

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence

Irena Sklenářová

Péče o ženy s epilepsií ve fertilním věku

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Renata Hrubá, Ph.D.

Olomouc 2022

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 28. dubna 2022

podpis

Poděkování:

Ráda bych věnovala poděkování Mgr. Renatě Hrubé, Ph.D. za podporu při psaní této bakalářské práce a za její cenné rady.

ANOTACE

Typ závěrečné práce:	Bakalářská práce
Téma práce:	Epilepsie v porodní asistenci
Název práce:	Péče o ženy s epilepsií ve fertilním věku
Název práce v AJ:	Care for women with epilepsy of childbearing age
Datum zadání:	2021-11-30
Datum odevzdání:	2022-04-28
Vysoká škola, fakulta, ústav:	Univerzita Palackého v Olomouci Fakulta zdravotnických věd Ústav porodní asistence
Autor práce:	Sklenářová, Irena
Vedoucí práce:	Mgr. Renata Hrubá, Ph.D.
Oponent práce:	MUDr. Radovan Vlk

Abstrakt v ČJ: Přehledová bakalářská práce se zabývá poznatky z oblasti problematiky epilepsie v porodní asistenci, a to hlavně z období života žen fertilního věku trpících epilepsií. Ze získaných informací vyplývá, že tato problematika vyžaduje multioborovou spolupráci, převážně odborníka z neurologie-epileptologie a gynekologie. Práce porodní asistentky je v tomto případě nedílnou součástí. Informace byly čerpány z dokumentů nalezených v: GOOGLE Scholar, GOOGLE-rozšířené vyhledávání, Medvik, Pub Med.

Abstrakt v AJ: Bachelor thesis deals with knowledge in the field of epilepsy in midwifery, mainly from the life of women of childbearing age suffering from epilepsy. The information obtained shows that this issue requires multidisciplinary cooperation, mainly an expert in neurology-epileptology and gynecology. The midwife job is an integral part of this case. The information was drawn from documents found in: GOOGLE Scholar, GOOGLE-advanced search, Medvik, Pubmed.

Klíčová slova v ČJ: epilepsie, prekoncepce, těhotenství, porod, šestinedělí

Klíčová slova v AJ: epilepsy, preconception, pregnancy, childbirth, puerperium

Rozsah: 41/0

OBSAH

ÚVOD.....	7
1 POPIS REŠERŠNÍ ČINNOSTI.....	9
2 PÉČE O ŽENY S EPILEPSÍ VE FERTILNÍM VĚKU.....	11
2.1 Péče o ženy s epilepsií v prekoncepčním období života.....	12
2.2 Péče o ženy s epilepsií v prenatálním a intrapartálním období života.....	19
2.3 Péče o ženy s epilepsií v období šestinedělí a vliv epilepsie na jejich děti.....	31
2.4 Význam a limitace dohledatelných poznatků.....	34
ZÁVĚR.....	35
BIBLIOGRAFICKÉ A ELEKTRONICKÉ ZDROJE.....	36
SEZNAM ZKRATEK.....	40

ÚVOD

Podle klasifikace epileptických záchvatů a epilepsie ILAE 2017 (International League Against Epilepsy) se rozlišují epileptické záchvaty fokální, generalizované a s neznámým začátkem. Všechny se dále dělí na motorické nebo bez motorických projevů. Na základě tohoto poznatku se epilepsie dělí na fokální, generalizovanou, kombinovanou generalizovanou a fokální, neznámého typu. Příčiny vzniku epilepsie jsou: strukturální, genetické, infekční (celosvětově nejčastější), metabolické, autoimunitní i neznámého původu (Marusič, 2018). Všeobecná zdravotní pojišťovna ČR zveřejnila počet svých klientů trpících epilepsií a náklady spojené s léčbou tohoto onemocnění: za rok 2016 to bylo 771 857 Kč, v roce 2017 byla částka 839 430 Kč, v roce 2018 činily náklady 861 781 Kč, v roce 2019 náklady na léčbu mírně klesly 798 499 Kč, ale v roce 2020 stouply až na 875 075 Kč (www.vzp.cz, 2021). Epilepsie se v populaci vyskytuje asi u 0,5-1 % lidí. V současnosti tímto onemocněním na celém světě trpí asi 50 milionů jedinců. V České republice žije asi 70 000-100 000 lidí s epilepsií. Ve vyspělých zemích každoročně přibývá 24-53 nemocných na 100 000 obyvatel. V rozvojových zemích je výskyt až trojnásobně vyšší díky většímu výskytu infekcí a úrazů (www.epilepsiebrno.cz, 2022). Rozvojové země nesou neúměrný podíl břemene epilepsie. Odhaduje se, že více než 85 % celosvětové zátěže epilepsií se vyskytuje v zemích s nízkými příjmy a v zemích s nižšími středními příjmy. Přístup k léčbě epilepsie je zde obecně omezený, přičemž více než 75 % pacientů s epilepsií ve většině zemí s nízkými příjmy a více než 50 % pacientů s epilepsií v zemích se středními příjmy nedostává lékařskou terapii. Epilepsie, zejména pokud není účinně léčena, představuje pro pacienty velkou fyzickou a emocionální zátěž a může ovlivnit ekonomickou pohodu rodiny, a to prostřednictvím nákladů na lékařskou péči a při potížích s vykonáváním zaměstnání (Wibecan, 2018). Epilepsie se projevuje samovolnými vůlí neovladatelnými epileptickými záchvaty (např. pouhým zahleděním, brněním, výpadkem paměti, případně i křečemi se ztrátou vědomí). V České republice porodí 300-400 žen s epilepsií ročně. Jedním z úkolů porodní asistentky (PA) je pečovat o ženu s fyziologickým těhotenstvím. Pokud, ale nastane riziko, což epilepsie je, přechází těhotná žena s epilepsií do péče lékaře gynekologa/porodníka (Patočková, 2017). Ženy s epilepsií mají problémy týkající se vlivu menstruačního cyklu na záchvaty, výběru antikoncepce, možnosti léčby a její vliv na vývoj plodu, těhotenských komplikací a nepříznivého dopadu v období menopauzy.

Ženy s epilepsií by měly dostávat péči od informovaných zdravotníků, kteří mohou minimalizovat rizika, jimž tyto ženy a jejich děti čelí (National clinical programme for epilepsy, 2019). Epilepsie se projevuje i na sexuálních dysfunkcích, jejich etiologie je multifaktoriální a léčba se soustředí pouze na symptomy (Šrámková, 2020). Epilepsie je léčena za účelem úplného potlačení epileptických záchvatů, což by mělo vést ke zlepšení nejen zdravotního stavu pacienta, ale i kvality jeho života (Strýček, 2019). Více než 30 % pacientů s epilepsií nedosáhne kompenzace záchvatů, přestože za posledních 30 let bylo uvedeno do klinické praxe přes 20 nových proti-záchvatových léků, z toho deset mezi lety 2008-2020. Pacienti s nekontrolovanou epilepsií mají zvýšené riziko morbidity, mortality (SUDEP – syndrom náhlého úmrtí pacienta s epilepsií) a sníženou kvalitu života. Pacienti s epilepsií mají zároveň častěji kognitivní problémy, psychiatrickou komorbiditu, emoční a psychosociální problémy (Timárová, 2021). Tonicko-klonické záchvaty (s fokálním nebo generalizovaným začátkem) mohou být spojeny s riziky pro plod i pro těhotné ženy. Jiné záchvaty jsou pravděpodobně méně škodlivé, ale mohou být spojeny s poraněním, s intrauterinní váhovou restrikcí plodu a předčasným porodem. Kontrola záchvatů během těhotenství je velmi důležitá. Omezená přizpůsobivost k léčbě AED (Antiepileptic Drugs) a změny v AED clearance jsou hlavními příčinami průlomových záchvatů. Rizika spojená s užíváním antiepileptik během těhotenství jsou hlavním problémem všech žen s epilepsií, které jsou ve fertilním věku. Tato rizika je třeba vyvážit fetálními a mateřskými riziky vyplývajícími z nekontrolovaných záchvatů (Tomson, 2019).

Hlavním cílem bakalářské práce je sumarizovat dohledatelné poznatky v péči o ženu s epilepsií ve fertilním věku. Cíl práce byl specifikován v dílčích cílech:

Cíl 1: Sumarizovat dohledatelné poznatky v péči o ženy s epilepsií v prekoncepčním období života.

Cíl 2: Sumarizovat dohledatelné poznatky v péči o ženy s epilepsií v prenatalním a intrapartálním období života.

Cíl 3: Sumarizovat dohledatelné poznatky v péči o ženy s epilepsií v šestinedělí a dopad epilepsie na jejich děti.

1 POPIS REŠERŠNÍ ČINNOSTI

K sumarizaci poznatků a vytvoření bakalářské práce byla zvolena následující:

Vyhledávací strategie:

- Klíčová slova v ČJ: epilepsie, prekoncepce, těhotenství, porod, šestinedělí
- Klíčová slova v AJ: epilepsy, preconception, pregnancy, childbirth, puerperium
- Jazyk: anglický, český
- Období: 2016-2022

Elektronický informační zdroj: GOOGLE Scholar, GOOGLE-rozšířené vyhledávání, Medvik, Pub Med

Nalezeno 103 dokumentů z nichž k vytvoření práce bylo použito 35 dokumentů.

Vyřazující kritéria:

- Duplicitní dokumenty
- Dokumenty nesplňující kritéria
- Dokumenty neodpovídající dané problematice

Sumarizace využitých elektronických informačních zdrojů a dohledatelných dokumentů:

- PubMed: 16 dokumentů
- Medvik: 7 dokumentů
- Google Scholar: 6 dokumentů
- Google s rozšířeným vyhledáváním: 6 dokumentů

Sumarizace dohledatelných periodik a dokumentů:

Centrum pro epilepsie Brno: 1

Česká liga proti epilepsii: 1

Epilepsia: 2

Epilepsy and Behavior:1

Epilepsy and Behavior Reports: 1

Epistop: 1

Indian Journal of Pharmacology: 1

JAMA Neurology: 1

Journal of Pharmacol: 1

Journal of Neurology: 1

Klinická farmakologie a farmacie: 1

Medicine: 1

National clinical programme for epilepsy: 1

Neonatologické listy: 2

Neurologie pro praxi: 5

Neurology: 1

Neurology: Clinical Practice: 1

Od teorie k praxi: 1

PLOS Medicine: 1

Revista Mexicana de Neurociencia: 1

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: 1

Seizure: European Journal of Epilepsy: 3

Společnost-E: 1

Suplement: 1

Ther Grug Monit: 1

Trop Med Int Health: 1

VZP: 1

Pro tvorbu bakalářské práce bylo použito 35 dohledatelných dokumentů a 2 odborné knihy.

2 PÉČE O ŽENY S EPILEPSIÍ VE FERTILNÍM VĚKU

Epilepsie u žen v reprodukčním věku a těhotných žen zahrnuje řadu změn jako jsou interakce antiepileptik s antikoncepcí, změny plodnosti, změny spojené s těhotenstvím a hormonální modifikací, řadu rizik způsobujících vrozenou malformaci. Jednou z nejčastějších vrozených vývojových vad CNS jsou defekty neurální trubice (NTD). Folátové receptory jsou rozhodující pro tvorbu neurální trubice a neurální lišty plodu. Deficit folátu způsobuje snížení mitotické kapacity buněk neurální lišty nebo neurální trubice. Kyselina listová je syntetická forma folátu (vitamín B9). Mexiko je jednou ze zemí s nejvyšší frekvencí NTD. Cílem je dosáhnout vysokých tkáňových hladin kyseliny listové v 1. týdnu těhotenství, během doby, kdy se vyvíjí neurální trubice (González-Vargas, 2019). Sexuální dysfunkce u WWE (žena/y s epilepsií) se častěji vyskytuje u fokální epilepsie než u epilepsie generalizované. Jedním z vlivů sexuální dysfunkce je diskutovaná problematika antiepileptické léčby, která ovlivňuje neuromodulační systém CNS s možným přímým efektem na struktury mozku nebo vlivem na hormonální systém. Je těžké odlišit sexuální dysfunkce z příčiny epilepsie nebo jako následek užívání AED. Mezi léky indukující sexuální dysfunkci řadíme: valproát, topiramát, gabapentin a pregabalin, zatímco oxcarbazepin, lamotrigin a levetiracetam mohou sexuální funkci zlepšit. Ženy s chronickým neurologickým onemocněním (epilepsie, roztroušená skleróza) mají nedostatečné informace o vlivu epilepsie na jejich sexuální zdraví. Pacientkám chybí informace o léčbě sexuálních dysfunkcí. To může vést k pocitům viny, sociální izolaci, frustraci až depresi. Proto se doporučuje edukovat tyto pacientky na neurologických i gynekologických pracovištích. Problémem je ostých pacientek. Lékař samovolně nezačne hovořit o sexuálních poruchách a to proto, aby sebe či pacientku neuvedl do rozpaků. Zde by mohla být nápomocná erudovaná porodní asistentka. Problémem je i nedostatek času v ordinacích. Je možné uvažovat i o neúplných znalostech v souvislosti se vznikem sexuálních dysfunkcí s neurologickými onemocněními. Na základě informací o vzájemném působení AED na reprodukční, hormonální a sexuální systém je dobré zvážit výběr AED již v prepubertálním období. AED by se mělo vybírat podle typu záchvatu, charakteru epilepsie a mělo by mít nízké teratogenní riziko. Nemělo by ovlivňovat pohlavní hormony a nenavozovat vedlejší nežádoucí účinky. Následné změny v léčbě u kompenzovaných pacientek mohou vyvolat relaps záchvatů. Působení AED u WWE zvyšuje riziko endokrinních poruch za vzniku polycystických

vaječníků, opoždění pohlavního vývoje, předčasného ovariálního selhání a snížení kvality sexuálního života (nedostatek či ztráta sexuální touhy, porucha lubrikace a orgasmu). Ovlivnění metabolismu pohlavních hormonů u WWE lze zmírnit individuálním výběrem AED. Valproát není vhodný pro dívky jako lék první volby. Fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, primidon a topiramát v dávce >200 mg zvyšují u WWE riziko nízkého množství estrogenů v organismu. Lamotrigin a levetiracetam jsou vhodnými AED pro mladistvé WWE. Epileptolog, gynekolog a sexuolog spolupracují při řešení poruch menstruačního cyklu, při problémech s otěhotněním a při potížích v oblasti sexuálního života. O epileptických záchvatech vázaných na menstruační cyklus hovoříme při tříměsíčním sledování žen, kdy prokážeme vazbu záchvatů na některou z fází menstruačního cyklu. Tehdy je nutné přezkoumat správný výběr antiepileptické léčby, ale i diagnózu a provést konzultaci s gynekologem a endokrinologem (Šrámková, 2020). Ženy s epilepsií v anamnéze, které nejsou považovány za ženy s vysokým rizikem nevyprovokovaných záchvatů, mohou být v těhotenství vedeny jako ženy s nízkým rizikem. Ženy s epilepsií, jejich rodiny a zdravotníci by si měli být vědomi různých typů epilepsie a jejich projevů, aby mohli posoudit specifická rizika pro matku a dítě. U těhotných žen se záchvaty v druhé polovině těhotenství, které nelze jednoznačně připsat epilepsii, by se okamžitá léčba měla řídit stávajícími protokoly pro léčbu eklampsie, dokud nebude definitivní diagnóza provedena úplným neurologickým vyšetřením (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2016).

2.1 Péče o ženy s epilepsií v prekoncepčním období života

Těhotenství žen s epilepsií by mělo být plánované. A to nejméně 3-6 měsíců předem (Patočková, 2017). Ženy s epilepsií mají vyšší pravděpodobnost vzniku potíží, spojených s početím, těhotenstvím a porodem fyziologických novorozenců než ženy bez epilepsie. Léky, které snižují zátěž deprese, bipolární poruchy a epilepsie mohou mít teratogenní účinky. To přispívá k nepříznivým fetálním výsledkům u těhotných žen s epilepsií. Abnormality genu pro zpracování folátů (Methylentetrahydrofolát reduktáza, MTHFR) jsou běžné u žen s epilepsií a depresí. L-methylfolátové doplňky mohou obejít nedostatky MTHFR, ale jejich použití u WWE během gestace a dopad na vývoj plodu není dobře prozkoumáno. V USA zkoumali anamnézu tří těhotných žen

s epilepsií, které během těhotenství doplňovaly buď folát, nebo L-methylfolát a methylkobalamin (metylovaný B12). Výsledky jejich těhotenství se zlepšily suplementací L-methylfolátu a methylkobalaminu. Suplementace L-methylfolátem a methylkobalaminem si zaslouží další studium u PWWE (těhotných žen s epilepsií), které mají v anamnéze: mutace MTHFR, neplodnost, opakující se potraty nebo deprese (Lascar, 2021). Tomson tvrdí, že je důležité, aby adekvátní suplementace folátu byla zahájena již v prekoncepční fázi. Důkazy o optimální perikoncepční dávce folátu u žen s epilepsií užívajících AED zůstávají nedostatečné. Doporučení se pohybují od 0,4 do 4-5 mg/den. Vzhledem k výskytu neplánovaných těhotenství by ženy ve fertilním věku užívající AED měly užívat alespoň 0,4 mg/den folátu (Tomson, 2019). Na otázku, zda je neplánované těhotenství spojeno se spontánní ztrátou plodu u žen s epilepsií odpověděl Herzog a zveřejnil výsledky v průzkumu Epilepsy Birth Control Registry. Výsledky ukázaly, že neplánované těhotenství může zdvojnásobit riziko spontánní ztráty plodu u žen s epilepsií. Další faktory přispívající k tomuto riziku byly: věk ženy při početí (mladší než 18 let nebo starší než 37 let) a interval mezi těhotenstvím kratší než 1 rok (Herzog, 2019). Plánované těhotenství u WVE přispívá k optimalizaci AED modelu, lepší kontrole záchvatů, vhodnější suplementaci kyseliny listové a méně nepříznivým výsledkům u plodu. Do studie v Číně bylo zařazeno celkem 188 plánovaných těhotenství a 289 neplánovaných těhotenství. Z plánovaných těhotenství 66,0 % užívalo AED v monoterapii a 32,4 % v polyterapii. Mezi neplánovanými těhotenstvími 58,1 % neužívalo AED, 28,0 % užívalo AED v monoterapii a 12,8 % dostávalo polyterapii AED. Plánovaná těhotenství měla méně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů a vyšší podíl bez záchvatů (41,0 % vs. 22,8 %) než neplánovaná těhotenství. Všechny ženy s plánovaným těhotenstvím užívaly kyselinu listovou, zatímco 39,8 % žen s neplánovaným těhotenstvím ji nikdy neužívalo. U plánovaných těhotenství byla nižší míra umělého přerušování těhotenství (2,7 % vs. 13,5 %), předčasných porodů (3,3 % vs. 20,4 %) a velkých vrozených vad (1,6 % vs. 7,5 %) než u neplánovaných těhotenství (Zhang, 2020). Hlavním problémem při poskytování adekvátního prekoncepčního poradenství jsou neplánovaná těhotenství. Důležitost plánování těhotenství by proto měla být pravidelně diskutována při každé běžné konzultaci s ženami s epilepsií, které jsou ve fertilním věku. To je čas znovu zvážit indikaci a volbu AED léčby. Pokud se uvažuje o změně medikace, měla by být dokončena s dostatečným předstihem, aby byl dostatek času na posouzení účinnosti nového režimu před početím. Cílem přezkoumání léčby a případné revize

léků je stanovit před počítím nejnižší účinnou dávku příslušného AED pro danou ženu a zdokumentovat související sérovou hladinu léčiva (Tomson, 2019). V prekoncepční přípravě je žádoucí optimalizace AED léčby s minimálním teratogenním rizikem pro plod. U léčby lamotriginem bývá vyšší riziko dekompenzace záchvatů v době těhotenství (Šrámková, 2020). Zdravotnický personál by se měl soustředit i na další rizikové faktory ve snaze je odstranit či kompenzovat, jako je obezita, malnutrice, nedostatek vit. B12 u vegetariánek, kuřáctví, alkoholismus, rentgenové záření, užívání ostatních léků a přítomnost dalších onemocnění (diabetes mellitus, hypertenze). Proto by se také mělo zvážit vyšetření oGTT u PWWE (Zárubová, 2021).

Některá antiepileptika mají lékovou interakci s hormonální antikoncepcí. Znat interakce je důležité z důvodu rizika spojeném se selháním antikoncepce nebo sníženou kontrolou záchvatů. AED, které mohou zvýšit rychlost zpracovávání v játrech některých antikoncepčních pilulek a injekcí, jsou známé jako induktory jaterních enzymů (urychlují metabolismus v jaterních buňkách). Silnými induktory jaterních enzymů jsou: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, Primidone. Mezi slabé induktory jaterních enzymů se řadí rufinamid a topiramát. Důkazy naznačují, že dopad na účinnost antikoncepční pilulky je propojený s dávkou hormonu (hormonů) a způsobem podání (např. tableta nebo injekce). Účinnost injekčního, depotního medroxyprogesteronacetátu obsahujícího pouze progesteron (DMPA) není redukována užíváním AED (National clinical programme for epilepsy, 2019). Ale vykazuje riziko vedlejších nežádoucích účinků, jako jsou: nárůst hmotnosti, bolesti hlavy, náladovost, napětí v prsech, osteoporóza, možný opožděný nástup pravidelné ovulace po vysazení antikoncepce (Zárubová, 2021). Vzhledem k tomu, že důsledky selhání antikoncepce jsou potenciálně velmi vážné, National Clinical Program pro epilepsii doporučuje důsledné používání bariérových metod antikoncepce u žen užívajících jakýkoli enzym indukující AED v kombinaci s hormonální antikoncepcí. WWWE jsou nabízeny i intrauterinní metody antikoncepce již v brzkém fertlím věku. Výše uvedené pokyny by měly vzít na vědomí také ženy užívající relativně nová AED, Fycompa a Zebinix, oba jsou enzymy indukující AED. Některá z dalších antiepileptik, včetně valproátu sodného (Epilim) a lamotriginu (Lamictal), nejsou považována za induktory jaterních enzymů, nicméně jsou spojena se specifickými riziky. Zatímco Lamictal nemá přímý vliv na hormonální antikoncepci, ale hormonální antikoncepční pilulka má přímý vliv na hladiny lamictalu v těle tím, že zvyšuje rychlost, jakou je lék

z organismu vylučován. To může vést ke snížené kontrole záchvatů v aktivní hormonální fázi a následně zvýšené expozici lamotriginu s rizikem toxicity v týdnu bez hormonální antikoncepce. Přípravek Lamictal se nedoporučuje aplikovat k léčbě záchvatů při užívání kombinované hormonální antikoncepce. (National clinical programme for epilepsy, 2019). Pro WWE je jako antikoncepce doporučován prezervativ. I když nemá žádné nežádoucí účinky, je neoblíbený. Hormonální antikoncepce (HA) může mít nižší spolehlivost, proto je první volbou nitroděložní tělísko, druhou Depo-Provera, medroxyprogesteron acetát. U WWE užívajících AED slabé induktory je perorální hormonální antikoncepce možná (Šrámková, 2020). Dalšími vhodnými metodami antikoncepce, ale ne již tak spolehlivými, jsou: metoda plodných /neplodných dnů, přerušovaný styk, poševní pesar, pěny, gely, čípky a až v poslední řadě sterilizace u žen, kterým zdravotní stav nedovolí těhotenství nebo ženy jež „splnily“ reprodukční plány (Zárubová, 2021). Lékař by měl identifikovat ženy v přiměřeném věku a pozvat je na konzultaci, kde s nimi proberete otázky antikoncepce a plánovaného rodičovství. Ženy s epilepsií by měly být povzbuzovány k účasti na prekoncepčním poradenství s odborníkem na epilepsii alespoň 1 rok před početím. WWE by měly být informovány, že riziko vrozených abnormalit může být spojeno s konkrétním typem a dávkou antiepileptika. Lékařům se doporučuje, aby informovali WWE o nejaktuálnějších informacích týkajících se individuálního rizika pro plod vystavený AED medikaci. Měla by být použita nejnižší účinná dávka nejvhodnějšího AED. Lékařům v EU se nyní nedoporučuje předepisovat valproát na epilepsii nebo bipolární poruchu u těhotných žen. Jedině, pokud jiná léčba není účinná nebo není tolerována. Léčba valproátem může být zahájena u dívek a žen ve fertilním věku pouze tehdy, jsou-li splněny podmínky programu prevence těhotenství s valproátem. Úplné podrobnosti o programu prevence těhotenství jsou k dispozici na <http://www.hpra.ie/docs/defaultsource/Valproate/pharmaposter.pdf?sfvrsn=0>. Ženy na léčbě valproátem musí být každoročně přezkoumány odborníkem a každoročně musí být vyplněn formulář potvrzení rizika. Užívání valproátu sodného během těhotenství může poškodit nenarozené dítě, včetně vrozených vad a problémů spojených s vývojem a učením. U žen, které užívají valproát během těhotenství je míra rizika vzniku vrozené vývojové vady přibližně 10 dětí ze 100. Vrozené vady pozorované u dětí matek, které během těhotenství užívaly valproát (VPA), zahrnují: Spinu bifidu, malformace obličeje a lebky (včetně rozštěpu rtu a patra, kde jsou rozštěpeny horní ret nebo kosti obličeje), malformace končetin, srdce, ledvin,

močových cest a pohlavních orgánů. Spina bifida spadá do skupiny tzv. rozštěpových vad neurální trubice (NTD). Spina bifida je vrozená vada charakterizovaná defektem páteře ve střední čáře, který má za následek prolaps obsahu páteřního kanálu. Defekt může být lokalizován v bederní nebo sakrální krajině. Rozlišujeme spinu bifidu s meningokélou, meningomyelokélou a meningokélou s myeloschizou. Prognóza těchto vrozených vad je jak z hlediska mortality, tak i morbidity velmi závažná (Procházka, 2020). Vzhledem k rizikům spojeným s užíváním VPA během těhotenství by se valproát a příbuzné látky neměly používat u žen ve fertilním věku a u těhotných žen. Účinné metody antikoncepce jsou při užívání tohoto léku považovány za nezbytné a měly by být prodiskutovány mezi gynekologem a neurologem. Všem WWE by měla být předepsána kyselina listová 5 mg/den, jakmile je zahájena léčba proti záchvatům, a mělo by se v ní pokračovat alespoň do 3. měsíce těhotenství. Obecně se doporučuje pokračovat v podávání kyseliny listové 5 mg/den během celého těhotenství. WWE by měly mít stanoveny výchozí hladiny AED v séru před otěhotněním pro srovnání v těhotenství a pro kontrolu hladiny léků v séru, která může být snížena vzhledem k hemodiluci v těhotenství. Při předepisování perorální antikoncepce WWE je důležité, aby si klinik všiml, že účinnost antikoncepce může být snížena kvůli enzymu indukujícímu AED, takže může být vyžadována kontrola medikace. Pokud je vyžadována kontrola medikace, pak by měl klinik odkázat WWE k příslušnému neurologovi. V případě aktivního plánování těhotenství u WWE by měl praktický lékař zvážit monoterapii, kde je to možné, a odeslat ženu do místní neurologické poradny ke kontrole medikace. Podle Royal College of Obstetricians and Gynecologists ve Spojeném království se rutinní sledování hladin AED v séru v těhotenství nedoporučuje. Kliničtí lékaři budou muset vzít v úvahu další vlastnosti, jako je podezření na nedodržování medikace, toxicitu a neovladatelnost záchvatů. Obavy o získávání rutinních hladin AED v těhotenství by měly být prodiskutovány se specialistou zapojeným do léčby těhotných. Měla by proběhnout minimálně 1 návštěva za trimestr buď v jejich primárním neurologickém centru nebo na klinice vedené sestrou specialistou. Poslední prenatální návštěva by měla být naplánována nejpozději měsíc před plánovaným termínem porodu. WWE s neplánovaným těhotenstvím by měla po otěhotnění navštívit odborníka na epilepsii a nikdy by neměla přestat užívat své AED, aniž by to nejprve prodiskutovala se svým lékařem (National clinical programme for epilepsy, 2019). Protože v Mexiku má velké procento WWE neplánovaná těhotenství, doporučuje se užívat kyselinu listovou denně. Pokud je

těhotenství plánované, měla by se kyselina listová užívat 1 měsíc před početím a pokračovat alespoň během prvního trimestru. Lze konstatovat, že kromě snížení NTD lze omezit i rozvoj dalších malformací, jako je rozštěp patra. Pokud má nenarozené dítě v anamnéze NTD, doporučuje se denní dávka 4 nebo dokonce 5 mg kyseliny listové, protože tento vitamín nemá žádné nežádoucí účinky. Užíváním kyseliny listové riziko NTD klesne až o 85 %. Uvedené doporučení je zvláště důležité pro ženy s epilepsií, které k léčbě své epilepsie užívají kyselinu valproovou nebo polyterapii (González-Vargas, 2019). Všechny WWE by měly být poučeny, aby před početím užívaly 5 mg/den kyseliny listové a aby pokračovaly v příjmu alespoň do konce prvního trimestru, pro snížení výskytu závažných vrozených vývojových vad. Kyselina listová v těhotenství 5 mg/den může pomoci snížit riziko kognitivních deficitů souvisejících s AED. Měla by být použita nejnižší účinná dávka nevhodnějšího AED. Změna medikace před početím, expozice valproátu sodného a další polyterapie AED by měla být minimalizována (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2016). Cenobamát se nedoporučuje podávat ženám v reprodukčním věku bez přiměřené antikoncepce. Vzhledem k metabolismu cenobamátu se k případné hormonální antikoncepci doporučuje kombinovat nebo místo ní používat nehormonální formu ochrany před nežádoucím otěhotněním, a to ještě i 4 týdny po jeho vysazení (Timárová, 2021). Antiepileptika přímo modifikují koncentraci hormonů. Kyselina valproová (VPA) je spojena se zvýšením sérového testosteronu a rizikem hirsutismu, centrální příčiny amenorey, hyperrandrogenemie a neplodnosti. Riziko neplodnosti může být až o 10 % vyšší u žen s epilepsií než u běžné populace a je vyšší u žen s polyterapií, i u epilepsie temporálního laloku. AED mají obousměrný vztah s hormonální antikoncepcí. Existují rozdíly v sérové koncentraci AED v závislosti na mechanismu účinku léku a typu antikoncepce. Podle WHO a CDC se progesteron a kombinovaná perorální antikoncepce, stejně jako antikoncepční náplasti a vaginální kroužky, nedoporučují jako antikoncepce první volby pro ženy, které užívají AED. Implantáty medroxyprogesteronu a levonorgestrelu mohou používat ženy, které užívají AED. Doporučuje se, vyhnout se kombinaci lamotriginu (LMT) s antikoncepčními metodami, které obsahují estrogenu z důvodu vyššího rizika ztráty kontroly nad epileptickými záchvaty (González-Vargas, 2019). WWE, které plánují těhotenství, by měly mít lékaře kompetentního při léčbě epilepsie, který převezme odpovědnost za výběr a množství AED. Zdravotníci pracovníci si musí být vědomi malého, ale významného nárůstu porodnických rizik pro WWE. Ženám s epilepsií by měla být

nabídnuť účinná antikoncepce, aby se zabránilo neplánovanému těhotenství. Měděná nitroděložní tělíska (IUD), nitroděložní systém uvolňující levonorgestrel a injekce medroxyprogesteronacetátu by měly být propagovány jako spolehlivé metody antikoncepce, které nejsou ovlivněny AED indukujícími enzymy. Ženy užívající AED indukující enzymy (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon, oxkarbazepin, topiramát a eslikarbazepin) by měly být poučeny o riziku selhání některých hormonálních kontraceptiv. WWE by měly být poučeny, že účinnost perorální antikoncepce (kombinovaná hormonální antikoncepce, pilulky obsahující pouze gestagen), transdermálních náplastí, vaginálního kroužku a implantátu obsahujících pouze gestagen může být ovlivněna, pokud užívají antiepileptika indukující enzymy. Všechny metody antikoncepce mohou být nabídnuty ženám užívajícím AED neindukující enzymy (např. valproát sodný, levetiracetam, gabapentin, vigabatrin, tiagabin a pregabalin). WWE užívající enzymy indukující AED by měly být informovány, že měděné IUD je preferovanou volbou antikoncepce. Antikoncepční pilulky s levonorgestrem a ulipristal acetátem jsou ovlivněny enzymy indukujícími AED. Ženy užívající lamotrigin v monoterapii a antikoncepci obsahující estrogen by měly být informovány o možném zvýšení počtu záchvatů v důsledku poklesu hladin lamotriginu. WWE by měla být pečlivě vysvětlena rizika selhání antikoncepce a krátkodobé a dlouhodobé nežádoucí účinky každé antikoncepční metody. Účinná antikoncepce je nesmírně důležitá s ohledem na stabilizaci epilepsie a plánování těhotenství pro optimalizaci výsledků (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2016).

2.2 Péče o ženy s epilepsií v prenatálním a intrapartálním období života

Těhotenství je důležité období v životě každé ženy. WWE si také přejí otěhotnět a porodit zdravé dítě. Epilepsie a léčba AED nese rizika, která nejsou kontraindikací k otěhotnění. Důležitá je spolupráce neurologa a gynekologa. PWWE jsou častěji než ženy bez epilepsie, posílány na genetické vyšetření z důvodu možné teratogenity AED. Výsledek genetického screeningu vyhodnocuje klinický genetik. Provádí se od gestačního stáří 11+0 až po 13+6. Jde o kombinaci biochemických testů mezi 11. až 12. týdnem těhotenství (t.t.) a přibližně za dva týdny se provede ultrazvukové vyšetření. Následně se všechny výsledky vyhodnotí se závěrem míry rizika poškození plodu. Dále se v 16. t.t. provádí vyšetření alfa-fetoproteinu, celkového HCG a estriolu v séru matky, známé jako triple test. K dispozici jsou i invazivní metody: biopsie choria v prvním trimestru, amniocentéza po 15. t.t., kondrocentéza po 20. t.t. (Patočková, 2017). WWE by měla být poskytnuta verbální a písemná informace o prenatálním screeningu a jeho důsledcích, o působení antiepileptik na antikoncepci, na těhotenství, na vývoj plodu a na kojení. Dále by měly být ženy důrazně upozorněny na rizika spojená s vlastním rozhodnutím vysadit léčbu. Těhotné WWE by měly mít přístup k pravidelné plánované prenatální péči s určeným týmem pro péči o epilepsii. WWE užívající AED, které neočekávaně otěhotní, by měly mít možnost naléhavě projednat léčbu s odborníkem na epilepsii. Nikdy se nedoporučuje náhle zastavit nebo vyměnit AED bez informované diskuse (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2016).

Někdy se může epileptický záchvat v těhotenství objevit poprvé (není znám jeho výskyt před otěhotněním). Pak je nutné rozlišit a stanovit i jiné příčiny křečového stavu, jako jsou: snížení hladiny glukózy nebo sodíku v krvi, intrakraniální proces, mozková příhoda, trombóza mozkových žil, abstinenční syndrom při drogové závislosti, eklampsie (Binder, 2020). Těhotenství u žen s epilepsií není kontraindikováno, ale může v tomto období docházet ke zhoršení či zlepšení epilepsie. Zhoršení epilepsie bývá většinou v prvním a třetím trimestru a v období kojení (www.epistop.cz, 2021). Epilepsie se může projevovat pouze v těhotenství nebo v šestinedělí jen výjimečně (Patočková, 2017). Zvýšené riziko zhoršení průběhu epilepsie mívají ženy s epilepsií fokálního typu, dlouhodobé epileptičky a ženy se špatnou kompenzací nemoci před těhotenstvím. Příčinou dekompenzace bývá pokles sérových hladin AED, a to

hlavně u léčby lamotriginem nebo lakosamidem v monoterapii podávané v průběhu celého těhotenství, nebo u monoterapie karbamazepinem a levetiracetamem v posledním trimestru. Pokud jsou WWE 1 rok před graviditou bez záchvatů, lze očekávat průběh těhotenství bez komplikací. Největším rizikem pro plod v podobě poranění a teratogenity jsou generalizované tonicko-klonické záchvaty (Zárubová, 2021). Asi u 2 až 4 % WWE je možné očekávat výskyt záchvatu ke konci těhotenství a při porodu. Příčinou bývá únava a stres. Úmrtnost je odhadována na 0,5-1/100 000 PWWE (Binder, 2020). PWWE by měla být informována, že u dvou třetin nedojde v těhotenství ke zhoršení záchvatů. Těhotné ženy, které prodělaly záchvaty v roce před početím, vyžadují pečlivé sledování epilepsie (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2016). U žen s epilepsií může být frekvence a závažnost záchvatů během těhotenství ovlivněna faktory, jako jsou změny metabolismu AED, změny hormonálních hladin a vztah s ostatními léky. Většina žen s prvními epileptickými záchvaty během těhotenství má také epileptické záchvaty po těhotenství, což ukazuje, že v těhotenství proběhl první projev epilepsie (Ma, 2020). U PWWE mohou během těhotenství vznikat nekontrolované epileptické záchvaty (ES). Hlavním důvodem je nedodržování antiepileptické léčby. Je třeba vzít v úvahu další faktory, jako jsou genetika, změny sérových koncentrací AED, suprese spánku, stres a hyperemesis gravidarum navozená těhotenstvím. Léčba nekontrolované ES u PWWE se musí řídit stejným protokolem jako u jakéhokoli jiného pacienta s epilepsií. Jakmile je ES pod kontrolou, je třeba obnovit podávání AED, které pacientka užívala, pokud byl motivem nedostatek disciplíny u těhotné ženy (González-Vargas, 2019). Neexistují žádné nástroje pro předpovídání záchvatů v těhotenství. Znalost individuálního rizika záchvatu může pomoci zdravotníkům a těhotným ženám při rozhodování o léčbě. Allotey a kol. vyvinuli model EMPiRE k predikci rizika záchvatu v těhotenství a do šesti týdnů po porodu u žen s epilepsií užívajících léky, jejichž dávky byly upraveny na základě klinických nálezů. Ověřili model v samostatné skupině žen, u kterých řízení dávkování bylo založeno na hladinách léků v krvi. Model zahrnoval věk při prvním záchvatu, základní klasifikaci záchvatu, anamnézu duševní poruchy nebo potíže s učením, výskyt tonicko-klonických záchvatů nebo absenci tonicko-klonických záchvatů během tří měsíců před těhotenstvím, předchozí přijetí do nemocnice kvůli záchvatům během těhotenství a základní dávka lamotriginu a levetiracetamu. Model dobře rozlišoval mezi pacientkami se záchvaty a bez nich, s dobrými shodami mezi předpokládanými a pozorovanými riziky v rámci nízkého i vysokého rizika ženy. Model

je klinicky užitečný pro rozhodování tam, kde je práh volby pro riziko záchvatu mezi 12 % a 99 %. Predikční model EMPiRE mohou zdravotničtí pracovníci používat k identifikaci těhotných žen s vysokým rizikem záchvatu a k plánování včasného doporučení ke specialistovi; určit potřebu pečlivého sledování v těhotenství, v době porodu a po porodu; a posoudit léčbu antiepileptiky (Allotey, 2019). Cílem observační studie v Číně bylo prozkoumat klinické charakteristiky a výsledky těhotenství u nově vzniklé epilepsie v těhotenství. Pacientky s prvním záchvatem v průběhu těhotenství a spontánně recidivujícími záchvaty po porodu nebo potratu byly definovány jako epilepsie nově vzniklá v těhotenství. Vyšetřilo se celkem 1041 po sobě jdoucích žen s epilepsií a reprodukční anamnézou, 22 z nich (2,1 %) mělo nově vzniklou epilepsii během těhotenství. Průměrný věk při nástupu záchvatu byl $22,7 \pm 3,0$ let. Všechny první záchvaty se objevily v těhotenství. Čtyři ženy (18,2 %) prodělaly záchvat v prvním trimestru, deset žen (45,4 %) ve druhém trimestru a osm žen (36,4 %) ve třetím trimestru. Většina pacientek porodila zdravé dítě, kromě jedné pacientky, která musela volit umělé přerušování těhotenství kvůli vymizení srdeční akce plodu. U jednoho dítěte byl diagnostikován mírný rozštěp rtu a u jednoho byl diagnostikován syndrom trizomie 21, Fallotova tetralogie a vrozená atrézie duodena. Všechny tři komplikace se vyskytly u pacientek s prvními záchvaty v prvním trimestru. Přestože riziko nového nástupu epilepsie během těhotenství bylo relativně nízké, byla nutná přesná diagnóza a vhodná léčba, aby se snížilo ohrožení matky a poškození plodu. Nově vzniklá epilepsie začala většinou v druhé a třetí třetině těhotenství (Li, 2019). Další studie z Ázerbájdžánu se zabývala výskytem nově vzniklých záchvatů v době těhotenství a jejich dopad na porod. Studie obsáhla 112 těhotných žen s epilepsií. Ženy byly až do konce těhotenství pravidelně sledovány neurologem a porodníkem. Pro zjištění recidivy záchvatu během těhotenství a po porodu byly ženy sledovány minimálně jednou za tři měsíce po dobu jednoho roku po porodu. Porod a perinatální výsledky byly porovnány s výsledky 277 zdravých žen v kontrolní skupině. Ze 112 těhotných žen s epilepsií mělo 12 (10,7 %) první záchvaty během těhotenství. Ženy s nově vzniklou epilepsií měly zvýšené riziko císařského řezu a perinatální hypoxie u novorozenců ve srovnání s kontrolní skupinou zdravých žen. U žen s nově vzniklou epilepsií nebylo zvýšeno riziko císařského řezu a perinatální hypoxie ve srovnání s ženami s epilepsií před těhotenstvím. Ženy s nově vzniklou epilepsií mohou mít zvýšené riziko porodu císařským řezem a perinatální hypoxie ve srovnání s těhotnými

ženami z kontrolní skupiny. Riziko je však srovnatelné mezi ženami s nově vzniklou epilepsií a ženami s epilepsií před otěhotněním (Melikova, 2020).

Těhotenství může mít zásadní vliv na farmakokinetiku AED a může ji ovlivnit na jakékoli úrovni od absorpce, distribuce, metabolismu až po eliminaci. Účinky těhotenství na sérové koncentrace léků jsou různé v závislosti na typu AED a odlišují se také individuálně, a proto je obtížné je předvídat (Kacířová, 2016). Uvádí se, že PWWE úmyslně snižují dávky AED či je úplně vysazují za účelem ochránit své nenarozené dítě před teratogenními účinky léků. Dalšími faktory, které ovlivňují hladinu AED v organismu těhotné jsou: těhotenské nevolnosti, dále se zvyšuje clearance kreatininu, snižuje se hladina albuminu v séru, s přírůstkem hmotnosti stoupá distribuční objem, nedostatek spánku a v neposlední míře psychosociální vlivy (Patočková, 2017). Jakmile dojde k otěhotnění, pacientce by se měla zvýšit dávka AED. Pokud je žena na AED, u kterého dochází k podstatným změnám clearance, doporučuje se monitorování hladiny léku. Individuální cílová koncentrace by měla být přehodnocena a udržována během těhotenství s optimálními hladinami v krvi po celou dobu těhotenství. Pokud nejsou dostupné hladiny antiepileptik v krvi, je vhodné uvažovat o zvýšení dávky po prvním trimestru, alespoň u žen, jejichž epilepsie zahrnuje fokální až bilaterální nebo generalizované tonicko-klonické záchvaty, které byly citlivé na změny hladiny léku již před těhotenství a které vstoupily do těhotenství s nejnižší účinnou dávkou svého léku. A za předpokladu, že jsou léčeny AED, o nichž je známo, že podléhají výrazným změnám clearance: lamotrigin, levetiracetam a oxkarbazepin (Tomson, 2019). Nejvýraznější poklesy koncentrace AED v séru během těhotenství jsou pozorovány u lamotriginu, levetiracetamu a oxkarbazepinu, ale také fenobarbital, fenytoin, topiramát a zonisamid podléhají klinicky významnému zvýšení eliminace. Pokles hladin léků v séru vede ke zvýšení předepsané dávky o více než 35 % od optimální koncentrace před otěhotněním. Zvýšení předepsané dávky je spojeno se zvýšeným rizikem pro plod. Míra, do jaké těhotenství ovlivňuje hladinu AED v krvi, je u jednotlivých žen individuální a lze ji nejlépe kontrolovat odběrem vzorku krve (Tomson, 2019). Binder uvádí, že u PWWE užívající lamotrigin nebo karbamazepin je nutné v těhotenství zvýšit dávku léku o 25 až 50 %. Důvodem je nárůst objemu plazmy v těhotenství, a tedy zajištění potřebného množství AED v krvi (Binder, 2020). Na otázku, zda by měla být léčba AED u těhotných žen s epilepsií pozastavena v Mexiku odpověděli, že je 84 až 92% pravděpodobnost, že těhotenství bude normálně

pokračovat s náležitou kontrolou, pokud WWE byla bez záchvatu po dobu 9-12 měsíců před otěhotněním. U těhotných žen s epilepsií se doporučuje použití AED v monoterapii a v nízkých dávkách. Přednostně je třeba se vyhnout AED s vyšším rizikem teratogenity, jako je VPA, u které bylo prokázáno, že zvyšuje riziko až na 13,8 %. Nejvíce je plod ohrožen vrozenou malformací v prvním trimestru těhotenství, tedy v době, kdy je dokončena tvorba neurální trubice. V prvním trimestru je kontraindikací přerušit podávání VPA relativní a obecně změna AED během těhotenství se nedoporučuje kvůli riziku nekontrolovaného epileptického záchvatu. Frekvence epileptického záchvatu se zvyšuje, když pacientky nepokračují v používání svého AED, takže pacientky musí mít kontrolu nad epileptickým záchvatem a kázeň při užívání AED. Je časté, že PWWE pozastaví svou léčbu AED ze strachu z rizika vrozených malformací plodu nebo v důsledku nevolnosti a zvracení spojených s těhotenstvím či nespavosti. Je časté, že ošetřující lékaři v Mexiku pozastaví léčbu AED, i přesto, že bylo prokázáno, že během epileptického záchvatu plod trpí hypoxií, fetální tachykardií, děložními stahy, zvýšeným rizikem předčasného porodu a nízkou porodní hmotností (González-Vargas, 2019).

Dříve se udávalo, že podáváním vitamínu K těhotným ženám s epilepsií během třetího trimestru se může zabránit intrakraniálnímu krvácení u novorozenců. Předpokládalo se, že u těhotných žen s epilepsií, které užívaly enzymaticky indukující antiepileptika (CBZ, PHT) měly zvýšené riziko hemoragické komplikace (González-Vargas, 2019). Poznatek je uveden i v knize Nemoci v těhotenství vydané r. 2020, jejíž hlavním autorem je Tomáš Binder. Tvrzení je vyvráceno ve studii s více než 600 pacientkami, kde bylo prokázáno, že nedošlo k žádnému zvýšenému riziku intrakraniálního krvácení u novorozenců. Neexistují dostatečné důkazy pro doporučení užívání vitamínu K u PWWE. Bylo prokázáno, že až 30 % neurologů si není vědomo porodnických komplikací PWWE. Plánované těhotenství ukazuje, že existuje lepší kontrola nad epileptickými záchvaty a má význam pro zjevné zlepšení výskytu komplikací při porodu. Pro PWWE neexistuje AED první volby a AED musí být adekvátní pro typ epilepsie, kterou pacientka trpí. V Mexiku u PWWE, které užívali EAD během těhotenství, byly popsány velké kongenitální malformace (CM). V uvedených případech byly hlášeny strukturální CM, jako je hypospadie (vrozený rozštěp močové trubice na spodní straně penisu), NTD, vrozená kardiopatie a rozštěp patra. Riziko CM spojené s užíváním AED v těhotenství je různé v závislosti na typu

použitého AED, dávce a na tom, zda bylo použito v monoterapii nebo polyterapii. Průměrně se riziko CM pohybuje mezi 4 až 14 %, zatímco u všeobecné populace je riziko CM asi 3 %. Riziko CM s užíváním karbamazepinu (CBZ) je asi 2,2 %, u lamotriginu (LMT) 3,2 %, u fenytoinu (PHT) 3,7 % a u kyseliny valproové (VPA) dokonce větší než 13 %. Je třeba zdůraznit, že kombinace CBZ s LMT má 3% riziko CM. Pokud polyterapie zahrnuje VPA, může se riziko CM zvýšit až na 13,8 %, zejména u NTD. Riziko CM se v následujících těhotenstvích zvyšuje až na 16,8 % (González-Vargas, 2019). Binder udává, že valproát se na vzniku malformací plodu podílí v 5-11 %, fenytoin ve 3-7 %, karbamazepin ve 2-6 %, lamotrigin ve 2-3 %, fenobarbital v 6-7 %, je-li podáváno AED v monoterapii (Binder, 2020). Během těhotenství jsou sérové hladiny CBZ, LMT, PHT a LEV sníženy. Proto musí být sérové koncentrace AED stanoveny před početím a během prvního trimestru těhotenství. Ve vyspělých zemích jsou nejpoužívanější AED (LMT a LEV). V Mexiku je za nejpoužívanější považován CBZ a paradoxně VPA (González-Vargas, 2019). Ve Velké Británii v posledních letech byly v registrech epilepsie a těhotenských registrech konsolidovány informace týkající se výskytu závažných vrozených malformací. AED se dělí na s rozumně kvantifikovaným rizikem a s nedostatečnými údaji. Skutečnost je spojena se zvýšenou neochotou předepisovat léky s nejistým rizikem ženám, které mohou otěhotnět. Nejnovější údaje z registru epilepsie a těhotných ve Spojeném království ukazují na účinek závislý na dávce valproátu. Riziko valproátu je 5 % při dávce 600 mg denně a zvyšuje se na 11 % při dávce nad 1000 mg/den. Karbamazepin má 2% riziko při podávání 500 mg/den, 3 % při 500–1000 mg/den a 5 % při dávce 1000 mg/den. Lamotrigin měl méně strmou křivku s 2 % při užívání 200 mg/den, s nárůstem rizika na 3,5 % při dávce nad 400 mg/den. Údaje jsou podobné údajům publikovaným z evropských a amerických registrů. Zdá se, že oxkarbazepin, který není ve Spojeném království široce používán, má podobně nízké riziko jako lamotrigin, a to 2,2 %. Riziko levetiracetamu je podobně nízké, 0,7 % v monoterapii, zvyšuje se v polyterapii. K riziku CM se přidávají obavy z jemnějších neurovývojových poruch, včetně nižšího IQ, autismu a ADHD, které mohou pravděpodobně vzniknout v důsledku expozice valproátu v jakékoli fázi těhotenství. Ačkoli topiramát a zonisamid nejsou široce používány u těhotných žen, mohou být spojeny s významně nižší porodní hmotností. Data také ukázaly důležitost zohlednění genetických faktorů při teratogenitě. Rodinná anamnéza abnormalit zvyšuje riziko CM. Riziko pro druhé dítě, kde bylo první postiženo AED, může být až 17–36 %. Kliničtí lékaři musí také zvážit riziko epilepsie

pro matku v těhotenství. Údaje naznačují desetinásobné zvýšení mortality ve srovnání s ženami bez epilepsie, převážně díky SUDEP (Manford, 2017). Co se týče užívání cenobamátu v těhotenství nejsou dostupné studie na těhotných ženách. Zvířecí studie potvrdily, že cenobamát prochází placentou a má reprodukční toxicitu již v subterapeutických dávkách. Těhotné ženy by ho neměly užívat, s výjimkou, kdy neexistuje pro ně alternativní bezpečnější léčba (Timárová, 2021). O spotřebě antiepileptik v těhotenství v České republice (ČR) je málo známo, zejména u novějších látek. Retrospektivní studie analyzovala data od 208 těhotných žen užívajících antiepileptika v období od ledna 2007 do května 2016. Monoterapie byla použita v prvním období (2007–2011) u 83 % žen a ve druhém období (2012–2016) u 68 % žen, což bylo výrazně méně. Nejčastěji předepisovanými antiepileptiky byly v letech 2007–2011 lamotrigin, kyselina valproová a karbamazepin a v letech 2012–2016 lamotrigin, levetiracetam a karbamazepin. Carbamazepine + kyselina valproová byla zjištěna jako nejrozšířenější kombinace v letech 2007–2011 a lamotrigin + levetiracetam v letech 2012–2016. Užívání kyseliny valproové v letech 2007–2016 klesá a narůstá užívání novějších antiepileptik, což je v souladu se současnými doporučeními. WWE se doporučuje, aby během těhotenství pokračovaly v užívání antiepileptik, aby se snížilo trauma matky a plodu spojené se záchvaty. Na druhou stranu cílem léčby AED během gravidity je optimální kontrola záchvatů s minimální expozicí na plod v děloze ve snaze snížit riziko strukturálních a neurotických teratogenních účinků (Kacířová, 2016). Existuje dilema z hlediska nárůstu rizik při porodu u žen epileptiček. Dříve neexistovaly žádné důkazy, které by potvrzovaly, ale nedávné studie prokázaly riziko preeklampsie, infekce matky, abrupce placenty, akutní císařské řezy, riziko úmrtí plodu, potraty, neonatální infekce, riziko novorozenecké asfyxie s Apgar nižší než 5 bodů v 1. min, novorozenecká hypoglykémie a neonatální hypoxie (González-Vargas, 2019). Údaje z registrů těhotných žen v ČR trvale ukazují, že kyselina valproová je spojena s vyšším rizikem vzniku fetálních vrozených malformací než jiná antiepileptika užívaná v monoterapii či polyterapii. Riziko teratogenních účinků AED se zdá být závislé na dávce, což bylo nejjasněji prokázáno také u VPA. Znalost teratogenního potenciálu novější generace AED, jiných než lamotrigin, je omezená. Údaje o levetiracetamu se hromadí a zatím naznačují, že CM jsou podobné jako u LTG nebo CBZ. Léčba epilepsie během těhotenství je i nadále náročná, i když nedávné studie poskytují vysoce kvalitní informace, které vedou ke klinickému rozhodování. Závěry z těchto studií potvrzují

následující: Za prvé, užívání VPA by se mělo u žen ve fertilním věku vyhnout, kdykoli je to možné. Pokud mohou být záchvaty ženy řízeny pouze VPA, kdy ostatní AED selhaly, pak je třeba užívat VPA v nejnižší možné dávce k dosažení přiměřené kontroly záchvatů. Je třeba se snažit udržet denní dávku VPA <700 mg/den. Za druhé, počet a dávka AED během I. trimestru by měla být minimalizována, aby se snížilo riziko CM pro vyvíjející se plod při zachování kontroly záchvatů na základě individuálních charakteristik epilepsie a cílové koncentrace. Za třetí: LTG a LEV v monoterapii a polyterapii jsou srovnatelně méně teratogenní, a proto jsou považovány za bezpečné pro léčbu epilepsie během těhotenství. Terapeutické monitorování léků u některých pacientek může pomoci zabránit zhoršení záchvatu během těhotenství. Údaje výzkumu prokázaly významný posun od polyterapie k monoterapii a od první a druhé generace k druhé a třetí generaci AED u PWWE. Hlavním výsledkem je, že celkové zvýšení rizika CM s často užívanými antiepileptiky CBZ a LTG v monoterapii není tak velké, jak se dříve myslelo, ale je závislé na dávce léku. Na druhé straně je VPA spojena s nejvyšší mírou fetálních velkých vrozených malformací než jiná AED v monoterapii i v části polyterapie, následovaná fenobarbitalem. Prevalence předepisování AED před, během a po těhotenství se v různých regionech Evropy, ale i ve světě, odlišují. Trendy použití AED v poly-/monoterapii se v průběhu času významně neměnily. Rozdíly v předepisování AED v jednotlivých zemích mohou naznačovat odlišné využití znalostí nebo výkladu vědeckých důkazů. Ze studie ČR vyplývá, že nejčastěji předepisovanými antiepileptiky byly: LTG, VPA a CBZ mezi 2007-2011, a LTG, LEV a CBZ v letech 2012–2016. Výsledek je v dobré shodě s mezinárodními doporučeními (Kacířová, 2016). Nové a účinnější metody léčby epilepsie jsou stále zapotřebí. Cenobamát (YKP3089) vykazoval v preklinických studiích a modelech epileptických záchvatů širokospektrální protizáchvatový účinek. Cenobamát je lék, který získal registraci Evropskou medicínskou agenturou (EMA) v březnu 2021 k léčbě fokální epilepsie u dospělých. Je indikován jako přídatná léčba dospělým pacientům s epilepsií s fokálními záchvaty se sekundární generací nebo bez ní, kteří nedosáhli kontroly záchvatu navzdory předchozí léčbě nejméně dvěma antikonvulzivy (Timárová, 2021). Perampanel je antiepileptický lék určený k léčbě fokální i generalizované epilepsie. Jeho užívání v těhotenství a v době laktace se nedoporučuje z důvodu nedostatečného množství dat vztahujících se na jeho účinek (Strýček, 2019). Preklinické studie na březích potkanek a králících ukázaly, že perampanel může souviset s postimplantační ztrátou a/nebo určitým opožděním

specifického fyzického vývoje, nikoli však s plodností a raným embryonálním vývojem. K 31. srpnu 2018 bylo hlášeno 96 těhotných žen, 90 žen z nich užívalo perampanel. U 26 (28,9 %) žen užívajících perampanel nebyly hlášeny žádné souběžné léky. Celkem 43 těhotných v termínu donosilo a porodilo živé a zdravé dítě, 28 těhotným byl indukován potrat. Expozice perampanelu klesá během těhotenství a je čtyřikrát až třikrát nižší ke konci těhotenství ve srovnání s netěhotnými ženami. Ačkoli zde uvedené údaje o perampanelu jsou omezené, shrnují dostupné informace o použití perampanelu během těhotenství. Předběžné údaje by měly být interpretovány opatrně, protože velikost vzorku je omezená (Vazquez, 2021). Lamotrigin se stal nejčastěji předepisovaným lékem v léčbě těhotných žen s epilepsií. Těhotenství zvyšuje clearance LTG o 50 %. Hladiny LTG by proto měly být monitorovány před, během a také po těhotenství s úpravou dávek léku (Kačírová, 2019). Již osm let je v ČR dostupný Lakosamid (LCM) k léčbě fokální epilepsie. Bohužel dosud není známo jeho teratogenní riziko ani informace o vlivu na kojení (Zárubová, 2019). Na základě indické studie bylo zjištěno, že i když došlo ke zvýšení používání novějších AED u WWE během těhotenství v severoindické populaci, nevedlo to ke zlepšení mateřských a fetálních výsledků. Když byla srovnána data při užívání polyterapie v letech 2011-2015 (skupina A) s daty získaných z let 1987-1994 (skupina B) ukázalo se, že ve skupině A byl signifikantně vyšší výskyt dětí s růstovou restrikcí. Ačkoli existuje dostatek důkazů o tom, že dochází ke změně předepisování AED během těhotenství u WWE, dopad změny na výsledky u matky a plodu v těhotenství není dostatečně prozkoumán. Uvedená data platí zejména pro rozvojové země, kde jsou konvenční AED nadále předepisovány především pro jejich nižší cenu a nedostatek znalostí o novějších AED (Bansal, 2019).

Fetální rizika vyvolaná expozicí některým AED zahrnují omezení nitroděložního růstu plodu, velké vrozené malformace, negativní dopad na kognitivní schopnosti potomků a zvýšené riziko neuro-vývojových poruch. Dospělo se k závěru, že účinek na intrauterinní růst je u různých AED odlišný a nejvýraznější se zdá být u topiramátu. Valproát je spojen s nejvyšším rizikem indukce CM, fenobarbital a topiramát se středním rizikem pro specifické orgány, zatímco lamotrigin a levetiracetam jsou spojeny s nejnižším rizikem CM. Riziko CM je závislé na dávce. Expozice valproátu na plod v děloze s sebou nese významné na dávce závislé riziko pro kognitivní poruchy vývoje dítěte a poruchy neurovývoje (např. porucha autistického spektra).

Karbamazepin se nezdá být hlavním neurobehaviorálním teratogenem. Současné údaje naznačují, že lamotrigin nepředstavuje podstatné riziko pro neurologický vývoj. Existují omezené údaje, které naznačují, že levetiracetam a topiramát mají nízké riziko neurovývojových problémů, ale jsou jednoznačně zapotřebí další informace. Údaje o všech ostatních AED chybí z hlediska pozdějšího zkoumání dítěte. Dostupné a přijatelné prenatální testování, by mělo být prodiskutováno a nabídnuto ženě. Pokud existuje obava z restrikce intrauterinního růstu, lze provést sériové ultrazvukové vyšetření. Třetí trimestr je kritickým obdobím pro koordinaci doporučení mezi neurologem a porodníkem. Diagnóza epilepsie sama o sobě není indikací k císařskému řezu. Preferují se vaginální porody (Tomson, 2019). PWWE by měla být ujištěna, že většina z nich bude mít nekomplikovaný porod. PWWE by měly být poučeny, že riziko záchvatu při porodu je nízké (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2016). Neurolog vypracuje pro ženu s epilepsií před porodem zprávu pro porodníka a uvede v ní jakým druhem epilepsie a typem záchvatu daná těhotná trpí. Jaká užívá AED a navrhne způsob porodu. Spontánní porod je možný a vede ho porodník za pomoci porodní asistentky. Epidurální analgezie není kontraindikována. AED se užívají i během porodu a o způsobu jejich aplikace rozhoduje lékař. Pouze rodičky s vysokým rizikem generalizovaných záchvatů, epileptického statu, prodlužovaných nebo nahromaděných záchvatů primárně podstupují císařský řez (Patočková, 2017). Pro WWE na poporodním oddělení by měl být vypracován plán péče na základě porodního plánu klientky. Personál pečující o PWWE by se měl informovat o typu epilepsie, kterým žena trpí a o první pomoci při zvládnutí záchvatu. Porodní asistentky v nemocnici musí zajistit bezpečné prostředí pro PWWE a dítě. U žen, které nejsou schopny tolerovat perorální medikaci, lze AED podávat jinými cestami, včetně intravenózní a per rectum. PWWE by měl mít při příjmu na porodní oddělení zavedenou intravenózní kanylu, aby byl umožněn snadný přístup pro podávání léků, pokud by to bylo vyžadováno v případě záchvatu během porodu. Intravenózní lorazepam a/nebo bukální midazolam by měl být předepsán porodníkem při přijetí. Měla by být sepsána krátká anamnéza záchvatu definující typ záchvatu a měla by být viditelně umístěna v poznámkách rodičí klientky. Je třeba se vyhnout použití epidurální anestezie. Záchvaty epilepsie v průběhu porodu by měly být co nejdříve ukončeny intravenózním podáním lorazepamu nebo bukálního midazolamu. Pokud záchvaty přetrvávají, postupuje se jako u status epilepticus. Po celou dobu by měly být zachovány průchozí dýchací cesty matky a oxygenace. Pokud existují

pochybnosti, zda je záchvat při porodu způsoben eklampií nebo epilepsií, měla by být žena kromě intravenózního lorazepamu léčena podle standardu ve zdravotnickém zařízení pro léčbu eklampsie. Diagnóza epilepsie by měla být vyloučena. Pokud ke konci těhotenství docházelo k častým tonicko-klonickým nebo prodlouženým komplexním parciálním záchvatům a je naplánovaný císařský řez, je toto nutné projednat s ošetřujícím specialistou na epilepsii (National clinical programme for epilepsy, 2019). Pokud je přijetí do zdravotnického zařízení vyžadováno před porodem, WWE s přiměřeným rizikem záchvatu by měla být umístěna v prostředí, které umožňuje nepřetržité pozorování pečovatelem, partnerem nebo ošetřujícím personálem. Při porodu by měla být zajištěna adekvátní analgezie a vhodná péče, aby se minimalizovaly rizikové faktory pro záchvaty, jako je nespavost, stres a dehydratace. U PWWE by měla být prioritou úleva od bolesti při porodu s možnostmi zahrnujícími transkutánní elektrickou stimulaci nervu (TENS), oxid dusný a kyslík (Entonox®) a regionální analgezii. U PWWE s rizikem peripartálních záchvatů by porod měl probíhat na jednotce vedené konzultantem a v zařízení pro individuální péči porodní asistentky a resuscitaci matky a novorozence. PWWE a jejich pečovatelé si musí být vědomi toho, že ačkoli je celková pravděpodobnost záchvatu během porodu a bezprostředně po porodu nízká, je relativně vyšší než během těhotenství. Diagnóza epilepsie sama o sobě není indikací k plánovanému císařskému řezu nebo indukci porodu. Každá porodnická jednotka by měla mít písemné pokyny pro zvládnutí záchvatů při porodu. Záchvaty by měly být ukončeny co nejdříve, aby se zabránilo hypoxii matky a plodu a fetální acidóze. Benzodiazepiny jsou léky první volby. U žen s vysokým rizikem vzniku záchvatu během porodu a po intrapartálním záchvatu se doporučuje kontinuální sledování plodu (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2016). Jako záchranná medikace k zastavení tonicko-klonických křečí se podává bukalně (přes sliznici tváře) aplikovaný midazolam (Buccolam). Tento lék je také indikován při dlouhotrvajících, akutních křečových stavech u dětí (www.epistop.cz, 2021). Ukončení těhotenství u PWWE může proběhnout fyziologickým porodem. Plánovaný císařský řez se indikuje u žen s vysokým rizikem generalizovaných záchvatů. Pokud záchvaty PWWE jsou odlišné od těch, které jsou pro ni typické, je nutné uvažovat o možném výskytu eklampsie či preeklampsie (Šrámková, 2020).

Anonymní průzkum neurologickým lékařům napříč subspecializacemi a různými úrovněmi školení prostřednictvím webové stránky Neurology®: Clinical Practice. Průzkum probíhal od 31. května do 3. prosince 2017. Odpovědi byly obdrženy od 642 účastníků zastupujících 81 zemí. Výsledky průzkumu ukazují široký rozsah doporučeného množství kyseliny listové a četnosti kontrol hladin antiepileptik. Výběr léků první linie se lišil podle stavu ekonomického rozvoje země respondenta, což naznačuje, že přístup k lékům hraje důležitou roli v klinickém rozhodování v mnoha částech světa. Rozsah odpovědí naznačuje, že je vhodné upřesnit pokyny pro léčbu epilepsie u těhotných žen (George,2019). Studie MONEAD zkoumala výskyt závažných nežádoucích následků pro plod, včetně ztráty plodu a velkých vrozených malformací (CM) u těhotných žen s epilepsií (PWWE) versus zdravých těhotných žen (HPW). U 351 PWWE bylo zjištěno 365 početí a 105 HPW mělo 109 početí. Závažné nežádoucí následky pro plod se vyskytovaly častěji u PWWE (7,9 %) vs. HPW (1,9 %). Nebyly žádné signifikantní rozdíly u ztráty plodu (2,8 % vs. 0 %) nebo CM (5,2 % vs. 1,9). Fetální ztráty u PWWE nesouvisely s akutními záchvaty. Výsledky nebyly ovlivněny perikoncepčním folátem, neplánovanými těhotenstvími, předchozí anamnézou matky nebo hladinami antiepileptik v krvi, s výjimkou účinku hladiny AED na ztrátu plodu, která se zdála být způsobena polyterapií. Kombinovaná mateřská nebo otcovská rodinná anamnéza CM byla okrajově spojena se zvýšenými závažnými nežádoucími následky pro plod. Závěrem zjištění je poskytnutí dalších informací o rizicích nežádoucích následků pro plod u PWWE a vyhodnocení účinku jak u AED, tak u perikoncepčního folátu. Skupinové rozdíly v průměrném gestačním věku zapsaného do studie mohly ovlivnit výsledky ztráty plodu. Analýzy jsou omezeny malou velikostí vzorku, protože studie MONEAD nebyla pro tyto sekundární výsledky podporována. Velká většina těhotenství u žen s epilepsií nemá závažné nežádoucí následky pro plod (Meador, 2020).

2.3 Péče o ženy s epilepsií v období šestinedělí a vliv epilepsie na jejich děti

Porodní asistentka by měla po porodu matce doporučit co nejvíce odpočívat, organismus je vyčerpaný a hrozí vznik epileptického záchvatu. Péče o novorozence tedy přebírá třetí osoba. (Patočková, 2017). Ošetrovatelský personál na poporodním oddělení by měl zajistit, aby PWWE i nadále užívala AED včas, a upozornit ji, aby se vyhnula jakýmkoli možným spouštěčům (nedostatku spánku, vysoká míra bolesti, hyperventilace, stimulace světlem) (National clinical programme for epilepsy, 2019). Pokud bylo dávkování AED během těhotenství zvýšeno, rychlost snižování dávky léku (léků) zpět na dávku před těhotenstvím nebo mírně vyšší závisí hlavně na primární cestě eliminace u každého jednotlivého AED (Tomson, 2019). Binder udává návrat hladiny AED během 4 týdnů po porodu. Nezakazuje ani kojení. I když lamotrigin se do mateřského mléka dostává ve větší míře než ostatní AED a novorozené dítě jej obtížněji vylučuje (Binder, 2020). WWE by měly být poučeny, aby pokračovaly v užívání svých AED i po narození dítěte. Pokud byla dávka AED v těhotenství zvýšena, měla by být zkontrolována do 10 dnů po porodu, aby se zabránilo poporodní toxicitě. Matky po porodu s epilepsií s přiměřeným rizikem záchvatu by měly být ubytovány na jednolůžkových pokojích pouze v případě, že je zajištěno nepřetržité sledování pečovatelem, partnerem nebo ošetrujícím personálem. WWE by měly být vyšetřeny na depresivní poruchu v šestinedělí. Matky by měly být informovány o příznacích a měly by jim být poskytnuty kontaktní údaje pro případnou pomoc. Poporodní bezpečnostní rady a strategie by měly být součástí prenatálních a postnatálních diskusí s matkou vedle kojení, zhoršení záchvatů a příjmu AED. Na základě současných důkazů by matky měly být informovány, že riziko nepříznivých kognitivních výsledků se u dětí vystavených AED prostřednictvím mateřského mléka nezvyšuje. Zdravotníci by měli ženu více sledovat na výskyt deprese, úzkosti a jakékoli neuropsychiatrické příznaky u matek užívajících AED (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2016). Pacientky v Mexiku jsou zmatené, protože dostávají informace, že WWE nemůže kojit. Výhody kojení jsou dobře známy, dokonce je prospěšné i pro matku, protože snižuje riziko poporodní deprese a také se navozuje psychologické pouto s kojencem. Studie ukazují, že kojení má geografické rozdíly na úrovni vzdělání a riziko pro novorozence je nižší u WWE, které užívají LMT nebo dostávají polyterapii. Koncentrace AED v mateřském mléce jsou závislé na sérových

hladinách léku. Ačkoli existují matematické vzorce pro výpočet koncentrací AED u matky, není praktické používat tuto metodu v každodenní praxi. Kromě toho jsou koncentrace AED různé a individuální pro každé AED. Výsledky mexické studie z roku 2019, která zkoumá kognitivní účinky na děti vystavené AED během kojení jsou rozporuplné. Je nutné měřit sérové hladiny AED, které WWE užívá. Existuje možnost alternativního krmení, pokud je podezření na vedlejší účinky na kojence. Kojenec by měl být sledován, aby se odhalila nadměrná ospalost, a musí být posouzeny jak pozitivní výhody pro matku, tak negativní přínosy, které může nedostatek spánku při nočním kojení u WWE vyvolat. Kojení je obecně upřednostňováno (González-Vargas, 2019). I v ČR je kojení doporučováno, ale ne déle než půl roku, kvůli vlivu AED (Patočková, 2017). Vzhledem ke známým přínosům kojení pro matku a dítě je kojení podporováno. Nejsou studie, které by prokazovaly nepříznivé účinky kojení při užívání AED (Tomson et al., 2019). Kojení je povoleno, ale pozor na riziko u AED – fenobarbitalu a etosuximidu. Je vhodná konzultace neurologa a neonatologa. Jejich cílem je posoudit rizika a výhody kojení, jak pro matku, tak pro dítě (Šrámková, 2020). Cenobamát se u zvířat vylučuje do mateřského mléka, nejsou však informace, zda je tomu tak u lidí. Ženám, které užívají cenobamát, se nedoporučuje kojit (Timárová, 2021). Kyselina valproová je v současnosti jedním ze čtyř nejčastěji předepisovaných antiepileptik v těhotenství. Avšak pouze malý počet studií měřil sérové hladiny léku u kojených dětí. Na základě studie Meadora, ve které se uvádí, že žádná z hladin VPA v mléce ani v kojeneckém séru nedosáhla spodní hranice referenčního rozmezí používaného pro obecnou populaci s epilepsií, je stupeň expozice VPA u kojených dětí nižší než během těhotenství. Pokud se však projeví známky potenciálních nežádoucích účinků, je třeba změřit sérové koncentrace u kojence. Lamotrigin se stal nejčastěji předepisovaným lékem v léčbě těhotných žen s epilepsií. Kojené děti jsou ohroženy vysokými hladinami LTG v séru. Zdá se, že kojení během monoterapie LTG neovlivňuje nepříznivě růst nebo vývoj kojence; a kojené děti měly v 6 letech (ve studii Meadora et al.) mírně vyšší IQ a zvýšenou verbální schopnost než nekojené děti. Na druhou stranu se objevovaly abstinenční příznaky po náhlém přerušení kojení (mírná trombocytóza u některých kojenců při monoterapii LTG, byl hlášen jeden případ anémie, jeden případ těžké apnoe a další případy deprese centrálního nervového systému). Kojenci by měli být pečlivě sledováni (i jejich hladiny LTG v séru) kvůli nežádoucím účinkům, jako je apnoe, vyrážka, ospalost nebo špatné sání. Byly hlášeny široké poměry koncentrací mléka/mateřského séra (0,06-1,47) a

kojeneckého/mateřského séra (0,03-0,72). Získaná data nemají výpovědní hodnotu vzhledem k nízkému vzorku respondentů. Avšak 16 % sérových hladin kojenců bylo naměřeno mezi 2,5 - 15,0 mg/l, což je terapeutické rozmezí používané pro běžnou epileptickou populaci (Kačířová, 2019). Novorozenci narození WWE užívající AED by měli být sledováni z hlediska nežádoucích účinků spojených s expozicí AED in utero. WWE a jejich partneři musí být informováni o možném nepříznivém dopadu na dlouhodobý neurologický vývoj novorozence po in utero expozici valproátu sodného. Na základě omezených důkazů se nezdá, že by expozice karbamazepinu a lamotriginu in utero nepříznivě ovlivňovala neurologický vývoj potomků. Existuje velmi málo důkazů pro levetiracetam a fenytoin. Všem dětem narozeným WWE užívajícím enzymy indukující AED by měl být nabídnut 1 mg intramuskulárního vitamínu K k prevenci hemoragického onemocnění novorozence. Rodiče by měli být informováni, že důkazy o dlouhodobých výsledcích jsou založeny na malém počtu dětí. WWE by měla být informována, že zavedení několika bezpečnostních opatření může významně snížit riziko nehod a minimalizovat úzkost. Matky by měly být v postnatálním období dobře podporovány rodinou, aby se zajistilo, že spouštěče zhoršení záchvatu, jako je nedostatek spánku, stres a bolest, budou minimalizovány (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2016).

Porodní asistentka by měla WWE edukovat o péči o novorozence. Manipulace s novorozencem pro WWE nese svá specifika. A to: koupat a přebalovat dítě na přebalovacím pultě za přítomnosti třetí osoby nebo jej přebalovat v postýlce, aby se zabránilo případnému pádu dítěte při záchvatu matky. Kojení či krmení z láhve se doporučuje v sedě na zemi nebo v leže na širokém lůžku uprostřed. Dítě nenechávat spát s matkou v posteli (Patočková, 2017). Bušek a kol. doporučuje si umístit na zápěstí gumičku s rolničkami. Zvuk rolniček při záchvatu upozorní dohlížející osobu. Pokud se bojíte přenášet dítě z místnosti do místnosti řešením je malý kočárek. Venku na procházce lze zabezpečit kočárek proti ujetí při nenadálém záchvatu upevněním gumy či šňůry na zápěstí matky a podvozek kočárku. Tyto specifika jsou jen doporučeními. Většina WWE pečuje o své dítě bez problémů (Bušek, 2020).

2.4 Význam a limitace dohledatelných poznatků

Péče o WWE ve fertilním věku se ve světě rozchází. Rozdíly panují mezi zeměmi vyspělými a rozvojovými, a to ve vědomostech o AED a v ekonomické situaci. Zatímco většina těhotenství u žen s epilepsií je nekomplikovaná, riziko řady perinatálních komplikací je ve srovnání s běžnou populací zvýšené, včetně výskytu preeklampsie, krvácení, omezení růstu plodu, mrtvě narozených dětí a mateřské mortality. Potomci jsou vystaveni zvýšenému riziku vrozených malformací a nepříznivých neurologických vývojových výsledků. Proto je doporučeno užívat kyselinu listovou. Není unifikováno množství a délka užívání kyseliny listové v prekoncepčním období ani v době těhotenství. Stupeň metabolických změn u matky spojených s užíváním antiepileptik je stále více vyhodnocován a může představovat patologický prostředník klinicky zjevných fetálních a mateřských postižení. Mnohá z těchto rizik však lze upravit pečlivým výběrem typu a dávky AED před početím a pokračováním během těhotenství. Výzvou při léčbě epilepsie během těhotenství je vyvážit fetální a mateřská rizika spojená se záchvaty a teratogenní rizika spojená s expozicí AED in utero. Je zřejmé, že AED jsou rozlišné na základě své teratogenity. Valproát je spojen s největším rizikem malformací a také nepříznivých kognitivních a behaviorálních výsledků a je třeba se mu, kdykoli je to možné, vyvarovat při léčbě pacientek, které mohou otěhotnět. Lamotrigin a levetiracetam jsou spojeny s nejnižším rizikem malformací, ale údaje o neurologickém vývoji při užívání levetiracetamu jsou založeny na malém „vzorku“ a důkazy o účincích prenatální expozice na neurovývoj u jiných AED chybí nebo jsou nedostatečné. Teratogenní rizika by měla být zvážena časně při zahájení léčby u mladých pacientek.

ZÁVĚR

Epilepsie v porodní asistenci je multioborová záležitost a vyžaduje vhodnou edukaci. V poradnách je nezbytné řešit situaci související s otěhotněním WWE dlouho před početím, aby se maximalizovaly výsledky těhotenství. Jakmile dojde k otěhotnění, je zaručeno pečlivé sledování a v ideálním případě ve spolupráci mezi péčí o epilepsii a porodní péčí. I přesto, že nejvíce informací dostává žena s epilepsií od neurologa, neměl by opomíjet edukaci ani gynekolog či dokonce praktický lékař. Čím více se bude o tématu mluvit, tím lépe. Míra rizika vzniku epileptického záchvatu v těhotenství a při porodu a s ním spojené komplikace je nízká za předpokladu, že je těhotenství ženy dobře naplánované. PWWE užívá kyselinu listovou a co nejvhodnější léčbu AED s nejmenším rizikem pro ženu a dítě. Předepisování AED s nejvyšším teratogenním rizikem (VPA) se v ČR v letech 2007–2016 snížilo s nárůstem používání „novějších“ AED (LTG a LEV), což je v souladu s aktuálními doporučeními. Na druhé straně monoterapie klesá s nárůstem používání LEV. Terapeutické monitorování AED během těhotenství a po porodu může být užitečné pro optimalizaci léčby u žen trpících epilepsií. Zejména dvě nejčastěji používaná antiepileptika LTG a LEV, která mají zvýšenou clearance se změnami plazmatických hladin během těhotenství, vyžadují pečlivé sledování. Zdravotničtí pracovníci by měli uznat obavy PWWE a být si vědomi účinku těchto obav na dodržování užívání AED. Nakonec je třeba zdůraznit, že většina žen s epilepsií bude mít bezproblémové těhotenství a porodí „normální“ dítě.

BIBLIOGRAFICKÉ A ELEKTRONICKÉ ZDROJE

ALLOTEY, John, Borja M. FERNANDEZ-FELIX, Javier ZAMORA, et al., 2019. Predicting seizures in pregnant women with epilepsy: Development and external validation of a prognostic model. *PLOS Medicine* [online]. **16**(5), 1-18 [cit. 2022-04-02]. Dostupné z:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513048/pdf/pmed.1002802.pdf>

BANSAL, Ramandeep, Vanita SURI, Seema CHOPRA, Neelam AGGARWAL, Pooja SIKKA, Subhas Chandra SAHA, Parampreet Singh KHARBANDA a Praveen KUMAR, 2019. Change in antiepileptic drug prescription patterns for pregnant women with epilepsy over the years: Impact on pregnancy and fetal outcomes. *Indian Journal of Pharmacol.* [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/]. **51**(2), 93-97 [cit. 2022-04-02]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6533923/>

BINDER, Tomáš, 2020. *Nemoci v těhotenství: a řešení vybraných závažných peripartálních stavů*. 1. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-271-2009-3.

BUŠEK, Petr, Eva MODRÁ, Hana ORLÍKOVÁ, Zuzana POKORNÁ a Petra STEHLÍKOVÁ, 2020. Žijeme s epilepsií. *Spolecnost-e.cz* [www.spolecnost-e.cz]. Praha: Společnost-E [cit. 2022-03-30]. Dostupné z: <https://www.spolecnost-e.cz/files/zijeme-s-epilepsii.pdf>

Epilepsiebrno.cz: Centrum pro epilepsie Brno [online], 2022. Brno: webProgress [cit. 2022-03-26]. Dostupné z: <http://www.epilepsiebrno.cz/epilepsie-jak-casto-se-vyskytuje.html>

FAIT, 2018. Epilepsie z pohledu gynekologa a porodníka. *Neonatologické listy* [www.neonatology.cz]. **24/2018**(2), 18-19 [cit. 2022-03-28]. ISSN 1211-1600. Dostupné z: <http://www.neonatology.cz/upload/www.neonatology.cz/Neolisty/neolisty20182.pdf>

GEORGE, Ilena C., Luca BARTOLINI, John NEY a Divya SINGHAL, 2019. Differences in treatment of epilepsy in pregnancy A worldwide survey. *Neurology: Clinical Practice* [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31341707/]. **9**(3), 201-207 [cit. 2022-04-02]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615647/pdf/NEURCLINPRACT2018033423.pdf>

GONZÁLEZ-VARGAS, Perfecto O., Yamil MATUK-PÉREZ, José L. Sosa HERNÁNDEZ, et al., 2019. Clinical guideline: epilepsy in pregnancy and women of childbearing age. *Revista Mexicana de Neurociencia* [online]. **20**(2), 104-109 [cit. 2022-03-30]. Dostupné z: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2019/rmn192h.pdf>

HERZOG, Andrew G., Hannah B. MANDLE a Devon B. MACEACHERN, 2019. Association of Unintended Pregnancy With Spontaneous Fetal Loss in Women With Epilepsy. *JAMA Neurologie* [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30326007/]. **76**(1), 50-

55 [cit. 2022-04-02]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6439865/?report=printable>

KACÍŘOVÁ, Ivana a Milan GRUNDMANN, 2016. Trend analysis of the utilization of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy in Moravian-Silesian region of the Czech Republic. *KLINICKÁ FARMAKOLOGIE A FARMACIE* [www.klinikafarmakologie.cz]. **30**(2), 23-28 [cit. 2022-03-30]. Dostupné z: <https://www.klinikafarmakologie.cz/pdfs/far/2016/02/05.pdf>

KACÍŘOVÁ, Ivana, Milan GRUNDMANN a Hana BROZMANOVÁ, 2019. Valproic acid concentrations in nursing mothers, mature milk, and breastfed infants in monotherapy and combination therapy: Valproic acid concentrations in nursing mothers, mature milk, and breastfed infants in monotherapy and combination therapy. *Epilepsy & Behavior* [online]. ČR, **95**(95), 112-116 [cit. 2022-03-28]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/journal/epilepsy-and-behavior>

KACÍŘOVÁ, Ivana, Milan GRUNDMANN a Hana BROZMANOVÁ, 2019. SHORT COMMUNICATION: A Short Communication: Lamotrigine Levels in Milk, Mothers, and Breastfed Infants During the First Postnatal Month. *Ther Drug Monit* [online]. ČR, 2019, **41**(3), 401-404 [cit. 2022-03-28]. Dostupné z: https://journals.lww.com/drug-monitoring/Abstract/2019/06000/A_Short_Communication_Lamotrigine_Levels_in_Milk,.15.aspx

LASCAR, Emma M., Nicole M. WARNER a Michael J. DOHERTY, 2021. Pregnancy outcomes in women with epilepsy and MTHFR mutations supplemented with methylated folate and methylcobalamin (methylated B12). *Epilepsy & Behavior Reports* [http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/]. **15**(15), 1-4 [cit. 2022-04-02]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7776832/pdf/main.pdf>

LI, Wei, Nanya HAO, Yingfeng XIAO a Dong ZHOU, 2019. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of new onset epilepsy during pregnancy. *Medicine* [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277117/]. **98**(27), 1-5 [cit. 2022-04-01]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6635223/>

MA, Grace J, Sanya YADAV, Peter W KAPLAN a Emily JOHNSON, 2020. New-onset epilepsy in women with first time seizures during pregnancy. *Seizure: European Journal of Epilepsy* [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32521501/]. **80**(80), 42-45 [cit. 2022-04-03]. Dostupné z: [https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311\(20\)30151-5/fulltext](https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311(20)30151-5/fulltext)

MANFORD, Mark, 2017. Recent advances in epilepsy. *Journal Neurology* [www.Springerlink.com]. **264**(264), 1811-1824 [cit. 2022-04-01]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5533817/pdf/415_2017_Article_8394.pdf

MARUSIČ, Petr, Hana OŠLEJŠKOVÁ, Milan BRÁZDIL, et al., 2018. Nové klasifikace epileptických záchvatů a epilepsií ILAE 2017. *Neurologie pro praxi* [www.neurologiepropraxi.cz]. **19**(1), 32-36 [cit. 2022-03-30]. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2018/01/07.pdf>

MEADOR, Kimford J. a et al., 2020. Fetal loss and malformations in the MONEAD study of pregnant women with epilepsy. *Neurology* [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31806691/>]. **94**(14), 1502-1511 [cit. 2022-04-02]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7251524/pdf/NEUROLOGY2019999946.pdf>

MELIKOVA, Shahla, Hijran BAGIROVA a Sharif MAGALOV, 2020. New-onset epilepsy in pregnant women: clinical features and delivery outcomes. *Seizure: European Journal of Epilepsy* [www.elsevier.com]. **81**, 138-144 [cit. 2022-04-01]. Dostupné z: <https://www.seizure-journal.com/action/showPdf?pii=S1059-1311%2820%2930240-5>

National clinical programme for epilepsy: Practice Guide for the Management of Women with Epilepsy, 2019. Version 1.0. Irsko: <https://www.hse.ie/eng/services/publications/clinical-strategy-and-programmes/practice-guide-for-mgt-of-women-with-epilepsy.pdf>.

PATOČKOVÁ, Bc. Markéta a Mgr. Alena MACHOVÁ, 2017. Těhotenství, porod a šestinedělí v souvislosti s epilepsií z pohledu porodní asistentky. *Neurologie pro praxi* [www.neurologiepropraxi.cz]. 2017, **18**(1), 44-48 [cit. 2022-03-28]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/neu/2017/01/10.pdf>

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

Royal College of Obstetricians & Gynaecologists: Epilepsy in Pregnancy, 2016. Č.68. https://www.rcog.org.uk/media/rzldnacf/gtg68_epilepsy.pdf

STRÝČEK, Ondřej a Ivan REKTOR, 2019. Perampanel-kam s ním II? *Neurologie pro praxi* [www.neurologiepropraxi.cz]. **20**(5), 383-387 [cit. 2022-03-30]. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2019/05/12.pdf>

ŠRÁMKOVÁ, Tat'ána, 2020. Sexuální dysfunkce u pacientů s epilepsií. *Neurologie pro praxi* [www.neurologiepropraxi.cz]. **21**(2), 135-140 [cit. 2022-03-30]. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2020/02/11.pdf>

TIMÁROVÁ, Gabriela, 2021. Cenobamát (Ontozry®) – nový liek zo skupiny karbamátov na liečbu fokálnej epilepsie. *SUPLEMENT* [online]. **21**(5), 1-4 [cit. 2022-03-30]. Dostupné z: https://www.amed.sk/files/files/s5_nove-lieky_2021_timarova.pdf

TOMSON, Torbjörn, Dina BATTINO, Rebecca BROMLEY, Silvia KOCHEN, Kimford MEADOR, Page PENNELL a Sanjeev V. THOMAS, 2019. Executive Summary: Management of epilepsy in pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epilepsia* [<https://onlinelibrary.wiley.com/>]. **21**(6), 497-517 [cit. 2022-04-01]. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1684/epd.2019.1105>

VAZQUEZ, Blanca, Torbjörn TOMSON, Cindy DOBRINSKY, Edgar SCHUCK a Terence J. O'BRIEN, 2021. Perampanel and

pregnancy. *Epilepsia* [www.wileyonlinelibrary.com]. **62**(62), 698-708 [cit. 2022-04-02]. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/epi.16821>

WIBECAN, Leah, Günther FINK, Lhab TSHERING, et al., 2018. The Economic Burden of Epilepsy in Bhutan. *Trop Med Int Health* [online]. **23**(4), 342–358 [cit. 2022-03-30]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6158445/pdf/nihms-967556.pdf>

Www.clpe.cz: *Postup a léčba u epileptického záchvatu a v iniciálních fázích status epileptikus* [online], 2018. ČR: ČLS JEP [cit. 2022-03-28]. Dostupné z: https://www.clpe.cz/soubory/Lecba_Epileptickeho_zachvatu.pdf

Www.epistop.cz: *Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií* [online], 2021. ČR: ATYP, spol. s r.o. [cit. 2022-03-28]. Dostupné z: <https://www.epistop.cz/ke-stazeni/publikace/2>

Www.vzp.cz: *Léčba epilepsie přijde VZP téměř na miliardu korun* [online], 2021. ČR: © 2022 VZP ČR [cit. 2022-03-26]. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/o-nas/aktuality/lecba-epilepsie-prijde-vzp-temer-na-miliardu-korun>

ZÁRUBOVÁ, Jana, 2019. Lakosamid v graviditě a během laktace-kazuistika. *Od teorie k praxi* [online]. **29**(4/2019), 1-2 [cit. 2022-03-28]. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2019/4-2019/Lakosamid-v-gravidite-a-behem-laktace-kazuistika/e-2Fq-2Nr-2NM.magarticle.aspx>

ZÁRUBOVÁ, Jana a Petr MARUSIČ, 2021. Novinky v léčbě epilepsie. *Neurologie pro praxi* [www.neurologiepropraxi.cz]. **22**(3), 176–181 [cit. 2022-04-01]. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2021/03/02.pdf>

ZÁRUBOVÁ, Jana, Hana KRIJTOVÁ a Petr MARUSIČ, 2018. Epilepsie, gravidita a laktace z pohledu neurologa. *Neonatologické listy* [www.neonatology.cz]. **24**(2), 16-17 [cit. 2022-04-01]. Dostupné z: <http://www.neonatology.cz/upload/www.neonatology.cz/Neolisty/neolisty20182.pdf>

ZHANG, Yao-yao, Chang-geng SONG, Xuan WANG, et al., 2020. Clinical characteristics and fetal outcomes in women with epilepsy with planned and unplanned pregnancy: A retrospective study. *Seizure: European Journal of Epilepsy* [www.elsevier.com]. **79**, 97-102 [cit. 2022-04-01]. Dostupné z: <https://www.seizure-journal.com/action/showPdf?pii=S1059-1311%2820%2930140-0>

SEZNAM ZKRATEK

AED	Antiepileptic Drugs (antiepileptika)
CBZ	Carbamazepine (karbamazepin)
CDC	Center for disease control and prevention (Centrum pro kontrolu a prevenci nemoci)
CLB	Clobazame (klobazam)
CM	Congenital malformations (kongenitální malformace)
CNS	Centrální nervový systém
ČR	Česká republika
DMPA	Depotního medroxyprogesteronacetát
ES	Epileptic seizure (epileptický záchvat)
EU	Evropská unie
HA	Hormonální antikoncepce
HCG	Human chorionic gonadotropin (lidský choriový gonadotropin)
HPW	Healthy pregnant woman (zdravá těhotná žena)
ILAE	International League Against Epilepsy (Mezinárodní liga proti epilepsii)
IUD	Intrauterine device (nitroděložní tělísko)
i.v.	intravenózní
LCM	Lacosamide (lakosamid)
LEV	Levetiracetam (levetiracetam)
LMT	Lamotrigine (lamotrigin)
mg	miligramů
mg/den	miligramů za den
mg/l	miligramů na litr
MTHFR	Methylentetrahydrofolát reduktáza
NTD	Neural tube defect/s (defekt/y neurální trubice)
oGTT	Orální glukózový toleranční test
PA	Porodní asistentka/y
PHT	Phenytoin (fenytoin)
PLWE	People living with epilepsy (lidé žijící s epilepsií)
PWWE	Pregnant woman with epilepsy (těhotná/é žena/y s epilepsií)

SUDEP	Sudden unexpected death in epilepsy (syndrom náhlého úmrtí pacienta s epilepsií)
t.t.	týden těhotenství
USA	United States of America (Spojené státy americké)
VPA	Valproic acid (valproát, kyselina valproová, valproát sodný a příbuzné látky)
vs.	Versus
VZP	Všeobecná zdravotní pojišťovna
WHO	World health organization (Světová zdravotní organizace)
WWE	Woman with epilepsy (žena/y s epilepsií)