

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence

Michaela Benešová

Epilepsie v těhotenství

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Štěpánka Bubeníková, Ph.D.

Olomouc 2018

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

Olomouc 27. dubna 2018

Podpis

Děkuji Mgr. Štěpánce Bubeníkové, Ph.D., za odborné vedení, vstřícnost a cenné rady při zpracování této práce. Dále děkuji mé rodině za podporu, kterou mi během studia poskytovali.

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: 2017-01-29

Datum odevzdání: 2018-04-27

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

Autor práce: Michaela Benešová

Vedoucí práce: Mgr. Štěpánka Bubeníková, Ph.D.

Oponent práce: Mgr. Renata Hrubá

Abstrakt v ČJ: Přehledová bakalářská práce podává nejnovější poznatky o epilepsii v těhotenství. Prezentuje dohledané poznatky z českých i zahraničních periodik a relevantních knižních a internetových zdrojů. První část je zaměřena na epilepsii v těhotenství. Druhá část práce se zabývá teratogenními účinky antiepileptik a vznik vrozených vývojových vad novorozenců žen s epilepsií. Třetí část práce se zabývá péčí porodní asistentky o ženu s epilepsií a jejího novorozence. Poznatky byly dohledány v odborných databázích PubMed, ProQuest, MEDLINE, Medvik.

Abstrakt v AJ: The survey bachelor thesis brings newest knowledges about epilepsy in pregnancy. Presents the knowledge from Czech and foreign periodicals and relevant book and internet sources. The first part focuses on epilepsy during pregnancy. The second part deals with the teratogenic effects of antiepileptics and the genesis of congenital malformations of neonates of women with epilepsy. The third part is about midwife care of a woman with epilepsy and her newborn. The findings were traced in expert databases PubMed, ProQuest, MEDLINE, Medvik.

Klíčová slova v ČJ: epilepsie v těhotenství, kyselina listová, záchvaty, porod, kojení, teratogenita antiepileptik

Klíčová slova v AJ: epilepsy in pregnancy, folic acid, seizures, birth, breast-feeding, teratogenicity of antiepileptics

Rozsah: 50 stran / 2 přílohy

OBSAH

ÚVOD.....	7
1 POPIS REŠERŠNÍ ČINNOSTI.....	9
2 EPILEPSIE V TĚHOTENSTVÍ.....	12
2.1 KYSELINA LISTOVÁ (Acidum folicum)	13
2.2 GRAVIDITA	15
2.3 POROD.....	18
2.4 KOJENÍ	20
3 TERATOGENNÍ ÚČINKY AE NA PLOD.....	22
3.1 ANTIEPILEPTIKA I. GENERACE.....	26
3.2 ANTIEPILEPTIKA II.GENERACE	28
3.3 ANTIEPILEPTIKA III. GENERACE.....	31
4 PÉČE PORODNÍ ASISTENTKY O ŽENU S EPILEPSÍÍ A JEJÍHO NOVOROZENCE...	36
ZÁVĚR.....	38
REFERENČNÍ SEZNAM	40
SEZNAM ZKRATEK	46
SEZNAM OBRÁZKŮ	47
SEZNAM PŘÍLOH	48
PŘÍLOHY	49
1. PYRIDOXIN DEPENDENTNÍ EPILEPSIE.....	49
2. FETÁLNÍ HYDANTOINOVÝ SYNDROM	50

ÚVOD

Gravidita je významným obdobím v životě ženy. Každá žena touží po klidném průběhu těhotenství s nekomplikovaným porodem, včetně žen s epilepsií (Patočková, Machová, 2017, s. 44). Problematika u těhotných žen epileptiček je mimořádně složitá. Příčina tohoto onemocnění je buď daná geneticky, strukturálně nebo metabolicky. V některých případech etiologii tohoto onemocnění nemůžeme objasnit (Zárubová 2014, s. 300). Epilepsie ani terapie antiepileptiky nejsou kontraindikací gravidity. Ženy s epilepsií patří do rizikové skupiny. Poskytovaná péče se odvíjí od typu epilepsie a kompenzace epilepsie či záchvatů, kterými se onemocnění manifestuje. Péči o graviditu žen s epilepsií dělíme do období prekoncepčního, prenatalního, porodu a puerperia. 90% žen s epilepsií má nekomplikovanou graviditu i průběh porodu, ačkoliv pouze 30 % z nich těhotenství plánují. U 17 – 46% těhotných epileptiček je popisováno zhoršení zdravotního stavu, oproti tomu v 5 – 24 % je zaznamenáno zlepšení. Za kritický je považován první a třetí trimestr a období kojení. V České republice není dáno doporučení pravidelných intervalů neurologických kontrol, vše je individuální a řídí se aktuálním stavem pacientky. Důležitou roli tedy hraje vzájemná spolupráce gynekologa s neurologem, porodní asistentky a dalšího zdravotnického personálu. Neurolog na konci těhotenství vypracuje zprávu ve dvou vyhotoveních, pro porodníka a neonatologa, kde se podrobně vyjadřuje k celkovému stavu těhotné a také hodnotí, zda je schopna родit spontánně či ne. V České republice rodí ročně 300 – 400 žen s epilepsií, z toho 10 – 15 % císařským řezem (Patočková, Machová, 2017, s. 47).

Bakalářská práce je zaměřena na epilepsii v těhotenství, účinky antiepileptik, teratogenitu antiepileptik, rizika vrozených vývojových vad plodů u žen s epilepsií a v neposlední řadě na popis péče porodní asistentky o těhotnou ženu s epilepsií a jejich novorozence.

Na základě tématu práce a zkoumaného problému byly stanoveny tyto cíle:

Cíl 1. Sumarizovat nejnovější poznatky o epilepsii v těhotenství

Cíl 2. Sumarizovat poznatky o účincích a teratogenitě antiepileptik, vzniku vrozených vývojových vad plodů u žen s epilepsií

Cíl 3. Sumarizovat poznatky o péči porodní asistentky u žen s epilepsií a jejich novorozence

Vstupní literatura:

FAIT, Tomáš, Michal ZIKÁN a Jaromír MAŠATA. Moderní farmakoterapie v gynekologii a porodnictví. Praha: Maxdorf, c2014. Jessenius. ISBN 978-80-7345-403-6.

VACHEK, Jan, Adéla HRNČIŘÍKOVÁ a Kateřina MAXOVÁ. Farmakoterapie v těhotenství a při kojení: pro praktické lékaře. Praha: Maxdorf, 2017. Jessenius. ISBN 978-80-7345-540-8.

MORÁŇ, Miroslav. Praktická epileptologie. 2. vyd. V Praze: Triton, 2007. ISBN 978-80-7387-023-2.

NEVŠÍMALOVÁ, Soňa, Jiří TICHÝ a Evžen RŮŽIČKA. Neurologie. Praha: Galén, c2002. ISBN isbn80-7262-160-2.

HÁJEK, Zdeněk. Rizikové a patologické těhotenství. Vyd. 1. české. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0418-8.

PROCHÁZKA, Martin, Radovan PILKA, Štěpánka BUBENÍKOVÁ, et al. Porodnictví pro studenty všeobecného lékařství a porodní asistence. Olomouc: AED - Olomouc, 2016. ISBN 978-80-906280-0-7.

HÁJEK, Zdeněk, Evžen ČECH a Karel MARŠÁL, 2014. Porodnictví. 3., zcela přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4529-9.

1 POPIS REŠERŠNÍ ČINNOSTI

ALGORITMUS REŠERŠNÍ STRATEGIE



VYHLEDÁVACÍ KRITÉRIA:

Klíčová slova v ČJ: epilepsie v těhotenství, kyselina listová, záchvaty, porod, kojení, teratogenita antiepileptik

Klíčová slova v AJ: epilepsy in pregnancy, folic acid, seizures, birth, breast-feeding, teratogenicity of antiepileptics

Jazyk: anglický, český

Období: 2013–2018

Další kritéria: recenzovaná periodika, plnotexty

DATABÁZE: PubMed, ProQuest, MEDLINE, Medvik

Nalezeno 115 článků

VYŘAZUJÍCÍ KRITÉRIA:

- nerecenzovaná periodika
- duplicitní články
- obsahová nekompatibilita s cíli práce
- kvalifikační práce
- celkem vyřazeno 74 článků



**SUMARIZACE VYUŽITÝCH DATABÁZÍ A
DOHLEDANÝCH DOKUMENTŮ:**

PUBMED použito 20 článků
PROQUEST použity 3 články
MEDLINE Complete použito 7 článků
MEDVIK použito 11 článků



SUMARIZACE DOHLEDANÝCH PERIODIK A DOKUMENTŮ:

Aktuální gynekologie a porodnictví – 2 články

Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie – 1 článek

Česká gynekologie – 1 článek

Klinická farmakologie a farmacie – 1 článek

Moderní gynekologie a porodnictví (nerecenzovaný, schválený časopis k použití) – 1 článek

Neurologie pro praxi – 2 články

Neurológia pre prax – 1 článek

Pediatrics pre prax – 1 článek

Praktické lékárenství – 1 článek

Acta Medica Iranica – 1 článek

CNS Drugs – 1 článek

Cochrane Database of systematic Reviews – 1 článek

Epilepsia – 2 články

Experimental and Therapeutic Medicine – 1 článek

Irish Journal of Medical Science – 1 článek

Jama – 1 článek

Jama neurology-2 články

Jama Pediatrics – 2 články

Journal of Neurology -1 článek

Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry – 1 článek

Midwifery – 1 článek

Neurology – 6 článků

Plos One – 1 článek

Seizure – 6 článků

The Journal of Pediatrics – 1 článek

The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing – 1 článek



Pro tvorbu teoretických východisek bylo použito dohledaných 41 článků a 2 odborné knihy

2 EPILEPSIE V TĚHOTENSTVÍ

Epilepsie patří mezi nejčastější chronické, neurologické onemocnění mozku s výskytem spontánních nebo reflexních epileptických záchvatů (Patočková, Machová, 2017 s. 44). Epilepsie léčená antiepileptiky (AE) v těhotenství představuje 0,5 – 0,7% všech gravidit, což je jedna z 200 gravidit. U většiny žen s epilepsií nedochází ke zhoršení zdravotního stavu v období těhotenství, ale u 1/5 – 1/3 dochází ke zvýšení výskytu záchvatů. Negativní vliv na vývoj plodu můžou mít AE a konvulzivní záchvaty. U žen s epilepsií jsou také častější komplikace za porodu a v perinatálním období. Riziko úmrtí je 10x vyšší oproti běžné populaci, dále je také častější výskyt vaginálního krvácení a partus praematurus. Epilepsie i léčba AE můžou také nepříznivě ovlivnit plodnost. Vysazení medikace AE před plánovanou graviditou je sice možná, ale pouze v případě zcela kompenzované epilepsie (záchvaty se neobjevily několik let). Dobrá prekoncepční péče a optimálně nastavená medikace AE zajišťují fyziologický průběh gravidity a narození eutrofického novorozence (Vachek et. al., 2016, s. 120).

V prekoncepčním období je třeba detailně stanovit diagnózu epilepsie. Co nejpřesněji popsat typy záchvatů epilepsie a jejich příčinu. Nutná je kompenzace vhodnou terapií s nejnižší možnou účinnou dávkou AE (musí eliminovat závažné záchvaty). Kontrolují se hladiny AE a elektroencefalogram (EEG). Těhotná musí být poučena o možných nežádoucích účincích AE. Je nutná kompenzace sekundárních onemocnění či odstranění jiných rizikových faktorů jako např. kachexie, obezita, deficit vitamínu B12, kouření, alkohol, atd. AF podáváme minimálně 3 měsíce před plánovaným početím (Marušič et. al., 2013, s. 34).

Genetické prekoncepční vyšetření se provádí: u geneticky podmíněných epilepsií, při pozitivní rodinné anamnéze (RA) na různé mutace ze strany partnera a jeho rodiny, pokud byl v předchozím těhotenství problém s vývojem plodu (objevila se vrozená vývojová vada (VVV) či jiná genetická porucha), dále pokud jsou v gynekologické anamnéze (GA) opakované aborty nebo byla řešena infertilita ženy (Zárubová et. al., 2014, s. 302).

2.1 KYSELINA LISTOVÁ (*Acidum folicum*)

Acidum folicum (AF) je vitamin rozpustný ve vodě, patřící do skupiny vitamínu B. Potraviny, které obsahují AF, jsou zelenina, sója, maso, kvasnice, mléko, houby. Má významnou funkci pro tvorbu bílkovin a ribonukleové kyseliny. AF je především nutná pro tvorbu erytrocytů, při jejím nedostatku vzniká anémie (Partearroyo et. al. 2017, s. 1).

V graviditě se AF podává jako prevence některých VVV. Některé studie naznačují, že nízká hladina AF může způsobit partus praematurus, abortus (Hendrychová, Malý, 2013, 197 - 198). Primární prevence VVV se stává stále více podstatnou součástí komplexní péče v oblasti reprodukčního zdraví. Základní principy vychází z oblasti plánovaného rodičovství a z cílené eliminace negativních faktorů vnějšího prostředí. Užíváním AF se snižuje riziko poruchy uzávěru neurální trubice jak u zdravých žen, tak i u žen s vyšším rizikem vzniku VVV. Tato problematika je zkoumána delší dobu. První bádání je datováno do roku 1965. Zabývá se deficitem AF s následným vyšším výskytem poruchy uzávěru neurální trubice plodů. O tom, že AF má pozitivní vliv, se diskutuje od 80. let minulého století. Na začátku 90. let minulého století byla tato skutečnost potvrzena. V současnosti má většina evropských států vypracovaný doporučený perikoncepční postup o správném podávání AF v rámci organizace EUROCAT. Tento postup není ovšem centrálně daný, může se tedy v určitých oblastech lišit.

V České republice (ČR) je u matek s nízkým rizikem defektů neurální trubice plodů denní dávka 0,4 mg AF. Naopak u matek se středním rizikem je dávka 4 mg (epileptičky s AE medikací, pozitivní RA, genetickými poruchami malabsorpcí AF).

Poslední dobou je dávkování i doba užití AF stále více diskutovaným tématem (Zárubová, 2014 s. 302). Společná je doporučená doba užívání AF a to minimálně měsíc před početím a poté první 3 měsíce v graviditě. V ČR je doporučovaná suplementace AF v rámci projektu „Mysli na mě včas – dřív, než se narodím“. Mimo Evropu se setkáváme s jevem, kdy je AF přidávána především do mouky. Jedná se o průmyslově nevyspělé země, kde z hlediska finančních nákladů by užívání AF nebylo možné. Patří sem 46 zemí severní i jižní Ameriky, Afriky, Asie, Austrálie a Oceánie, kde je ze zákona povinná fortifikace potravin AF (Šípek et. al., 2013, s. 48 – 50).

Problematiku nadužívání AF nastiňuje ve své studii Valera – Gran. Dochází k závěru, že nadužívání AF v dávkách nad 5 mg má negativní dopad na psychomotorický vývoj dětí u 3,5% těhotných žen, bez ohledu na jejich zdravotní stav. Tento fakt jasně poukazuje na to,

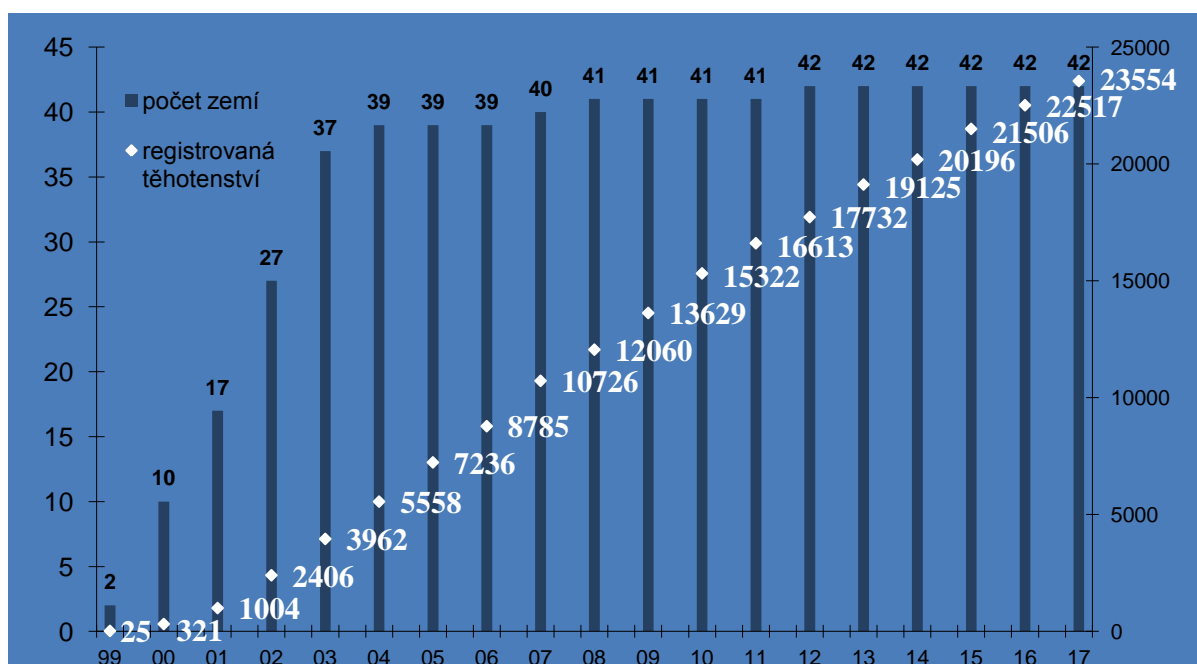
že užívání vysokých dávek AF je velice riskantní. Důsledky užívání nebyly zdaleka podrobně prozkoumány, proto Valera – Gran apeluje na více studií, které by se měly více zaměřit na ženy s rizikovým těhotenstvím, jako jsou epileptičky, či ženy s diabetem mellitem (DM), protože u nich je běžné užívání vyšších dávek. (Valera Gran, Navarrete - Muñoz, Vioque, 2015, s. 506).

Asadi – Pooya dochází k podobným závěrům na základě sledování interakce preparátů AF s některými AE u pacientů a také s nově vznikajícími důkazy ze studií na zvířatech. Potvrzuje, že vysoká dávka AF může mít nepříznivý vliv na vývoj mozku plodu a zdůrazňuje, že neexistují validní informace o ideálním dávkování AF (Asadi – Pooya, 2015, s. 51 – 53).

Prospektivní studie z Norska zkoumala, zda může mít vliv užívání AF na potencionální riziko autismu. Do této studie byly zařazeny tři skupiny žen: **a)** ženy s epilepsií na AE terapii a jejich děti, **b)** ženy s epilepsií bez terapie a jejich děti, **c)** ženy bez epilepsie a jejich děti. Suplementace kyselinou listovou probíhala 4 - 12 týdnů před početím. Koncentrace AF byla analyzována v 17. – 19. týdnu gestace. Celkem bylo zjištěno, že u dětí matek léčených AE bylo riziko autistických vlastností významně vyšší, když matky neužívaly AF ve srovnání s dětmi matek, které AF užívaly. U dětí žen bez epilepsie bylo riziko autistických vlastností nižší. U dětí žen s epilepsií bez AE terapie nebyla zaznamenána odpovídající rizika. Stupeň autistických vlastností byl tedy nepřímo spojen s užíváním AF. Studie doporučuje epileptičkám s AE trvalé užívání přiměřeného množství AF (Bjork et. al. 2017 s. 160 – 163).

2.2 GRAVIDITA

Neurolog zhodnotí možná rizika a stanoví další postup. Do 16. týdne těhotenství je možné gravidní epileptičku hlásit do mezinárodního registru těhotenství a léčiv (EURAP), tento registr vznikl v roce 1999 ve dvou zemích v Evropě. Nyní je rozšířen o další země Evropy, Oceánie, Latinskou Ameriku, Asii a Afriku, celkem je v EURAPu 42 zemí. ČR je součástí od roku 2001 a mezinárodní koordinátor je MUDr. Jana Zárubová. Cílem EURAPu je vyhodnocení rizik a malformací spojených s užíváním AE, rizika a výskyt záchvatů.



Obr.1: Graf popisuje počet zemí a registrovaných těhotenství od roku 1999 – 2017. S nárůstem zemí a registrovaných gravidních epileptiček je zřejmé, že výsledky, které EURAP vyhodnocuje, jsou validním ukazatelem (www.eurapinternational.org).

Těhotenství rozdělujeme do tří skupin:

a) Těhotné s malým rizikem - pacientky bez rizikových faktorů v anamnéze, všechny výsledky laboratorních i klinických vyšetření v období těhotenství jsou normální. Těhotenství popisujeme jako fyziologické.

b) Těhotné se středním rizikem – pacientky, které mají anamnézu zatíženou rizikovými faktory. Výsledky vyšetření jsou fyziologické, ale musí se opakovaně provádět. Návštěvy v prenatální poradně závisí na aktuálním zdravotním stavu ženy. Pokud ve výsledcích nastanou odchylky mimo fyziologické rozmezí, převádí se do třetí skupiny.

e) Těhotné s vysokým rizikem tzv. patologické – mohou, ale nemusí mít v anamnéze rizikové faktory. Vyznačují se přítomností patologických klinických či laboratorních výsledků, které charakterizují dané riziko (Unzeitig et. al., 2015, s. 456 – 457).

Gravidní epileptička spadá do skupiny těhotných se středním rizikem. V těhotenství jsou závažné především generalizované konvulzivní záchvaty, které mohou mít fatální důsledky pro plod. Jsou mnohem závažnější než samotné užívání AE. Pravidelně se stále kontrolují hladiny AE a EEG individuálně dle stavu a medikace. Těhotná musí být poučena o možných nežádoucích účincích AE na plod a o dopadu epilepsie na samotnou graviditu. Nadále se užívá AF minimálně do ukončení I. trimestru. V graviditě se může epilepsie buď zlepšit, nebo zhoršit. Za kritický považujeme I. a III. trimestr a období kojení, ale ve většině případů ke zhoršení zdravotního stavu nedochází. Provádí se také screening VVV plodu (k vyloučení různých malformací, syndromů). Komplikace většinou nevzniknou, pokud je pacientka déle než rok před otěhotněním bez záchvatů. Pokud se diagnostikuje epilepsie v období gravidity je třeba se zahájením terapie vyčkat až po ukončení I. trimestru, stejně tak i s vyšetřením jako např. magnetická rezonance (MR), pokud to zdravotní stav dovoluje.

Záchvaty v průběhu gravidity vyvolává snížená hladina AE v důsledku zvýšeného distribučního objemu (zadržování vody, nárůst hmotnosti), snížení vstřebávání (pomalejší gastrointestinální trakt, změny pH žaludku, vomitus, emesis), zvýšením průtoku krve ledvinami a nárůstem enzymatické aktivity jater. Dále je vyvolávají hormonální změny, nadměrná úzkost a stres či poruchy spánku (Marušič et. al., 2013 s. 35). V roce 2015 Česká liga proti epilepsii upozornila na častý výskyt epileptických záchvatů v souvislosti s orálním glukózovým tolerančním testem (oGTT). V literatuře nenacházíme informace objasňující tuto skutečnost. Vznik záchvatu by mohl eventuelně zapříčinit stres z dané situace. Tato skutečnost vede k zamyšlení, zda je vhodné indikovat oGTT u žen s epilepsií v graviditě (Zárubová, 2016, s. 176).

Epileptické záchvaty jsou fokální nebo generalizované a stav, kdy může být ohrožen život nakupením záchvatů, se označuje termínem status epilepticus. Dopady fokálních záchvatů považujeme v současné době za minimální. Naopak za závažné ať už během těhotenství nebo při porodu jsou záchvaty generalizované. Dochází při nich ke změnám elektrolytů, okysličení a krevního tlaku, což má negativní dopad na plod. Zvláště citlivý je mozek plodu. Konkrétně při záchvatu v průběhu křečí u těhotné byla zaznamenána u plodu střídající se bradykardie s tachykardií a po skončení epizody následná trvalá tachykardie plodu. Status epilepticus je

vzácný, ohrožuje život matky i plodu nebo může způsobit těžké malformace plodu (Sveberg, Taubøll, Svalheim, 2015, s. 35 -38).

Zvláštním druhem záchvatů, které se můžou u plodu prenatálně objevit, vyvolává onemocnění označující se jako Pyridoxin dependentní epilepsie (PDE). PDE je automazálně recesivně dědičné onemocnění, vznikající na podkladě poruch metabolismu pyridoxinu s mutacemi v genech ALDH7A1 či ALDH4A1. Klinicky se u plodu projevují jako generalizované tonicko-klonické záchvaty v prolongovaných intervalech či status epilepticus. Na břiše matky pozorujeme klonické trhavé pohyby plodu v intervalu 5 – 15 minut. Diagnostika je možná od 5. měsíce gestace. Záchvaty in utero vedou k hypoxii plodu. Léčba spočívá v podání vysokých dávek pyridoxinu 20 – 300 mg/den. V příloze bakalářské práce je uvedena kazuistika (Aulická et. al., 2017, s. 346 -347).

2.3 POROD

Před termínem porodu těhotná žena navštíví neurologa a ten vyhotoví zprávy o jejím celkovém neurologickém stavu. Tato zpráva se odevzdává i neonatologovi. Zpráva obsahuje informace, s jakým druhem epilepsie a záchvaty se žena léčí a informaci o medikaci. Neurolog se vyjadřuje: k průběhu porodu, k případné indukci (když je za potřebí prostaglandinů), k podání anestezie a analgezie při porodu (zda je možné rodit per vias naturales) a v neposlední řadě musí zohlednit medikaci, jestli nevádí při laktaci. Indikace k sectio caesarea je pouze tehdy, pokud u ženy hrozí riziko vzniku generalizovaných záchvatů či status epilepticus. U epileptiček není žádoucí protražovaná ventilace, která může vyprovokovat epileptický záchvat. AE se musí podávat nepřetržitě. Z hlediska prevence záchvatů by měla žena dostatečně odpočívat. (Marušič et. al., 2013 s. 35 - 36).

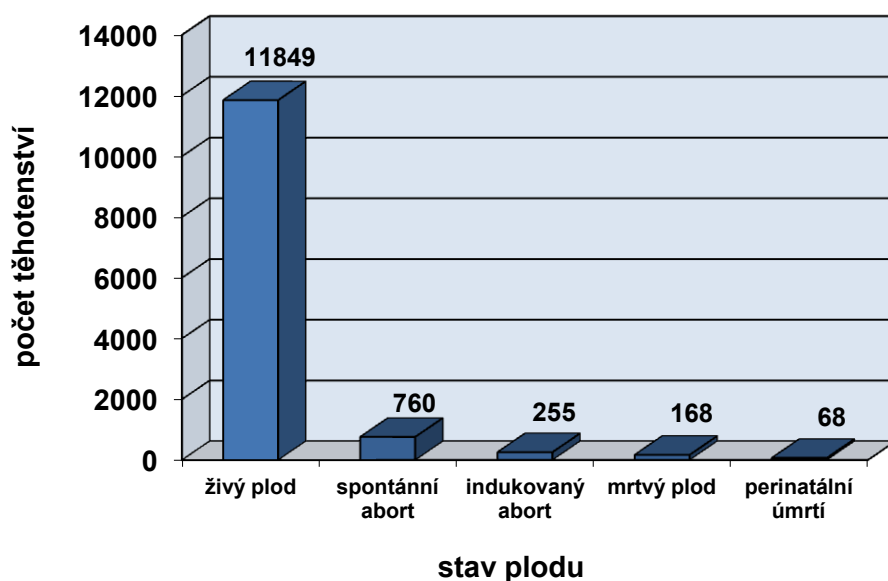
Za účelem zpřehlednění rizikových faktorů při porodu u žen s epilepsií vytvořil Borthen shrnutí, jež zkoumá výsledky všech studií, které se zabývaly problematikou komplikací v průběhu porodů a těhotenství za posledních 15 let. Práce říká, že ženy s epilepsií jsou ohroženy: gestační hypertenzí, preeklampií, krvácením v graviditě (při užívání lamotriginu a carbamazepinu), nadměrným krvácením po porodu. Dále je u nich vyšší pravděpodobnost císařského řezu a předčasného porodu. Jejich novorozenci pak mívají nižší porodní hmotnost (< 2500g) a menší obvod hlavy. Apeluje na aktuální situaci ohledně užívání novějších AE (lamotrigin, carbamazepin), jež mohou způsobit komplikace během porodu (Borthen, 2015, s. 32).

Razaz popisuje, že u žen s epilepsií se vyskytlo větší riziko preeklampsie, abrupce placenty, infekce, sectio caesarea a indukovaných porodů. Dále ženy s epilepsií měly vysoké riziko porodu mrtvého plodu v případech partus praematurus, neonatální infekce, komplikací v souvislosti s asfyxií, neonatální infekce a podstatné malformace. Převládaly zejména neonatální komplikace, hypoglykémie, nízké Apgar skóre v 5 minutě a poruchy respiračního systému. Nicméně bylo prokázáno, že AE nezvyšují riziko komplikací za porodu nijak významně, pouze s jedinou výjimkou, a to u indukovaných porodů (Razaz et. al., 2017, 985 – 986).

Prospektivní studie Bjørka byla provedena za účelem posouzení výskytu prevalence rizikových faktorů a stanovení prognózy depresivních stavů, anxiety před i po porodu u těhotných epileptiček. V této studii byly zahrnuty těhotné s epilepsií užívající AE, bez

epilepsie a ženy s chronickým onemocněním. Hodnocení deprese probíhalo pomocí dotazníku, celkem pětkrát v rozmezí od druhého trimestru do doby po porodu. Ženy užívající AE terapii byly častěji ohroženy depresí a úzkostí bez ohledu na medikaci AE. Z hlediska rizikových faktorů spojených s depresí a úzkostí před i po porodu byla zaznamenána v anamnéze vysoká frekvence záchvatů, sexuální zneužívání, fyzické násilí, nepříznivé sociální faktory, ztráta dítěte v předchozí graviditě, neplánovaná gravidita a deprese vzniklá ještě před těhotenstvím. Výsledkem bylo zjištění, že u žen s epilepsií se častěji vyskytovala deprese před porodem (26,7%) či úzkost (22,4%) než u žen bez epilepsie (18,9% a 14,8%) a než žen s jinými chronickými onemocněními (23,1% a 18,4 %) (Bjørk, 2015, s. 28 – 29).

Kohortní studie z Norska zkoumala nadváhu před porodem u žen s epilepsií, zda může ovlivnit průběh těhotenství či porodu komplikacemi. Index tělesné hmotnosti ≥ 25 byl stanoven před těhotenstvím. Výsledkem byl tento fakt: nadváha před porodem s epilepsií má významně negativní účinek na vznik komplikací během těhotenství a porodu. Epileptičky s nadváhou byly porovnány s epileptičkami s fyziologickou tělesnou hmotností a u žen bez epilepsie s nadváhou a bez ní. Ženy s epilepsií měly opakovaně častěji nadváhu než ženy bez epilepsie. Většina komplikací v těhotenství a při porodu byly častější u epileptiček s otylostí. Ve srovnání žen s nadváhou bez epilepsie se zvýšilo riziko císařského řezu, nadměrné krvácení, úzkost před porodem, depresivní stavy, preeklampsie, hypertenze. Ženy s nadváhou by měly být dispenzarizovány jako velmi rizikové a pravidelně docházet k výživovému poradci (Kolstad et. al., 2016, s. 1849 – 1850).



Obr. 2: Statistické ukazatele porodních výsledků (www.eurapinternational.org).

2.4 KOJENÍ

Mateřské mléko a jeho složky jsou ideálním zdrojem živin pro kojence, napomáhá růstu a správnému rozvoji, snižuje riziko gastrointestinálních infekcí, infekčních onemocnění, snižuje pravděpodobnost syndromu náhlého úmrtí dítěte, snižuje výskyt alergií, zánětů, chrání před vznikem dětské leukémie, snižuje riziko otylosti a riziko DM I. a II. typu. Kojení má pozitivní vliv i na psychiku matky, snižuje riziko poporodní deprese, rakoviny prsu a ovarií, DM II. typu, laktační amenorey. Užívání AE během laktace je diskutabilní. Mnoho matek epileptiček věří, že expozice AE je vyšší v období laktace než v těhotenství, z tohoto důvodu můžou AE vysadit či snížit dávku, což může vyvolat riziko záchvatů, které můžou mít daleko horší vliv než samotné užívání AE v graviditě (Veiby et. al., 2015, s. 58). Při kojení by matka měla dostatečně zabezpečit dítě proti pádu, kojit by měla vleže, popřípadě v poloze na boku (Marušič et. al., 2017 s. 36). Patočková uvádí, že žena při kojení by měla zaujímat polohu v sedě na zemi a záda opřená s polštáři z obou stran nebo doporučuje kojení v leže na širokém lůžku (Patočková, Machová, 2017, s. 45). Dítě by za žádných okolností nemělo spát s matkou v posteli. Zvláštní opatrnost by měla být při koupeli novorozence či přebalování (Marušič et. al., 2013 s. 36).

AE se do mateřského mléka dostávají v různém množství. Zárubová považuje za bezpečné léky při kojení carbamazepin, levetiracetam, fenytoin, valproát, lamotrigin naopak jako rizikové zmiňuje etosuximid a fenobarbital. Nedostatečné a omezené informace uvádí u gabapentinu, topiramátu, pregabalínu, zonisamidu, lacosamidu.

Klasifikovány jsou AE do tří kategorií. AE I. generace, AE II. generace, AE III. generace. Za nejvhodnější během těhotenství se považují levetiracetam a lamotrigin patřící do III. generace. V graviditě by se měly považovat za AE první volby. Některé studie poukazují na nižší výskyt porodnických komplikací u levetiracetamu oproti lamotriginu. (Vachek et. al., 2016, s. 128). Dalili poukazuje, že lamotrigin je bezpečné AE mezi těhotnými a kojícími ženami. Tato studie řešila a hodnotila bezpečnost lamotriginu během kojení a možným vznikem neonatálních komplikací. Závěrem studie bylo, že lamotrigin je bezpečné AE pro kojící ženy s možným vznikem vzácných mírných nežádoucích účinků u novorozenců, kde byla zaznamenána vysoká koncentrace tohoto léčiva a jeho metabolitů v mléce. Nicméně doporučuje pravidelné monitorování kojenců, čímž se sníží pravděpodobnost závažných vedlejších účinků (Dalili, 2014, s. 293 – 294).

Psychický stav je hlavní ukazatel pro schopnost matky kojit. Žena je zvláště zranitelná v průběhu gravidity a po porodu, kdy má sklony k úzkosti a depresi (Bjørk et. al., 2015, s. 32).

Potencionálně škodlivý vliv AE užívaných během kojení na budoucí vývoj dítěte popisuje studie od Meadora, zabývá se vlivem monoterapie na gravidní ženy epileptičky, které užívaly medikaci karbamazepin, lamotrigin, fenytoin a valproát, a jejich děti ve věku 6 let. K dispozici byly veškeré údaje týkající se laktace a inteligenčního kvocientu (IQ) dítěte. Studie probíhala od 14. října 1999 do 14. dubna 2004 ve Spojeném království a USA. Závěrem této studie bylo, že kojené děti matek epileptiček užívajících AE mají vyšší IQ a lepší slovní schopnosti než děti, u kterých bylo kojení ukončeno, či u kojených dětí, které nebyly kojeny průběžně po celou dobu. Žádné nežádoucí účinky expozice AE prostřednictvím mateřského mléka ve věku 6 let nebyly zaznamenány (Meador et. al., 2014, s. 729).

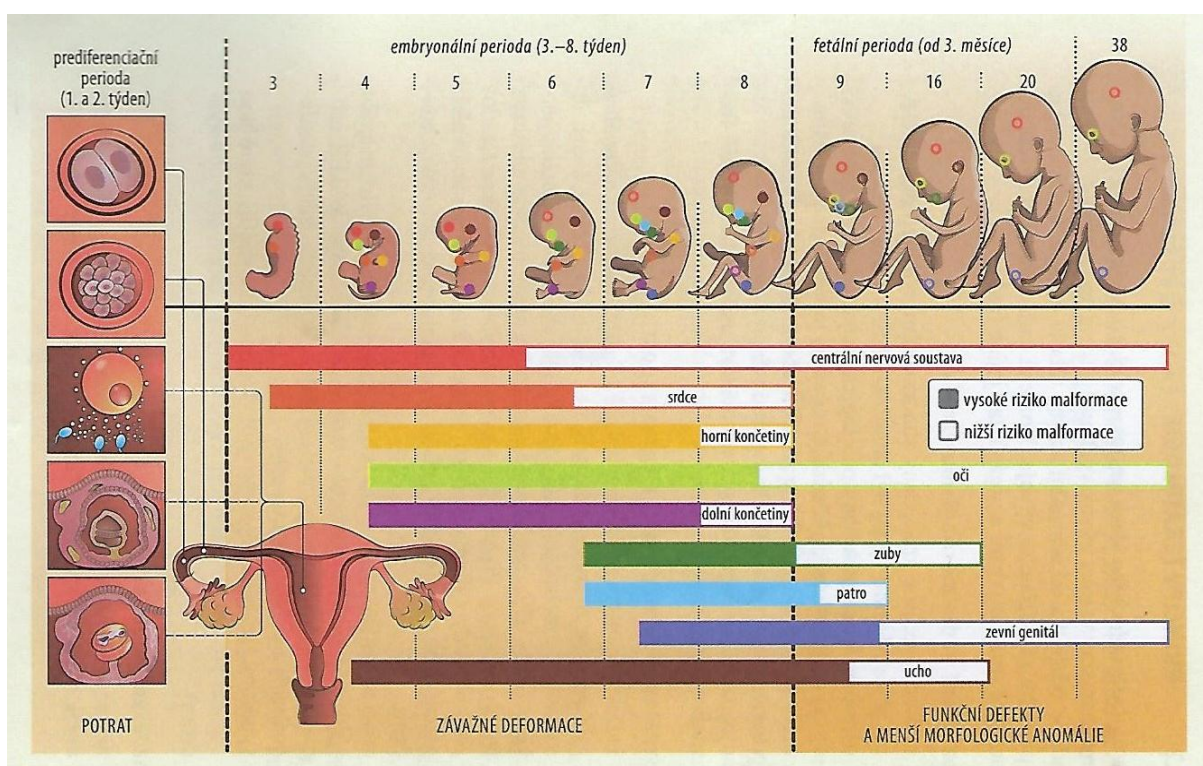
Kohortní studie z Norska zkoumala psychomotorický vývoj v období kojení u matek epileptiček. U kojenců v 18 měsících bylo zjištěno malé riziko narušení vývoje a minimální sklony k autismu. Ve věku 36 měsíců nebyl uveden žádný zjevný rozdíl proti běžné populaci. (Veiby et. al., 2015, s. 56 - 59).

Šestinedělí je charakterizováno značnými změnami - hormonálními, distribučních objemů tělesných tekutin, permeability cév. Tyto změny mohou být hlavními vyvolavateli preklampsie, eklampsie u žen s epilepsií, ale i u žen bez epilepsie. Eklampsie je provázána generalizovanými tonicko - klonickými záchvaty, z toho důvodu je nutná správná diagnostika, pro případnou záměnu s epileptickými záchvaty. Dále se mohou objevit akutní cerebrální onemocnění, intracerebrální, subarchnoideální krvácení a mnoho dalších. Pokud se onemocnění ženy manifestuje jiným typem záchvatu než v těhotenství, je třeba zvážit i tyto komplikace (Zárubová, 2014, s. 302).

3 TERATOGENNÍ ÚČINKY AE NA PLOD

Teratologie (z řeckého slova teratos – zrůda) je věda, která zkoumá vznik a příčiny vrozených vývojových vad (VVV). Teratogeny jsou exogenní faktory, které mohou v určitém období gravidity způsobit VVV. Teratogenní faktory jsou: fyzikální (ionizující záření, vysoké febrilie nad 40°C, mechanické poškození plodu amniotickými pruhy), biologické: (chronické onemocnění matky), chemické: (alkohol a léčiva) (Vachek et. al., 2016, s. 17).

VVV je odchylka od normální stavby těla či orgánu, vznikající v prenatálním období. Kritická období pro vznik morfologických a funkčních vad ilustruje obrázek 3.



Obr. 3: Kritická období pro vznik morfologických a funkčních vad (Vachek et. al., 2016, s. 18)

VVV všeobecně představuje zdravotní, socioekonomický a etický problém. Z údajů národního registru VVV - Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR) se v naší zemi rodí celkem 3 – 5 % dětí s diagnózou VVV (Šípek et. al., 2013 s. 47). Kollár uvádí, že u žen s epilepsií je riziko teratogenního účinku AE cca u 1 ‰ ze všech narozených dětí (Kollár et. al., 2012, s. 57). VVV jsou různého typu, mohou postihnout všechny orgánové soustavy nebo se projeví jako menší abnormality, tedy nijak neovlivňují zdravotní stav postiženého, až po kritické či s životem neslučitelné (Šípek et. al., 2013 s. 47).

Ultrazvukové vyšetření umožňuje diagnostikovat VVV. Před 12. týdnem gravidity lze poměrně snadno určit anencefalii, či holoprosencephalii. V 12. týdnu gravidity je optimální doba pro stanovení nuchální translucence/projasnění (NT), které je charakteristickým symptomem pro selhávání krevního oběhu. Kolem 16. týdne těhotenství lze diagnostikovat rozštěpy v oblasti obličeje. V 16. – 24. týdnu těhotenství lze rozpoznat vady, které se projevují polyhydramniem či oligohydramniem, hrubé vady orgánové diferenciaci a diferenciaci nervosvalové. Po 20. týdnu gestace lze diagnostikovat VVV spojené s corpus callosum (Jirásek et. al., 2015, s. 43).

Je dlouhodobě známo, že riziko VVV je zvýšené u matek s epilepsií, v úvahu je třeba brát účinek AE, ale i genetický faktor. AE jsou léky s antikonvulzivním účinkem (Tomson, Xue, Battino, 2015, s. 46). Riziko záchvatů u těhotné ženy s epilepsií může mít negativní dopad na plod, především u tonicko – klonických záchvatů, které můžou u plodu způsobit: intrakraniální krvácení, přechodné arytmie a mohou mít negativní dopad na neurologický vývoj dítěte.

Jsou známy různé hypotézy vysvětlující vznik defektů, při podání AE terapie. Jedním je suprese neuronů, ischemické působení v děloze, vznik volných radikálů, aktivace apoptózy neuronů a v neposlední řadě snížení hladiny AF (Nie, Su, Wei, 2016, s. 2400).

Velká škála registrů těhotných žen s epilepsií, zjistila, že poměr VVV může být až 2x vyšší než se předpokládalo. Důležitý je výběr AE, například u valproátu je známo vysoké riziko VVV. Poměrně zásadní roli také hraje stanovená dávka daného léčiva (Tomson, Xue, Battino, 2015, s. 46). Ideální je monoterapie za použití co nejnižší dávky. (Kollár et. al., s. 57).

Samotné teratogenní působení AE představuje zvýšené riziko: intrauterinní růstové restrikce (IUGR), mikrocefálie, malé VVV, velké VVV, kognitivní poruchy a perinatální mortality. Z pohledu velkých VVV mají děti matek epileptiček na monoterapii přibližně 2 - 4 násobně vyšší riziko vzniku v porovnání s běžnou populací. Riziko velkých VVV se u běžné populace pohybuje v rozpětí 0,8 - 3,5 %. Kollár zmiňuje, že riziko vzniku velkých VVV je u běžné populace menší a to v rozpětí 1,6% - 2,1%, současně také tvrdí, že riziko velkých VVV je u běžné populace srovnatelné se ženami s plně kompenzovanou epilepsií, tedy neužívají AE. Zda-li je výskyt velkých VVV u žen s epilepsií bez terapie v porovnání s běžnou populací, vyšší studie jednoznačně neurčují. Někteří autoři jsou názoru, že je toto riziko srovnatelné, jiní tvrdí, že je vyšší, avšak na základě všech studií zabývajících se touto problematikou všeobecně lze poznamenat, že riziko velkých VVV je nižší pokud žena AE terapii neužívá,

než když AE terapii užívá. Většina registrů i studií se shoduje na faktu, že u polyterapie je daleko vyšší riziko VVV než u monoterapie. Podobné výsledky hlásil v roce 2010 mezinárodní registr EURAP, kdy při monoterapii byl výskyt velkých VVV 5,2%, při polyterapii dosahoval 8,2% (Kollár et. al., 2012, s. 57 – 58). Nejnovější výsledky hlášené z EURAPu jsou z roku 2017, kdy při monoterapii AE byl výskyt velkých VVV 4,6%, při polyterapii 6,9% (www.eurapinternational.org).

Rizika vzniku vad při užití monoterapie AE v graviditě zkoumala observační studie z Velké Británie a Irska. Studie trvala celkem 15 let a to v letech 1996 – 2012. AE podávaná za monoterapie byly valproát, carbamazepin, lamotrigin. Celkem studie zahrnovala 5206 těhotných epileptiček, z toho 1290 užívalo valproát, 1718 carbamazepin, 2198 lamotrigin. Jednoznačně vyšší riziko velkých VVV bylo zaznamenáno při užití valproátu a to 6,7% v porovnání s carbamazepinem 2,6% a lamotriginem 2,3%. Prokazatelný efekt dávky byl pozorován u carbamazepinu a valproátu. Výskyt velkých VVV nezávisel na zvýšení dávky lamotriginu. Při užití dávky lamotriginu vyšší než 400 mg bylo zaznamenáno nižší riziko velkých VVV, než při užití valproátu v dávce po 600 mg. Z čehož vyplývá, že expozice valproátu in utero nese daleko vyšší riziko velkých VVV než monoterapie carbamazepinem a lamotriginem. Lamotrigin užívaný v období gravidity má příznivější výsledky oproti valproátu (Campbell et. al., 2014, s. 1029).

Centrální registr Cochrane databáze, zkoumal potenciaální rizika vzniku VVV při AE monoterapii. Do této studie byly zahrnuty prospektivní kohorty, kohortní studie stanovené v registrech těhotenství a randomizované studie. Celkem bylo zahrnuto 50 studií, z nichž 31 přispělo k metaanalýze. Účastníky byly **a)** děti žen s epilepsií na AE terapii, **b)** děti těhotných žen s epilepsií bez AE terapie, **c)** děti žen bez epilepsie v anamnéze. Výsledkem studie byla zjištěna tyto fakta. Děti vystavené účinkům valproátu oproti jiným AE měly největší riziko vzniku VVV a to 10,93%. Působení valproátu mělo vyšší riziko vad, než u obou kontrolních skupin dětí a než u dětí vystavených působením carbamazepinu, levitiracetamu, lamotriginu, gabapentinu, oxcarbazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu, zonisamidu a topiramátu. U dětí vystavených carbamazepinu bylo vyšší riziko VVV než u obou kontrolních skupin a než u dětí vystavených lamotriginu a levitiracetamu. Děti vystavené působení fenytoinu měly zvýšené riziko vzniku VVV ve srovnání s oběma kontrolními skupinami dětí a dětí vystavených působení levitiracetamu nebo lamotriginu. Děti vystavené topiramátu byly vystaveny vyššímu riziku VVV než děti, které se narodily ženám bez epilepsie a ženám s epilepsií bez AE terapie. Při užívání fenobarbitalu byla zjištěna specifická míra VVV

spojená se srdečním onemocněním. Expozice valproátu zaznamenala řadu specifických VVV v oblasti různých oblastí těla (defekt neurální trubice, srdeční, craniofaciální, orofaciální vady, vady v oblasti končetin a kostry těla). Nejmenší výskyt VVV byl prokázán u levitiracetamu a lamotriginu. Cochrane databáze apeluje na další zkoumání AE nové generace (Weston et. al., 2017, s. 1 – 2).

Keni zmiňuje prospektivní studii, která zkoumala teratogenitu polyterapie v prvním trimestru těhotenství. Předmětem zkoumání byla všechna těhotenství, která byla zapsána v letech 1998 – 2013 do Kerala registru. Z 1688 dokončených těhotenství bylo 368 žen na polyterapii. Riziko velkých VVV bylo nejvyšší u polyterapie topiramátem. Naopak u terapie levitiracetamem či lamotriginem nebyl pozorován žádný vznik VVV (Keni et. al., 2018, s. 790).

AE rozdělujeme do tří generací. Do I. generace patří: fenobarbital, pirimidon, fenytoin, ethosuximid. Do II. generace patří: diazepam, clonazepam, carbamazepim, valproát. Do III. generace patří: oxcarbazepin, tigabin, vigabatrin, levetiracetam, lamotrigin, gabapentin, lacosamid, sultiam, perampanel, eslicarbazepin, rufinamid, felbamát, prelbamát, topiramát, zonisamid.

3.1 ANTIEPILEPTIKA I. GENERACE

Fenobarbital

Při užívání fenobarbitalu jsou známé především sedativní účinky, nepovažuje se za lék první volby v těhotenství, ale pokud nastane situace, kdy je užíván dlouhodobě a žena s epilepsií je kompenzovaná, což znamená bez záchvatů, může se v monoterapii pokračovat, za kontroly sérových hladin a v co nejnížší možné dávce. Po porodu se doporučuje u novorozence preventivní podání vitamínu K (Vachek et. al., 2016, 123 -124). Na trhu je od roku 1912, jsou tedy známé bohaté zkušenosti s tímto lékem. V ČR je používán velmi zřídka (Sýkora, Kolníková, 2015, s. 194). Patří k jednomu z nejstarších AE. Až do 70. let nebyl účinek fenobarbitalu na plody znám. Studie provedená na těhotných myších s použitím fenobarbitalu poukazovala, že vede k 4,3% nárůstu výskytu rozštěpů patra u plodů, narušení růstu, narušení motorického vývoje a k zvýšené incidenci úmrtí u plodů myši (Nie, Su, Wei, 2016, s. 2402). Kollár ve své přehledové práci uvádí, že z pohledu teratogenního rizika se výskyt VVV u většiny studií pohybuje v rozmezí 2,9 – 10,4%. Mezi nejčastější VVV u fenobarbitalu patří vady srdce (Kollár et. al., 2012, s. 58). Vachek zmiňuje jako nejčastější vady v oblasti distálních článků prstu, srdce, obličejových vad, VVV centrální nervové soustavy, hypospadie. Fenobarbital snižuje účinky některých AE: valproat, carbamazepin, (Vachek et. al., 2016, 123 - 124).

Primidon

Jeho účinným metabolitem je fenobarbital. Strukturálně je to velmi podobný lék. Při užívání v těhotenství platí totéž co při užití fenobarbitalu. Používá se při léčbě parciálních a generalizovaných epilepsií (Sýkora, Kolníková, 2015, s. 194)

Fenytoin

U těhotných epileptiček není v žádném případě lékem první volby. Pokud je, ale žena dlouhodobě užívá je kompenzovaná, je možné v terapii fenytoinem pokračovat. V nejnížší dávce a ideálně v monoterapii. Samozřejmě za kontroly sérových hladin. Před porodem i po porodu je nutné pečlivě sledovat novorozence. Postpartálně je vhodné podání vitamínu K, protože fenytoin ovlivňuje jeho metabolismus (Vachek et. al., 2016, s. 124 – 125). Patří mezi stará AE. V léčbě je používán od roku 1938 (Sýkora, Kolníková, 2015, s. 193). V ČR se užívá zřídka (Vachek et. al., 2016, s. 124). Oproti tomu v USA fenytoin patří mezi léky, které jsou

nadále předepisovány. Z dostupných studií je popisováno teratogenní riziko v rozmezí 0,7 – 10,7% (Kollár et. al., 2012 s. 58). Termín fetální hydantoinový syndrom (FHS), je soubor VVV u plodů a novorozenců, vede k dysmorfickým nálezům projevující se jako abnormality v oblasti očí - hypertézismus, deformity v oblasti obličeje - ploché nosní můstky, vzpřímená nosní špička, široké rty, hypoplazie, IUGR a mentální retardace (Nie, Su, Wei, 2016, s. 2403). Dále mikrocefalie, abnormality končetin, poruchy srdečního rytmu, abnormality nervového vývoje, gastrointestinálního traktu, urologického ústrojí (Hegde et. al., 2017 s. 304). Nedávná studie ukázala, že prevalence FHS je u 11% dětí vystavených působení fenytoinu in utero a 30% exponovaných dětí vykazuje přítomnost alespoň některého symptomu FHS (Nie, Su, Wei, 2016, s. 2403). V příloze bakalářské práce je uvedena kazuistika novorozence s FHS.

Ethosuximid

V těhotenství se užívá vzácně a je velmi málo zkušeností s užíváním a teratogenitou tohoto AE. Pokud se v medikaci nastaví, platí stejná pravidla jako u jiných AE (Vachek et. al., 2016, s. 125).

3.2 ANTIEPILEPTIKA II. GENERACE

Diazepam

Dlouhodobé užití diazepam v těhotenství je opravdu vzácné. Rychle prostupuje placentou a tím dochází ke kumulaci v plodu. Při dlouhodobém užívání diazepam je tedy nutný trvalý monitoring novorozence. Novorozenec je ohrožen abstinenčními příznaky, dechovými obtížemi a mnoha dalšími příznaky (hypertonus, křeče, tremor, vomitus, diarrhoea). Užívá se především jako lék první volby v akutních situacích (status epilepticus, status eclampticus) (Vachek et. al., 2016, s. 125).

Clonazepam

Má sedativní a anxiolytický efekt. Z hlediska bezpečnosti o užívání v těhotenství o něm platí totéž co u diazepam. Clonazepam je charakteristický vysokým spektrem účinnosti, z toho vyplývá, že působí na všechny typy záchvatů (Vachek et. al., 2016, s. 126).

Carbamazepin

V těhotenství je možno s carbamazepinem pokračovat v monoterapii v co nejnižší dávce, za přísných kontrol sérových hladin, prenatální sledování (biochemie - jaterní testy, renální parametry, krevní obraz) a nutný je i zvýšený monitoring novorozence po porodu. Použití především u fokálních záchvatů nebo u tonicko – klonických křečí (Vachek et. al. 2016, s. 126). Používá se od 60. let 20. století. U parciální epilepsie je lékem první volby (Sýkora, Kolníková, 2015, s. 193). Mnoho článků zhodnotilo expozici carbamazepinu v prvním trimestru gravidity a zjistilo se, že došlo ke zvýšení VVV, jako jsou defekty neurální trubice, zpoždění vývoje, kraniofaciální defekty a změny chování. Některé studie popisují VVV v podobě rozštěpů patra (Kollár et. al., 2012). Diav-Citrin zjistila, že skupina těhotných žen léčených carbamazepinem vykazuje defekty neurální trubice. Další studie ukázala, že děti gravidních žen s epilepsií, které byly léčeny carbamazepinem, měly značný pokles obvodu hlavy a to v průměru až 10 mm. Jiné studie rovněž zjistily, že expozice carbamazepinem in utero vedla ke kraniofaciálnímu defektu a zpoždění vývoje. Carbamazepin je považován za teratogen, vede k závažným a menším VVV u plodů a u dětí k vývojovým problémům, sníženému IQ a retardaci růstu (Nie, Su, Wei, 2016, s. 2403 - 2404).

Valproát

Účinný je u všech typů záchvatů hlavně u záchvatů generalizovaných. Z hlediska bezpečnosti je v těhotenství považován za nejproblematictější a nejrizikovější AE. Pokud je to možné je zapotřebí se terapii valproátem v graviditě vyhnout. Valproát v graviditě lze medikovat pouze jako ultima ratio, což je situace kdy terapie jiným lékem není možná (Tomson et. al., 2015, s.866 - 867). Pokud expozice valproátem vedla v prvním těhotenství k VVV, je 57% pravděpodobnost u dalšího těhotenství výskyt VVV (Vachek et. al., 2016, s. 127). Při terapii je nutná monoterapie, nejnižší dávka léčiva 500 - 600 mg za den, ačkoli někdy je za potřeby dávky vyšší z důvodu eliminace záchvatů (Tomson, Xue, Battino, 2015, s. 49). Zárubová uvádí, že riziko při monoterapii valproátem je 5,6% s dávkou menší než 700 mg za den. Při polyterapii je riziko teratogenity 10,4% a to v dávce 700 – 1500 mg za den. Při dávce nad 1500 mg za den, nárůstá riziko teratogenity až na 24,2% (Zárubová, 2014, s. 302). Podobného názoru je Tomson, který zmiňuje observační studii, jenž byla provedena za cílem zjištění rizika VVV u těhotných matek s epilepsií na terapii valproátem s hodnocením v prvním roce po porodu. Tato studie vycházela z výsledků registru EURAPu. Byly hodnoceny celkem tři skupiny gravidních epileptiček užívající: **a)** valproát v monoterapii v počtu 1224 žen, **b)** valproát a lamotrigin v počtu 155 žen a **c)** valproát v kombinaci s jakýmkoliv jiným AE, ale ne s lamotriginem v celkovém počtu 205 žen. Četnost výskytu VVV byla při valproátu v monoterapii 10%. Valproát v polyterapii s lamotriginem vykazoval výskyt VVV v 11,3%. Valproát v kombinaci s jiným AE vykazoval riziko výskytu VVV 11,7% (Tomson et. al., 2015, s. 866). Kollár poukazuje na kombinaci valproátu s lamotriginem, která je velmi riziková, což potvrzuje zjištění 9,6% výskytu VVV u dětí matek s epilepsií léčených v prvním trimestru gravidity v kombinaci lamotriginu a valproátu. Naproti tomu při monoterapii lamotriginu bylo riziko VVV 2,9% a při monoterapii valproátu 6,2% (Kollár et. al., 2012, s. 58). Přestože se odhadovaná frekvence VVV mezi studii liší, shodují se v jednom: důsledně uvádějí, že vyšší dávky valproátu v těhotenství jsou spojeny s vyšším rizikem VVV (Tomson et. al., 2015, s. 867). Hodně studií poukazuje na vznik defektů neurální trubice, rozštěpů v oblasti tváře, hypospádie, výskyt skeletálních abnormalit, aplázie rádia (Kollár et. al., 2012, s. 58). Fetální valproátový syndrom (FVS) byl poprvé popsán roku 1984. Kyselina valproová prochází placentou a může tedy potencionálně vést k závažné VVV, dimorfismu a poruchám neurologického vývoje u plodu. Výskyt FVS v Irsku zkoumala retrospektivní studie v letech 1995 – 2016. Celkem bylo hlášeno 29 případů FVS. Čtyři (13,7%) zaznamenaly rozštěp patra, tři (10%) defekt neurální trubice, čtyři (13,7%) srdeční vadu,

patnáct (52%) vývojové zpoždění včetně šesti (18%) s defekty končetin, čtyři (13,7%) hlášeno s poruchou neurologického vývoje a dvě (7%) hypospadie, ačkoliv je teratogenita valproátu dobře známa již 32 let, nadále se u irské populace v těhotenství užívá a FVS se objevuje. (Mohd Yunus, Green, 2018, s. 461). U dětí vystavených valproátu je potvrzeno nízké IQ, poruchy řeči, paměti, špatná pozornost a také nedávná studie zaznamenala poruchy autistického spektra v porovnání s dětmi vystavených jiným AE (Bromley, Baker, s. 226 – 227). Působení valproátu, z hlediska rizika vzniku poruch autistického spektra a dětského autismu, zkoumala populační studie z Dánska. Celkově 508 dětí vystavených valproátu mělo 4,42% vznik pro spektrum autistických poruch a absolutní riziko 2,50% pro dětský autismus (Christensen et. al., 2013, s. 1696).

3.3 ANTIEPILEPTIKA III. GENERACE

U AE III. generace nemáme zatím tolik informací a zkušeností s užitím v graviditě oproti dřívějším generacím. Přesto se levitiracetam a lamotrigin, které spadají do této skupiny, na základě dosud zjištěných účinků považují za léčiva bezpečná v graviditě. Dokonce levitiracetam oproti lamotriginu má účinek jako starší AE a při jeho léčbě bylo zjištěno méně porodnických komplikací (Vachek et. al., 2016, s. 128).

Oxcarbamazepin

Je derivát carbamazepinu, indikován je u fokálních záchvatů. V těhotenství není známo dostatek informací s užitím (Vachek et. al., 2016 s. 128). Kollár sledoval výskyt VVV plodů u 99 gravidních žen s epilepsií, celkově byla zaznamenána pouze jedna urogenitální vada, jiná VVV se nevyskytla (Kollár et. al., 2012, s. 59).

Tigabin

Indikován je u fokálních záchvatů. Kontraindikován je, pokud se záchvaty nevyskytují. Užití Tigabinu v graviditě je poměrně zřídka. Není znám dostatek informací (Vachek et.al., 2016, s. 128).

Vigabatrin

Je málo výzkumů, které naznačují důsledek jeho použití v těhotenství. Dostupné vzácné údaje sdělují nejisté nálezy monoterapeutické expozice vigabatrinu. Bylo hlášeno přibližně u 15 % plodů, že vystavení působení vigabatrinu v graviditě vyvolaly VVV, ale byly zde zaznamenány nejisté faktory, včetně užívání ostatních AE. Oproti tomu Nie ve své studii nezaznamenala žádné VVV u plodů a dětí exponovaných vigabatrinem (Nie, Su, Wei, 2016, s. 2403).

Levitiracetam

AE se širokospektrým účinkem, užit se může u většiny záchvatů. V USA, Velké Británii a v Irsku je indikován jako přídatná léčba fokálních, myoklonických záchvatů nebo generalizovaných tonicko - klonických záchvatů, které se vyskytují jako součást generalizovaných epileptických syndromů, je také registrován jako monoterapeutická léčba záchvatů (Mawhinney et. al., 2013, s. 400). V těhotenství je považován za vhodný lék. Clearance levitiracetamu je v období gravidity zvýšená, ačkoli pokles hladiny nemá tak

významný efekt jako u lamotriginu. Ve třetím trimestru byl popsán pokles hladiny levitiracetamu až na 40% hladiny před graviditou (Vachek et. al., 2016, s. 129). Kollár prezentoval prospektivní údaje o 117 těhotných ženách s epilepsií, které užívaly levitiracetam, 39 z nich bylo na monoterapii a 78 na polyterapii. VVV se vyskytly celkem u 3 dětí, což je 2,7%, kde byl levitiracetam vždy součástí polyterapie. K podobným názorům dochází i studie provedená na skupině 147 těhotných s epilepsií nezjistili zvýšené riziko VVV u plodů (Kollár et. al., 2012, s. 59). Předchozí malé studie naznačují nízké riziko závažných VVV s užíváním levitiracetamu v těhotenství. Působení levitiracetamu v graviditě popisuje prospektivní studie vycházející z dat z registrů epilepsie ve Velké Británii a Irsku. Byly hodnoceny výsledky 671 těhotenství, z nichž 304 bylo vystavených působení levitiracetamu v monoterapii a 367 v kombinaci s alespoň jedním dalším AE. Závěr této studie potvrzuje nízké riziko VVV v souvislosti s monoterapií levitiracetamem v těhotenství. Riziko VVV je vyšší, pokud je levitiracetam užíván jako součást polyterapie. S ohledem na prevenci VVV může být levitiracetam užíván v monoterapii považován za bezpečnější alternativu k valproátu u žen s epilepsií v plodném věku (Mawhinney et. al., 2013, s.400 - 401).

Lamotrigin

Používán je od roku 1993. Indikace lamotriginu je u fokálních, generalizovaných tonicko – klonických a myoklonických záchvatů. Zvýšená clearance lamotriginu, vede k výraznému poklesu sérových hladin, což má zásadní klinický význam. Z toho vyplývá, že je nutné pečlivé sledování hladin a případná úprava dávky. Účinnost lamotriginu je nižší než u přechodných AE. Po porodu dochází k značnému poklesu clearance lamotriginu, což zvyšuje riziko předávkování u matky. Byl popsán způsob snižování dávky a to 3., 7., 10. den po porodu, vždy o třetinu rozdílu mezi dávkou před graviditou a v těhotenství. Někdy je vhodné nechat dávku o 50 mg vyšší, jenž byla před graviditou (Vachek et. al., 2016 s. 129). Z databáze farmaceutické společnosti GlaxoSmithKline (GSK) je hlášeno, že ženy užívající lamotrigin vykazují VVV plodu v 2,7% případů, u běžné populace je to 1,62%. Databáze potvrzuje, že dochází ke zvýšenému výskytu rozštěpů v obličeji (Nie, Sue, Wei, 2016, s. 2403). Riziko výskytu orofaciálních rozštěpů a dalších kongenitálních VVV zkoumala kontrolní studie na populaci. Data byla zaznamenána do EUROCATu. Výsledkem studie bylo zjištění, že riziko orofaciálních rozštěpů nebylo prokazatelně zvýšeno, předpokládaný odhad rizika byl méně jak 1 na každých 550 exponovaných dětí. Studie nezjistila zásadní riziko VVV u lamotriginu exponovaných dětí (Dolk et. al. 2016, s. 1716). Pariente zmiňuje studii, kde hlavním cílem bylo provést systematický přehled a metaanalýzu stávajících

poznatků týkajících se míry VVV a neonatálních mateřských výsledků po expozici monoterapie lamotriginem in utero. Relevantní studie byly nalezeny prostřednictvím systematických vyhledávání provedených v MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid), CENTRAL (Ovid) a Web of science. Veškeré publikace klinicky relevantních výsledků těhotenství po expozici lamotriginu in utero byly zahrnuty do tohoto systematického přezkoumání a metaanalýzy. Celkově bylo zařazeno 21 studií popisujících výsledky těhotenství a míry VVV. Bylo zjištěno, že výskyt potratů, narození mrtvých, předčasných porodů a novorozenců s malým gestačním věkem nebyl vyšší po expozici lamotriginu ve srovnání s běžnou populací. Podobně bylo zjištěno, že v monoterapii lamotriginu in utero nebyla pozorována zvýšená míra VVV v porovnání s expozicí karbamazepinu in utero, a bylo zjištěno, že lamotrigin je statisticky významně méně teratogenní než kyselina valproová. Závěrem nebyla nalezena žádná souvislost mezi prenatální monoterapií lamotriginem a zvýšenou mírou VVV a dalšími prozkoumávanými proměnnými souvisejícími s nežádoucími výsledky v těhotenství (Pariente et. al., 2017 s. 439).

Gabapentin

Indikován je u fokálních záchvatů a u neuropatických bolestí. Z dostupných studií je léčba gabapentinem v těhotenství možná, zdá se, že užívání gabapentinu v těhotenství nezvyšuje riziko závažných VVV, ale bylo zaznamenáno riziko předčasných porodů, abortů a neonatálních komplikací hlavně u poporodní adaptace novorozence (Fujii et. al., 2013, s. 1565).

Topiramát

Používá se k léčbě epilepsie i migrény. Údaje týkající se teratogenních účinků topiramátu jsou omezené a různé studie uvádí různé hodnotící závěry. Celkově je uváděno, že topiramát má podobná rizika při užívání v těhotenství jako ostatní AE. Ve studii, kterou prezentuje Nie, se uvádí, že VVV způsobené podáním topiramátu byly 4,8% a při podávání s jinými léky (polyterapie) se tento počet zvýšil na 11,2%. Typy VVV způsobených topiramátem zahrnují rozštěpy v oblasti obličeje a hypospadie, které byly 11 - 14 krát vyšší než u kontrolní skupiny. Dále Nie zjistila, nesoulad v závěrech jiných studií, kdy jedna uvádí, že 9,8% plodů má VVV, tedy dvojnásobek hlášený jinými studiemi. Výzkumní pracovníci také zjistili, že těhotné ženy, které byly vystaveny působení topiramátu mají kojence s nižší porodní hmotností a mají vyšší míru spontánních potratů (Nie, Su, Wei, 2016, s. 2403).

Ostatní AE

Dále jsou známy novější AE, kde zatím máme velmi málo zkušeností s užíváním v graviditě. Patří sem: lacosamid, sultiam, perampanel, eslicarbazepin, rufinamid, pregabalin, zonisamid (Vachek et. al., 2016 s., 120 – 134). Za cílem zjištění VVV při užití pregabalinu v časně graviditě zkoumala Patornova kohortová studie. V ní bylo celkem 1 323 432 těhotenství (s živě narozenými dětmi) v časovém období 2000 – 2010. Porovnány byly dvě skupiny **a)** gravidní ženy v prvním trimestru užívající pregabalin, **b)** těhotné ženy bez AE terapie. U skupiny **a)** byly zjištěny vady v 5,9% případů, u skupiny **b)** to byly 3,3%. Tato zjištění zcela nepotvrdila teratogenní účinek pregabalinu, ale ani nevyvrátila možnost, že VVV v graviditě při terapii pregabalinem se může vyskytnout (Patorno et. al., 2017, s. 2020). Porovnání nových a starších AE a jejich působení na poruchy růstu a porodní defekty u dětí, zkoumala studie, kde byly použity data z Mezinárodního registru epilepsie z Norska, v letech 1999 – 2011. Porovnány byly děti exponované AE v počtu 2600 a 771 412 dětí neexponovaných AE. Děti neléčených matek s epilepsií byly použity jako vnitřní kontrolní skupina. Zjištěna byla menší porodní hmotnost v souvislosti s gestačním věkem, menší obvod hlavy a větší VVV. Děti vystavené působení AE měly střední riziko poruchy růstu. U carbamazepinu, lamotriginu, levitiracetamu, oxcarbamazepinu, gabapentinu a pregabalinu bylo zachyceno menší riziko vad. Oproti tomu topiramát vykazoval větší riziko vad. Monoterapie valproátem byla spojena s významnými porodnickými defekty (vady srdečního septa, hypospadiie). Pokud byla při terapii valproátem v graviditě přítomna vada, u dalšího těhotenství toto riziko markantně vzrůstalo. Děti neléčených matek s epilepsií bez AE terapie, měly riziko vad podobné jako referenční skupina. Z těchto údajů vyplývá, že AE nové generace mají nízké riziko vad. Monoterapie valproátem nese vysoké riziko vad, hlavně v dalších těhotenstvích (Veiby et. al., 2014, s. 579).

V ČR popisuje Kacířová a Grundmann v retrospektivní studii analýzu vývoje používání AE u gravidních žen s epilepsií v Moravskoslezském kraji. V této studii bylo analyzováno celkem 208 těhotných žen s epilepsií na AE terapii. V časovém rozmezí od roku 2007 – 2016. Cílem sledování byla monoterapie AE versus polyterapie. Studie byla rozdělena do těchto období (2007 – 2011, 2012 – 2016). Závěrem studie bylo zjištění, že monoterapie byla v medikaci u 83 % žen a to v období 2007 -2011, nejčastěji užívané AE v monoterapii byly: lamotrigin, carbamazepin, kyselina valproová. V polyterapii: carbamazepin, kyselina valproová. V druhém období od roku 2012 -2016 bylo v monoterapii jen 68 % žen (došlo k značnému

poklesu). AE, která byla nejčastěji používána v monoterapii: lamotrigin, levitiracetam, carbamazepin a v kombinaci: lamotrigin a levitiracetam (Kacířová, Grundmann, 2016, s. 23).

4 PÉČE PORODNÍ ASISTENTKY O ŽENU S EPILEPSIÍ A JEJÍHO NOVOROZENCE

Česká právní úprava (tj. § 5 odst. 3 zákona č. 96/2004 Sb.) definuje náplň práce porodní asistentky (PA) jako poskytování zdravotní péče v porodní asistenci, to je zajištění potřebného dohledu, poskytování péče a rady ženám v průběhu gravidity, při porodu a v období šestinedělí, pokud probíhá těhotenství fyziologicky, PA vede fyziologický porod a poskytuje péči o novorozence, součástí této zdravotní péče je také ošetrovatelská péče o ženu na úseku gynekologie. Dále se PA ve spolupráci s lékařem podílí na preventivní, terapeutické, diagnostické, rehabilitační, neodkladné nebo dispenzární péči (www.mzcr.cz).

Za cílem zjištění znalostí PA v problematice epilepsie v souvislosti s graviditou, porodem a ošetrovatelskou péčí o novorozence bylo provedeno výzkumné kvalitativní šetření metodou dotazování (hloubkový rozhovor). Otázky rozhovoru byly zprostředkovány na základě klinických zkušeností. Osloveno bylo celkem 12 PA ze dvou nemocnic, s rozhovorem souhlasilo pouze 5 PA z obou nemocnic, respondentky byly ve věku 29–58 let. Délka praxe se pohybovala v rozmezí od 3 do 15 let. Tato pilotní studie prokázala dobrou úroveň znalostí oslovených PA v dané problematice (Patočková, Machová, 2017, s. 46 – 47).

Ruth a Barnet dochází k podobným závěrům. Kladou důraz na znalosti lékařů a PA (základní znalosti o záchvatech, AE a základních intervencích specifických pro toto onemocnění, pochopení základních potřeb) (Ruth, Barnett, 2013, s. 217).

Vztah mezi porodní asistentkou (PA) a ženou je nedílnou součástí všech období těhotenství. Každá PA by měla pečovat o ženu jako o jedinečnou osobnost. Vztah založený na důvěře mezi porodní asistentkou a ženou posiluje její pocit vnitřní síly zvládnout porod (Dahlberg, Aune, 2013, s. 415).

PA v průběhu porodu se snaží ženě plnit přání, je komunikativní a empatická, zpříjemňuje ženě porod. V pravidelných intervalech sleduje ozvy plodu, natáčí kardiogram, vaginálně vyšetřuje, sleduje fyziologické funkce, vše zaznamenává do dokumentace, dbá na pečlivost. Dále dohlíží na dodržování AE terapie a plní doporučení neurologa. Porod by neměl být zbytečně protražovaný (Patočková, Machová, 2017, s. 46 - 47). Vyčerpání a stres můžou být hlavními vyvolavateli záchvatu. Riziko záchvatů při porodu je poměrně nízké 1,4 – 2,6 %, ale

je zapotřebí posuzovat ho individuálně (Zárubová, 2017, s. 302). Při záchvatu se doporučuje podat diazepam 10 mg intravenózně (i.v.) nebo rektálně, možné je také podání midazolamu 5 -10 mg intramuskulárně (i.m.) nebo bukálně (Zárubová, 2014, s. 303). Nabízí prostředky k tlumení bolesti alternativního charakteru nebo podává farmakologickou medikaci. Další možností je epidurální analgesie (Patočková, Machová, 2017, s. 46). Epilepsie není kontraindikací epidurální analgésie (Marušič et. al., 2013, s. 35).

Po porodu musí ženu poučit PA o pravidelném spánku, odpočinku. V prvních hodinách po porodu je možné, aby péči o novorozence převzala PA nebo dětská sestra. Kojení u matek s epilepsií není kontraindikováno, ale dochází k částečnému přesunu AE do mateřského mléka. Některé zdroje uvádí, že žena s epilepsií by neměla kojit déle než půl roku. Péče PA o ženu s epilepsií a novorozence má svá určitá specifika, PA musí vždy předvídat a myslet na možnost rizika vzniku záchvatů a také zajistit bezpečí pro novorozence. PA je nápomocná v péči o novorozence, učí matku s epilepsií správnou manipulaci a poučí matku, že dítě musí být ošetřováno v postýlce. PA edukuje ženu o správném držení dítěte, což zabraňuje riziku pádu, doporučí přebalování dítěte v postýlce či na širokém lůžku, při přebalování dítěte na přebalovacím pultu, poučí PA matku o nutnosti další osoby v místnosti, dítě by mělo vždy spát v postýlce, z důvodu možnosti výskytu záchvatů, které se můžou u některých matek s epilepsií objevit. Koupání novorozence by mělo probíhat s dopomocí druhé osoby. Před propuštěním z nemocnice by měla být žena dostatečně edukovaná o domácí péči o novorozence. Dodržování těchto pokynů se řídí zdravotním stavem a výskytem záchvatů u matky (Patočková, Machová, 2017, s. 45 – 46).

„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.“ (www.mzcr.cz).

ZÁVĚR

Přehledová bakalářská práce podává aktuální dohledané publikované poznatky o epilepsii v těhotenství. Epilepsie v graviditě patří mezi častá neurologická onemocnění. Epilepsie nevyklučuje možnost založení rodiny, ale žena by měla těhotenství vždy pečlivě plánovat. V prekoncepčním období je zapotřebí detailně stanovit diagnózu epilepsie. Nutná je kompenzace epilepsie vhodnou terapií s nejnižší možnou účinnou dávkou AE. Prekoncepčně je doporučeno užití AF a to minimálně 3 měsíce před plánovaným početím, dále zvážení prekoncepčního genetického vyšetření. Do 16. týdne těhotenství je možné gravidní epileptičku hlásit do mezinárodního registru těhotenství a léčiv (EURAP), tento registr vznikl v roce 1999 ve dvou zemích v Evropě, ČR je jeho součástí. V poslední době je diskutabilní správné užití a dávka AF. Asadi – Pooya a Valera – Gran prezentují poznatek, že vysoké dávky AF (nad 5mg) v graviditě, můžou mít negativní dopad na plod. Léčba epilepsie by měla být zaměřena především na eliminaci záchvatů. Závažné jsou generalizované konvulzivní záchvaty, které mohou mít fatální důsledky pro plod. Jsou mnohem závažnější než samotné užívání AE. V roce 2015 Česká liga proti epilepsii upozornila na častý výskyt epileptických záchvatů v souvislosti s oGTT. V literatuře nenacházíme informace objasňující tuto skutečnost. Vznik záchvatu by mohl eventuálně zapříčinit stres z dané situace. Tato skutečnost vede k zamyšlení, zda je vhodné indikovat oGTT u žen s epilepsií. Gravidní epileptička spadá do skupiny těhotných se středním rizikem. Těhotná musí být poučena o možných nežádoucích účincích AE na plod a o dopadu epilepsie na samotnou graviditu. AE jsou klasifikovány do tří kategorií. AE I. generace, AE II. generace, AE III. generace. Z hlediska teratogenity AE se považuje za nejrizikovější užití valproátu, ale pokud nastane situace, kdy není možné použít jiné AE, je důležité nastavit léčbu valproátem v monoterapii a v nejnižší dávce. Naopak za bezpečná AE se považují levitiracetam a lamotrigin. U lamotriginu je nutné pomýšlet na pokles jeho hladiny, kdy například v III. trimestru byl popsán pokles až na 40% před otěhotněním. Dokonce levitiracetam oproti lamotriginu má účinek jako starší AE a při jeho léčbě bylo zjištěno méně porodnických komplikací. Kollár poukazuje na kombinaci valproátu s lamotriginem, která je velmi riziková, což potvrzuje zjištění 9,6% výskytu velkých VVV u dětí matek s epilepsií léčených v prvním trimestru gravidity touto kombinací. O bezpečnosti ostatních novějších AE není znám dostatek informací. PA má ve spolupráci s lékařem významnou úlohu v péči o těhotné ženy s epilepsií. Péče vyžaduje široké odborné znalosti, empatický přístup na základě specifických potřeb těhotných žen s tímto onemocněním.

Využití pro teorii a praxi

Tato přehledová bakalářská práce je vhodná pro studenty vysokých škol, lékaře a PA pracující jak v komunitním prostředí, tak v prostředí zdravotnického zařízení a ambulantním traktu. Součástí práce jsou nejnovější publikované poznatky týkající se dané problematiky se zaměřením na farmakologickou terapii a negativní účinky jednotlivých AE na vývoj plodu. Práce dále podává přehled jednotlivých specifík péče PA o ženu s epilepsií v období těhotenství, v průběhu porodu a poporodním období.

REFERENČNÍ SEZNAM

An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry - Interim Report - November 2017. *www.eurapinternational.org* [online]. [cit. 2018-04-08]. Dostupné z: http://www.eurapinternational.org/pdf/private/reports/Rep_Nov_2017.pdf.

ASADI-POOYA, Ali A. 2015. High dose folic acid supplementation in women with epilepsy: Are we sure it is safe?. *Seizure*[online]. **2015**(27): 51-53 [cit. 2018-04-06]. ISSN 10591311. Dostupné z: DOI: 10.1016/j.seizure.2015.02.030.

AULICKÁ, Štefánia, Lenka FAJKUSOVÁ, P. ŠILEROVÁ, Lia ELSTNEROVÁ, František JIMRAMOVSKÝ, Eva DORTOVÁ a Hana OŠLEJŠKOVÁ. 2017. Pyridoxine-dependent Epilepsy – Case Reports. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*[online]. **80/113**(3): 346-349 [cit. 2018-04-06]. ISSN 12107859. Dostupné z: DOI: 10.14735/amcsnn2017346.

BJØRK, Marte Helene, Gyri VEIBY, Simone C. REITER, Jan Øystein BERLE, Anne Kjersti DALTVEIT, Olav SPIGSET, Bernt A. ENGELSEN a Nils Erik GILHUS. 2015. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: A prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia*[online]. **56**(1): 28-39 [cit. 2018-04-07]. ISSN 00139580. Dostupné z: DOI: 10.1111/epi.12884.

BJØRK, Marte, Bettina RIEDEL, Olav SPIGSET, Gyri VEIBY, Eivind KOLSTAD, Anne Kjersti DALTVEIT a Nils Erik GILHUS. 2018. Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero. *JAMA Neurology* [online]. **75**(2): 160 - 163 [cit. 2018-04-06]. ISSN 2168-6149. Dostupné z: DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3897.

BORTHEN, Ingrid. 2015. Obstetrical complications in women with epilepsy. *Seizure* [online]. **28**(7): 32-34 [cit. 2018-04-07]. ISSN 10591311. Dostupné z: DOI: 10.1016/j.seizure.2015.02.018.

BROMLEY, Rebecca L. a Gus A. BAKER. 2017. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes. *Seizure* [online]. **44**(5): 225-231 [cit. 2018-04-08]. ISSN 10591311. Dostupné z: DOI: 10.1016/j.seizure.2016.10.006.

CAMPBELL, E., F. KENNEDY, A. RUSSELL, et al. 2014. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [online]. **85**(9): 1029-1034 [cit. 2018-04-07]. ISSN 0022-3050. Dostupné z: DOI: 10.1136/jnnp-2013-306318.

DAHLBERG, Unn a Ingvild AUNE. 2013. The woman's birth experience—The effect of interpersonal relationships and continuity of care. *Midwifery* [online]. **29**(4): 407-415 [cit. 2018-04-08]. ISSN 02666138. Dostupné z: DOI: 10.1016/j.midw.2012.09.006.

DALILI, Hosein, Fatemeh NAYERI, Mamak SHARIAT a Leila ASGARZADECH. 2015. Lamotrigine Effects on Breastfed Infants. *Acta Medica Iranica* [online]. **53**(7): 393-394 [cit. 2018-04-07]. ISSN 1735-9694. Dostupné z: DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26520624>.

DOLK, Helen, Hao WANG, Maria LOANE, et al. 2016. Lamotrigine use in pregnancy and risk of orofacial cleft and other congenital anomalies. *Neurology* [online]. **86**(18): 1716-1725 [cit. 2018-04-08]. ISSN 0028-3878. Dostupné z: DOI: 10.1212/WNL.0000000000002540.

FUJII, H., A. GOEL, N. BERNARD, et al. 2013. Pregnancy outcomes following gabapentin use: Results of a prospective comparative cohort study. *Neurology* [online]. **80**(17): 1565-1570 [cit. 2018-04-08]. ISSN 0028-3878. Dostupné z: DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828f18c1.

HEGDE, Avani, Amanpreet KAUR, Abhinandan SOOD, Manoj DHANORKAR, Harish T. VARMA, Geetika SINGH, Arushi Gahlot SAINI a Praveen KUMAR. 2017. Fetal Hydantoin Syndrome. *The Journal of Pediatrics* [online]. **188**: 304 [cit. 2018-04-07]. ISSN 00223476. Dostupné z: DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.05.018.

HENDRYCHOVÁ, Tereza a Josef MALÝ. 2013. Specifika potřeby vitaminů u zdravých těhotných a kojících žen, dětí a dorostu: Specific needs of vitamins in healthy pregnant and breast-feeding women, children and elderly. *Praktické lékařství* [online]. **9**(4 -5): s. 196-200 [cit.2018-04-06]. ISSN 1803-5329. Dostupné z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2013/04/10.pdf>.

CHRISTENSEN, Jakob, Therese Koops GRØNBORG, Merete Juul SØRENSEN, Diana SCHENDEL, Erik Thorlund PARNER, Lars Henning PEDERSEN a Mogens

VESTERGAARD. 2013. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* [online]. **309**(16): 1696 -1703 [cit. 2018-04-08]. ISSN 0098-7484. Dostupné z: DOI: 10.1001/jama.2013.2270.

JIRÁSEK, Jan E. 2015. Prenatální vývoj, malformace a jejich ultrazvuková diagnostika: Prenatal development, malformations and their ultrasound diagnostics. *Aktuální gynekologie a porodnictví* [online]. **7**(18) 43-44 [cit.2018-04-07]. ISSN 1803-9588. Dostupné z: http://www.actualgyn.com/pdf/cz_2015_177.pdf.

KACÍŘOVÁ, Ivana a Milan GRUNDMAN. 2016. Analýza vývoje používání antiepileptik u těhotných žen s epilepsií v Moravskoslezském kraji: Trend analysis of the utilization of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy in Moravian-Silesian region of the Czech. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. **30**(2): 23-28 [cit. 2018-04-08]. ISSN 1803-5353. Dostupné z: https://www.klinickafarmakologie.cz/artkey/far-201602-0005_Trend_analysis_of_the_utilization_of_antiepileptic_drugs_in_pregnant_women_with_e_pilepsy_in_Moravia.php.

Kdo je porodní asistentka a jak se stát porodní asistentkou?. *Ministerstvo zdravotnictví České republiky* [online] Copyright © 2010 [cit. 08.04.2018]. Dostupné z: https://www.mzcr.cz/Odbornik/dokumenty/kdo-je-porodni-asistentka-a-jak-se-stat-porodni-asistentkou-_9078_3076_3.html.

KENI, Ravish R., Manna JOSE, Prabhakaran Sankara SARMA a Sanjeev V. THOMAS. 2018. Teratogenicity of antiepileptic dual therapy. *Neurology* [online]. **90**(9): 790-796 [cit. 2018-04-07]. ISSN 0028-3878. Dostupné z: DOI: 10.1212/WNL.0000000000005031.

KOLLÁR, Bronislav, Igor M. TOMO, Pavel ŠIARNIK, Lucia KRÍŽOVÁ, Zuzana ČARNICKÁ, Stanislav ŠUTOVSKÝ a Katarína KLUBOČNÍKOVÁ. 2012. Antiepileptická liečba v gravidite z pohľadu teratogenity. *Neurológia pre prax* [online]. **7**(2): 57-60 [cit. 2018-04-07]. ISSN 1336-8621. Dostupné z: <http://www.amed.sk/antiepilepticka-liecba-v-gravidite-z-pohladu-teratogenity-a4513,4512,4.html?archiv=2,2012>.

KOLSTAD, Eivind, Gyri VEIBY, Nils Erik GILHUS a Marte BJØRK. 2016. Overweight in epilepsy as a risk factor for pregnancy and delivery complications. *Epilepsia* [online]. **57**(11): 1849-1857 [cit. 2018-04-07]. ISSN 00139580. Dostupné z: DOI: 10.1111/epi.13573.

- MARUŠIČ, Petr, Milan BRÁZDIL, Jan HADAČ, et al. 2013. *Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií* [online]. [cit. 2018-04-07]. ISBN 978-80-903979-6-5. Dostupné z: http://www.clpe.cz/EPI_standard_2013_web.pdf.
- MAWHINNEY, E., J. CRAIG, J. MORROW, et al. 2013. Levetiracetam in pregnancy: Results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology* [online]. **80**(4): 400-405 [cit. 2018-04-08]. ISSN 0028-3878. Dostupné z: DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f0874.
- MEADOR, Kimford J., Gus A. BAKER, Nancy BROWNING, et al. 2014. Breastfeeding in Children of Women Taking Antiepileptic Drugs. *JAMA Pediatrics* [online]. **168**(8): 729-736 [cit. 2018-04-07]. ISSN 2168-6203. Dostupné z: DOI:10.1001/jamapediatrics.2014.118.
- MOHD YUNOS, Hamizah a Andrew GREEN. 2018. Fetal valproate syndrome: the Irish experience. *Irish Journal of Medical Science (1971 -)* [online]. **4**(48): 461-463 [cit. 2018-04-08]. ISSN 0021-1265. Dostupné z: DOI: 10.1007/s11845-018-1757-6.
- NIE, Qingmei, Baohua SU a Jianping WEI. 2016. Neurological teratogenic effects of antiepileptic drugs during pregnancy. *Experimental and Therapeutic Medicine* [online]. **12**(4): 2400-2404 [cit. 2018-04-07]. ISSN 1792-0981. Dostupné z: DOI:10.3892/etm.2016.3628.
- PARIENTE, Gali, Tom LEIBSON, Talya SHULMAN, Thomasin ADAMS-WEBBER, Eran BARZILAY a Irena NULMAN. 2017. Pregnancy Outcomes Following In Utero Exposure to Lamotrigine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*[online]. **31**(6): 439-450 [cit. 2018-04-08]. ISSN 1172-7047. Dostupné z: DOI: 10.1007/s40263-017-0433-0.
- PARTEARROYO, Teresa, María de Lourdes SAMANIEGO-VAESKEN, Emma RUIZ, et al. 2017. Dietary sources and intakes of folates and vitamin B12 in the Spanish population: Findings from the ANIBES study. *PLOS ONE* [online]. **12**(12): 1-14 [cit. 2018-04-06]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: DOI: 10.1371/journal.pone.0189230.
- PATOČKOVÁ, Markéta a Alena MACHOVÁ. 2017. Těhotenství, porod a šestinedělí v souvislosti s epilepsií z pohledu porodní asistentky: Pregnancy, childbirth and the postpartum period in connection with epilepsy from the perspective of midwives. *Neurologie pro praxi* [online]. Česká republika: SOLEN, **18**(1): 44-48 [cit. 2018-04-08]. ISSN 1803-5280. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2017/01/10.pdf>.

PATORNO, Elisabetta, Brian T. BATEMAN, Krista F. HUYBRECHTS, et al. 2017. Pregabalin use early in pregnancy and the risk of major congenital malformations. *Neurology* [online]. **88**(21): 2020-2025 [cit. 2018-04-08]. ISSN 0028-3878. Dostupné z: DOI: 10.1212/WNL.0000000000003959.

RAZAZ, Neda, Torbjörn TOMSON, Anna-Karin WIKSTRÖM a Sven CNATTINGIUS. 2017. Association Between Pregnancy and Perinatal Outcomes Among Women With Epilepsy. *JAMA Neurology* [online]. **74**(8): 983-990 [cit. 2018-04-07]. ISSN 2168-6149. Dostupné z: DOI:10.1001/jamaneurol.2017.1310.

RUTH, Donna Jean a James BARNETT. 2013. Epilepsy in Pregnancy. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*[online]. **27**(3): 217-224 [cit. 2018-04-22]. ISSN 0893-2190. Dostupné z: 10.1097/JPN.0b013e31829d1d29.

SVEBERG, Line, Sigrid SVALHEIM a Erik TAUBØLL. 2015. The impact of seizures on pregnancy and delivery. *Seizure*[online]. **28**(5): 35-38 [cit. 2018-04-06]. ISSN 10591311. Dostupné z: DOI:10.1016/j.seizure.2015.02.020.

SÝKORA, Pavol a Miriam KOLNÍKOVÁ. 2015. Nežiaduce účinky antiepileptík: The adverse effects of antiepileptic drugs. *Pediatrica pre prax* [online]. Bratislava: SOLEN, **16**(5): 192-194 [cit. 2018-04-08]. ISSN 1336-8168. Dostupné z: <http://www.solen.sk/pdf/5b10ecd58e89b024968763251c1ebcdd.pdf>.

ŠÍPEK, Antonín, Vladimír GREGOR a Pavel CALDA. 2013. Primární prevence vrozených vývojových vad a úloha kyseliny listové: Primary prevention of congenital anomalies and the role of folic acid. *Aktuální gynekologie a porodnictví*[online]. **2013**(5): 47 - 51 [cit. 2018-04-06]. ISSN 1803-9588. Dostupné z: http://www.actualgyn.com/pdf/cz_2013_103.pdf.

TOMSON, Torbjörn, Dina BATTINO, Erminio BONIZZONI, et al. 2015. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy. *Neurology* [online]. **85**(10): 866-872 [cit. 2018-04-08]. ISSN 0028-3878. Dostupné z: DOI: 10.1212/WNL.0000000000001772

TOMSON, Torbjörn, Hai XUE a Dina BATTINO. 2015. Major congenital malformations in children of women with epilepsy. *Seizure* [online]. **28**: 46-50 [cit. 2018-04-07]. ISSN 10591311. Dostupné z: DOI: 10.1016/j.seizure.2015.02.019.

UNZEITIG, Vít, Alena MĚCHUROVÁ, Marek LUBUŠKÝ, Velebil PETR a Václav DVOŘÁK. 2015. Zásady dispenzární péče ve fyziologickém těhotenství - Doporučený

postup. *Česká gynekologie* [online]. **80**(6): 456-458. [cit. 2018-04-06]. ISSN 1805-4455. Dostupné z: <http://www.prolekare.cz/.../zasady-dispenzarni-pece-ve-fyziologicke-m-tehotenstvi-doporuceny-postup>.

VACHEK, Jan, Vladimír TESAŘ, Oskar ZAKIYANOV a Kateřina MAXOVÁ. 2016. *Farmakoterapie v těhotenství a při kojení*. 2. aktualizované vydání. Praha: Maxdorf. Moderní farmakoterapie. ISBN 978-80-7345-497-5.

VALERA-GRAN, Desirée, Eva María NAVARRETE-MUÑOZ a Jesús VIOQUE. 2015. Folic Acid Supplements During Pregnancy in Specific Clinical Settings—Reply. *JAMA Pediatrics* [online]. **169**(5): 506-507 [cit. 2018-04-06]. ISSN 2168-6203. Dostupné z: DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.96.

VEIBY, Gyri, Marte BJØRK, Bernt A. ENGELSEN a Nils Erik GILHUS. 2015. Epilepsy and recommendations for breastfeeding. *Seizure* [online]. **28**: 57-65 [cit. 2018-04-07]. ISSN 10591311. Dostupné z: DOI: 10.1016/j.seizure.2015.02.013.

VEIBY, Gyri, Anne Kjersti DALTVEIT, Bernt A. ENGELSEN a Nils Erik GILHUS. 2014. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *Journal of Neurology* [online]. **261**(3): 579-588 [cit. 2018-04-08]. ISSN 0340-5354. Dostupné z: DOI: 10.1007/s00415-013-7239-x.

WESTON, Jennifer, Rebecca BROMLEY, Cerian F JACKSON, et al. 2017. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. (11): 1 - 355 [cit. 2018-04-07]. ISSN 14651858. Dostupné z: DOI: 10.1002/14651858.CD010224.pub2.

ZÁRUBOVÁ, Jana. 2014. Co je nového na téma "žena a epilepsie"?: What's new on the issue of "women and epilepsy"?. *Neurologie pro praxi* [online]. Česká republika: SOLEN, **15**(6): 300-304 [cit.2018-04-08]. ISSN 1803-5280. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2014/06/04.pdf>.

ZÁRUBOVÁ, Jana. 2016. Epilepsie a těhotenství: Epilepsy in pregnancy. *Moderní gynekologie a porodnictví* [online]. **24**(2): 172-178 [cit. 2018-04-06]. ISSN 1211-1058; Dostupné z: <http://www.levret.cz/texty/casopisy/mgp/obsahy.php>.

SEZNAM ZKRATEK

AE – antiepileptika

AF – acidum folicum(kyselina listová)

ČR- Česká republika

DM – diabetes mellitus

EEG – elektroencefalogram

EURAP – Mezinárodní registr těhotenství a léčiv

FHS – fetální hydantoinový syndrom

FVS – fetální valproátový syndrom

GA – gynekologická anamnéza

GSK - GlaxoSmithKline

i.m. – intramuskulárně

IUGR – intrauterinní růstová restrikce

i.v. – intravenózně

IQ – inteligenční kvocient

MR – magnetická rezonance

NT – nuchální translucence/projasnění

oGTT- orální glukózový toleranční test

PA – porodní asistentka

PDE – pyridoxin dependentní epilepsie

RA – rodinná anamnéza

ÚZIS ČR - Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR

VVV – vrozené vývojové vady

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr.1: Graf popisuje počet zemí a registrovaných těhotenství od roku 1999 – 2017.....	15
Obr.2: Statistické ukazatele porodních výsledků	19
Obr.3: Krirická období pro vznik morfologických a funkčních vad	22

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1: PYRIDOXIN DEPENDENTNÍ EPILEPSIE

Příloha 2: FETÁLNÍ HYDANTOINOVÝ SYNDROM

PŘÍLOHY

1. PYRIDOXIN DEPENDENTNÍ EPILEPSIE

Chlapec X. Y. narozený v roce 2009, RA bezvýznamná, porod spontánně záhlavím ve 37. týdnu gestace. Před porodem pozorována decelerace ozev, během porodu odtok zkalené plodové vody, Apgar skóre 7–8–9, porodní hmotnost 2 700 g/46 cm. V prvních hodinách po porodu byly přítomny nespecifické příznaky: třes, neklid, dyspnoe a vzedmuté břicho, vzhledem k těmto symptomům byla zvažována časná novorozenecká seps, která později byla vyvrácena. V následujících dnech se zdravotní stav postupně stabilizoval, 8. poporodní den dimise. Čtrnáctý poporodní den došlo k rozvoji generalizovaných klonických křečí s cyanózou a přechodem do status epilepticus. Tento akutní stav byl řešen i.v. fenobarbitalem, současně musel být pacient neodkladně zaintubován, byla zahájena umělá plicní ventilace. Přes adekvátní dávkování fenobarbitalu nedošlo k plné kontrole křečí, proto byl současně podán bolus pyridoxinu 100 mg i.v., po kterém křeče vymizely. Provedeno bylo genetické vyšetření na PDE. Byly nalezeny dvě heterozygotní mutace v ALDH7A1 genu (c.503_506delTCTT a c.1008+3_1008+6delGAGT), čímž byla diagnóza PDE potvrzena. U obou rodičů a sourozence byla nalezena jedna z těchto mutací (u matky mutace c.503_506delTCTT, u otce mutace c.1008+3_1008+6delGAGT a u sourozence c.1008+3_1008+6delGAGT). Dále byly provedeny tyto vyšetření: MR mozku, EEG (fyziologický nález u obou vyšetření). Nyní má pacient 4,5 roku a je bez křečových projevů na dávce pyridoxinu 80 mg/kg/den. Přestože byl iniciálně přítomen centrální hypotonický syndrom, neurologický nález je nyní v normě, psychomotorický vývoj odpovídá širší věkové normě.

2. FETÁLNÍ HYDANTOINOVÝ SYNDROM

Chlapec X.Y. 4 dny starý, narozen v 41. týdnu gestace, porod nekomplikovaný, vaginální cestou. Váha: 2500g. Matka léčena pro epilepsii, v medikaci: Phenytoin 300 mg/denně, který užívala celkem tři roky včetně těhotenství. V 33. týdnu gestace ultrasonografie ukázala dilatované pravé srdce s minimálním perikardiálním výpotkem. Objektivně: tachypnoe, desaturace. Při vyšetření patrné obličejové znaky a abnormality končetin fetálního hydantoinového syndromu: mikrocefalie, hyperteleismus, plochý a široký nosní můstek, krátký vzpřímený nos, dlouhý filtr, tenký horní ret, tuhé kuželové prsty s hypoplastickými nehty a digitalizované velké prsty. Auskultačně nelze vyloučit srdeční vadu. Nebyla zjištěna hepatomegálie nebo rysy městnavého srdečního selhání. Vyšetření ukázalo deficit vitamínu D jinak normální výsledky: ionizovaného vápníku, parathormonu, fosforu, hořčíku, koagulogramu a hormonů štítné žlázy. Sonografické vyšetření lebky, páteře a močového ústrojí, rentgenového snímku na hrudníku a elektrokardiografu s 12 elektrodami byly fyziologické. Dvourozměrná echokardiografie vykazovala mírnou biventrikulární dysfunkci (ejekční frakci 45% -50%) s mírnou triskupidální regurgitací. Chlapec byl minimálně podporován kyslíkem a perorálně byly podány diuretika na krátkou dobu. Dymorfní rysy jsou důležitým klinickým ukazatelem diagnózy fetálních antikonvulzivních syndromů. Fetální hydantoinový syndrom je spektrem vad způsobených expozicí hydantoinu in utero a nebo jeho derivátů, jako je fenytoin. Kompletní klasický fenotyp se vyskytuje pouze u 5% až 10% případů, zatímco třetina pacientů projevuje neúplný klinický syndrom. Spektrum abnormalit u novorozenců zahrnuje mikrocefalii, výrazné anomálie obličeje a končetin, oční poruchy, nedostatek růstu, vrozené srdeční vady, poruchy srdečního rytmu a proměnné systémové abnormality zahrnující nervové, ledvinové a gastrointestinální systémy. Vrozené srdeční onemocnění spojené se syndromem fetálního hydantoinu zahrnují plicní a aortální chlopňovou stenózu, koarktaci aorty, arteriosus ductus a defekty ventrikulárního. Tento případ zdůrazňuje charakteristické dymorfické rysy syndromu fetálního hydantoinu s biventrikulární srdeční dysfunkcí v nepřítomnosti srdečních strukturálních nebo rytmických abnormalit. Patogeneze biventrikulární dysfunkce může být spojena s přechodnou poruchou rytmu nebo přímým účinkem na myokard v nepřítomnosti hypokalcemie, hypomagnesémie nebo hypotyreózy u indexovaného pacienta.