates

#### Epilepsy in pregnancy

来源:BMJ 2016;353:i2880 doi: 10.1136/bmj.i2880

每千次妊娠中,有2~5个孕妇患有癫痫<sup>1-3</sup>。对这些女性而言,妊娠期可能因为担忧母子健康而充满焦虑<sup>4-5</sup>。

多数患癫痫的女性发作频率在妊娠期并不会增加,96%的妊娠会产下健康的孩子<sup>6</sup>。然而,一部分女性(14%~32%)在妊娠期发作频率会增加<sup>7</sup>,可能对孕妇或胎儿造成危害。抗癫痫药物中,没有针对患癫痫女性的随机对照试验(RCTs)。来自观察性研究和登记数据的证据表明,某些抗癫痫药物与出生缺陷及神经发育异常风险增加<sup>8-23</sup>。一些被认为对胎儿无害的抗癫痫药物可能加重癫痫发作,增加孕妇病死率<sup>24-25</sup>。本综述总结了与正在妊娠或计划妊娠的女性癫痫患者相关的现有证据。

#### 妊娠对癫痫有什么影响?

许多妊娠相关的因素能够影响癫痫的控制

#### 来源与选择标准

我们对PubMed数据库中,近10年发表的相关英语文献进行了检索。分别用“pregnancy”和“preconceptual”与“epilepsy”组成检索项。我们阅读了检索出的所有文献摘要以评估其相关性,并通读了有相关性的文献,进而选择与本文相关性最强的文章。选择时倾向于最新及最重要的文献。我们对检索出的文章所引用的参考文献也进行了浏览,以判断其是否相关。其中同一作者的文章,或来自于Cochrane数据库的文章也被我们考虑引用。

#### 你需要知道

- 女性癫痫患者所生育的孩子96%不伴有严重畸形。
- 医生应在女性癫痫患者常规随访时提供孕前咨询,并在合适的时候找机会给予建议。
- 推荐有生育意愿的女性癫痫患者看癫痫专科,以便再次确定诊断并制定治疗计划。
- 建议意外怀孕的女性癫痫患者继续服用原有药物,并推荐她们及时获取癫痫专科医生的评估。
- 建议服用抗癫痫药物的孕期患者在整个妊娠期服用叶酸5 mg/天。

Michael Owen Kinney  
specialist registrar in  
neurology<sup>1</sup>.  
James Morrow  
principal investigator  
of the UK and Ireland  
Epilepsy and  
Pregnancy Register<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of  
Neurosciences, Royal  
Group of Hospitals,  
Belfast, Northern  
Ireland;

<sup>2</sup>Office of the UK and  
Ireland Epilepsy and  
Pregnancy Register,  
Royal Group of  
Hospitals, Belfast  
BT12 6BA, Northern  
Ireland

Correspondence to:  
J Morrow jjimorrow  
@btinternet.com

姚远译  
卢强校  
北京协和医院  
神经科

(框图1)<sup>26-27</sup>。妊娠前9个月无发作的女性,在妊娠期无发作的可能性更大<sup>7</sup>。一项大型多中心前瞻性研究——欧洲抗癫痫药物和怀孕登记(European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy, EURAP)表明,孕早期对发作的良好控制同样与后续孕期的发作良好控制相关。该研究还显示,分娩期发作的风险为(14~26)/千次妊娠,持续状态的风险则<1/百次妊娠<sup>26,28</sup>。

#### 女性癫痫患者的经历如何?

计划妊娠的女性患者感觉能帮助她们做决定的信息不足<sup>29-30</sup>。一项入组了12 000名育龄期女性癫痫患者的调查,从20%的回复中选择并分析了2 000份问卷。研究并没有描述其可信度及样本的人口统计学信息,不过,1/3的女性( $n=$

### 框图1 导致发作控制不佳的妊娠相关因素

- 妊娠晚期、产程中或产后睡眠不足
- 精神压力和焦虑
- 激素水平变化
- 药代动力学变化——抗癫痫药血浆浓度降低,特别是拉莫三嗪
- 因担心药物影响胎儿发育而服药依从性降低
- 为降低致畸性而换用控制发作效果较差的药物

549)因与癫痫相关的理由而不准备生育<sup>31</sup>。1/3已育有子女的患者( $n=419$ )则表示并未获得与妊娠或癫痫用药相关的信息。

妊娠期癫痫患者的经历受到社会环境和她们能获得帮助的影响。来自贫困地区的女性在怀孕前服用叶酸的可能性较低,抽搐发作的可能性更大,更可能服用致畸性更高的药物<sup>32</sup>。在辅导孕期癫痫患者时,这些因素需要考虑在内,医生给出的具体建议和帮助需要符合患者的想法、关注与期望<sup>33-34</sup>。

### 癫痫患者妊娠期有哪些风险?

没有证据表明局灶性发作(无论有无意识障碍,或称简单部分性、复杂部分性发作)、肌阵挛或失神发作会导致胎儿受到危害。个别病例报道显示,局灶性发作可能导致胎儿心率过缓<sup>35</sup>。无论是否在妊娠期,伴有意识障碍的任何发作都可能导致外伤。全面强直-阵挛发作可能导致溺水、车祸或坠落伤<sup>36</sup>。在妊娠期,腹部外伤可导致胎膜早破、继发感染,并导致早产<sup>37</sup>,虽然绝对风险较低。全面强直-阵挛发作也可导致胎儿缺氧及酸中毒。一项回顾性临床研究通过多重回归分析显示,在38/249名儿童中,其母亲孕期多次( $\geq 5$ )发生强直-阵挛发作与语言IQ较低相关<sup>38</sup>。

女性癫痫患者妊娠期或产后病死率为1:1 000,而不患有癫痫的女性则为1:10 000<sup>24,38</sup>。近期一项匿名调查显示2009—2012年,英国有14名妊娠期女性癫痫患者死亡;12人不明原因猝死(框图2),2人溺水死亡<sup>34</sup>。其中仅有2人接受过孕前咨询,7人有专科医生随访,但仅有3人在妊娠之前控制了发作。

### 女性癫痫患者的孕前咨询

女性癫痫患者的医生应在常规随访时提供孕前咨询,并在合适的时候找机会给予建议。应鼓励患者尽可能在有计划的情况下怀孕<sup>40-41</sup>。孕前咨询包括适用于所有女性的一般性建议<sup>42-43</sup>,如吸烟<sup>7</sup>和饮酒的风险,以及健康饮食、规律睡眠和运动的好处。应建议所有癫痫患者避免独自洗澡或游泳,并避免登高。应鼓励女性患者注意一些可控因素,以降低妊娠期癫痫发作的风险(框图1,3)。

### 框图2 癫痫患者意外猝死(SUDEP)

#### 什么是SUDEP?

- 与外伤、溺水或持续状态无关的意外猝死
- 可能与一次发作有关,且尸检未发现结构性损害或因中毒致死<sup>39</sup>
- 医生应委婉地告知女性患者这一风险<sup>34</sup>

#### SUDEP的风险能否降低?

- 以下措施能降低SUDEP风险:对患者家属进行急救训练,患者避免独自睡觉或俯卧入睡,遵医嘱服药,血药浓度下降时及时调整剂量<sup>34</sup>

#### 是否与药物选择有关?

- 目前正在研究药物选择(特别是拉莫三嗪)是否为SUDEP的危险因素。一项入组26例SUDEP的病例对照研究发现,SUDEP的总体发生率为每年每千名患者1.0人<sup>26</sup>
- 服用拉莫三嗪的女性患者中,SUDEP的发生率为每年每千名患者2.5人,高于不服用该药物的女性患者(每年每千名患者0.5人)<sup>25</sup>
- 拉莫三嗪与孕妇死亡之间的关系<sup>25</sup>可能与其广泛使用有关,也可能与妊娠期间血药水平下降、导致发作增加有关<sup>24</sup>。

### 哪些机构适合进行孕前咨询及妊娠期管理?

英国国家健康与临床优选研究所(NICE)的癫痫指南中,产科-癫痫联合诊所是较方便的选择,但因其数量较少,并不作为常规推荐<sup>44</sup>。妊娠期癫痫患者需要助产士或产科医生、神经科医生,及癫痫专科护士的规律随访<sup>44</sup>。如果患者无法去联合诊所,则推荐找癫痫专科医生、神经科医生及对内科疾病有经验的产科医生随诊。及早开始随诊(最好在怀孕前至少1年开始)<sup>29-54</sup>有利于再次确定诊断(1/3初诊为癫痫的患者最后被确诊为其他疾病,如心脏病或精神性发作),也有利于探讨治疗的风险和损害,及优化患者的药物治疗方案,并能在妊娠后及时汇报给英格兰及爱尔兰调查重大出生缺陷的相关机构<sup>44</sup>。

### 抗癫痫药物对胎儿有哪些风险?

重大出生缺陷指影响正常功能和(或)需要手术治疗的结构异常<sup>12</sup>。总人口中重大出生缺陷的发生率为1%~3%<sup>1-56</sup>。一项荟萃分析显示,不服用抗癫痫药的女性患者与不患有癫痫的女性相比,子女发生重大出生缺陷的风险很可能并不增高[比值比为0.99(99%可信区间0.49~2.01)]。而服用抗癫痫药物的女性风险则相对增高[比值比为3.26(95%可信区间2.15~4.93)]<sup>55,57</sup>。

### 框图3 给女性癫痫患者的孕前建议(来自NICE<sup>44</sup>及SIGN<sup>45</sup>)

- 向女性患者解释约96%的癫痫患者(多数服用抗癫痫药物)的新生儿无出生缺陷。
- 出生缺陷的风险与诸多因素有关,包括出生缺陷的个人史及家族史,以及抗癫痫药物的选择、种类和剂量。
- 怀孕前无发作的女性如在妊娠期保持适当治疗,大多数能维持无发作。
- 及早推荐有怀孕愿望的女性患者接受专科帮助:最好去产科-癫痫联合门诊,或是找癫痫专科医生、神经科医生及对内科疾病有经验的产科医生随诊。
- 建议女性患者继续按专科医生的意见服用抗癫痫药物。突然停药并不能降低重大出生缺陷的风险,还可能诱发危及生命的严重发作<sup>44-45</sup>。
- 推荐服用抗癫痫药物的女性患者摄入叶酸,但推荐剂量有所区别(框图4)。

NICE: National Institute for Health and Care Excellence, 英国国家健康与临床优选研究所

SIGN : Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 苏格兰学院间指南网络

### 框图4 叶酸与癫痫患者妊娠期神经管畸形的预防

- 服用抗癫痫药物的女性患者产下有畸形胎儿的风险增加,包括神经管畸形。
- 在总人口中,叶酸能降低这一风险。
- 丙戊酸钠明显增加神经管畸形发生的风险。
- 指南建议,所有女性都应在怀孕前及孕早期服用叶酸,以降低神经管畸形的风险<sup>44-48</sup>。
- 来自观察性研究的数据尚未就服用叶酸对女性癫痫患者的益处得出结论<sup>49</sup>。但一项回顾性研究显示,孕前服用叶酸与其子女在6岁时较好的认知能力相关<sup>50</sup>。
- 服用叶酸能降低自然流产发生率<sup>51</sup>。
- 服用抗癫痫药物的女性患者摄入叶酸的最佳剂量还不清楚(一些药物为叶酸拮抗剂)<sup>52</sup>:英国指南建议至少在早孕期每日摄入5 mg,在后续整个妊娠期继续摄入也没有害处<sup>44-47</sup>。美国指南建议孕前及妊娠期每日至少摄入0.4 mg。
- 在未经计划的妊娠发生时,推荐尽快开始服用叶酸(占英国总人口中16%)<sup>53</sup>。
- 如果女性癫痫患者不服用抗癫痫药,则推荐每日至少服用0.4 mg叶酸<sup>45</sup>。
- 在肥胖或有出生畸形家族史的女性癫痫患者中,即使未服用抗癫痫药,也推荐每日摄入5 mg叶酸<sup>45</sup>。

评估每一种抗癫痫药物风险的研究进展缓慢(丙戊酸钠1973年在英国获准上市)。并没有在妊娠期使用抗癫痫药物的RCTs。相关数据仅来自于观察性研究。多数数据来自于多个登记机构,采集自数量不多的妊娠期女性癫痫患者。英国的UKIEPR研究登记了约所有妊娠的30%<sup>58</sup>。但评估重大出生缺陷时使用了不同的方法,发现缺陷的时间段也不一致,导致后期进行荟萃分析存在困难和争议<sup>58-59</sup>。

这些大型观察性研究的结果获得了广泛共识(见表1)。总体而言,所有接受单药治疗的女性发生重大出生缺陷的概率为0.7%~10.0%。在常用单药中,丙戊酸钠的致畸风险最高,托吡酯则有中至高度风险<sup>13</sup>。拉莫三嗪和左乙拉西坦属于致畸性最低的抗癫痫药之列<sup>14,23</sup>。卡马西平的致畸风险与拉莫三嗪和左乙拉西坦相当,但因其耐受性较差,且有酶诱导作用,较少使用。使用一种以上的药物(联合治疗)与单药治疗相比,重大出生缺陷风险增加。丙戊酸钠在联合治疗中的使用可能是主要的致畸风险<sup>15,44</sup>,其风险呈剂量依赖性<sup>16</sup>。近几年来,宫内暴露于抗癫痫药物对神经系统发育影响的相关性研究逐渐增多,但评估出生缺陷的仍然只有观察性研究,缺乏RCTs。相关现有知识见框图5。

### 再次发生重大出生缺陷的风险

已育有重大出生缺陷后代的母亲,其之后的妊娠再次发生出生缺陷的风险增高<sup>65-68</sup>。但在总人口中,如母亲曾育有无重大出生缺陷的后代,则这种风险降低<sup>67</sup>。胎儿暴露于丙戊酸钠或托吡酯,会增加未来妊娠时再次发生重大出生缺陷的风险,无论作为单药治疗或联合治疗。如后续妊娠时托吡酯或丙戊酸钠剂量不变或增加,也会增加这一风险,而其他药物如拉莫三嗪则没有这种风险<sup>67</sup>。

### 目前对妊娠期使用抗癫痫药物的推荐

尽量避免使用丙戊酸钠,特别是作为生育年龄女性的一线治疗。但因其广谱、有效<sup>69</sup>,仍建议将该药作为全面性大发作的选择之一。因此对于其他药物无效的女性而言,在讨论过该药的风险和获益,及其对妊娠的可能风险后,丙戊酸钠仍可能是合适的选择<sup>59</sup>。小剂量(<700 mg/天)优于大剂量或联合治疗(框图5),但真正安全的剂量还不明确。当需要抗癫痫药物时,推荐单药治疗、最小有效剂量(表1)<sup>9-70</sup>。当提高一种抗癫痫药的剂量而仍有发作,需要联合用药时,第二种药物应小剂量起始,以尽可能地降低畸形和发育迟滞(上述推荐主要基于单药治疗研究)<sup>15</sup>。

推荐将拉莫三嗪和左乙拉西坦作为一线治疗。它们的重大出生缺陷风险低,也没有已知的神经系统发育不良反应,虽然这方面数据有限,仍不足以评估它们对认知能力的远期影响。在妊娠过程中,这两种药物的血药浓度可能会下降,因而需要调整剂量,避免发作。应告知女性患者,拉莫三嗪和左乙拉西坦控制发作的效果可能不是最好的,且

## 框图5 宫内暴露于抗癫痫药物单药治疗造成的神经系统发育风险

### 丙戊酸钠

- Cochrane近期的一篇综述指出,妊娠时暴露于丙戊酸钠会对神经系统发育造成影响<sup>18</sup>。这一结论基于22项前瞻性队列观察研究,以及6项登记研究。这一影响导致的IQ下降可能足以影响孩子未来的教育和职业。该影响呈剂量相关性,服用剂量800~1 000 mg/天或更大剂量与较差的认知能力有关。
- 有证据显示丙戊酸钠与自闭症有关<sup>21~22</sup>。
- 丹麦精神疾病登记系统的一项为期10余年的人群研究入组了508名宫内暴露于丙戊酸钠的儿童,结果显示,孕母使用丙戊酸钠会导致孩子患孤独症谱系疾病的绝对风险为4.4/百人,患儿童期孤独症的绝对风险则为2.5/百人<sup>63</sup>。

### 卡马西平

- Cochrane近期的一篇综述未显示卡马西平对神经系统发育有影响<sup>18</sup>。与孤独症或孤独症谱系疾病也未发现相关性<sup>63</sup>。

### 拉莫三嗪

- Cochrane近期的一篇综述<sup>18</sup>列举了几项没有找到该药对神经系统发育不良影响的试验<sup>50,64</sup>。需要对该方向进行更多研究。未发现该药与孤独症或孤独症谱系疾病存在相关性<sup>63</sup>。

### 左乙拉西坦

- 观察性数据显示该药并不增加神经系统发育问题的风险<sup>19~20</sup>。由于数据有限,这篇Cochrane综述<sup>18</sup>提示将其解读为用药安全时要十分小心。建议医生告知家长该药对神经系统发育的影响还不完全清楚。

### 托吡酯

- 这篇Cochrane综述<sup>18</sup>中,缺乏足够的数据指导临床决策。目前仅有一项入组9名儿童的研究。未来还需要更多的研究以明确该药是否安全。

存在意外猝死的风险。

## 当女性患者服用丙戊酸钠时有何推荐?

2015年,欧洲药物管理局(EMEA)和国际抗癫痫联盟(ILAE)针对可能怀孕的女性服用丙戊酸钠作出警示<sup>46</sup>。这些女性最好使用致畸性小的药物作为初始治疗,以避免怀孕后撤药、换药的困难局面。针对服用丙戊酸钠而想要怀孕的女性,和服用丙戊酸钠时发生妊娠的女性,图1、2总结了现有的临床治疗共识<sup>46</sup>。但它们并非是可靠的风险评估或预测工具。合适的治疗方法常不止一种,而我们常缺乏

可靠的临床试验证据作出最佳的选择,因此临床实际情况和医生的判断就非常重要。

## 妊娠期是否推荐监测血药浓度?

妊娠期肾脏清除率和肝脏排泄率都会增加。这就导致部分抗癫痫药物的血药浓度随妊娠进展而下降,进而致使发作风险增加<sup>71</sup>。一项回顾性研究显示,血药浓度与妊娠前相比下降35%以上,与突破性发作相关<sup>72</sup>。

拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平的血药浓度会在妊娠期下降<sup>73~75</sup>,使得突破性发作的风险增加。卡马西平的血药浓度则能保持稳定,丙戊酸钠相关证据不足<sup>48</sup>。有关共识指出,医生应建议孕妇对拉莫三嗪、左乙拉西坦和奥卡西平的血药浓度进行监测<sup>45~48</sup>。

对于某个具体患者而言,血药浓度下降对发作增加的影响难以预测<sup>45</sup>。最好在孕前测定血药浓度水平,作为保持无发作状态的最佳浓度。至少应在妊娠早、中、晚期各测定一次血药浓度,有些共识则建议每月测定一次<sup>76~77</sup>,但最佳测定频率还不明确<sup>48</sup>。在妊娠后期,随着血药浓度逐渐下降,药物剂量可能需要增加,以保持无发作状态,特别是拉莫三嗪<sup>78</sup>。加量最好由癫痫专科医生指导<sup>45</sup>。产后减量方案也应由专科医生提前指导,以避免药物毒性<sup>77</sup>。

**贡献者(Contributors):** Both authors were involved in the idea of developing the article, MOK wrote the first draft, and JM reviewed and restructured it. Both authors edited later versions of the article. We thank Beth Irwin for comments on the manuscript, and colleagues at the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Register. We thank Medbh Hillyard Nicholl for the photograph.

**利益竞争(Competing interests):** We have read and understood the BMJ policy on declaration of interests and have no relevant interests to declare.

**资助(Funding):** No funding was obtained for the purposes of writing this article.

## 参考文献

- 1 Olafsson E, Hallgrímsson JT, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 1998;39:887~92. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01186.x pmid:9701382.
- 2 Katz O, Levy A, Wiznitzer A, Sheiner E. Pregnancy and perinatal outcome in epileptic women: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:21~5. doi: 10.1080/14767050500434096 pmid:16492586.
- 3 Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, de Krom MC, Knottnerus JA. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002;43:1402~9. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.t01-1-26901.x pmid:12423392.
- 4 Bjørk MH, Veiby G, Reiter SC, et al. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: a prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia* 2015;56:28~39. doi: 10.1111/epi.12884 pmid:25524160.

**表1** 登记数据中与宫内暴露于抗癫痫药物单药治疗有关的重大出生畸形(MCMs)的自然发生率。数值[百分比(95%可信区间)]。总人口发生重大出生缺陷的风险为1%~3%

数据来源	与不同抗癫痫药物宫内暴露相关的MCM率				
	丙戊酸钠	卡马西平	拉莫三嗪	左乙拉西坦	托吡酯
英国及爱尔兰 登记数据 <sup>13-23</sup>	82/1 220 [6.7% (5.5% ~ 8.3%)]	43/1 657 [2.6% (1.9% ~ 3.5%)]	49/2 098 [2.3% (1.8% ~ 3.1%)]	2/304 [0.70% (0.2% ~ 2.5%)]	3/70 [4.3% (1.7% ~ 13.3%)]
北美登记数据 <sup>9</sup>	30/323 [9.3% (6.4% ~ 13.0%)]	31/1 033 [3.0% (2.1% ~ 4.2%)]	31/1 562 [2.0% (1.4% ~ 2.8%)]	11/450 [2.4% (1.2% ~ 4.3%)]	15/359 [4.2% (2.4% ~ 6.8%)]
EURAP <sup>10</sup>	剂量 <700 mg: 24/431 [5.6% (3.6% ~ 8.2%)]	剂量 <400 mg: 5/148 [3.4% (1.1% ~ 7.7%)]	剂量 <300 mg: 17/836 [2.0% (1.2% ~ 3.2%)]	N/A	N/A
	剂量 ≥700~<1 500 mg: 50/480 [10.4% (7.8% ~ 13.5%)]	剂量 ≥400~<1 000 mg: 56/1047 [8.7% (4.1% ~ 13.4%)]	剂量 ≥300 mg: 20/444 [4.5% (2.8% ~ 6.9%)]		
	剂量 ≥1 500 mg: 24/99 [24.2% (16.2% ~ 33.9%)]	剂量 ≥1 000 mg: 18/207 [8.7% (5.2% ~ 13.4%)]			
国际拉莫三嗪 妊娠相关登记 <sup>11</sup>	N/A	N/A	35/1 558 [2.2% (1.6% ~ 3.1%)]	N/A	N/A
基于32项前瞻性 研究的出生 缺陷种类	4 270例暴露中: 61例心 脏缺陷, 59例神经管缺 陷, 31例唇腭裂, 56例 尿道下裂  报道的其他缺陷: 眼距 过宽、内眦赘皮、指(趾) 发育不良 <sup>61</sup>  小剂量时脊柱裂与尿道 下裂的风险降低	7 308例暴露中: 52例心 脏缺陷, 21例神经管 缺陷, 24例唇腭裂, 26 例尿道下裂	7 100例暴露中: 51例心 脏缺陷, 7例神经管 缺陷, 14例唇腭裂, 20 例尿道下裂	754例暴露中: 1例心 脏缺陷, 1例神经管缺 陷, 14例唇腭裂, 20 例尿道下裂	470例暴露中: 2例心 脏缺陷, 6例唇腭裂, 3 例尿道下裂, 无神经管 缺陷报道

注: EURAP=European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy, 欧洲抗癫痫药物和怀孕登记。N/A=不适用。



**图1** 怀孕时已服用丙戊酸钠的女性治疗选择

5 Turner K, Piazzini A, Franz A, Canger R, Canevini MP, Marconi AM. Do women with epilepsy have more fear of childbirth during pregnancy compared with women without epilepsy? A case-control study. *Birth* 2008;35:147-52. doi:10.1111/j.1523-536X.2008.00228.x pmid:18507586.

6 Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:193-8. doi:10.1136/jnnp.2005.074203 pmid:16157661.  
7 Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. American Academy of

**减量**

- 目的为降低药物不良反应导致的并发症、降低丙戊酸钠的致畸性及对发育迟滞的影响。
- 然而，减量很显然与突破性发作的风险相关。致畸性与剂量相关（特别是 $>700\text{ mg/天}$ ），但安全剂量还不明确。多次小量服药或使用缓释剂型可能有效。也可考虑缓慢减量，直至停药。减量或停药的主要风险是再次出现发作，但有些患者能接受这一风险。减量可能导致患者不能驾驶车辆，这在做决定时需要考虑到。

**加用另一种药物**

- 加用另一种致畸风险较小的抗癫痫药可能有助于丙戊酸钠减量。来自英国和爱尔兰癫痫和妊娠登记（UKIEPR）的未发表的研究结果显示，这一做法或许能降低重大出生畸形（MCM）的总体风险。与联合治疗中的药物数量相比，丙戊酸钠的剂量与MCM发生率增加的相关性更强。因此降低MCM风险的重点在于减少丙戊酸钠的暴露水平。
- 同样地，任何剂量的变化都可能导致突破性发作。

**换药**

- 即将丙戊酸钠替换为另一种抗癫痫药物。
- 换药过程常持续数周或数月。需要考虑到突破性发作造成社会心理学负担，如患者为全面性癫痫则可能导致发作恶化、新药的不良反应，以及可能的致畸性。
- 优点包括不再有丙戊酸钠的致畸性与对神经系统发育的影响，换用一种MCM发生率低的药物对局灶性癫痫患者而言控制发作可能更好，因此这一方法值得考虑。

**保持不变**

- 患者可能会决定保持目前治疗不变是最好的方案。应告知患者如果在服药期间怀孕，则存在致畸风险与神经系统发育延迟的风险。对全面性发作患者而言，丙戊酸钠效果可能较好，但做决定时需衡量癫痫的严重程度、不同发作带来的风险、丙戊酸钠的剂量，以及既往妊娠是否生过出生缺陷。 $500\sim600\text{ mg/天}$ 的剂量能相对降低MCM风险，如果这是目前服药量，可保持不变。

**推荐患者咨询癫痫专科医生**

- 所有服用丙戊酸钠而计划怀孕的患者，以及服药期间意外怀孕的患者都应被转诊给神经科或癫痫专科医生，以及相应的特殊产科。

**图2 正在服用丙戊酸钠且有妊娠计划的女性的治疗选择**

- Neurology American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;50:1229-36. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02128.x pmid:19496807.
- 8 Vajda FJ, Graham J, Roten A, Lander CM, O'Brien TJ, Eadie M. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs--the Australian experience. *J Clin Neurosci* 2012;19:57-9. doi: 10.1016/j.jocn.2011.08.003 pmid:22104350.
- 9 Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al. North American AED Pregnancy Registry North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78:1692-9. doi:10.1212/WNL.0b013e3182574f39 pmid:22551726.
- 10 Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10:609-17. doi:10.1016/S1474-4422(11)70107-7 pmid:21652013.
- 11 Cunningham MC, Weil JG, Messenheimer JA, Ferber S, Yerby M, Tennis P. Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology* 2011;76:1817-23. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821cc18 pmid:21606453.
- 12 Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2005;4:781-6. doi:10.1016/S1474-4422(05)70224-6 pmid:16239185.
- 13 Hunt S, Russell A, Smithson WH, et al. UK Epilepsy and Pregnancy Register. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2008;71:272-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000318293.28278.33 pmid:18645165.
- 14 Mawhinney E, Craig J, Morrow J, et al. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology* 2013;80:400-5. doi:10.1212/WNL.0b013e31827f0874 pmid:23303847.
- 15 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;68:1275-81. doi: 10.1001/archneurol.2011.133 pmid:21670385.
- 16 Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. EURAP Study Group. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono-and polytherapy. *Neurology* 2015;85:866-72. doi:10.1212/WNL.0000000000001772 pmid:26085607.
- 17 Mawhinney E, Campbell J, Craig J, et al. Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important? *Seizure* 2012;21:215-8. doi: 10.1016/j.seizure.2012.01.005 pmid:22364656.
- 18 Bromley R, Weston J, Adab N, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD010236.pmid:25354543.
- 19 Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J, Baker GA. Liverpool Manchester Neurodevelopment Group UK Epilepsy and Pregnancy Register. Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology* 2011;76:383-9. doi:10.1212/WNL.0b013e3182088297 pmid:21263139.
- 20 Shallcross R, Bromley RL, Cheyne CP, et al. Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group UK Epilepsy and Pregnancy Register. In utero exposure to levetiracetam vs valproate: development and language at 3 years of age. *Neurology* 2014;82:213-21. doi: 10.1212/WNL.000000000000030 pmid:24401687.
- 21 Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, et al. Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:637-43. doi:10.1136/jnnp-2012-304270 pmid:23370617.

- 22 Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA. Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008;71: 1923-4. doi:10.1212/01.wnl.0000339399.64213.1a pmid:19047565.
- 23 Campbell E, Kennedy F, Russell A, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1029-34. doi:10.1136/jnnp-2013-306318 pmid:24444855.
- 24 Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia* 2014;55:e72-4. doi:10.1111/epi.12621 pmid:24754364.
- 25 Aurlien D, Larsen JP, Gjerstad L, Taubøll E. Increased risk of sudden unexpected death in epilepsy in females using lamotrigine: a nested, case-control study. *Epilepsia* 2012;53: 258-66. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03334.x pmid:22126371.
- 26 Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. EURAP Study Group. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013;54: 1621-7. doi:10.1111/epi.12302 pmid:23848605.
- 27 Pennell PB. Antiepileptic drugs during pregnancy: what is known and which AEDs seem to be safest? *Epilepsia* 2008;49(Suppl 9): 43-55. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01926.x pmid:19087117.
- 28 EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66:354-60. doi:10.1212/01.wnl.0000195888.51845.80 pmid:16382034.
- 29 Weckesser A, Denny E. Women living with epilepsy, experiences of pregnancy and reproductive health: a review of the literature. *Seizure* 2013;22:91-8. doi:10.1016/j.seizure.2012.11.001 pmid:23182977.
- 30 McGrath A, Sharpe L, Lah S, Parratt K. Pregnancy-related knowledge and information needs of women with epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Behav* 2014;31:246-55. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.09.044 pmid:24210460.
- 31 Crawford P, Hudson S. Understanding the information needs of women with epilepsy at different lifestages: results of the 'Ideal World' survey. *Seizure* 2003;12:502-7. doi:10.1016/S1059-1311(03)00085-2 pmid:12967580.
- 32 Campbell E, Hunt S, Kinney MO, et al. The effect of socioeconomic status on treatment and pregnancy outcomes in women with epilepsy in Scotland. *Epilepsy Behav* 2013;28:354-7. doi:10.1016/j.yebeh.2013.05.019 pmid:23827318.
- 33 Pashley S, O'Donoghue MF. The safety of anti-epileptic drug regimens: a qualitative study of factors determining the success of counselling women before conception. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2009;35:153-6. doi:10.1783/1471189090788708002 pmid:19622204.
- 34 Maternal, Newborn and Infant Clinical Outcome Review Programme. MBRRAVE. Saving Lives, Improving Mothers' Care Lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009-2012.[Published Online December 2012] <https://www.npeu.ox.ac.uk/downloads/files/mbrrace-uk/reports/Saving%20Lives%20Improving%20Mothers%20Care%20report%202014%20Full.pdf> [Accessed 23 November 15].
- 35 Sahoo S, Klein P. Maternal complex partial seizure associated with fetal distress. *Arch Neurol* 2005;62:1304-5. doi:10.1001/archneur.62.8.1304 pmid:16087773.
- 36 Tinker SC, Reefhuis J, Dellinger AM, Jamieson DJ. National Birth Defects Prevention Study. Epidemiology of maternal injuries during pregnancy in a population-based study, 1997-2005. *J Womens Health (Larchmt)* 2010;19:2211-8. doi:10.1089/jwh.2010.2160 pmid:21034174.
- 37 Devinsky O, Feldmann E, Hainline B. Advances in neurology. Vol 64: Neurological complications of pregnancy. Raven Press, 1994.
- 38 Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75: 1575-83. doi:10.1136/jnnp.2003.029132 pmid:15491979.
- 39 Dlouhy BJ, Gehlbach BK, Richerson GB. Sudden unexpected death in epilepsy: basic mechanisms and clinical implications for prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:402-13. pmid:26979537.
- 40 Winterbottom JB, Smyth RM, Jacoby A, Baker GA. Preconception counselling for women with epilepsy to reduce adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD006645. pmid:18646164.
- 41 Winterbottom J, Smyth R, Jacoby A, Baker G. The effectiveness of preconception counseling to reduce adverse pregnancy outcome in women with epilepsy: what's the evidence? *Epilepsy Behav* 2009;14: 273-9. doi:10.1016/j.yebeh.2008.11.008 pmid:19100341.
- 42 Floyd RL, Jack BW, Cefalo R, et al. The clinical content of preconception care: alcohol, tobacco, and illicit drug exposures. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(Suppl 2):S333-9. doi: 10.1016/j.ajog.2008.09.018 pmid:19081427.
- 43 Lassi ZS, Imam AM, Dean SV, Bhutta ZA. Preconception care: caffeine, smoking, alcohol, drugs and other environmental chemical/radiation exposure. *Reprod Health* 2014;11(Suppl 3):S6. doi:10.1186/1742-4755-11-S3-S6. pmid:25415846.
- 44 National Institute for Health and Clinical Excellence. Epilepsies: diagnosis and management (Clinical guideline 137). 2012. [www.nice.org.uk/guidance/cg137](http://www.nice.org.uk/guidance/cg137).
- 45 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of epilepsy in adults. SIGN, 2015.
- 46 Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015;56:1006-19. doi:10.1111/epi.13021 pmid: 25851171.
- 47 Crawford P, Appleton R, Betts T, Duncan J, Guthrie E, Morrow J. The Women with Epilepsy Guidelines Development Group. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Seizure* 1999;8: 201-17. doi:10.1053/seiz.1999.0295 pmid:10452918.
- 48 Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. American Academy of Neurology American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;50:1247-55. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02130.x pmid:19507305.
- 49 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;80:506-11. doi:10.1136/jnnp.2008.156109 pmid:18977812.
- 50 Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12:244-52. doi:10.1016/S1474-4422(12)70323-X pmid: 23352199.
- 51 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;

- 255;1926-31. doi:10.1007/s00415-008-0029-1 pmid:18677647.
- 52 Asadi-Pooya AA. High dose folic acid supplementation in women with epilepsy: are we sure it is safe? *Seizure* 2015;27:51-3. doi:10.1016/j.seizure.2015.02.030 pmid:25891927.
- 53 Wellings K, Jones KG, Mercer CH, et al. The prevalence of unplanned pregnancy and associated factors in Britain: findings from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *Lancet* 2013;382:1807-16. doi:10.1016/S0140-6736(13)62071-1 pmid:24286786.
- 54 Betts T, Fox C. Proactive pre-conception counselling for women with epilepsy—is it effective? *Seizure* 1999;8:322-7. doi:10.1053/seiz.1999.0325 pmid:10512771.
- 55 Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;344:1132-8. doi:10.1056/NEJM200104123441504 pmid:11297704.
- 56 Update on Overall Prevalence of Major Birth Defects—Atlanta, Georgia, 1978-2005. *JAMA* 2008;299:756-8 doi:10.1001/jama.299.7.756.
- 57 Fried S, Kozer E, Nulman I, Einarsen TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 2004;27:197-202. doi:10.2165/00002018-200427030-00004 pmid:14756581.
- 58 Tomson T, Battino D, Craig J, et al. ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Pregnancy registries: differences, similarities, and possible harmonization. *Epilepsia* 2010;51:909-15. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02525.x pmid:2096792.
- 59 Meador KJ, Pennell PB, Harden CL, et al. HOPE Work Group. Pregnancy registries in epilepsy: a consensus statement on health outcomes. *Neurology* 2008;71:1109-17. doi:10.1212/01.wnl.0000316199.92256.af pmid:18703463.
- 60 Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol* 2015;15:210-8. doi:10.1016/S1474-4422(15)00314-2 pmid:26655849.
- 61 Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al. EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010;362:2185-93. doi:10.1056/NEJMoa0907328 pmid:20558369.
- 62 Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham JE, Lander CM, Eadie MJ. Dose dependence of fetal malformations associated with valproate. *Neurology* 2013;81:999-1003. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a43e81 pmid:23911758.
- 63 Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309:1696-703. doi:10.1001/jama.2013.2270 pmid:23613074.
- 64 Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-7. doi:10.1136/adc.2009.176990 pmid:21415043.
- 65 Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet* 2000;37:489-97. doi:10.1136/jmg.37.7.489 pmid:10882750.
- 66 Dean JC, Hailey H, Moore SJ, Lloyd DJ, Turnpenny PD, Little J. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet* 2002;39:251-9. doi:10.1136/jmg.39.4.251 pmid:11950853.
- 67 Campbell E, Devenney E, Morrow J, et al. Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsia* 2013;54:165-71. doi:10.1111/epi.12001 pmid:23167802.
- 68 Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Roten A, Eadie MJ. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. *Epilepsia* 2013;54:181-6. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03625.x pmid:22882134.
- 69 Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1016-26. doi:10.1016/S0140-6736(07)60461-9 pmid:17382828.
- 70 Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. American Academy of Neurology American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;50:1237-46. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02129.x pmid:19507301.
- 71 National Institute for Health Research. Empire: antiepileptic drug monitoring in pregnancy. 2013. www.nets.nihr.ac.uk/\_data/assets/pdf\_file/0019/54550/PRO-09-55-38.pdf.
- 72 Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;29:13-8. doi:10.1016/j.yebeh.2013.06.026 pmid:23911354.
- 73 Pennell PB, Peng L, Newport DJ, et al. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* 2008;70:2130-6. doi:10.1212/01.wnl.0000289511.20864.2a pmid:18046009.
- 74 Tomson T, Palm R, Källén K, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia* 2007;48:1111-6. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01032.x pmid:17381438.
- 75 Westin AA, Reimers A, Helde G, Nakken KO, Brodtkorb E. Serum concentration/dose ratio of levetiracetam before, during and after pregnancy. *Seizure* 2008;17:192-8. doi:10.1016/j.seizure.2007.11.027 pmid:18180176.
- 76 Sabers A, Petrenaitė V. Seizure frequency in pregnant women treated with lamotrigine monotherapy. *Epilepsia* 2009;50:2163-6. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02166.x pmid:19490048.
- 77 Sabers A. Algorithm for lamotrigine dose adjustment before, during, and after pregnancy. *Acta Neurol Scand* 2012;126:e1-4. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01627.x pmid:22150770.
- 78 Tomson T, Hiilesmaa V. Epilepsy in pregnancy. *BMJ* 2007;335:769-73. doi:10.1136/bmj.39266.473113.BE pmid:17932208.

BMJ takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English language original and is not liable for any errors that may occur.