

EPILEPSIE A MATEŘSTVÍ

MUDr. Jana Zárubová

Neurologická klinika IPVZ, Centrum pro epileptologii a epileptochirurgii, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Každý rodič chce, aby se mu narodilo krásné a zdravé dítě. Také většina žen s epilepsií ve fertilním věku chce mít dítě, ale řada z nich se těhotenství obává. Rizika spojená s těhotenstvím epileptiček jsou často přeceňována a existuje řada nepravdivých předpokladů. Epilepsie a léčba antiepileptiky nejsou kontraindikací těhotenství. Epileptické onemocnění, potenciální vliv antiepileptik na dítě a možný vliv těhotenství na epilepsii však přinášejí některá rizika a specifika, na která bych ráda upozornila a o kterých by měla být každá pacientka s epilepsií přiměřeně informována. Neurologové a gynekologové musí umět ženě s epilepsií jednak podat správné a validní informace, jednak o ni správně pečovat.

Klíčová slova: epilepsie, těhotenství, vliv antiepileptik.

Existuje celá řada epileptických onemocnění s rozdílnými typy epileptických záchvatů, s průběhem od benigního až po katastrofický. Rizika epilepsie pro graviditu a naopak nelze predikovat paušálně. Také není možné vždy postupovat podle jednotného schématu. Informace, doporučení a péči o ženu s epilepsií v těhotenství je nutné individuálně přizpůsobit.

Přibližně 1/200 těhotných žen trpí epilepsií; 3–5/1 000 narozených dětí budou děti žen s epilepsií (6).

Těhotenství může ovlivnit epileptické onemocnění, a to jak zhoršit (17–46 %), tak zlepšit (5–24 %). U většiny pacientek (51–80 %) nemusí mít vliv žádný. To je velmi individuální a dokonce se mohou lišit jednotlivá těhotenství stejné pacientky. Zhoršení epilepsie nejčastěji nastává v I. a III. trimestru a během laktace. Výjimečně může být výskyt epileptických záchvatů vázán pouze na těhotenství a šestinedělí. Takovou epilepsii označujeme gestační epilepsie. Jindy se v těhotenství objeví první epileptický záchvat a epilepsie pokračuje i po skončení těhotenství.

Epileptické onemocnění ovlivňuje průběh těhotenství. Velmi závažnou komplikací může být rozvoj epileptického statu, který končí letálně pro 1/3 matek a 1/2 dětí. Naštěstí jeho incidence u těhotných epileptiček nepřevyšuje incidenci v populaci pacientů s epilepsií, takže je vzácný (0,05 % těhotenství s epilepsií).

V České republice zatím neexistuje žádný oficiální standard péče o ženy s epilepsií ve fertilním věku, před otěhotněním a v těhotenství. Pracovní skupina EpiStop se ve svých Minimálních diagnostických a terapeutických standardech věnovala této problematice ve standardu III (4). Ani ve světě však nejsou standardy jednotné, viz tabulky 1, 2, 3.

Péči o ženy s epilepsií, které plánují mateřství, lze rozdělit do několika období:

1. prekoncepční
2. prenatalní
 - a. období prvního trimestru
 - b. období druhého a třetího trimestru

3. porod
4. šestinedělí.

Prekoncepční období

Toto období je nejdůležitější z hlediska možností ovlivnění rizik v budoucím těhotenství (7). Je možné minimalizovat vliv epilepsie a její léčby na plod tím, že optimálně zkompenzujeme epileptické onemocnění matky, aby byla nejlépe:

1. bez záchvatů nebo s co nejmenší frekvencí a intenzitou záchvatů
2. na monoterapii nejnižší účinnou dávkou antiepileptika, které je vhodné pro daný typ epilepsie a neúčinnější u dané pa-

cientky; pokud je to vhodné a pacientka souhlasí je možné v tomto období antiepileptika změnit; na takovou úpravu léčby můžeme potřebovat až jeden rok

3. u některých pacientek je vhodné doplnit vyšetření, která mohou vést k upřesnění diagnózy a lepšímu zvládnutí epilepsie, včetně zvážení možnosti epileptochirurgického řešení, nebo zjištění, že pacientka epilepsií vůbec netrpí a vyžaduje jinou léčbu.

Ve chvíli, kdy už je pacientka těhotná, máme velmi omezené možnosti.

Tabulka 1. Standard péče o ženy s epilepsií ve fertilním věku Mezinárodní ligy proti epilepsii (International League against Epilepsy-ILAE)

- žádná doporučení stran výběru antiepileptik
- používat nejnižší účinnou dávku, pokud to je možné monoterapií
- vyhnout se podávání valproátu jednou denně
- pravidelně sledovat plazmatické hladiny antiepileptik v průběhu těhotenství
- nabídnout prenatalní diagnostiku ultrazvukem a stanovení alfa-fetoproteinu (AFP) krvi matky
- zvážit amniocentézu při expozici valproátu a karbamazepinu
- zabezpečit správnou suplementaci folátem prekoncepčně

Tabulka 2. Standard péče o ženy s epilepsií ve fertilním věku v USA

- žádné doporučení standardní kategorie
- doporučené postupy
 - výběr antiepileptika, které nejlépe zvládá daný typ záchvatů
 - monoterapie
 - optimalizace léčby před koncepcí
 - diskutovat sníženou účinnost antikoncepce při užívání antiepileptik
 - suplementace folátem minimálně >0,4 mg/den prekoncepčně
 - nabídnout prenatalní diagnostiku
- z klinické zkušenosti
 - stanovení volných hladin antiepileptik v každém trimestru
 - vitamin K 10 mg/den v posledním měsíci těhotenství, pokud žena užívá antiepileptika indukující jaterní enzymy

Tabulka 3. Standard péče o ženy s epilepsií ve fertilním věku ve Velké Británii

- žádná doporučení kategorie A
- doporučení kategorie B
 - pokud musí být podávána antiepileptika, preferujeme monoterapii
 - změny antiepileptické medikace by měly být ukončeny před otěhotněním
 - ženy s epilepsií, které plánují těhotenství by měly užívat 5 mg folátu denně
 - ženám, které užívají antiepileptika, induktory jaterních enzymů, by měl být předepsán poslední měsíc gravidity vitamin K
- doporučení kategorie C
 - riziko spojené s valproátem by mělo být dobře zváženo a diskutováno

Někteří zahraniční epileptologové u pacientek, které v posledních dvou letech neprodělaly záchvat, doporučují vysazení léčby před početím s tím, že pacientka zůstává bez medikace alespoň I. trimestr a potom se buď k léčbě antiepileptiky vrátí nebo zůstane celé těhotenství a dále bez léčby. Takové rozhodnutí je závislé především na druhu epilepsie, kterou pacientka trpí. Neurolog musí zvážit rizika relapsu epilepsie a srozumitelně podat informaci o přednostech a rizicích takového postupu. Vlastní rozhodnutí musí udělat pacientka. Obecné riziko relapsu epileptického onemocnění je při takovém postupu asi 30%, nejčastěji před 24. týdnem (2).

Jednoznačně preferujeme **plánované těhotenství**. Jak gynekologové, tak neurologové se však také dostávají opakovaně do situace, kdy za nimi přichází pacientka s tím, že otěhotněla neplánovaně a rozhoduje se mezi přerušáním těhotenství nebo donošením plodu a chce znát názor a lékařské aspekty obou alternativ. Pokud se žena rozhodne pro pokračování těhotenství, antiepileptika, pokud je pacientka kompenzovaná, zpravidla nemějí.

Pokud se jedná o plánované těhotenství je vhodné ještě před otěhotněním:

- Edukace** pacientky o možných rizicích. Je důležité pacientku podrobně, srozumitelně a pravdivě informovat o možných rizicích těhotenství (teratogenita antiepileptik, dekompenzace epilepsie, v některých případech zvýšené riziko krvácení), o plánu prekoncepční přípravy, prenatálního screeningu. Je důležité probrat psychosociální aspekty tak závažně život ovlivňujícího kroku jako je těhotenství a narození dítěte. Žena s epilepsií se pak může odpovědně rozhodnout, zda chce a kdy, za jakých podmínek, otěhotnět. Považuji za velmi důležité, aby se pacientka ještě před otěhotněním rozhodla, jak bude postupovat v případě, že by prenatálně byla u plodu zjištěna vrozená vývojová vada. **Nedostatečná informovanost** před otěhotněním byla identifikována jako **nejvýznamnější rizikový faktor** dekompenzace epilepsie v průběhu gravidity (5).
- Co nejpřesnější **diagnóza** epileptického onemocnění, zejména vyloučení neepileptických záchvatů jak somatických (např. kolapsy, kardiogenní záchvaty), tak psychogenních (např. disociačních), snaha o zjištění etiologie epileptického onemocnění:
 - komplexní **neurologické vyšetření**
 - standardní **EEG vyšetření**; v některých případech, zejména při pochy-

bách, zda se jedná o epilepsii, delší záznam, eventuálně s usínáním nebo fotostimulací nebo videoEEG monitorování

- kontrola a vyšetření základních **laboratorních hodnot**: krevního obrazu, jaterních a renálních testů, mineralogramu, včetně stanovení hořčíku a železa, hladin antiepileptik (těch, u kterých se stanovují); kromě antiepileptik I. a II. generace se ukazuje velmi významné stanovení hladin lamotriginu; s výhodou je, pokud lze vyšetřit nejen celkové, ale i volné frakce
- je velice důležité, aby byla provedena zobrazovací vyšetření, přednost dáváme **MR mozk**; jen v případech, kdy by byla MR kontraindikována, se musíme spokojit s CT
- Genetické vyšetření**, včetně TORCH (virový a zoonózní screening). Genetik může v anamnéze objevit kromě epilepsie další zátěž a s potenciálními rodiči rozebrat její závažnost a možnosti prevence. Z hlediska epileptického onemocnění pacientky a jejich partnery zajímá, zda může jejich potomek epilepsii zdědit. Odpověď na tuto otázku je složitá. Riziko výskytu epileptického onemocnění je geneticky ovlivněno, ale nejedná se o žádný typ Mendelovské dědičnosti. U 90 % lidí s epilepsií nejsou v rodině další postižení členové. Různé studie zjistily, že riziko epilepsie pro bratry, sestry a děti lidí s epilepsií je asi 4–8 %, ve srovnání s rizikem celé populace 1–2 % (6). Epilepsie matky představuje obecně 3,2 relativní riziko epilepsie u dítěte. Výše rizika se však významně liší podle druhu epileptického onemocnění. U idiopatické epilepsie je vyšší, kolem 10%; u symptomatické naopak nižší, blíží se běžné populaci. Epilepsie otce zvyšuje riziko, že dítě bude mít epilepsii, méně. Zatím nejsou k dispozici přesná data.
- Optimální farmakoterapie**. Přesto, že údaje o teratogenitě antiepileptik stále ještě nejsou konzistentní a různé studie (vesměs retrospektivní) uvádějí různá čísla, je v tuto chvíli akceptováno, že užívání jednoho antiepileptika v těhotenství představuje riziko výskytu velké vrozené vývojové vady u plodu 4–6 %, tj. 2–3× vyšší, oproti populaci žen, které antiepileptika neužívají (10). U valproátu je pravděpodobně u některých pacientek možná souvislost rizika výskytu velké vro-

zené vývojové vady plodu s podávanou dávkou valproátu. Pacientky užívající více než 1000 mg/den jsou ve vyšším riziku. Kombinace dvou a více antiepileptik riziko poškození plodu zvyšují. Zejména rizikové jsou kombinace valproátu s lamotriginem a jiné kombinace valproátu, benzodiazepinů a karbamazepinu.

Je však třeba si uvědomit, že i dekompenzace epileptického onemocnění, generalizované záchvaty, status epilepticus, mohou těhotnou pacientku a plod ohrozit. Pokud žena musí v těhotenství užívat antiepileptika, preferujeme **monoterapii** a to antiepileptikem, které nejlépe kompenzuje epilepsii dané pacientky. Snažíme se, aby byla vytitrována co nejnižší účinná dávka (klinika + hladiny + EEG). Podáváme preparáty retardované a dávky rozdělujeme do průběhu 24 hodin tak, aby plazmatické koncentrace kolísaly co nejméně. Zejména valproát by neměl být podáván 1× denně. Z hlediska vrozených vývojových vad rozlišujeme tzv. **velké vrozené vady** (VTV), významné fyzické defekty, které mohou ohrožovat život jedince a zpravidla vyžadují chirurgickou léčbu. Mezi nejčastější VTV patří rozštěpy rtu a patra, srdeční vady, defekty neurální trubice, urogenitální defekty. V současné době převažuje názor, založený na řadě studií, že riziko VTV je pro jednotlivá antiepileptika I. a II. generace v monoterapii stejné. Je jedno, zda pacientka užívá fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin nebo valproát. Expozice karbamazepinu a valproátu zvyšuje zejména riziko defektu neurální trubice. Přibližně 1–2 děti ze 100 exponovaných intrauterinně valproátu a 1 ze 100 exponovaných karbamazepinu se narodí s defektem neurální trubice (8). Není shoda v tom, zda i u žen s epilepsií, které neužívají antiepileptika, je vyšší riziko vzniku VTV ve srovnání s běžnou populací. Někteří autoři uvádějí, že nikoli, jiní že ano, ale je nižší než když žena antiepileptika užívá.

Mechanismy, kterými dochází k poškození plodu antiepileptiky jsou:

- poškození volnými radikály
- geneticky podmíněná neschopnost odstraňovat škodlivé vlivy nebo reagovat na expozici teratogenu
- deficit folátů a látek, které jsou intracelulárně spojeny s folátovým metabolismem – homocysteinu, metioninu, vitamínu B12 a B6
- fetální arytmie a další.

Malé vady jsou definovány jako odchylky od normálního vzhledu, které nemají vliv na kvalitu života. Vyskytují se u matek užívajících

antiepileptika 2× častěji než u matek, které antiepileptika v průběhu těhotenství neužívaly. Opět je výše rizika pro monoterapii I. a II. generací antiepileptik stejné. Malé vady se mohou značně lišit co do intenzity. Týkají se zpravidla střední partie obličeje a prstů a zahrnují například mikrocefalii, obočí tvaru V, epikantus, hypertelorismus, široký kořen nosu, dlouhý horní ret, nízko posazené ušní boltce, nepravidelné zuby, krátké prsty a intrauterinní retardaci růstu, nízkou porodní váhu.

V tuto chvíli nelze říct jaký teratogenní potenciál mají tzv. antiepileptika III. generace neboli nová antiepileptika (lamotrigin, vigabatrin, gabapentin, topiramát, tiagabin, levetiracetam), tj. ta, která se objevila na trhu po roce 1990. Ani u jednoho z nich totiž ještě není shromážděn dostatečný počet gravidit na monoterapii (za minimum se považuje kolem 800 gravidit), aby bylo možné dělat definitivní závěry. Nejvíce je registrováno těhotenství na monoterapii lamotriginem, která jsou shromažďována 11 let. Poslední zveřejněná data uvádějí 360 registrovaných gravidit na monoterapii lamotriginem, 10 dětí se narodilo s velkou vrozenou vývojovou vadou, tj. 2,8%.

Platí, co už bylo opakovaně zmíněno, současné informace nedovolují říci, že některé z antiepileptik je pro těhotenství bezpečnější a pacientka by měla být léčena antiepileptikem, které nejlépe kompenzuje její typ epilepsie.

V posledních letech existuje několik projektů, jejichž cílem je vytvořit rozsáhlé databáze prospektivně získaných dat o průběhu těhotenství s antiepileptiky. Jedním z mezinárodních projektů je **EURAP**, na kterém participuje i Česká republika. Předpokládá se, že tato data upřesní naše informace o vlivu antiepileptik, ale i dalších rizikových faktorů, na průběh těhotenství a vývoj plodu.

4. Přídavná vitaminoterapie a stopové prvky. Je prokázán pozitivní vliv prekoncepčního podávání kyseliny listové na snížení rizika výskytu velkých vrozených vývojových vad. U žen s epilepsií doporučujeme v České republice minimálně **3 měsíce před počtím podávání 4–5 mg acidum folicum denně** (Acidum folicum drg. 10 mg–1 drg ob den) (4, 10). Ke kyselině listové se doporučuje podávat i malé dávky vitaminů B12, B6 a B2, aby nedošlo k nežádoucímu snížení kobalaminu a přetížení transulfuračních pochodů. Například ve formě multivitaminu jako je Mamavit, Pregnavit apod. 1 tbl denně. Někteří odborníci na tuto problematiku doporučují ještě selen 200 µg denně jako zametač volných kyslíkových radikálů (9). U pacientek s anémií nebo podezřením na možný deficit vitaminu B12 je důležité

určit příčinu a léčit ještě před suplementací folátem.

5. Je vhodné odstranit nebo kompenzovat i jiné, ne vždy s epilepsií a antiepileptickou léčbou související, **rizikové faktory**: obezita, podvýživa, deficit vitaminu B12 u vegetariánek, kouření, alkohol, rtg záření, jiné léky než antiepileptika, jiná onemocnění, např. diabetes, hypertenze apod.

Prenatální období

První trimestr těhotenství je nejdůležitější z hlediska vývoje plodu. Objektivní informace o vývoji plodu je možné sledovat ultrazvukovými vyšetřeními a stanovením biochemických markerů v krvi matky. V 11–14. týdnu se provádí screening VVV a Downova syndromu ultrazvukovým změřením šířového projasnění u plodu a stanovením proteinů PAPP-A (pregnancy A plasmatic protein) a beta HCG (beta podjednotka h-choriogonadotropinu) v séru matky. Další možností je screening v druhém trimestru, mezi 16.–18. týdnem těhotenství (tzv. triple test = AFP-alfa-fetoprotein, HCG, estriol v mateřském séru), jehož nevýhodou je, že má vyšší falešnou pozitivitu a výsledky jsou známy poměrně pozdě. Výsledkem screeningového vyšetření je stanovení rizika: to je buď stejné jako v populaci, vyšší nebo nižší. Ženám s vyšším rizikem je nabídnuta některá z metod invazivní diagnostiky: biopsie choria (v I. trimestru), amniocentéza (po 15. týdnu) či kordocentéza (po 20. týdnu). Riziko všech invazivních metod se pohybuje kolem 1%, ale to platí pouze pro lékaře, kteří provádějí dostatečný počet těchto výkonů a mají dostatečnou erudici (3).

V případě průkazu chromozomální aberece či malformace plodu je těhotné nabídnuta konzultace, kde je výhodou přítomnost partnera. Rozhodnutí o dalším osudu těhotenství je dle našich zákonů výhradně závislé na přání těhotné. Partner může pouze tomuto rozhodnutí asistovat. Je třeba poskytnout dostatek informací o dalších alternativách. Doporučuje se umožnit kontakt s lékaři, kteří mají zkušenost s péčí o děti takto postižené, eventuálně s rodiči takto postižených dětí. Některé malformace lze úspěšně korigovat po porodu: rozštěp rtu, nekomplikovaná omfalocela či gastroschiza. Jiné jsou korigovatelné obtížně (hydrocefalus) a celá řada stavů je buď letálních (anencefalie) či neléčitelných (Downův syndrom).

Současné české právo umožňuje ukončit těhotenství starší 12 týdnů, pokud se jedná o těžké postižení plodu. Těhotenství lze v takovém případě ukončit do 24. týdne.

Není prokázáno, že by u žen s epilepsií byly častější spontánní potraty.

Z hlediska epileptologického může I. trimestr přinášet některé komplikace. Může dojít k dekompenzaci epilepsie. Nejčastější příčiny dekompenzace:

- 1. Noncompliance**, pacientka i přes doporučení lékařů sama sníží nebo vysadí antiepileptika s úmyslem chránit plod.
- 2. Pokles hladiny antiepileptik v důsledku:**
 - a) Zhoršení absorpce z gastrointestinálního traktu. Hyperemesis gravidarum. Pokud pacientka zvrací do jedné hodiny od požití antiepileptik, je vhodné aby si vzala dávku ještě jednou. Pokud pacientka trpí ranní nevolností doporučujeme posunout podávání antiepileptik na dopoledne a večerní dávku také posunout. V závažných případech je vhodná hospitalizace. Některá antiepileptika je možné podat parenterálně, jindy je nutné překlenout období, kdy není možný perorální příjem, podáním benzodiazepinů (diazepam nebo clonazepam) parenterálně. Kontrolujeme mineralogram a eventuálně podáme infuze s minerály (např. 250 ml FR + 10 ml MgSO₄ 20% + 10 ml Calcium Biotika + 10 ml 7,5% KCl).
 - b) Postupující gravidita – nárůst hmotnosti, zvětšení distribučního objemu, zvýšení clearance.

Hladina fenobarbitalu klesá už v I. trimestru, zatímco hladiny karbamazepinu a fenytoinu spíše v III. trimestru. Valproát a lamotrigin klesají v průběhu celého těhotenství. Valproát, fenytoin i karbamazepin jsou během těhotenství méně vázány na plazmatické bílkoviny, takže pokles volné frakce může být menší než pokles celkové hladiny. Účinnost může být v takovém případě zachována. Pouze u fenobarbitalu byl zaznamenán statisticky signifikantní pokles jak volné, tak celkové hladiny v průběhu těhotenství. Hladiny lamotriginu klesají plynule v průběhu celého těhotenství a je důležité je sledovat. **V prvním trimestru zvyšujeme dávky antiepileptik pouze pokud dojde ke klinické dekompenzaci epileptického onemocnění.**

- 3. Spánková deprivace.**
- 4. Psychosociální vlivy.**

V České republice neexistuje standard nebo doporučení, jak často a v jakém rozsahu provádět neurologické kontroly u těhotných epileptiček. Každý neurolog se rozhoduje individuálně. Já kontroluji své pacientky poprvé, co nejdříve po potvrzení gravidity a dále u nekomplikovaných gravidit přibližně 3× v průběhu těhotenství, s tím, že poslední kontrola je kolem 34. týdne. Při těchto kon-

trolách pacientka většinou absolvuje odběr krve (KO, JT, hladiny antiepileptik), EEG vyšetření a klinickou kontrolu. U pacientek, kde těhotenství neprobíhá bez problémů, dojde k dekompenzaci epileptického onemocnění, dělám kontroly individuálně, eventuálně pacientky hospitalizuji.

Je důležité, aby byla epilepsie co nejlépe kompenzována, protože zejména generalizované tonicko-klonické záchvaty v průběhu I. trimestru mohou zvyšovat riziko vrozených vad (4) a představují riziko pro matku i plod. Matka i plod jsou během protražovaného generalizovaného záchvatu v riziku hypoxie, acidózy a poranění. Status epilepticus (prolongovaný záchvat nebo série záchvatů trvajících déle než 30 minut) je vysoce rizikový.

Druhý a třetí trimestr. Možnosti prenatální diagnostiky a neurologické kontroly byly zmíněny výše.

V II. a III. trimestru už se zvýšení dávky antiepileptik tolik nebráníme jako v I. trimestru. Naopak je důležité, aby nedošlo k dekompenzaci epilepsie a výskytu zejména generalizovaných záchvatů.

Jsou pacientky, u kterých sice dochází k poklesu hladin antiepileptik, ale nemají záchvaty a interiktální EEG je bez epileptiformní aktivity. U těchto pacientek dávky antiepileptik nezvyšují. Pokud ale klesne hladina antiepileptik a v EEG se objeví subklinická interiktální epileptiformní aktivita, doporučuji zvýšit dávky antiepileptik tak, aby bylo dosaženo minimálně terapeutického rozmezí plazmatických hladin.

U dětí pacientek, které užívají indukory jaterních enzymů (barbituráty, primidon, fenytoin, karbamazepin) vzniká vyšší riziko krvácení u novorozence. Je způsobeno nedostatkem vitamin K dependentních faktorů krevní srážlivosti II, VII, IX a X. Mateřské koagulační parametry mohou být stále normální, ale plod je může mít patologické. V séru matek užívajících zmíněná antiepileptika byl nalezen protrombinový prekurzor (protein induced by vitamin K absence = P.I.V.K.A.). Jedná se o nekarboxylované proteiny, které mají nedostatečnou proteázovou nebo prokoagulační aktivitu. Jeho stanovování by mohlo pomoci v identifikaci dětí ohrožených krvácením. Zatím se doporučuje preventivní podávání vitaminu K poslední 4 týdny gravidity perorálně, 10 mg denně (Kanavit gtt, 10 kapek denně). V ČR je všem dětem po porodu aplikován 1 mg vitaminu K i. m. nebo s. c.

Při kontrole v 34. týdnu nebo při poslední neurologické kontrole před porodem by měl neurolog dát pacientce do porodnice zprávu, která bude obsahovat tyto informace:

1. o jaké epileptické onemocnění se u pacientky jedná; jaká je jeho etiologie, pokud je známá; jakými epileptickými záchvaty

se manifestuje, jaká je jejich obvyklá frekvence a trvání

2. zda je riziko vyprovokování záchvatu hyperventilací
3. vyjádření k eventuelní epidurální analgézi; obecně není kontraindikována a naopak může hladký průběh porodu usnadnit
4. jaké léky pacientka užívá a jak jsou dávky rozděleny v průběhu 24 hodin; jaké byly poslední hladiny antiepileptik. Zda lze v případě dekompenzace epilepsie dávky zvýšit a o kolik nebo jak postupovat; u pacientek, které při porodu nemohou přijímat perorálně a došlo by k vynechání pravidelné dávky se doporučuje podání benzodiazepinů (diazepam nebo clonazepam) i. v.
5. zda existuje epileptologická a/nebo neurologická indikace k porodu císařským řezem; z epileptologických indikací se jedná o riziko epileptického statusu, riziko kumulace záchvatů nebo protražovaných záchvatů konvulzivních nebo nekonvulzivních s dlouhou poruchou vědomí
6. pokud se během porodu vyskytne generalizovaný konvulzivní záchvat, aplikace diazepam 10 mg i. v. nebo rektálně
7. po porodu prevence spánkové deprivace (pokud to je možné, organizovat poporodní péči tak, aby se pacientka minimálně 4–5 hodin v noci kontinuálně vyspala)
8. vyjádření ke kojení
9. kontakt na ošetřujícího neurologa.

U pacientek s epilepsií je podle některých autorů vyšší riziko pre-eklampsie/eklampsie, která může mít horší průběh (2) a je popisováno větší riziko předčasného odloučení placenty a předčasného porodu (4).

I když vzácně, může po generalizovaném konvulzivním záchvatu nebo sérii záchvatů dojít k narození mrtvého dítěte. Po každém generalizovaném konvulzivním záchvatu by mělo být dítě zkontrolováno ultrazvukem.

Studie srovnávající výskyt mrtvých narozených dětí našly u žen s epilepsií riziko 1,3–14%, zatímco u žen bez epilepsie 1,2–8% (4).

Porod

Vlastní porod nemusí být komplikovanější než u žen bez epilepsie. Pouze 1–2% pacientek má při porodu generalizovaný tonicko-klonický záchvat. Je nutné ihned reagovat i. v. podáním benzodiazepinů (10 mg diazepam pomalu i. v., v průběhu 5 minut; pokud křeče neustanou, lze stejnou dávku ještě jednou opakovat).

Je s výhodou pokud může být u porodu někdo z rodiny, kdo pacientku jednak podpoří psychicky, jednak zná její záchvaty a může upozornit ošetřující personál na nekonvulzivní záchvaty.

U některých druhů epilepsie (zejména idiopatické generalizované) je třeba dát pozor na hyperventilaci, může vyprovokovat záchvat. EEG vyšetření v průběhu gravidity (hyperventilace provokuje epileptiformní aktivitu) nám může pomoci určit pacientky v riziku.

Epidurální analgézie není u pacientek s epilepsií kontraindikována.

Uvádí se, že pacientky s epilepsií mohou mít slabší děložní kontrakce a častěji je nutná indukce porodu a další pomoc při porodu (8).

Je možné stanovit hladiny antiepileptik v pupečnickové krvi, čímž získáme představu o jejich výši jak u matky, tak u novorozence.

Z epileptologického hlediska je důležité, aby pacientka i v době porodu, zejména protražovaného, užívala antiepileptika v přibližně stejných intervalech a dávkách jako obvykle. Při problémech s perorálním příjmem nebo absorpcí je třeba překlenout období porodu parenterálním podáním antiepileptik.

Šestinedělí

Jedno až dvě procenta pacientek prodělá záchvat v době 24 hodin po porodu. Nejčastějším provokujícím momentem je spánková deprivace a vynechání pravidelné antiepileptické léčby.

Některé studie uvádějí u dětí epileptiček vyšší riziko perinatálního úmrtí 1,3–7,8% ve srovnání s 1–4% u běžné populace. Jak bylo zmíněno je také vyšší riziko novorozeneckého krvácení, které zpravidla nastává do 24 hodin po porodu. Jsou ohroženy především děti žen užívajících indukory jaterních enzymů (fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin). Dr. Yerby uvádí prevalenci v průměru 10% s vysokou až 30% mortalitou (4). Moje klinická zkušenost není tak závažná. Sledovala jsem zatím asi 150 těhotných epileptiček a ani u jedné z nich se nevyskytlo krvácení u novorozence.

Ženy s epilepsií rodí častěji děti s nízkou porodní váhou (pod 2500 g) – 7–10% a nedonošence 4–11% (4).

U epileptiček, u kterých byly v průběhu těhotenství zvyšovány dávky antiepileptik, je nutné dávky po porodu opět postupně snížit (během 4–8 týdnů). Je možné se orientovat podle vyšetření hladin antiepileptik.

Kojení není kontraindikováno, naopak se doporučuje. Je důležité zvážit jaké dávky a kombinace antiepileptik matka užívá a v jakém množství se budou mateřským mlékem dostávat novorozenci, kojenci. Dítě však bylo vlivu těchto léků vystaveno celou graviditu, takže není důvod, proč by žena nemohla kojit. Pozitiva kojení a mateřského mléka převyšují nežádoucí vedlejší účinky antiepileptik. U některých antiepileptik je při vyšších dávkách nebo kombinacích vyšší riziko útlumu. Děti

Tabulka 4. Množství antiepileptik v mateřském mléce

Antiepileptikum	Kolik procent je v mateřském mléce
valproát	3
benzodiazepiny	15
fenytoin	40
fenobarbital	45
karbamazepin	50
lamotrigin	60
topiramát	70
primidon	80
etosuximid	90

pak během kojení usínají, nenasytí se a brzy se budí hladý. Takové problémy mohou způsobovat zejména barbituráty, primidon, benzodiazepiny. Lze je řešit nahrazením některých dávek kojení umělou výživou.

Z hlediska matky je důležité, aby se v období po porodu v noci vyspala minimálně 4–5 hodin kontinuálně. Lze doporučit, aby, pokud dítě nevydrží spát tak dlouhou dobu, podal někdo jiný odstříkané mateřské mléko nebo umělou výživu lahvičkou.

Všechna antiepileptika se dostávají do mateřského mléka. Obecně platí, že čím více se antiepileptikum váže na plazmatické bílkoviny, tím méně se ho dostává do mateřského mléka.

Pozn. data pro levetiracetam nejsou zatím známa, vzhledem k tomu, že se váže na plazmatické bílkoviny velmi málo (10%) lze předpokládat jeho významný přestup do mateřského mléka.

Eliminační poločasy klasických antiepileptik jsou, s výjimkou karbamazepinu a etosuximidu, u novorozenců delší. Z nových antiepileptik už jsou k dispozici farmakokinetické údaje o lamotriginu, který novorozenci metabolizují pomalu,

takže ještě 3 týdny po porodu zůstává hladina na úrovni porodního dne. U topiramátu hladina postupně po porodu klesá.

U novorozenců, které matka nekojí, je riziko abstinčního syndromu, obvykle kolem 7. dne po porodu, zejména u benzodiazepinů a barbiturátů.

Závěr

V péči o těhotné ženy s epilepsií je důležitá informovanost, plánování, optimalizace léčby ještě před otěhotněním, odstranění rizikových faktorů a multidisciplinární přístup. Měli by spolupracovat praktik, gynekolog a neurolog. Vzdor všem rizikům je u 90 % žen s epilepsií těhotenství bez větších komplikací a narodí se jim zdravé dítě (5).

Literatura

1. Aaron BC. Seizure disorder in pregnancy. EMedicine 2002.
2. Betts T, Crawford P. Epilepsy and pregnancy. In Women and Epilepsy. Martin Dunitz 1998: 35–54.
3. Calda a kolektiv. Prenatální diagnostika a léčba plodu. Rubešková Nadace, 1998: 1–129.
4. EpiStop. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií, I–VII. MediForum. Maxdorf. 2002: 21–22.
5. Lopes-Cendes I, Guerreiro CAM, Costa ALC. Risks of pregnancy in women with epilepsy. Epilepsia 1992; 33(suppl.1): 23–27.
6. Özkara C. Management of epilepsy during pregnancy. EUREPA Teaching Seminar of the 6th European Congress on Epilepsy. Vídeň 2004.
7. Tettenborn B, Genton P, Poldin D. Epilepsy and women's issues: An update. Epileptic Disorders 2002; 4(Suppl. 2): 23–31.
8. Yerby M, El-Sayed YY. Pregnancy risk for the woman with epilepsy. In Women with epilepsy. Ed. by Morrell MJ, Flynn K. Cambridge University Press. 2003: 203–214.
9. Yerby MS. Clinical Care of Pregnant Women with Epilepsy: Neural Tube Defects and Folic Acid Supplementation. Epilepsia 2003; 44(Suppl. 3): 33–40.
10. Yerby MS. Management issues for women with epilepsy. Neurology 2003; 61/ 6 (Suppl. 2): 23–26.