

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence

Marie Kepová

Epilepsie v těhotenství

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. et Bc. Daniela Javornická

Olomouc 2022

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně s použitím uvedených bibliografických a elektronických zdrojů.

Olomouc 27. dubna 2022

.....

podpis

Děkuji Mgr. et Bc. Daniele Javornické za odborné vedení, cenné rady a vstřícnost při zpracování této bakalářské práce. Dále děkuji mé rodině za podporu, kterou mi poskytovala během celého studia.

Anotace

Typ závěrečné práce: bakalářská práce

Téma práce: Epilepsie v těhotenství

Název práce: Epilepsie v těhotenství

Název práce v AJ: Epilepsy in pregnancy

Datum zadání: 2021-11-30

Datum odevzdání: 2022-4-27

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

Autor práce: Kepová, Marie

Vedoucí práce: Mgr. et Bc. Daniela Javornická

Oponent práce: MUDr. Radovan Vlk

Abstrakt v ČJ: Přehledová bakalářská práce přináší nejnovější dohledané poznatky o epilepsii v těhotenství. Předkládá publikace o epileptických záchvatech v těhotenství, výskytu statusu epileptiku a možných komplikacích. Shrnuje informace o diagnostických metodách v těhotenství u žen s epilepsií, farmakoterapii a teratogenních účincích antiepileptické medikace. Sumarizuje informace o vedení porodu, poporodním období a péči porodní asistentky o ženy s epilepsií. Poznatky byly dohledány v odborných databázích PubMed, Web of Science, Medvik, Ovid a Google Scholar. Bylo použito celkem 36 odborných publikací, 2 knihy a 2 webové stránky.

Abstrakt v AJ: This bachelor thesis presents an overview of the latest findings on epilepsy in pregnancy. It presents publications on epileptic seizures in pregnancy, the occurrence of status epilepticus and its possible complications. The thesis summarizes information about diagnostic methods during pregnancy in women with epilepsy, pharmacotherapy and teratogenic effects of antiepileptic medications. It summarizes information related to management of labour and delivery, the postpartum period, and midwife care for women with epilepsy. The findings have been researched in professional databases PubMed,

Web of Science, Medvik, Ovid and Google Scholar. The total of 36 professional publications, 2 books and 2 websites have been used.

Klíčová slova v ČJ: epilepsie, těhotenství, status epilepticus, kyselina listová, teratogenita antiepileptik, generace, novorozenec, kojení

Klíčová slova v AJ: epilepsy, pregnancy, status epilepticus, folic acid, teratogenicity of antiepileptics, generation, newborn, breastfeeding

Rozsah: 49 stran/ 0 příloh

Obsah

Úvod	7
1 Popis řešeršní činnosti	9
2 Epilepsie v těhotenství	13
2.1 Frekvence záchvatů v těhotenství	15
2.2 Status epilepticus	17
2.3 Refrakterní typ epilepsie v těhotenství	19
2.4 Diagnostické metody u těhotných žen s epilepsií	21
2.5 Komplikace v těhotenství u žen s epilepsií	22
2.6 Farmakoterapie	25
2.7 Porod a poporodní období u žen s epilepsií	34
2.8 Péče porodní asistentky o ženu s epilepsií v těhotenství, při porodu a po porodu ...	38
2.9 Shrnutí teoretických východisek, jejich význam a limitace dohledaných poznatků .	40
Závěr	41
Referenční seznam	43
Seznam zkratk	48
Seznam obrázků	49

Úvod

Těhotenství je velmi podstatná a pro mnohé ženy i nedílná součást života. Většina těhotenství u žen s epilepsií probíhá bez komplikací a ženy donosí a porodí zdravé dítě (Patočková, 2017). Výskyt epilepsie je okolo 0,6-1 % v populaci, z toho 40 % jsou ženy v plodném období (Procházka, 2020). Epilepsie je chronické onemocnění postihující mozek, které je specifikované vůlí neovladatelnými záchvaty (Patočková, 2017). Mezinárodní liga proti epilepsii (International League Against Epilepsy-ILAE) ji definuje jako onemocnění mozku, charakterizované minimálně dvěma epileptickými záchvaty, které se vyskytují v rozmezí více než 24 hodin. Epilepsii lze chápat za vyléčenou u jedinců, u nichž posledních 10 let nebyly přítomny záchvaty a v minulých 5 letech neužívali léky na epileptické záchvaty (Fisher, 2014).

Záchvaty, jako dočasná přítomnost syndromů, vznikají na základě abnormálních shodných aktivit v mozku. Lze je rozdělit na fokální, generalizované a s neznámým začátkem. Všechny tyto typy záchvatů patří mezi motorické záchvaty anebo bez motorických projevů. Kromě typu záchvatů je důležité zmínit také typy epilepsie. Zdají se být podobné jako předešlé typy záchvatů, ale mimo fokálního, generalizovaného a neznámého typu epilepsie, rozeznáváme i kombinovaný typ spojený s generalizovanou a fokální epilepsií. Klasifikovat typ epilepsie není příliš jednoduché. Prvním krokem je určit typ záchvatu pomocí elektroencefalografie. Druhou fází je stanovit typ epilepsie a třetím krokem je vymezit epileptický syndrom (Marusič, 2018). Epileptický syndrom je charakterizovaný věkem nástupu a případně návratu k původnímu fungování před vypuknutím onemocnění, spouštěči záchvatů, denní variací a prognózou (Scheffer, 2017).

S epilepsií se u gravidních žen setkáváme relativně často. Toto onemocnění není kontraindikováno pro graviditu, ovšem je potřeba ho sledovat. Většina žen má strach z těhotenství v kombinaci s epilepsií, a proto ženy před graviditou konzultují nemoc s neurologem a léčbu antiepileptiky (AED) (Binder, 2020). Těhotenství u žen s epilepsií by mělo být plánované, a to nejméně 3-6 měsíců dopředu. Těhotné epileptičky jsou sledovány a vedeny jako rizikové, a tudíž průběh těhotenství by se neměl zanedbávat. Gravidita může průběh epilepsie zhoršit, a to v 17-46 % případů, nebo naopak zlepšit u 5-24 % těhotných žen. U převážné části žen těhotenství nemá vliv na onemocnění. Posláním porodní asistentky je poskytovat péči všem ženám s fyziologickým i rizikovým těhotenstvím. Má znalosti o veškerých rizicích a komplikacích, které mohou nastat v průběhu těhotenství, porodu

a šestinedělí, s lékařem spolupracuje a edukuje ženu o možných postupech a doporučeních pro minimalizaci výskytu epileptických záchvatů (Patočková, 2017).

Cílem bakalářské práce je předložit aktuální publikované informace týkající se problematiky epilepsie v těhotenství, výskytu záchvatů v těhotenství a komplikací, které mohou nastat v průběhu gravidity. Dále shrnuje farmakologické metody léčby, užívání antiepileptik a jejich teratogenní účinky. Přináší poznatky o vedení porodu a krátké poporodní péči a práci porodní asistentky o ženy s epilepsií. Téma práce je specifikováno v dílčích cílech:

Cíl 1: Předložit aktuální poznatky o epilepsii v těhotenství.

Cíl 2: Předložit aktuální poznatky o teratogenních účincích antiepileptik.

Cíl 3: Předložit aktuální poznatky o porodu a poporodní péči u žen s epilepsií, práci porodní asistentky s touto populací žen.

Vstupní literatura:

BINDER, Tomáš, 2020. Nemoci v těhotenství a řešení vybraných závažných perinatálních stavů. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-271-2009-3.

PROCHÁZKA, Martin a Radovan PILKA, 2018. Porodnictví pro studenty všeobecného lékařství a porodní asistence. Druhé. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-5322-4.

PROCHÁZKA, Martin, 2020. Porodní asistence. 1. Praha: Maxdorf. ISBN 978-80-7345-618-4.

SEIDL, Zdeněk, 2015. Neurologie pro studium a praxi. Druhé. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-7345-529-3.

VACHEK, Jan, Vladimír TESAŘ, Oskar ZAKIYANOV a Kateřina MAXOVÁ ET. AL., 2016. Farmakologie v těhotenství a při kojení. Druhé. Praha: Maxdorf. ISBN 978-80-7345-497-5.

1 Popis rešeršní činnosti

Algoritmus rešeršní činnosti



Vyhledávací kritéria

Klíčová slova v ČJ: epilepsie, těhotenství, status epilepticus, kyselina listová, teratogenita antiepileptik, generace, novorozenec, kojení

Klíčová slova v AJ: epilepsy, pregnancy, status epilepticus, folic acid, teratogenicity of antiepileptics, generation, newborn, breastfeeding



Databáze

PubMed, Web of Science, Medvik, Ovid, Google Scholar



Nalezeno 123 článků



Vyřazující kritéria

Nerecenzovaná periodika

Články netýkající se cílů

Články, které nesplnily kritéria



Sumarizace využitých databází a dohledaných dokumentů

PubMed: použito 23 článků

Web of Science: použito 6 článků

Medvik: použito 3 články

Ovid: použito 2 články

Google Scholar: použito 2 články



Sumarizace dohledaných periodik a dokumentů

Knižní publikace - 2 knihy

Web - 2 webové stránky

Archives of Gynecology and Obstetrics - 1 článek

BMC Medicine - 2 články

BMC Pregnancy and Childbirth - 1 článek

BMJ Open - 1 článek

Clinical Psychopharmacology and Neuroscience - 1 článek

CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology - 1 článek

Cureus - 1 článek

Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie - 1 článek

Epilepsia - 2 články

Epilepsy & Behavior - 2 články

Fetal Diagnosis and Therapy - 1 článek

Child's Nervous System - 1 článek

Journal of Neurology - 1 článek

Jama Neurology - 1 článek

MBRRACE-UK - 1 článek

Neurologie pro praxi - 2 články

Neurology India - 2 články

Neuro sciences - 1 článek

Neuropsychopharmacology Reports - 1 článek

New England Journal of Medicine - 1 článek

Orphanet Journal of Rare Diseases - 1 článek

PeerJ - 1 článek

Pharmacological Reports - 1 článek

Plos One - 1 článek

Reproductive Toxicology - 1 článek

Revista de Neurología - 1 článek

Revue Neurologique - 1 článek

SAGE Open Medical Case Reports - 1 článek

Seizure - 3 články



Pro tvorbu bakalářské práce bylo použito 36 článků, 2 knihy a 2 webové stránky

2 Epilepsie v těhotenství

Počet případů epilepsie ve světě se pohybuje mezi 4 až 10 na 1000 obyvatel. Epilepsie je tak jedním z nejčastějších neurologických onemocnění, které se vyskytuje i v plodném období života ženy (Ma, 2020). Těhotenství by tedy mělo být hlavním tématem rozhovoru mezi fertilní ženou s epilepsií a neurologem, který sleduje vývoj a léčbu onemocnění. Jedním z hlavních cílů je ženě sdělit a otevřeně s ní hovořit o veškerých informacích týkajících se možné plánované gravidity, které jsou u takto závažného onemocnění důležité (Dupont, 2021).

V České republice se ročně narodí asi 300-400 novorozenců ženám, u kterých byla epilepsie diagnostikována ještě před těhotenstvím (Patočková, 2017). Epilepsie je onemocnění, jehož průběh může silně ovlivňovat vývoj těhotenství a zase naopak, gravidita může negativně působit na epilepsii. Změny v organismu těhotné ženy jsou zodpovědné za udržení stálosti vnitřního prostředí tzv. homeostázy a nové hormonální výkyvy se podílejí na změně prahu záchvatů, a také ovlivňují nervovou dráždivost (Khuda, 2018).

Mateřská mortalita je až 10krát vyšší u matek s epilepsií než u žen bez epilepsie (Wang, 2019). Profesorka Marian Knight vedla studii ve Spojeném království v rozmezí let 2017-2019. Do studie bylo zahrnuto 2 173 810 těhotných žen a 211 z nich v průběhu gravidity, nebo do 42 dnů po porodu, zemřelo. Nejčastější příčiny úmrtí byly kardiovaskulární a neurologická onemocnění, včetně epilepsie. Ze studie vyplývá, že k většině úmrtí došlo u žen s rizikovými faktory, u kterých nebyla prokonzultována medikace a prevence. Studie doporučuje, aby ženy s epilepsií plánovaly těhotenství společně s neurologem, projednali AED a minimalizovaly rizika (Knight, 2021).

Antikonvulziva/antiepileptika (AED) jsou léky, které dobře vzájemně působí s ženskými pohlavními hormony (endogenními i exogenními) a vedou ke snížení hormonálních hladin. Teratogenita těchto farmak ale přináší starosti jak pro samotné gravidní ženy s epilepsií, tak i pro porodní asistentky a lékaře, kteří ženu provádí celým těhotenstvím, protože jejich farmakologická agens mohou působit na plod a vyvolat těžké vrozené vady. V předchozích letech došlo k zásadním pokrokům v chápání problematiky mezi epilepsií a těhotenstvím. Většina informací pochází z těhotenských registrů po celém světě (Khuda, 2018).

Vliv těhotenství na epilepsii

U mnoha těhotných žen s epilepsií se četnost výskytu záchvatů příliš nemění, ovšem až u jedné třetiny žen s epilepsií v graviditě frekvence záchvatů roste. Na frekvenci výskytu záchvatů v těhotenství může mít vliv několik faktorů, jako např. změny v metabolismu AED, změny hladin hormonů, ke kterým dochází během těhotenství, nedodržování předepsané medikace a nedostatek spánku. Těhotné pacientky s epilepsií mohou v průběhu gravidity vyzorovat zhoršení epileptických záchvatů, zatímco u jiných se stav výskytu záchvatů může zlepšit (Ma, 2020). Zvýšený výskyt záchvatů má také vliv na průběh porodu a mohou se objevit i krátce po porodu, tzv. poporodní záchvat (Khuda, 2018).

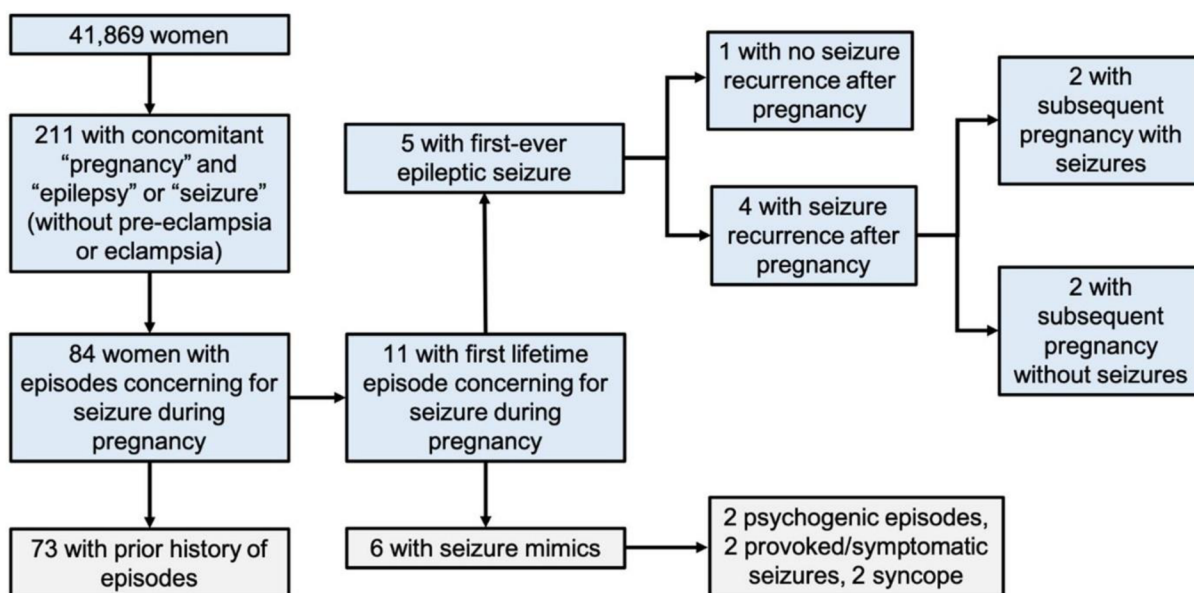
Vliv epilepsie na těhotenství

Přestože u mnoha žen s potvrzenou epilepsií probíhá gravidita bez závažných komplikací, je potřeba myslet na možnost výskytu jakéhokoliv zhoršení v průběhu gravidity (Khuda, 2018). V roce 2019 byla zveřejněna publikace, která upozornila na epileptické záchvaty v graviditě a s tím související komplikace, které mohou být přítomny jak u matky, tak u plodu (Wang, 2019). Z indických statistik, evidujících všechny gravidní ženy, vyplývá, že těhotenství u epileptiček inklinuje ke spontánnímu potratu a organismus vede k častým výskytům anémie, tvorbě cyst na ovariu a myomů na děloze (Khuda, 2018). Plod vystavovaný v graviditě AED je ohrožen určitými vrozenými malformacemi, kognitivními nebo motorickými poruchami (Wang, 2019).

2.1 Frekvence záchvatů v těhotenství

U některých žen s epilepsií dochází v průběhu gravidity ke zhoršení epileptických záchvatů, zatímco u jiných se stav výskytu záchvatů zlepšuje. Většina epileptických záchvatů se objevuje u žen v graviditě s již diagnostikovanou epilepsií spojenou s eklampsií, což je častá komplikace. Jsou však ženy vstupující do těhotenství bez zjištěné epilepsie a záchvat se u nich vyskytne poprvé v průběhu těhotenství. Tyto nově vzniklé záchvaty typické pro epilepsii nebývají komplikované eklampsií, jen jejich výskyt bývá často provokovaný spouštěči, jako např. působení stresu, spánková deprivace nebo hormonální změny v organismu těhotné ženy (Ma, 2020).

V průběhu pěti let byla v Johns Hopkins Medical Institutions poskytnuta péče 41 869 těhotným ženám. Z celkového počtu těhotných žen mělo 211 žen epilepsii nebo záchvat bez přítomnosti preeklampsie, popřípadě eklampsie. Z toho 84 těhotných mělo prokázané příhody týkající se epileptického záchvatu v graviditě. Dále 11 žen mělo záchvaty, a to konkrétně pět epileptického charakteru a šest jiné etiologie. Z předchozích 84 žen mělo 73 gravidních žen epileptické záchvaty již před těhotenstvím (Ma, 2020).



Obrázek 1 Vývojový diagram označující záchvaty v graviditě identifikované u Johns Hopkins po dobu pěti let (Ma, 2020).

Bylo potvrzeno, že množství hormonů, konkrétně estrogenů a progesteronů, které se mění v průběhu těhotenství, vede k riziku nástupu epileptických záchvatů. Estrogeny se podílejí na vzniku a zvyšují sklon k záchvatům a progesterony ho naopak snižují. Během

gravidity se hladiny hormonů zvyšují, ovšem hladina estrogenu bývá během prvního trimestru vyšší než hladina progesteronu. Bylo prokázáno, že v prvních čtyřech měsících těhotenství pět žen potvrdilo výskyt nových epileptických záchvatů (Ma, 2020).

Z tohoto výzkumu provedeného v Johns Hopkins Medical Institutions můžeme usuzovat, že ženy s již diagnostikovanou epilepsií potvrdily výskyt epileptických záchvatů v průběhu gravidity. Ženy, u kterých došlo k prvovýskytu epileptických záchvatů v graviditě, záchvaty pokračovaly i po ukončení těhotenství (Ma, 2020).

2.2 Status epilepticus

ILAE definovala status epilepticus (SE) jako: „*Stav vyplývající buď ze selhání mechanismů odpovědných za ukončení záchvatů, nebo ze spuštění mechanismů, které vedou k abnormálním, prodlouženým záchvatům. Jde o stav, který může mít dlouhodobé následky, včetně smrti neuronů, poškození neuronů a změn neuronových sítí v závislosti na typu a délce trvání záchvatů.*“ (Manford, 2017). Důležitý časový bod pro záznam a zhodnocení probíhajícího stavu je prvních 5 minut po nástupu záchvatu. Jedná se o tzv. časový bod t₁, kdy se u generalizovaného záchvatu s tonicko-klonickými stahy rozpozná, že průběh záchvatu nejspíše vede k SE, a kdy je nutno zahájit léčbu. Dalším časovým bodem je bod t₂, což je ukazatel 30 minut po zahájení záchvatu, a po tomto t₂ se výrazně zvyšuje pravděpodobnost nevratných následků (Manford, 2017).

Převážně větší množství literatury věnující se specifikaci epilepsie u těhotných žen, je zaměřeno na léčbu s teratogenními účinky a důsledky na plod. Naopak velmi malý důraz je kladen na to, jaké závažné následky mohou mít záchvaty pro matku. Daleko významnějším problémem souvisejícím s těhotnou ženou s epilepsií je léčba a akutní řešení SE v graviditě. Evropský registr antiepileptických léků a těhotenství (EURAP) a několik ojedinělých kazuistik zveřejňují několik údajů týkající se tohoto problému. Prevalence výskytu SE u těhotných žen je okolo 0,6-1,8 % ze všech registrem vedených těhotenství podle EURAP (Ravat, 2018).

Rajiv a kol. v roce 2018 publikovali studii, která proběhla v rozmezí let 2000-2016 v Indii. Zahrnovala všechny ženy s SE v těhotenství, za porodu a v šestinedělí, celkem 17 žen, z toho 10 žen mělo tzv. refrakterní SE. Nejčastější příčiny vzniku SE z hlediska etiologie byla eklampsie u 2 těhotných, 3 ženy měly refrakterní SE z jiného důvodu, než byla eklampsie, u dalších 3 byla prokázána kortikální žilní trombóza, subarachnoidální krvácení bylo nalezeno u jedné těhotné ženy a poslední potvrdila encefalitidu způsobenou receptorovými protilátkami. Většina těhotných žen s SE byla pod dohledem porodníka. Neurolog byl povolán k takovýmto stavům, pouze pokud se jednalo o refrakterní SE (Rajiv, 2018).

První volbou léků v rámci léčby bylo podání lorazepamu a midazolamu. AED tzv. první volby byly použity fosfenytoin a fenobarbiton. AED druhé linie byly fenobarbiton a levetiracetam. Ze studie vyplývalo, že anestetika užívaná ke stabilizaci refrakterní SE byl midazolam, který byl použit u 4 žen, a také propofol podaný 3 ženám. Vyřešení SE v souvislosti s těhotenstvím se odvíjí i na základě jiných faktorů, jako je období gestace, příčiny a existence sekundárních diagnóz. Obecně výskyt refrakterních SE je jeden z důvodu

pro ukončení těhotenství, protože tento závažný a nebezpečný stav může mít fatální následky jak pro matku, tak i plod. Hlavním a nejdůležitějším cílem v takovýchto případech je včasné vyřešení a úspěšné vyléčení SE a zachovat zdraví matky a plodu. Pokud nedojde k ukončení SE včas a bude dále pokračovat a prodlužovat se, jeho nepříznivé účinky jsou daleko horší a škodlivější než teratogenní účinky anestetik podávaných intravenózně (Rajiv, 2018).

2.3 Refrakterní typ epilepsie v těhotenství

Refrakterní typ epilepsie neboli farmakorezistentní epilepsie je charakterizovaná nekontrolovatelnými záchvaty, které nereagují na podávání AED a nelze dosáhnout z jakéhokoliv důvodu stavu bez záchvatů po dobu 12 měsíců a déle. Tento typ epilepsie se ojediněle může vyskytovat v průběhu gravidity. Refrakterní epilepsie postihuje zhruba 30-40 % lidí s epilepsií. Takovýmto ženám je většinou doporučováno vyčkat s početím, než je jejich epilepsie stabilizovaná (Kusznir Vitturi, 2019).

Existuje studie, která byla prováděna za účelem zjistit porodnické a neurologické následky gravidních žen s tímto typem epilepsie. Tato dlouhodobá kohortová studie byla prováděna v Brazílii v období od ledna 2005 až do ledna 2018. Ženy byly pravidelně pod kontrolou neurologa a gynekologa až do konce gravidity. Porodnické následky byly výskyt velkých vrozených malformací, spontánní potrat, předčasný porod a jiné komplikace. Ve specializovaných ambulancích bylo evidováno 443 žen s refrakterní epilepsií, z toho 124 žen otěhotnělo. Dále bylo vyloučeno 42 žen, které nesplňovaly předem stanovené podmínky, a nakonec se plně zúčastnilo 82 těhotných žen. Na žádnou z žen nepůsobily jiné teratogenní účinky než z AED. Více než u poloviny žen bylo těhotenství ukončeno SC, protože indikací byla obava z neurologických a porodnických komplikací. Závěrem studie byla zjištěna malá informovanost žen s refrakterní epilepsií, a proto je doporučováno předávat informace o možných porodnických a neurologických rizicích (Kusznir Vitturi, 2019).

Kromě samotného refrakterního epileptického záchvatu se velmi zřídka můžeme setkat s tzv. superrefrakterním SE. Ten je specifikován jako SE trvající minimálně 24 hodin i přes intravenózní aplikaci farmak. Z celkového počtu případů výskytu SE lze říct, že superrefrakterní SE zaujímá okolo 12-26 %. Je prozatím nejasné, do jaké míry je tento typ SE rozšířen mezi gravidními ženami s epilepsií. Superrefrakterní SE je spojen s vysokou mortalitou matek. Terapie tohoto stavu v graviditě je náročná, protože je velmi omezené podávání některých AED z důvodu jejich teratogenních účinků působících na plod. První volbou v souvislosti s léčbou je podávání benzodiazepinů, některých AED a intravenózní aplikace anestetik (Carrasco, 2021).

Autor Carrasco a kol. v roce 2021 publikovali kazuistiku o 29leté ženě, která byla ve 26. týdnu gravidity. V anamnéze potvrdila hypertenzi, generalizované záchvaty a v roce 2014 ji bylo diagnostikováno traumatické poranění mozku, dále přiznala užívání marihuany a nedodržování užívání předepsaných AED. Superrefrakterní SE u ženy začal generalizovaným

záchvatem, který proběhl za jízdy a způsobil autonehodu. Byla převezena sanitkou na urgentní příjem, kde epileptický záchvat stále pokračoval. Byly ji podávány kombinace léků, a to intravenózně lorazepam a hořčík, protože nebylo podloženo, že se nejedná o eklampsii. Dále byla převezena na jednotku intenzivní péče, kde bylo nutné ženě zajistit dýchací cesty. Následně byla provedena celá řada vyšetření včetně elektroencefalografie, která potvrdila periodické výboje nacházející se v pravé hemisféře. Výsledky z laboratoře prokázaly zvýšený počet leukocytů v krvi a stejně tak zvýšený poměr proteinu/kreatininu v moči. Následně lékaři postupovali v kontinuálním intravenózním podáváním levetiracetaminu a midazolamu, ale i přes aplikaci farmak záchvat pokračoval. Lékaři tedy přistoupili ke kombinaci několika léků, a to propofolu, fosfenytoinu, lacosamidu, ketaminu a pentobarbitalu. Stav se dostal pod kontrolu po 25 hodinách od začátku záchvatu (Carrasco, 2021).

Stav se stabilizoval a následující dny se zdravotníci pokoušeli postupně vysazovat pentobarbital, ale stav pacientky se rapidně zhoršil, což vedlo k pokračování v terapii. Šestý den po tomto stavu byla zaznamenána fetální hypoxie a bylo nutné ukončit graviditu a po porodu byla ženě nasazena AED. Následně se pomalu neurologický stav ženy zlepšoval a po 14 dnech byla žena převezena. Autor upozorňuje na náročnost při řešení toho stavu, zvláště u těhotných žen, jelikož farmakologické možnosti jsou omezené, z důvodu teratogenity AED, ale upozorňuje na důležitost řešení této situace pro záchranu života matky a jejich dětí (Carrasco, 2021).

2.4 Diagnostické metody u těhotných žen s epilepsií

Royal College of Obstetricians and Gynecologists vydal v roce 2016 publikaci s pokyny, která je zaměřená na gravidní ženy s epilepsií. Specializuje se na diagnostické metody, na screening vrozených fetálních malformací prováděný v druhém trimestru gravidity. Navíc přináší informace týkající se komplikací, terapie, užívání AED a jejich teratogenity působící na vývoj plodu, intrapartální a postpartální péči. Diagnostikovat epilepsii u těhotné ženy by měl lékař, který je specialista v této problematice, tedy neurolog. Ženy, které vstupují do těhotenství s již diagnostikovanou epilepsií a nevyskytují se u nich vysoce rizikové nevyprovokované záchvaty, jsou sledovány jako ženy s nízkým rizikem. Pro hodnocení stavu těhotenství je třeba zohlednit trvání epileptických záchvatů, závažnost, frekvenci mezi jednotlivými záchvaty a možné negativní působení na matku. Je nezbytné věnovat se i účinkům AED. Ženy s pozitivní epileptickou anamnézou, které ale nepotvrdily v posledních 10 letech výskyt epileptických záchvatů, jsou v graviditě vedeny jako ženy bez epilepsie (RCOG, 2016, www.rcog.org.uk).

Tato publikace, s odkazem na Dineen a kol. v roce 2005 a Gaillard a kol. v roce 2011, se zmiňuje o možnosti používání zobrazovacích metod v těhotenství. Konkrétně využití magnetické rezonance a počítačové tomografie pro hodnocení záchvatů je považováno za bezpečné. Pro odhalení vrozených vývojových malformací je vhodný screening pro detekci abnormalit plodu. Screening se provádí v rozmezí 18+0 až 20+6 týdnů druhého trimestru gravidity. Součástí tohoto zobrazení fetálních abnormalit je podrobné ultrazvukové vyšetření v kombinaci s biochemickým vyšetřením alfa fetoproteinu z krve matky. Toto screeningové vyšetření odhalí defekty neurální trubice na 94-100 % (RCOG, 2016, www.rcog.org.uk).

2.5 Komplikace v těhotenství u žen s epilepsií

Komplikace se u těhotných žen s epilepsií objevují, ale jejich výskyt není příliš častý. Danielsson v roce 2018 ve své studii uvádí a potvrzuje hypertenzní těhotenské komplikace spojené s epilepsií a s AED. Bylo prokázáno, že specifické účinky některých AED mohou nepatrně přispívat k hypertenzi v graviditě. V roce 2011 byla provedena kohortová studie zabývající se působením léků v graviditě a potvrdila zvýšené riziko preeklampsie u žen s epilepsií užívající novější AED lamotrigin. Spousta AED funguje na takovém principu, že uzavírají iontové kanály, posilují receptory pro kyseliny gama-aminomáselné nebo blokují receptory glutamátu, upevňují a přerušují aktivitu neuronů (Danielsson, 2018).

Byla provedena další studie v Norsku v rozmezí let 2004-2012 specifikovaná na rizika spojená s hypertenzními komplikacemi u žen s epilepsií, které užívají AED nebo bez použití těchto léků. Do studie bylo zapojeno 1778 žen s epilepsií. Z toho 1096 žen bez AED a 682 žen s AED. Studie zjistila to, že nejčastější hypertenzní komplikací byla mírná preeklampsie, jakožto přetrvávající vysoký krevní tlak rovný nebo vyšší než systolický nad 140 mmHg/ diastolický nad 90 mmHg spojen s proteinurií, která má hodnoty vyšší nebo rovno 0,3g/24h. Mírná preeklampsie není natolik závažná v těhotenství, na rozdíl od těžkých forem preeklampsie a jiných komplikací. Nebyla spojena se zvýšeným výskytem mateřské a fetální úmrtnosti nebo nemocnosti v graviditě. Studie dále prokázala, že rizika spojená s hypertenzí nijak nesouvisí s užíváním novější generace AED (Danielsson, 2018).

Chen a kol. v roce 2017 zveřejnili informace o studii, zaměřující se na případné komplikace v graviditě u žen s epilepsií. Studie odhalila častý výskyt intrauterinní růstové restrikce plodu (IUGR). IUGR je stav charakterizovaný poruchou růstu plodu během těhotenství a je definovaný porodní hmotností plodu, která je nižší než desátý percentil hmotnosti v daném gestačním věku. Může zasáhnout 5-10 % gravidit a obsazuje druhé místo z nejčastějších příčin perinatální úmrtnosti. Faktory, které působí na vznik IUGR, mohou vycházet z onemocnění matky, dále jsou to genetické příčiny, epileptické záchvaty během gravidity. V souvislosti s epilepsií se často spojují i jiné etiologické faktory, jako jsou podmínky prostředí (např. kouření u těhotných žen a užívání alkoholu). Konkrétně cílem této studie bylo zkoumání a hodnocení IUGR u těhotných žen trpících epilepsií a dále to, jestli léčba AED může snížit IUGR u plodů (Chen, 2017).

V závěru této studie byla získána data ze statistických metod informující o epilepsii a IUGR. Výsledky poukazovaly na to, že těhotné epileptičky užívající AED jako součást léčby, by měly být dostatečně seznámeny s případným vyšším rizikem IUGR u plodu než u žen bez epilepsie. Ženy s epilepsií by měly být připraveny na těhotenství, je potřeba ho plánovat a jedním z důvodů je případné zvolení jiné metody léčby. Díky účinkům AED procházejících přes placentu, je potřeba myslet na možná rizika jak pro matku, tak pro plod (Chen, 2017).

Další studie, do které bylo zapojeno 3077 žen s epilepsií, odhalila kromě hypertenze, preeklampsie a IUGR, také komplikace spojené s krvácením. Celostátní norská kohortová studie v rozmezí let 1999-2016 srovnávala výskyt komplikací v těhotenství u žen s diagnostikovanou epilepsií a u žen bez epilepsie. Do studie byly zapojeny pouze primigravidy. Dále byla zahrnuta jen jednočetná gravidita ve 22. týdnu a starší. Výsledná pravděpodobnost krvácení lze poznat z následujícího obrázku č. 2.

	Ženy bez epilepsie		WWE		WWE bez AED		WWE s AED	
	423 270		3077		1877		1200	
	N (%)	N (%)	aOR	N (%)	aOR	N (%)	aOR	
Jakákoli hypertenzní porucha	29 231 (6,9)	270 (8,8)	1,24 (1,09–1,41)	160 (8,5)	1,18 (1,00–1,39)	110 (9,2)	1,33 (1,09–1,62)	
Mírná preeklampsie	12 445 (2,9)	129 (4,2)	1,35 (1,13–1,61)	73 (3,9)	1,22 (0,97–1,55)	56 (4,7)	1,55 (1,18–2,03)	
Těžká preeklampsie	7875 (1,9)	75 (2,4)	1,20 (0,95–1,52)	51 (2,7)	1,30 (0,98–1,72)	24 (2,0)	1,04 (0,69–1,56)	
Vývolání porodu	53 203 (14,6)	477 (18,3)	1,22 (1,10–1,35)	239 (15,2)	0,98 (0,85–1,13)	238 (23,2)	1,61 (1,39–1,86)	
Nouzový cisařský řez *	56 307 (13,3)	459 (14,9)	1,09 (0,99–1,21)	266 (14,2)	1,05 (0,92–1,20)	193 (16,1)	1,16 (0,99–1,36)	
Volitelný cisařský řez	15 572 (3,7)	220 (7,1)	1,99 (1,73–2,29)	127 (6,8)	1,86 (1,55–2,24)	93 (7,8)	2,19 (1,76–2,71)	
Předčasný porod	19 725 (6,0)	173 (7,9)	1,26 (1,08–1,47)	116 (8,3)	1,28 (1,06–1,55)	57 (7,2)	1,21 (0,92–1,59)	
Krvácení v těhotenství	20 989 (5,0)	171 (5,6)	1,06 (0,91–1,24)	106 (5,6)	1,15 (0,94–1,40)	65 (5,4)	0,94 (0,73–1,21)	
Poporodní krvácení	6963 (2,0)	61 (2,5)	1,29 (0,99–1,67)	32 (2,2)	1,12 (0,79–1,60)	29 (3,2)	1,54 (1,06–2,23)	
Malé na gestační věk	7788 (1,8)	70 (2,3)	1,23 (0,97–1,56)	39 (2,1)	1,09 (0,80–1,51)	31 (2,6)	1,47 (1,03–2,10)	
Epidurální analgezie	181 531 (42,9)	1486 (48,3)	1,20 (1,12–1,29)	813 (43,3)	1,00 (0,92–1,12)	673 (56,1)	1,59 (1,42–1,79)	

aOR = Upravený poměr šanci.

Všechny výsledky upravené pro: věk matky, kouření, suplementaci kyseliny listové, chronická onemocnění.

*Upraveno také pro indukci porodu.

Obrázek 2 Celkové komplikace u primigravid s epilepsií léčenou AED a bez nich ve srovnání s ženami bez epilepsie 1999–2016 (WWE – woman with epilepsy) (Danielsson, 2019).

Je patrné, že ženy bez epilepsie mají výrazně nižší rizika jakýchkoliv komplikací v graviditě. Žen s epilepsií bylo zapojeno do výzkumu 3077, z toho 171 žen se vyskytlo krvácení v těhotenství. U 106 žen, které v graviditě neužívaly žádné AED, se krvácení objevilo, na rozdíl od žen léčených AED. Jich bylo pouze 65. Studie došla k závěru, že ženy s epilepsií,

které jsou léčeny AED, mají nižší riziko výskytu krvácení v těhotenství, ale i jiných komplikací. Poporodní krvácení se příliš neliší od žen užívající AED a žen bez AED (Danielsson, 2019).

2.6 Farmakoterapie

Léčba těhotných žen s epilepsií je zaměřena na udržení stálé rovnováhy mezi kontrolou nad mateřskými záchvaty a nežádoucími účinky AED působících na vývoj plodu. Pro matku i plod epileptické záchvaty představují riziko v podobě tupého traumatu a hypoxémie (Pennell, 2020). Výběr vhodných AED je zásadní a obzvláště v průběhu těhotenství, protože konkrétní typy a dávkování AED ovlivňují výskyt možných malformací u plodu, a také působí na frekvenci výskytu záchvatů. Ženám je doporučeno vyhýbat se lékům obsahující valproát, ten je spojen s nejvyšším rizikem neurokognitivních vad. V těhotenství může docházet k častým výkyvům hladin AED, což má za následek změnu výskytu záchvatů. Je tedy důležité provádět kontroly hladin AED v těle ženy a na základě výsledků upravit dávkování AED. Těhotná epileptička by měla užívat nejlépe jeden druh a co nejnižší dávku AED, aby nedošlo ke vzniku vrozených malformací u plodu. Je vhodné také poučit ženu o pravidelném užívání kyseliny listové jak před plánovaným těhotenstvím, tak i v průběhu gravidity. Ta snižuje riziko výskytu kardiovaskulárních, neurálních a urogenitálních defektů plodu. Průběh těhotenství a vývoj plodu je neustále sledován neurologem a porodníkem (Kashif, 2019).

Užívání kyseliny listové

Kyselina listová neboli acidum folicum (AF) je syntetická oxidovaná forma vitamínu obsahující folát, což je vitamín B (vitamín B9) rozpustný ve vodě. Folát si organismus nedokáže vyrobit sám, a proto ho lidé do těla přijímají pomocí potravin, obohacených potravin nebo ve formě doplňků stravy. V potravinách folát nejčastěji nalezneme v luštěninách, citrusech a zelené listové zelenině. I když folát je součástí AF, jeho biologická dostupnost se značně liší. AF je téměř vždy v aktivní monoglutamátové formě, je tedy biologicky dostupná, a to obzvláště při užívání nalačno. Na rozdíl potravinový folát se vyskytuje ve formě polyglutamátové a jeho proces k biologické dostupnosti je náročnější. Musí nejdříve projít absorpcí štěpení na monoglutamáty a to směřuje k 50% biologické dostupnosti (Dolin, 2018).

V ideální situaci je důležitá včasná prevence (Gaitanis, 2018). Začátek doplňování deficitní AF by měl být okolo 5-6 měsíců před plánovaným těhotenstvím. Při užívání 4 mg AF v denní dávce, může trvat až 20 týdnů, než se všechno množství folátu dostane k červeným krvinkám (erytrocytům). Proto je potřebné zahájit dodávání AF do organismu ženy včas. Sledování příjmu folátu v Evropě se provádí pomocí dotazníku, což by mělo být zaměněno přesnější metodou, a to pravidelným monitorováním folátu z erytrocytů (Van Gool, 2018).

British Medical Research Council Vitamin Study Group provedla preventivní studii, zaměřenou na doplňování AF před početím a během 1. trimestru gravidity u žen, kterým se z předchozího těhotenství narodily děti s defekty neurální trubice. Výsledkem bylo, že pravidelné užívání AF podstatně snížilo recidivu těchto vad u další gravidity. V současnosti zdravotnictví v Americe a Centra pro kontrolu a prevenci nemocí navrhuje, aby všechny fertillní ženy užívaly alespoň 0,4 mg AF každý den, pro předcházení a snižování výskytů defektů neurální trubice. Ženám, které dříve porodily dítě s defektem neurální trubice se doporučuje užívat 4 mg AF denně pro zamezení přítomnosti opakované vady u dítěte. Velký vliv na vrozené vývojové vady u dětí mají také genetické a negenetické příčiny, jako např. gestační diabetes mellitus nebo nežádoucí účinky některých farmak (kyselina valproová) (Gaitanis, 2018).

Další randomizovaná studie probíhající v rozmezí let 2017-2018 v Severním Irsku byla zaměřená na suplementaci AF ve druhém a třetím trimestru. Její výsledky prokázaly důležitost v pokračování příjmu AF i v pozdní fázi gestace. Studie potvrdila, že ve druhém a třetím trimestru AF ovlivňuje neurokognitivný vývoj, který se projeví u dítěte v pozdějším věku. Proto by těhotná žena měla užívání AF v průběhu celého těhotenství (Caffrey, 2021).

Těhotné ženy s diagnostikovanou epilepsií mají zvýšené riziko, že porodí potomky s velkými vrozenými malformacemi. Toto riziko obvykle souvisí s AED a jejich teratogenními účinky působící na plod. Velikost nebezpečí, kterému je vystavován plod, se odlišuje od typu AED a jeho dávkování. Americká akademie neurologie a Americká společnost pro epilepsii stále doporučují prekoncepční doplňování AF u všech žen s epilepsií. Rozdíl v dodávání AF rizikové skupině žen s epilepsií je minimální. AF předepsaná lékařem nebo ve formě volně prodejných multivitaminů se neliší. Nezáleží tedy na tom, jakou formu AF žena zvolí, ale mnohem důležitější je, aby začala se suplementací AF včas (Herzog, 2017).

Teratogenní účinky antiepileptik

Chronická teratogenita AED je jedna z častých příčin vývoje vrozených srdečních vad, rozštěpu rtu nebo patra, defektů neurální trubice a urogenitálních defektů u plodů, jejichž matky s epilepsií jsou uživatelky AED. Po porodu byl u dětí prokázán dvounásobný, v některých případech až trojnásobný, vzestup velkých vrozených anomálií. Na základě působení dlouhodobých nežádoucích teratogenních účinků byla vysledována přítomnost drobných vad a kognitivních zpoždění u dítěte. Za vyvinutí vrozených vývojových malformací nemohou jen AED a jejich účinky, ale významnou roli hraje také genetická predispozice (Güveli, 2017).

Güveli a kol. v roce 2017 zveřejnili informace k retrospektivní studii, která byla realizována v roce 2006 s hlavním cílem zjistit teratogenitu AED, vzájemný vztah mezi vrozenými malformacemi a užívání AED u těhotných epileptiček. Ženy byly pozorovány přes epileptické ambulance Neurologické kliniky, Istanbulskou lékařskou fakultou, Istanbulskou univerzitou nebo skrze neurologické oddělení, neurologii a neurochirurgii. Matky byly odděleny do dvou základních skupin, a to **a)** ženy užívající AED v průběhu těhotenství a **b)** ženy neužívající AED v těhotenství. Do studie se zapojilo s matčíným podepsaným informovaným souhlasem 117 dětí, které se narodily 88 ženám s diagnostikovanou epilepsií. Z celkového počtu narozených dětí se 91 z nich narodilo 71 ženám, které užívaly AED, a 17 žen, u kterých po dobu těhotenství epilepsie nebyla léčena AED, porodilo 26 dětí. Čtyři matky v době provádění studie porodily třikrát a 22 žen porodilo dvakrát. Celkově do studie bylo zapojeno 56 sourozenců a 61 dětí bez sourozence. Güveli uvádí, že nejčastějšími AED byly kyselina valproová a karbamazepin užívané v monoterapii a v rámci polyterapie docházelo k častým kombinacím kyseliny valproové s karbamazepinem nebo s fenobarbitalem. Dávkování těchto léků nebylo jednoznačné a velikost dávky se lišila. U každého dítěte se prováděly krevní testy, které zahrnovaly rutinní biochemické vyšetření, kontrolu krevního obrazu a funkci štítné žlázy. Výsledné hodnoty byly fyziologické. Při provádění echokardiografie, kraniální magnetické rezonance a vyšetření moči byla prokázána přítomnost 8 velkých malformací (6,8 %) a 23 drobných anomálií (19,7 %). Ve skupině žen léčených AED bylo prokázáno 7,7 % velkých malformací, zatímco ve skupině žen bez terapie AED byl výskyt těchto malformací 3,8 %. Nejčastější anomálie byly rozštěpy páteře, malformace srdečního, močového a kosterního systému. U kojenců matek uživatelék AED byly nalezeny drobné anomálie, jako jsou epikantické záhyby, malá ústa, dysplastické uši, hypoplastické prsty a nehty. Časté byly také zubní anomálie, poruchy mineralizace zubů a erupce (Güveli, 2017).

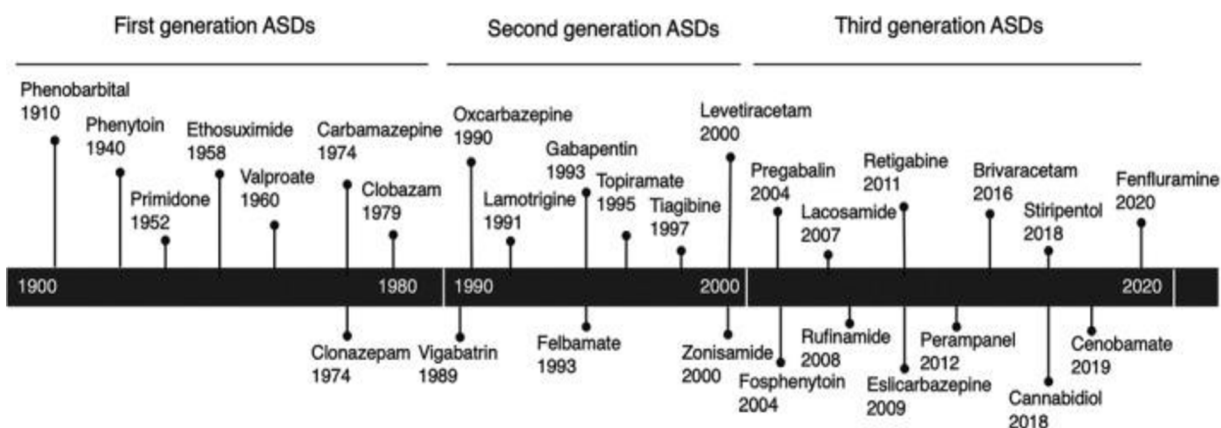
Ze závěru studie vyplývá, že teratogenita AED je závažná a má vliv na vývoj plodu. Při vyšších dávkách kyseliny valproové často dochází k obličejovým a dentálním malformacím. Při snížení množství tohoto typu AED nebyly vyzorovány velké anomálie, ale jisté riziko stále přetrvává. Dále kromě AED se podílí na vzniku vrozených vad také genetické a enviromentální faktory (Güveli, 2017).

Generace antiepileptik

AED se předepisují ke kontrole a snížení výskytu epileptických záchvatů, ale mohou se využít i k léčbě jiných stavů než jen epilepsie. Pomáhají při např. bolestech, migrénách nebo různých psychiatrických poruchách. Tato farmaka mohou zvyšovat riziko pro plod vzhledem k jejich schopnosti překonat transplacentární bariéru. První zmínky o AED a jejich teratogenitě byly v 60. letech 20. století a tyto první AED byly označovány jako AED první generace (např. valproát, karbamazepin nebo klobazam). Skrze neustálý vývoj medicíny a zkoumání léků postupně docházelo k vyvinutí další kategorie AED jako je tzv. nová generace AED, jejichž prodej byl zahájen po roce 1990. K této novější generaci AED (druhé a třetí) patří např. gabapentin, levetiracetam nebo oxkarbazepin. Pro tento typ léků je typické podávání ve formě monoterapie nebo polyterapie (Veroniki, 2017).

Pro zvolení správného druhu AED se podílí jak typ záchvatu, tak epileptické symptomy. AED se liší od sebe svými farmakologickými profily a vlastnostmi. Všechny AED patřící do starší generace mají své typické účinky související s dávkou, zejména účinky na nervový systém. Toto způsobovalo postupné selhávání léčby u 30-40 % lidí s epilepsií. Prvotním podnětem pro pokračování ve zkoumání byly skutečnosti o nebezpečných vlastnostech AED první generace, snášenlivosti a kontroly záchvatů. V průběhu posledních 30 let bylo schváleno používání dvaceti AED nové generace. Americká akademie neurologie (American Academy of Neurology) prohlásila v letech 2004 a 2018, že novější generace AED je lépe tolerována než AED patřící ke starší generaci (Hakami, 2021).

AED tedy rozdělujeme na starší generaci (první) a novější (druhá a třetí) generaci. K první generaci AED patří fenobarbital, fenytoin, primidon, ethosuximid, valproát, karbamazepin, klonazepam a klobazam. AED druhé generace byly vyvinuty a používány od konce 80. let a zahrnují vigabatrin, oxkarbazepin, lamotrigin, gabapentin, felbamát, topiramát, tiagabin, levetiracetam a zonisamid. Třetí generaci zastupuje pregabalin, fosfenytoin, lacosamid, rufinamid, eslikarbazepin, retigabin (jinak ezogabin), perampnel, brivaracetam, kanabidiol, stiripentol, cenobamát a fenfluramin. Starší a novější generace AED se od sebe odlišují v mechanismech účinku, škálách účinku, farmakokinetice a nežádoucích účincích (Hakami, 2021).



Obrázek 3 AED, jejich rozdělení a rok zavedení (Hakami, 2021).

Valproát sodný

Valproát sodný (VPA) je lék patřící k AED první generace. Používá se jednak k léčbě a kontrole epilepsie a jejích záchvatů, ale také např. k léčbě bipolární poruchy, migrény a dalších psychických problémů. Jeho první použití v Evropě bylo okolo 60.-70. let minulého století. Farmakovigilanční výbor Evropské lékové agentury v únoru roku 2018 vydal doporučení o nevhodnosti používání VPA v průběhu těhotenství, a to konkrétně u žen majících záchvaty, na které jsou účinné jiné typy léků. V dubnu téhož roku Farmakovigilanční výbor doporučil užívání účinné antikoncepce u těch epileptiček, které jsou závislé na VPA mimo těhotenství. Dále vydal souhlas, že VPA mohou konzumovat pouze takové těhotné epileptičky, u kterých nejsou jiné AED efektivní (Clayton-Smith, 2019).

VPA je jeden z nejúčinnějších AED pro kontrolu záchvatů. Od jeho zavedení byl první variantou volby i u těhotných žen. Okolo 80. let 20. století probíhaly spekulace a byly zveřejňovány zprávy o nebezpečnosti VPA v těhotenství a o rapidním zvýšení výskytu vrozených malformací. VPA byl ale stále používán a schvalován pro předepisování u těhotných žen s epilepsií, protože nebyly zveřejněny výsledky prospektivních kohortových studií o dětech, které byly v těhotenství vystavovány teratogenním účinkům VPA. V nynější době je zveřejněno několik podložených důkazů o nežádoucích účincích VPA a o rizicích vrozených vývojových vad, které se pohybují okolo 11 %. Zároveň míra rizika závisí na užívané dávce VPA. Pokud množství VPA přesáhne 1500 mg přijímaného za den, riziko vzniku malformací u plodu se zvýší až na 24 %. I když odborníci předpokládají, že počet jedinců s vadami spojenými s užíváním VPA bude v následujících letech postupně klesat, u spousty dětí a dospělých žijící v Evropě stále přetrvávají následky z důvodu prenatalního vystavování VPA. Spojené království se domnívá, že počet postižených dětí je vyšší než 20 000, a to na podkladě počtu žen, které v graviditě užívaly VPA (Clayton-Smith, 2019).

Následující obrázek znázorňuje nejčastější malformace potvrzené u dětí, které byly vystavovány VPA v průběhu gravidity. K jednotlivým vadám je přidělen poměr šancí výskytu a také procentuálně vyjádřeno absolutní riziko. Se zvyšující se dávkou VPA se zvyšuje i riziko výskytu.

Stav	Poměr šancí (medián a rozsah) u potomků matek, které užívaly valproát v těhotenství	Absolutní riziko
Spina bifida	12,7 (7,7–20,7)	0,6 %
Defekt síňového septa	2,5 (1,4–4,4)	0,5 %
Rozštěp patra	5,2 (2,8–9,9)	0,3 %
Hypospadias	4,8 (2,9–8,1)	0,7 %
Polydaktylie	2,2 (1,0–4,5)	0,2 %
Kraniosynostóza	6,8 (1,8–18,8)	0,1 %

Obrázek 4 Poměr šancí u dětí, které byly vystavovány VPA a absolutní riziko (upraveno podle Jentinka) (Macfarlane, 2018).

Spojené království definuje nové pokyny o předepisování VPA a o prevenci. Jedná se o tzv. Preventivní programy v těhotenství.

- 1) Před začátkem léčby je nutno zvážit pravděpodobnost gravidity dané pacientky a udělat těhotenský test.
- 2) Žena musí být dostatečně informována o možnosti rizik při užívání VPA působících na plod.
- 3) Povinné pravidelné sledování lékařem, každoroční konzultace a kontroly u žen užívající VPA.
- 4) Obal VPA bude muset obsahovat varování o rizicích tohoto léku pro těhotenství a lékárníci budou povinni vydat každé uživatelce VPA ve fertilním věku kartu s varováním o rizicích (Macfarlane, 2018).

V současnosti ve Spojeném království je tento program již povinný. Klinická praxe je v mnoha zemích kvalitní na základě dodržování těchto pokynů. Klinici primárně nevolí farmakoterapii VPA u žen v plodném věku. Jestliže ale jejich stav vyžaduje užívání tohoto AED, je nutné ženu informovat o rizicích při případném plánování těhotenství (Macfarlane, 2018).

Fetální valproátový syndrom

Fetální valproátový syndrom (FVS) můžeme označit jako soubor příznaků, které se vyvíjí na základě klinických účinků na vývoj plodu in utero v souvislosti s léčbou VPA. FVS lze popsat jako stálý stav typický velkými a malými malformacemi, narušením vývoje a dysmorfismem v obličejové části těla. Dítě s FVS se rodí nejčastěji s defekty neurální trubice, vrozenými srdečními vadami, rozštěpy patra a páteře, oftalmologickými a urogenitálními anomáliemi. K přídatným malým malformacím jsou zařazeny tříselné kýly a anomálie spojené s překrývajícími se prsty. Obličejový dysmorfismus se vyznačuje krátkým a širokým nosem, který směřuje s nozdrami dopředu. Dále jsou typická malá ústa s tenkým horním a obráceným dolním rtem a pěkně souměrné klenuté obočí. Později se u dítěte projevuje zhoršený neurologický vývoj, poruchy pozornosti s hyperaktivitou a poruchy autistického spektra (Clayton-Smith, 2019).

Z hlediska vývoje a poznání FVS byli Bjerkedal a kol. první, kdo poskytli výsledky z epidemiologických studií z regionu Rhône-Alpes ve Francii okolo roku 1982 a poukázali na zvýšené riziko rozštěpu páteře u potomků matek uživatelék VPA v graviditě. Byly zveřejněny další informace o vadách a v roce 1984 byla Di Libertim a kol. zveřejněna první skupina sedmi dětí s potvrzeným FVS (Clayton-Smith, 2019).

Diagnostikovat FVS je náročné, jelikož pro stanovení diagnózy neexistuje přesný specifický marker typický jen pro tento stav. V roce 2000 Dean a kol. sestavili kritéria FVS pro diagnostiku. Tato kritéria od doby vzniku prošla několika aktualizacemi a zrcadlí současné znalosti. Studie nynější kritéria rozdělila na základní, sugestivní rysy a podpůrné rysy. Čtyři základní kritéria jsou charakteristická tím, že je nalézáme u dítěte s FVS a pro diagnostiku je nutné je rozpoznat. Sugestivní rysy jsou sledovány v souvislosti se zvyšující se frekvencí a podpůrné rysy se objevují nezávisle na populaci (Clayton-Smith, 2019).

S kognitivními, sociálními a motoricky obtížnými projevy by mělo dítě se zákonným zástupcem podstoupit také návštěvu klinického psychologa nebo neuropsychologa jako součást diagnostického stanovení kognitivních a jiných problémů. Toto odeslání k odborníkovi se provádí pouze u dětí bez závažného neurologického postižení, u FVS je výskyt postižení téměř jasný. Proces vyšetření je potřeba přizpůsobit danému dítěti. Rozlišuje se podle věku,

a obsahuje hodnocení kognitivního, řečového a motorického vývoje, paměti, pozornosti (Clayton-Smith, 2019).



Obrázek 5 Menší končetinové malformace sledované u FVS. Hypoplastické a překrývající se prsty a zploštění klenby v důsledku kloubní laxnosti často spojené s FVS (Clayton-Smith, 2019).

Léčba FVS je poměrně nejasná, protože bývá u dítěte narušeno více tělesných systémů. Studie potvrdily a uznaly potřebu tzv. multidisciplinárního oboru péče o tyto děti s FVS. Nejsou jednoznačné kroky v rámci léčby, protože projevy a symptomy FVS se vyvíjí i po narození dítěte. Proto je kladen důraz především na stav před plánovanou graviditou a prenatalní péči, následnou starostlivost o novorozence, kojence a péče o dospělého jedince (Clayton-Smith, 2019).

Evropská agentura pro léčivé přípravky v dubnu roku 2018 ratifikovala nové postupy v zabránění užívání VPA v graviditě. Nalezení vrozených malformací v průběhu těhotenství vyžaduje značné sledování ženy odborníkem a následné naplánování porodu v nemocnici se specializovaným zařízením pro neonatální péči s neonatologickým týmem. U dítěte vystaveného VPA v graviditě se mohou po porodu projevit příznaky abstinčního syndromu nebo hypoglykémie. Jinak většina kojenců může prožívat první dny po narození fyziologicky (Clayton-Smith, 2019).

Antiepileptika třetí (nejnovější) generace

Jedná se o nejnovější AED (TGAED), vyvinuté od roku 2000 a stále se vyvíjející. Plynule navazují na druhou generaci AED. V blízké minulosti bylo vyvinuto okolo 20 TGAED pro léčbu epileptických záchvatů určených pro dospělé, ale i pro děti. Farmakologie některých těchto léků se příliš nemění od svých předchůdců. Literatura o farmakokinetice uvádí, že metabolismus vstřebávání starší generace AED probíhá v játrech za pomoci společného izoenzymu, oproti některým TGAED, které nedodrží stejnou hepatální cestu vstřebávání jako jejich předchůdci, ale eliminují do ledvin, a tím nezapříčínují vývoj velkých a malých vrozených malformací u plodů vystavovaných AED v graviditě (Singh, 2019).

Některé léky z této nejnovější generace AED jsou stále v procesu výroby, zkoumání a získávání licencí pro bezpečné užívání. Obecně bylo zjištěno, že TGAED jsou lepší v jejich účinnosti a snášenlivosti a nemají žádné nebo pouze minimální vedlejší účinky na organismus než jejich předchůdci. Vědci se domnívají, že tato TGAED mohou představovat novou možnost farmakoterapie pro minimálně 30% populace, u kterých je nutné vysazení AED starší generace, jako jsou právě těhotné ženy s diagnostikovanou epilepsií. To proto, že mechanismus účinku těchto AED je odlišný od první generace (Singh, 2019).

Eslikarbazepin acetát

V roce 2009 byl v Evropě schválen Evropskou lékovou agenturou. Má velmi výrazný mechanismus účinku a jeho specifikum je, že se na receptory pro benzodiazepiny neváže. Singh a kol. se zmiňuje ve své publikaci o výzkumu, který zveřejnil Costa a kol. v roce 2018. Ve výzkumu sledovali 79 pacientek s epilepsií a pouze v 5 případech se u jejich dětí vyskytly vrozené anomálie. Ze závěru studie vyplývá, že výskyt vrozených vývojových vad je v těhotenství ojedinělý, při kontrole záchvatů tímto AED (Singh, 2019).

Pregabalin

Představuje náhradu kyseliny gama-aminomáselné a je strukturálně obdobný s gabapentinem, jakožto AED druhé generace, ale jeho mechanismus účinku je odlišný. Tento lék je schválen v Evropě a USA pro terapii neurologických bolestí, dále je používán jako doplňková léčba parciálních záchvatů, úzkostí a poruch spánku (Singh, 2019).

Rufinamid

V roce 2008 byl schválený, ale doposud není žádná studie prokazující bezpečnost z hlediska teratogenity tohoto léku v těhotenství.

Lékaři očekávají, že TGAED by mohla být dobrou alternativní volbou pro kontrolu a léčbu epileptických záchvatů u žen v graviditě. Klinických studiích, které by s jistotou potvrdily teratogenní bezpečnost, je stále nedostatek, ale i přes málo výzkumů byl dokázán snížený výskyt vrozených velkých a malých malformací, které se vyskytují častěji u AED starší generace (Singh, 2019).

2.7 Porod a poporodní období u žen s epilepsií

Těhotenství spojené s epilepsií je ohroženo mateřskou a neonatální morbiditou a mortalitou daleko víc než těhotenství bez přídatných jiných onemocnění. Huang a kol. v roce 2020 ve své publikaci uvádí, že v porovnání mezi ženami s epilepsií a těhotnými zdravými ženami mají pacientky s epilepsií asi desetkrát vyšší riziko úmrtnosti, 2-3krát vyšší riziko preeklampsie a předčasného porodu. Dále se u žen s epilepsií může častěji potvrdit anémie, předčasný odtok plodové vody a poporodní krvácení. Generalizovaný záchvat s tonicko-klonickými křečemi, který může trvat 20 min i déle, zapříčiňuje snížení srdeční frekvence plodu s následným rizikem narození mrtvého plodu nebo předčasného porodu. Studie pekinské nemocnice v Tiantanu se zaměřila nejen na předchozí zmíněné problémy, ale také popisuje klinické charakteristiky těhotných žen s epilepsií a výsledky u matek a plodů. Studie byla zrealizována mezi lednem 2006 až prosincem 2019 a bylo zapojeno 75 těhotných pacientek s epilepsií. Ukončit těhotenství u žen s epilepsií SC není jedinou možností, více upřednostňovaný by měl být vaginální porod. Studie se zaměřovala na způsoby ukončení těhotenství a jednoznačně potvrdila vysokou míru SC, která byla okolo 85,33 %. U některých žen s epilepsií bylo těhotenství ukončeno SC pouze z toho důvodu, že nežívaly předepsaná AED, což představovalo zvýšené riziko epileptických záchvatů v těhotenství a v průběhu porodu. Jiné ženy si vybraly variantu SC, jelikož měly obavy z výskytu záchvatů během vaginálního porodu. Analgetika a sedativa byla podána ženám s epilepsií, které rodily vaginálně, tyto ženy neměly záchvaty při porodu, a později se u matek i novorozenců neprojevovaly žádné následky či vady (Huang, 2020).

Vědci se ve studii zmiňují, že nedostatek spánku, únava a kontrakce během vaginálního porodu značně ovlivňuje a zvyšuje riziko pro vznik epileptických záchvatů. Jestliže má žena časté záchvaty, jednoznačně je jí doporučováno ukončit těhotenství SC. Lékaři by měli stále kontrolovat hladinu AED v krvi epileptičky, nehledě na způsob porodu. Dále popřípadě změnit dávkování léků, zajistit vhodné a včasné podání sedativ a analgetik v průběhu porodu. Po porodu by měla léčba epilepsie AED nadále pokračovat. Kromě způsobu ukončení těhotenství u žen s epilepsií se studie také věnovala průměrné hmotnosti novorozence a Apgar skóre. Děti narozené ženám s epilepsií vykazovaly nižší Apgar skóre než děti narozené ženám bez epilepsie. Ženy s epilepsií porodily dítě s nižší porodní hmotností, než ženy bez epilepsie, a také na hmotnost měly vliv generalizované a nengeneralizované záchvaty. Tyto poznatky upozorňují na důležitost pravidelného kontrolování hmotnosti plodu ultrazvukem během

těhotenství. Na konečnou hmotnost plodu působí již zmiňované záchvaty, ale i AED (Huang, 2020).

Další studie, která se zaměřila na těhotenství a porod u žen s epilepsií, byla prováděna na klinice Ázerbájdžánské lékařské univerzity na neurologickém a porodnickém oddělení v Clinical Medical Center v Baku. Do studie bylo zapojeno 112 těhotných žen s epilepsií a celý výzkum probíhal po dobu šesti let od dubna 2013 do února 2018. Neurologem a porodníkem byly ženy pravidelně hlídány a sledovány až do konce těhotenství a po porodu jednou za tři měsíce do jednoho roku. Celé průběhy těhotenství a porodů byly porovnávány s výsledky 277 žen bez epilepsie. Výsledkem této studie bylo zvýšené riziko SC (65,0 %) a perinatální hypoxie u plodů (29,5 %). Vědci se domnívali, že kromě záchvatů a dalších komplikací souvisejících s epilepsií bývají dalším důvodem k ukončení těhotenství SC obavy porodníka o těhotnou ženu s epilepsií a o plod. Studie si všímá obav lékařů, které vedly k rychlému jednání v podobě akutní SC nebo instrumentálního vaginálního porodu z důvodu výskytu možných komplikací. Studie se také věnovala Apgar skóre u novorozenců narozených ženám s epilepsií. Potvrdila, stejně jako předešlá studie, nižší hodnoty Apgar skóre u dětí matek s epilepsií než u novorozenců narozených ženám bez epilepsie. Studie v závěru upozornila na včasné plánování gravidity a pravidelné sledování těhotných žen s epilepsií pro zajištění vhodného a bezpečného vedení porodu (Melikova, 2020).

Neonatální epilepsie

Co je zajímavé a v některých případech pozorovatelné je tzv. neonatální epilepsie. Jejich výskyt je ojedinělý a to okolo 1/1000 až 5/1000 živě narozených dětí zahrnutých ve studii zaměřující se na novorozenecké záchvaty. Tento typ neonatální epilepsie se vyskytuje ve většině případů v souvislosti s akutním poraněním mozku (Pisani, 2021).

Pyridoxin dependentní epilepsie

Pyridoxin dependentní epilepsie (PDE) je onemocnění, které je geneticky podmíněno. Je charakterizováno farmakorezistentními záchvaty s poruchou metabolismu pyridoxinu. Tyto epileptické záchvaty se typicky projevují v prenatalním období, postnatálním období a u dětí do 3 let. Malá studie, která probíhala v rozmezí let 2009-2015 na Lékařské fakultě Masarykovy Univerzity v Brně, provedla genetická vyšetření u 25 pacientů. Celkově 19 pacientů mělo výskyt křečí v novorozeneckém období, z toho souboru byla potvrzena u třech pacientů PDE. Terapie PDE je úspěšná a léčí se podáváním pyridoxinu

v dávkách mezi 20–300mg/den. Děti užívají menší dávku pyridoxinu, která se pohybuje okolo 100mg/den (Aulická, 2017).

Laktace u žen s epilepsií po porodu

Možnost kojení je jedním z důležitých faktorů, který ovlivňuje život každého novorozence. Americká akademie pediatriů se zabývá laktací a celkově péčí o novorozence a jednoznačně kojení schvaluje. Doporučuje, aby matky kojily minimálně prvních 6 měsíců po porodu. Kojení přináší značné výhody jak pro matku, tak i pro dítě. Kojené děti mají menší riziko rozvoje několika onemocnění jako např. infekčních onemocnění dýchacích cest, astmatu, zánětu středního ucha, atopické dermatitidy, gastroenteritidy, dětské leukémie. Kojení dále ovlivňuje rozvoj diabetu mellitu 1. a 2. typu, syndromu náhlého úmrtí dítěte a mnoho dalších. Nejen pro novorozence, ale i pro matku má laktace značná pozitiva, jako např. nižší riziko diabetu 2. typu, karcinomů prsu, vaječnicků a porodních depresí (Birnbau, 2020).

Spoustu významných společností, jako Španělská neurologická společnost, Americká akademie neurologie, Americká epileptická společnost a Americká pediatriká akademie doporučují laktaci všem ženám včetně matek s epilepsií. Stále jsou v popředí jisté obavy z účinků AED v mateřském mléce a ženy upřednostňují variantu umělé výživy nebo kojí krátkou dobu. AED užívané matkou se transportují mateřským mlékem kojenci. Jejich celkové množství je výrazně menší než množství, které se přenáší transplacentárně v průběhu těhotenství (Cabo-López, 2019).

V roce 2013 byly prováděny studie věnující se problematice AED v mateřském mléce a následnými projevy u kojence. Tyto studie ukazovaly na to, že spousta AED jsou kompatibilní s kojením, a tedy epilepsie je slučitelná s kojením. Naopak studie potvrzuje, jestliže dítě není kojené, je u něj daleko větší riziko novorozeneckých záchvatů z důvodu náhlého snížení fetálních hladin AED. Kojící matky užívající AED musí být opatrnější při odstavování novorozence od kojení. Odstavení by mělo být pozdější, aby se předcházelo případnému výskytu abstinenčního syndromu u dítěte (Cabo-López, 2019).

Cabo-López a kol. v roce 2019 zveřejnili informace ke studii, která se mimo jiné zabývala chováním, projevy, motorickými a sociálními dovednostmi a jazykem u dětí, jejichž matky užívaly AED v průběhu těhotenství. Výsledky studie směřovaly k tomu, že děti vystavované AED v těhotenství a následně kojené, měly v předešlých dovednostech a projevech méně problémů, než děti matek neužívajících AED a děti nekojené (Cabo-López, 2019).

Birnbaum a kol. v roce 2020 publikovali studii, která zkoumala vliv AED na vývoj neurologického systému. Studie se věnovala pozorováním a multicentrickému zkoumání těhotných žen, které mají diagnostikovanou epilepsii. Ženy byly sledovány v průběhu těhotenství i v období 9 měsíců po porodu. Hlavním cílem studie bylo ověření slučitelnosti terapie AED s laktací, a to pomocí měření hladin AED z krve matky a kojence. Celkem bylo do studie zahrnuto 351 těhotných pacientek s epilepsií a jejich 345 dětí. Žádnému dítěti nebylo podáno jiné mléko, než od své matky. Nakonec po vyřazování některých žen a jejich kojenců, které nesplnily kritéria pro studii, byla pro analýzu zahrnuta koncentrace AED v krvi od 135 matek a 138 kojenců, včetně třech případů dvojčat. Monoterapii AED užívala většina žen, konkrétně 82,2 %, zbytek žen mělo předepsanou polyterapii AED. Na výsledcích studie se tyto varianty léčby neodrazily. Krevní vzorky byly odebrány jak matce, tak kojenskému dítěti, v rozmezí 5. až 20. týdne v poporodním období (Birnbaum, 2020).

Tato studie, která porovnávala hladinu AED v krvi matky a novorozence, zjistila, že v krevním vzorku kojence byla koncentrace mnohem nižší než v krvi matky. Děti této studie jsou sledovány i nadále po dobu 6 let po porodu pro sdělení dlouhodobých výsledků. Studie tedy potvrzuje bezpečnost a doporučuje kojení všem ženám s epilepsií, které v době těhotenství i po porodu užívají AED jako součástí léčby (Birnbaum, 2020).

AED, které jsou vhodné užívat při kojení

Fenytoin

Tento lék se váže na plazmatické proteiny a má velmi nízké nežádoucí účinky pro novorozence. Dlouhodobě nebyly detekovány žádné klinické nebo psychomotorické problémy.

Kyselina valproová

Není příliš vhodná pro ženy těhotné, kvůli FVS, ale v době po porodu je jeden z nejvhodnějších AED. Do mateřského mléka se vylučuje jen malá množství tohoto léku. U dětí nebylo pozorováno žádné narušení ve vývoji kognitivních funkcí. Je ale doporučen screening na žloutenku u novorozence přijímajícího nízké dávky VPA pro riziko hepatotoxicity (Cabo-López, 2019).

2.8 Péče porodní asistentky o ženu s epilepsií v těhotenství, při porodu a po porodu

„Porodní asistentka je uznávána jako plně zodpovědný zdravotnický pracovník; pracuje v partnerství se ženami, aby jim poskytla potřebnou podporu, péči a radu během těhotenství, porodu a v době poporodní; vede porod na svou vlastní zodpovědnost, poskytuje péči novorozencům a dětem v kojeneckém věku. Tato péče zahrnuje preventivní opatření, podporu normálního porodu, zjišťování komplikací u matky nebo dítěte, zprostředkování přístupu k lékařské péči nebo jiné vhodné pomoci a provedení nezbytných opatření při mimořádné naléhavé situaci. Porodní asistentka má důležitou úlohu ve zdravotním poradenství a vzdělávání nejen žen, ale i v rámci jejich rodin a celých komunit. Tato práce by měla zahrnovat předporodní přípravu a přípravu k rodičovství a může být rozšířena i do oblasti zdraví žen, sexuálního nebo reprodukčního zdraví a péče o dítě.“ (ČKPA, 2013, www.ckpa.cz).

Každá těhotná žena s diagnostikovanou epilepsií dochází na pravidelné, ale i nepravidelné gynekologické kontroly a vyšetření, pro podrobné sledování ženy a plodu. Žena častěji absolvuje genetické vyšetření než ženy bez epilepsie, kvůli možným teratogenním účinkům AED působících na plod. Základem péče o ženu s epilepsií v graviditě je především spolupráce mezi více odborníky, a to zejména mezi gynekologem, neurologem, porodníkem a porodní asistentkou. Ženy jsou sledovány jak v ambulanci u svého gynekologa, který ji poskytne veškeré informace o jejím těhotenství, tak v ambulanci neurologa, který kontroluje stav epilepsie (Patočková, 2017). Žena dochází na kontroly k neurologovi v 16., 24., 28., a 34. týdnu gravidity (Procházka, 2020).

U porod se žen s epilepsií nemusí být komplikovanější než u žen bez epilepsie. Hlavním úkolem neurologa je napsat lékařskou zprávu o epilepsii a porodu, která je určena pro porodníka a porodní asistentku. Zpráva by měla sdělit druh epilepsie a typy záchvatů, dále ženou užívané AED a vhodný způsob vedení porodu. Pokud u ženy probíhalo těhotenství v pořádku, epilepsii má pravidelně sledovou a nevyskytne se jakákoliv komplikace, může žena родit spontánně. Vaginální porod je veden porodníkem s asistencí porodní asistentky. Při porodu je důležité pokračovat v léčbě epilepsie AED a není kontraindikací aplikace epidurální analgezie. Pokud má žena s epilepsií kontraindikovaný vaginální porod, přistupuje se k ukončení gravidity SC. K tomuto rozhodnutí neurologa a porodníka vedou vysoká rizika výskytu generalizovaných záchvatů nebo SE (Patočková, 2017).

Po porodu, ať už vaginálním nebo SC, porodní asistentka edukuje matku s epilepsií o významnosti odpočinku pro vysoké riziko výskytu epileptického záchvatu z důvodu vyčerpání organismu. Matku informuje o možnosti péče o novorozence na novorozeneckém oddělení a s matčíným svolením je dítě v prvních hodinách na oddělení a žena může využít čas pro odpočinek. Později porodní asistentka nebo dětská sestra pomáhá ženě s péčí o novorozence. Porodní asistentka musí myslet na případný výskyt epileptického záchvatu v poporodním období a na bezpečí novorozence (Patočková, 2017).

Porodní asistentka vede se ženou rozhovor o bezpečnosti a péči o dítě. Edukuje ji, aby dítě nikdy nezůstávalo bez dozoru matky nebo zdravotnického personálu. Dále ji učí přebalovat a ošetřovat v postýlce, ne na přebalovacím pultu, z důvodu možného záchvatu. Pokud i tak žena chce přebalovat novorozence na pultu, musí být u dítěte i další osoba. Žena si následně vyzkouší správnou manipulaci s dítětem a jeho bezpečné držení. A v neposlední řadě asistuje při kojení, které je u epilepsie doporučováno (Patočková, 2017).

Při propouštění z porodnice do domácího prostředí, zaměřuje porodní asistentka edukaci na domácí péči o novorozence. Upozorňuje ženu, která trpí na záchvaty v noci, na důležitost ukládání dítěte do postýlky. Doporučuje přebalování dítěte v postýlce, tak jako byla zvyklá v nemocnici a koupat dítě s pomocí druhé osoby. Žena by měla manipulovat s dítětem a přenášet ho jen v zavinovačce. Všechny tyto doporučení by matka měla dodržovat podle jejího aktuálního stavu (Patočková, 2017).

2.9 Shrnutí teoretických východisek, jejich význam a limitace dohledaných poznatků

Přehledová bakalářská práce předkládá publikované poznatky o epilepsii v těhotenství, způsoby porodu a šestinedělí. Uvedené informace mohou sloužit jako studijní materiál pro všechny, kteří se chtějí o této problematice dozvědět více, dále pro porodní asistentky setkávající se s těhotnými ženami, které mají diagnostikovanou epilepsii, a ostatní zdravotnický a lékařský personál, který by měl mít povědomí o této problematice. Práce zahrnuje nejnovější publikované poznatky týkající se epilepsie v těhotenství, farmakologickou metodou léčby epilepsie, způsobu vedení porodu a krátké poporodní péče. Součástí práce je i přehled péče porodní asistentky o ženu s epilepsií v průběhu těhotenství, při porodu a v poporodním období.

Spousta dohledaných zdrojů kladla důraz na důležitost plánování těhotenství u žen s epilepsií pro předcházení výskytu možných komplikací. Autoři se ale domnívají, že je málo doložených studií a poznatků o komplikacích SE v těhotenství a AED třetí generace, z toho důvodu by bylo přínosné se této problematice dále věnovat.

Závěr

Přehledová bakalářská práce přináší nejnovější dohledané publikované poznatky o epilepsii v těhotenství. Prvním dílčím cílem bylo předložit aktuální poznatky o epilepsii v těhotenství. Epilepsie je jedno z nejčastějších neurologických onemocnění, se kterým se můžeme setkat u těhotných žen. Patočková v roce 2017 uvádí, že v České republice se narodí asi 300-400 novorozenců ženám s epilepsií za jeden rok. Toto neurologické onemocnění není v žádném případě kontraindikací pro založení rodiny. Je ale důležité alespoň 3-6 měsíců dopředu těhotenství plánovat a mít epilepsii zcela pod kontrolou. Epilepsie může mít velmi negativní vliv na těhotenství a zároveň gravidita může silně ovlivnit průběh epilepsie. Na frekvenci výskytu záchvatů v graviditě mohou působit i změny v hladině hormonů v organismu ženy. Autoři konkrétně uvádějí, že estrogény podporují záchvaty a zvyšují jejich frekvenci v graviditě, na rozdíl od progesteronu, který naopak snižuje jejich výskyt. Byly publikované i informace o typu refrakterní epilepsie v graviditě, což je velice nebezpečný stav pro těhotnou ženu. Autoři dohledaných publikací také uvádějí, čeho se lékaři a porodní asistentky nejvíce obávají. Je to výskyt SE v graviditě. Pokud k takovému stavu dojde, přistupuje se k okamžitému ukončení těhotenství. U žen s epilepsií se také mohou objevit jisté komplikace, jako je hypertenze, preeklampsie, IUGR nebo krvácení.

Druhým cílem bylo předložit poznatky o teratogenních účincích antiepileptik, vedení porodu a krátké poporodní péči. Autoři uvádí, že naprosto zásadní v souvislosti s epilepsií v těhotenství je farmakologická metoda léčby. Doporučují ženám s epilepsií i bez ní pravidelné užívání AF. Dávkování je vhodné zahájit zhruba 5-6 měsíců před plánovanou graviditou. Především v rámci medikace se vědci zabývají otázkou teratogenity AED. Jejich účinky způsobují malformace plodů. Mezi nejčastější vady patří rozštěpy patra a páteře, malformace srdečního, močového a kosterního systému. AED jako takové jsou specificky rozděleny na tři generace. Při léčbě epilepsie u těhotných žen se nedoporučuje předepisování AED 1. a 2. generace. Konkrétně VPA, patřící k AED 1. generace, je naprosto kontraindikovaný u těhotných žen z důvodu FVS u plodů. 2. generace AED také není příliš vhodná pro těhotné ženy s epilepsií. Vědci se ale domnívají, že TGAED jsou bezpečnou volbou v léčbě epilepsie u žen v graviditě, i přes stálé zkoumání. Co se týká způsobu porodu u těhotných epileptiček, autoři uvádějí možnosti jak vaginální porod, tak porod per SC. Typ porodu lékař zvolí na základě stavu ženy a stabilizace epilepsie. V poporodním období se autoři zaměřili na laktaci, která je doporučována i v kombinaci s užíváním AED.

Třetím a posledním cílem práce bylo předložit aktuální poznatky o péči porodní asistentky u těhotných žen s epilepsií. Toto onemocnění vyžaduje spolupráci neurologa, porodníka a porodní asistentky. Je potřebné mít široké odborné znalosti, empatický přístup ze strany odborníků a ženu provázet během těhotenství, porodu a šestinedělí.

Informace, které přehledová bakalářská práce obsahuje, mohou být využity jako studijní materiál pro zdravotnický personál a studentů zdravotnických oborů.

Referenční seznam

1. AULICKÁ, Š., L. FAJKUSOVÁ, P. ŠILEROVÁ, L. ELSTNEROVÁ, T. JIMRAMOVSKÝ, E. DORTOVÁ a H. OŠLEJŠKOVÁ, 2017. Pyridoxin dependentní epilepsie – kazuistiky. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie [online]. 80/113(3), 346-349 [cit. 2022-04-20]. Dostupné z: doi:10.14735/amcsnn2017346
2. BINDER, Tomáš et. al., 2020. Nemoci v těhotenství a řešení vybraných závažných perinatálních stavů. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-271-2009-3.
3. BIRNBAUM, Angela K., Kimford J. MEADOR, Ashwin KARANAM, et al., 2020. Antiepileptic Drug Exposure in Infants of Breastfeeding Mothers With Epilepsy. JAMA Neurology [online]. 77(4), 441-450 [cit. 2022-03-17]. ISSN 2168-6149. Dostupné z: doi:10.1001/jamaneurol.2019.4443
4. CABO-LÓPEZ, I., B. CANNETI a A. PUY-NÚÑEZ, 2019. Epilepsia y lactancia materna: del mito a la realidad. Revista de Neurología [online]. 69(2), 68-76 [cit. 2022-03-17]. Dostupné z: doi:10.33588/rn.6902.2019037
5. CAFFREY, Aoife, Helene MCNULTY, Mark ROLLINS, et al., 2021. Effects of maternal folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy on neurocognitive development in the child: an 11year follow-up from a randomised controlled trial. BMC Medicine [online]. 19(1) [cit. 2022-02-06]. ISSN 1741-7015. Dostupné z: doi:10.1186/s12916-021-01914-9
6. CARRASCO, Cinthya, Audra SCHWALK, Byungkwan HWANG, Kenneth IWUJI a Ebtesam ISLAM, 2021. Super-refractory status epilepticus in a 29-year-old pregnant female. SAGE Open Medical Case Reports [online]. 9 [cit. 2022-04-04]. ISSN 2050-313X. Dostupné z: doi:10.1177/2050313X211000455
7. CHEN, Daijuan, Lisha HOU, Xia DUAN, Hongling PENG a Bing PENG, 2017. Effect of epilepsy in pregnancy on fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. Archives of Gynecology and Obstetrics [online]. 296(3), 421-427 [cit. 2022-02-15]. ISSN 0932-0067. Dostupné z: doi:10.1007/s00404-017-4404-y
8. CLAYTON-SMITH, Jill, Rebecca BROMLEY, John DEAN, et al., 2019. Diagnosis and management of individuals with Fetal Valproate Spectrum Disorder; a consensus statement from the European Reference Network for Congenital Malformations and Intellectual Disability. Orphanet Journal of Rare Diseases [online]. 14(1) [cit. 2022-02-09]. ISSN 1750-1172. Dostupné z: doi:10.1186/s13023-0191064-y

9. ČKPA: Kdo je porodní asistentka [online], 2013. Praha [cit. 2022-04-22]. Dostupné z: <https://www.ckpa.cz/>
10. DANIELSSON, Kim Christian, Ingrid BORTHEN, Nils-Halvdan MORKEN a Nils Erik GILHUS, 2018. Hypertensive pregnancy complications in women with epilepsy and antiepileptic drugs: a population-based cohort study of first pregnancies in Norway. *BMJ Open* [online]. 8(4) [cit. 2022-02-13]. ISSN 2044-6055. Dostupné z: doi:10.1136/bmjopen-2017-020998
11. DANIELSSON, Kim Christian, Nils Erik GILHUS, Ingrid BORTHEN, Rolv Terje LIE, Nils-Halvdan MORKEN a Angela LUPATTELLI, 2019. Maternal complications in pregnancy and childbirth for women with epilepsy: Time trends in a nationwide cohort. *PLOS ONE* [online]. 14(11) [cit. 2022-02-18]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0225334
12. DOLIN, Cara D., Andrea L. DEIERLEIN a Mark I. EVANS, 2018. Folic Acid Supplementation to Prevent Recurrent Neural Tube Defects: 4 Milligrams Is Too Much. *Fetal Diagnosis and Therapy* [online]. 44(3), 161-165 [cit. 2022-02-06]. ISSN 1015-3837. Dostupné z: doi:10.1159/000491786
13. DUPONT, S. a L. VERCUEIL, 2021. Epilepsy and pregnancy: What should the neurologists do? *Revue Neurologique* [online]. 177(3), 168-179 [cit. 2021-12-04]. ISSN 00353787. Dostupné z: doi: 10.1016/j.neurol.2021.01.003
14. FISHER, Robert S., Carlos ACEVEDO, Alexis ARZIMANOGLOU, et al., 2014. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* [online]. 55(4), 475-482 [cit. 2022-04-21]. ISSN 00139580. Dostupné z: doi:10.1111/epi.12550
15. GAITANIS, John a Tomo TARUI, 2018. Nervous System Malformations. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* [online]. 24(1), 72-95 [cit. 2022-02-06]. ISSN 1080-2371. Dostupné z: doi:10.1212/CON.0000000000000561
16. GÜVELI, Betül Tekin, Rasim Özgür ROSTI, Alper GÜZELTAŞ, et al., 2017. Teratogenicity of Antiepileptic Drugs. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* [online]. 15(1), 19-27 [cit. 2022-02-07]. ISSN 1738-1088. Dostupné z: doi:10.9758/cpn.2017.15.1.19
17. HAKAMI, Tahir, 2021. Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. *Neuropsychopharmacology Reports* [online]. 41(3), 336-351 [cit. 2022-02-08]. ISSN 2574173X. Dostupné z: doi:10.1002/npr2.12196
18. HERZOG, Andrew G., Devon B. MACEACHERN, Hannah B. MANDLE, Kaitlyn E. CAHILL, Kristen M. FOWLER, Anne R. DAVIS a W. ALLEN HAUSER, 2017. Folic

- acid use by women with epilepsy: Findings of the Epilepsy Birth Control Registry. *Epilepsy & Behavior* [online]. 72, 156-160 [cit. 2022-02-06]. ISSN 15255050. Dostupné z: doi: 10.1016/j.yebeh.2017.05.007
19. HUANG, Chun-yu, Yin-mei DAI, Li-min FENG a Wan-li GAO, 2020. Clinical characteristics and outcomes in pregnant women with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* [online]. 112 [cit. 2022-03-15]. ISSN 15255050. Dostupné z: doi:10.1016/j.yebeh.2020.107433
20. KASHIF, Tooba, Nida FATHIMA, Norina USMAN, Aisha QASEEM a Joseph S JAYARAJ, 2019. Women with Epilepsy: Anti-epileptic Drugs and Perinatal Outcomes. *Cureus* [online]. 11(9), e5642 [cit. 2022-02-05]. ISSN 2168-8184. Dostupné z: doi:10.7759/cureus.5642
21. KHUDA, Inam a Danah ALJAAFARI, 2018. Epilepsy in pregnancy. *Neuro sciences* [online]. 23(3), 185-193 [cit. 2022-02-01]. Dostupné z: doi: 10.17712/nsj.2018.3.20180129
22. KNIGHT, Marian, Kathryn BUNCH, Derek TUFFNELL, Roshni PATEL, Judy SHAKESPEARE, Rohit KOTNIS, Sara KENYON a Jennifer J KURINCZUK (EDS.), 2021. Saving Lives, Improving Mothers' Care: Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2017-19. MBRRACE-UK [online]. University of Oxford, 1-96 [cit. 2022-04-21]. ISBN 978-1-8383678-9-3. Dostupné z: https://www.npeu.ox.ac.uk/assets/downloads/mbrpace-uk/reports/maternal-report-2021/MBRRACE-UK_Maternal_Report_2021_-_FINAL_-_WEB_VERSION.pdf
23. KUSZNIR VITTURI, Bruno, Fábio BARRETO CABRAL a Cristine MELLA CUKIERT, 2019. Outcomes of pregnant women with refractory epilepsy. *Seizure* [online]. 69, 251-257 [cit. 2022-02-18]. ISSN 10591311. Dostupné z: doi:10.1016/j.seizure.2019.05.009
24. MA, Grace J., Sanya YADAV, Peter W. KAPLAN a Emily JOHNSON, 2020. New-onset epilepsy in women with first time seizures during pregnancy. In: *Seizure* [online]. s. 42-45 [cit. 2022-01-31]. ISSN 10591311. Dostupné z: doi: 10.1016/j.seizure.2020.05.022
25. MACFARLANE, Alastair a Trisha GREENHALGH, 2018. Sodium valproate in pregnancy: what are the risks and should we use a shared decision-making approach?. *BMC Pregnancy and Childbirth* [online]. 18(1) [cit. 2022-02-09]. ISSN 1471-2393. Dostupné z: doi:10.1186/s12884-018-1842-x

26. MANFORD, Mark, 2017. Recent advances in epilepsy. *Journal of Neurology* [online]. 264(8), 1811-1824 [cit. 2022-04-17]. ISSN 0340-5354. Dostupné z: doi:10.1007/s00415-017-8394-2
27. MARUSIČ, Petr a Hana OŠLEJŠKOVÁ, 2018. Nové klasifikace epileptických záchvatů a epilepsií ILAE 2017. *Neurologie pro praxi* [online]. 2018(1), 32-36 [cit. 2021-11-14]. Dostupné z: doi:10.36290/neu.2018.075
28. MELIKOVA, Shahla, Hijran BAGIROVA a Sharif MAGALOV, 2020. The impact of maternal epilepsy on delivery and neonatal outcomes. *Child's Nervous System* [online]. 36(4), 775-782 [cit. 2022-04-19]. ISSN 0256-7040. Dostupné z: doi:10.1007/s00381-019-04435-2
29. PATOČKOVÁ, Markéta a Alena MACHOVÁ, 2017. Těhotenství, porod a šestinedělí v souvislosti s epilepsií z pohledu porodní asistentky. *Neurologie pro praxi* [online]. 18(1), 44-48 [cit. 2021-11-11]. Dostupné z: doi:10.36290/neu.2018.017
30. PENNELL, Page B., Jacqueline A. FRENCH, Ryan C. MAY, et al., 2020. Changes in Seizure Frequency and Antiepileptic Therapy during Pregnancy. *New England Journal of Medicine* [online]. 383(26), 2547-2556 [cit. 2022-02-05]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa2008663
31. PISANI, Francesco, Carlotta SPAGNOLI, Raffaele FALSAPERLA, Lakshmi NAGARAJAN a Georgia RAMANTANI, 2021. Seizures in the neonate: A review of etiologies and outcomes. *Seizure* [online]. 85, 48-56 [cit. 2022-03-17]. ISSN 10591311. Dostupné z: doi:10.1016/j.seizure.2020.12.023
32. PROCHÁZKA, Martin et. al., 2020. *Porodní asistence*. Praha: Maxdorf. ISBN 978-80-7345-618-4.
33. RAJIV, KeniRavish, RamshekharN MENON, Sajith SUKUMARAN, Ajith CHERIAN, SanjeevV THOMAS, Muralidharan NAIR a Ashalatha RADHAKRISHNAN, 2018. Status epilepticus related to pregnancy: Devising a protocol for use in the intensive care unit. *Neurology India* [online]. 66(6), 1629-1633 [cit. 2022-02-03]. ISSN 0028-3886. Dostupné z: doi:10.4103/0028-3886.246279
34. RAVAT, Sangeeta, Karan DESAI a Mansi SHAH, 2018. Status epilepticus related to pregnancy. *Neurology India* [online]. 66(6), 1590-1592 [cit. 2022-02-03]. ISSN 0028-3886. Dostupné z: doi:10.4103/0028-3886.246226
35. RCOG: Epilepsy in Pregnancy (Green-top Guideline No. 68) [online], 2016. London [cit. 2022-04-22]. Dostupné z: <https://www.rcog.org.uk/>

36. SINGH, K.P. a Niharika VERMA, 2019. Teratogenic potential of third-generation antiepileptic drugs: Current status and research needs. *Pharmacological Reports* [online]. 71(3), 491-502 [cit. 2022-02-11]. ISSN 17341140. Dostupné z: doi:10.1016/j.pharep.2019.01.011
37. SCHEFFER, Ingrid E., Samuel BERKOVIC, Giuseppe CAPOVILLA, et al., 2017. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* [online]. 58(4), 512-521 [cit. 2021-11-14]. ISSN 0013-9580. Dostupné z: doi:10.1111/epi.13709
38. VAN GOOL, Jan D., Herbert HIRCHE, Hildegard LAX a Luc DE SCHAEFDRIJVER, 2018. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review. *Reproductive Toxicology* [online]. 80, 73-84 [cit. 2022-02-06]. ISSN 08906238. Dostupné z: doi:10.1016/j.reprotox.2018.05.004
39. VERONIKI, Areti Angeliki, Elise COGO, Patricia RIOS, et al., 2017. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Medicine* [online]. 15(1) [cit. 2022-02-08]. ISSN 1741-7015. Dostupné z: doi:10.1186/s12916-017-0845-1
40. WANG, Minglu, Weitao LI, Yuying TAO a Limei ZHAO, 2019. Vznikající trendy a struktura znalostí o epilepsii během výzkumu těhotenství pro roky 2000–2018: bibliometrická analýza. *PeerJ* [online]. 7 [cit. 2022-04-01]. ISSN 2167-8359. Dostupné z: doi:10.7717/peerj.7115

Seznam zkratek

AED – antiepileptika

AF – acidum folicum (kyselina listová)

EURAP – Evropský registr antiepileptických léků a těhotenství

FVS – fetální valproátový syndrom

ILAE – International League Against Epilepsy (Mezinárodní Liga proti Epilepsii)

IUGR – intrauterinní růstová restrikce

kol. – kolektiv

např. – například

PDE – pyridoxin dependentní epilepsie

SC – císařský řez (sectio caesarea)

SE – status epileptiku

TGAED – třetí generace antiepileptik

tzv. – tak zvaně

VPA – valproát sodný

Seznam obrázků

Obrázek 1 Vývojový diagram označující záchvaty v graviditě identifikované u Johns Hopkins po dobu pěti let (Ma, 2020).	15
Obrázek 2 Celkové komplikace u primigravid s epilepsií léčenou AED a bez nich ve srovnání s ženami bez epilepsie 1999–2016 (WWE – woman with epilepsy) (Danielsson, 2019).	23
Obrázek 3 AED, jejich rozdělení a rok zavedení (Hakami, 2021).	29
Obrázek 4 Poměr šancí u dětí, které byly vystavovány VPA a absolutní riziko (upraveno podle Jentinka) (Macfarlane, 2018).	30
Obrázek 5 Menší končetinové malformace sledované u FVS. Hypoplastické a překrývající se prsty a zploštění klenby v důsledku kloubní laxnosti často spojené s FVS (Clayton-Smith, 2019).....	32