

EPILEPSIA A GRAVIDITA

Branislav Murín, Barbara Lamprechtová, Eva Feketeová, Štefan Lukačín

Práca prináša základné informácie o epidemiológii, etiopatogenéze, klasifikácii, diagnostike a liečbe epilepsie podľa aktuálnych medicínskych poznatkov. Pozornosť zameriava na ženy s epilepsiou vo fertílno-m veku - prekoncepčné obdobie, graviditu, pôrod a popôrodné obdobie. Načrtáva optimálne postupy pri vedení tehotnosti žien s epilepsiou.

Kľúčové slová: epilepsia, antiepileptiká, gravidita

EPILEPSY AND PREGNANCY

The article presents basic information about epidemiology, etiopathogenesis, classification, diagnostics and therapy of epilepsy according to the latest medical information. The main concern targets women with epilepsy in reproductive age - preconception period, pregnancy, labor and puerperium. It introduces optimal management in prenatal care of women with epilepsy.

Key words: epilepsy, antiepileptic drugs, pregnancy

Gynekol. prax 2011; 9 (3): 143-147

Úvod

V minulosti bola epilepsia považovaná za trest boží či posadnutosť diabla. V roku 1870 bola opísaná klinicko-fyziologická definícia epilepsie. Rozdeľovala záchvaty na generalizované a fokálne, čo je delenie, ktoré sa sčasti užíva dodnes. Prvým preparátom, ktorý sa začal používať v liečbe epilepsie, bol bromid draselný⁽¹⁾.

Epilepsia je chronické ochorenie, ktoré sa prejavuje opakovanými neprovokovanými epileptickými záchvatmi rôznej etiológie s rozmanitými klinickými prejavmi⁽²⁾. Najtypickejším prejavom sú generalizované záchvaty s kŕčmi (grand-mal), pri ktorých pacient stratí vedomie a spadne na zem. Iné epileptické záchvaty môžu byť nevýrazné. Svedkovia udalosti si mnohokrát ani neuvedomia, že to bol epileptický záchvat⁽²⁾. Samotné tehotenstvo môže ovplyvniť epileptické ochorenie. Na druhej strane aj epilepsia ovplyvňuje priebeh gravidity - teratogénnym účinkom antiepileptík na vývoj plodu, možnou dekompenzáciou ochorenia alebo zvýšenou frekvenciou záchvatov s ich nepriaznivým účinkom na matku a plod⁽³⁾.

Etiopatogenéza

Klinické prejavy ochorenia sú veľmi rozmanité v závislosti od lokalizácie výbojov, ich príčiny a spôsobu šírenia v centrálnom nervovom systéme (CNS). Najčastejšou príčinou vzniku epilepsie sú vrodené abnormality, nádory mozgu, úrazy, cievne mozgové príhody alebo infekcie. Klasifikácia epilepsie a epileptických syndrómov je zložitejšia ako klasifikácia epileptických záchvatov, pretože odráža okrem druhu epileptického záchvatu alebo záchvatov navyše vek manifestácie ochorenia, rodinný výskyt a ďalšie neurologické odchýlky. Podľa typu epileptických záchvatov sa rozlišujú **fokálne** epilepsie (s výskytom rôznych typov parciálnych záchvatov) a **generalizované** epilepsie (s kombináciou rôznych typov generalizovaných záchvatov). Podľa etiológie možno epilepsie členiť na **idiopatické** - pravdepodobne s genetickou príčinou, zatiaľ neodhalenou, **symptomatické** (sekundárne) - so známou príčinou a **kryptogénne** - predpokladáme ich sekundárny pôvod, ich vyvo-

lávajúca príčina v súčasnosti nie je ešte známa⁽³⁾. Genetika zohráva úlohu v etiopatogenéze kryptogénnych epilepsií pri parciálnych záchvatoch. Doteraz bolo identifikovaných 11 epileptogénnych génov^(4,5).

Epidemiológia

Na celom svete postihuje epilepsia 50 miliónov ľudí. Výskyt u mužov a žien je rovnaký. Približne 1 : 200 tehotných žien má epilepsiu. Epilepsia môže tehotenstvo tak zhoršiť (17-46%), ako aj zlepšiť (5-24%) alebo ho neovplyvňuje (51-80%). Tieto zmeny sú veľmi individuálne. K zhoršeniu najčastejšie dochádza v II. a III. trimestri a v priebehu laktácie⁽⁶⁾.

Diagnostika

Veľmi podstatná je čo najpresnejšia diagnóza epileptického ochorenia, hlavne s vylúčením neepileptogénnych záchvatov (kolapsy, psychogénne záchvaty, atď.). Komplexné neurologické vyšetrenie zahŕňa minimálne štandardný interiktálny elektroencefalogram (EEG), laboratorne vyšetrenia (krvný obraz, biochemické vyšetrenie vrátane mineralogramu, renálne parametre, hladiny magnézia, železa a antiepileptík). Zo zobrazovacích techník sa uprednostňuje magnetická rezonancia (MR) mozgu, pri kontraindikácii MR je nutné vyšetrenie počítačovou tomografiou (CT) alebo pozitronovou emisnou tomografiou (PET)⁽⁶⁾. Súčasťou prekoncepčnej starostlivosti je genetické vyšetrenie. Riziko genetického postihnutia dieťaťa matky epileptičky je 4x vyššie v porovnaní s bežnou populáciou (4-8%)^(6,7).

Terapia epilepsie

Súčasťou liečby epilepsie sú režimové opatrenia (pravidelný spánok, životospráva, vyhýbanie sa alkoholu, atď.), farmakologická liečba a chirurgická liečba. Cieľom farmakologickej liečby je zbaviť pacienta záchvatov alebo aspoň významne znížiť ich počet a závažnosť. Výber lieku sa riadi typom záchvatu a liekovými interakciami. Pre väčšinu pacientov je liekom prvej voľby pri fokálnej (parciálnej) epilepsii karbamazepín a pri generalizovanej valproát. Vý-

ber antiepileptika zohľadňuje vek, pohlavie pacienta a plánovanú graviditu. Úplne iná situácia je u žien vo fertilnom veku, hlavne u tých, ktoré plánujú graviditu. Tu sa uprednostňujú preparáty III. generácie. Začína sa najnižšou dávkou s postupným zvyšovaním podľa efektu až na optimálnu. Najčastejšie vedľajšie účinky antiepileptík sú ospalosť, únava, závraty, nauzea, vomitus, priberanie na váhe alebo diplopia.

Antiepileptiká 1. generácie (barbituráty, fenytoín, sukcinimidy) sú už nahradené preparátmi 2. generácie (karbamazepín, valproát) a 3. generácie (lamotrigín, tiagabín, vigabatrin, topiramát, gabapentin, felbamát, levetiracetam, lacosamid, zonegran a najnovší retigabín). Najnovšie antiepileptiká majú podstatne menšie množstvo nežiaducich účinkov a väčšina z nich neovplyvňuje závažnejšie metabolizmus pohlavných hormónov^(2,8,9). Iné rozdelenie klasifikuje antiepileptiká z hľadiska indukcie enzýmov. Do skupiny antiepileptík indukujúcich pečenevé enzýmy sa zaraďujú karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbital, fenytoín, primidon, topiramát a eslikarbazepínacetát. Do skupiny neindukujúcich patria: klonazepam, etosuximid, gabapentín, levetiracetam, pregabalín, valproát, tiagabín, vigabatrin, klobazam, lamotrigín⁽¹⁰⁾.

V súčasnosti je akceptované, že monoterapia antiepileptikami predstavuje riziko veľkej vrodenej vývojovej chyby (VVCH) 4-6 %, čo je 2-3-krát vyššie riziko v porovnaní s bežnou populáciou. Absolútne riziko VVCH pre karbamazepín (CBZ) je 2,2 %, valproát (VPA) 6,2 %, lamotrigín (LTG) 3,2 %, fenytoín 3,7 %⁽¹¹⁾. Riziko pri polyterapii v porovnaní s monoterapiou je vyššie. Rizikovými kombináciami antiepileptík sú hlavne VPA a LTG. Najvyššia incidencia VVCH v monoterapii bola opakovane zaznamenaná pri VPA. Je opísaný valproátový syndróm, do ktorého spadajú okrem defektov neurálnej trubice aj VVCH srdca, defekty genitourinárneho traktu, mozgové, očné a respiračné anomálie a defekty prednej brušnej steny⁽¹²⁾. Bol tu pozorovaný aj tzv. dose-related effect na VVCH, teda čím vyššia je dávka VPA, tým vyššie je riziko VVCH. Môže sa predpokladať podobná závislosť aj pri iných antiepileptikách. Na druhej strane treba konštatovať, že dekompenzácia samotného ochorenia a status epilepticus môžu tehotnú a plod až ohroziť na živote. Úlohou neurologov je rozhodnúť o nutnosti liečby tehotnej antiepileptikami. Ak je nutná, preferuje sa monoterapia antiepileptikom, ktoré najlepšie kompenzuje epileptické ochorenie v čo najnižšej účinnej dávke. V orientácii pomáha hlavne klinický priebeh, hladiny antiepileptík a EEG vyšetrenie. Podávajú sa retardované preparáty rozdelené na viacero dávok tak, aby ich hladiny čo najmenej kolísali v priebehu 24 hodín⁽⁸⁾.

Chirurgická liečba je indikovaná v prípadoch farmakorezistentnej epilepsie s cieľom odstrániť epileptogennú léziu (ohnisko). Samostatnou chirurgickou metódou je dlhodobá implantácia stimulátora nervus vagus⁽⁷⁾.

Antiepileptiká a vrodene vývojové chyby plodu

VVCH v spojitosti s epilepsiou možno rozdeľovať na tzv. veľké a malé. Súčasťou veľkých chýb sú fyzické defekty, ktoré môžu ohroziť život plodu a vyžadujú chirurgickú intervenciu. Patria sem rászštep podnebia a pier, srdcové chyby, rászštep neurálnej trubice a urogenitálne defekty. K malým chybám sa radia mikrocefália, obočie tvaru V, epikantus, hypertelorizmus, široký koreň nosa, dlhá horná pera, nízko sediace ušné laloky, nepravidelné zuby, krátke prsty a intrauterinná rastová reštrikcia⁽¹³⁾. Medzi mechanizmy, ktoré vplyvajú na vznik VVCH pri liečbe antiepileptikami patrí poškodenie voľnými kyslíkovými radikálmi, geneticky podmienená neschopnosť eliminovať škodlivé vplyvy, deficit folátov a látok, ktoré ovplyvňujú jeho metabolizmus, fetálna arytmia a iné^(6,7). V súčasnosti prevažuje názor, že riziko VVCH je pre antiepileptiká I. a II. generácie v monoterapii rovnaké. Približne 1-2:100 detí exponovaných intrauterinne VPA a 1:100 exponovaných CBZ sa narodí s defektom neurálnej trubice. Údaje o expozícii antiepileptikami III. generácie a ich teratogénnom účinku sa zhromažďujú. Z novších antiepileptík je najviac zdokumentovaných tehotenstiev pri monoterapii LTG, pričom 2,8 % malo diagnostikovanú VVCH^(8,14,15). V súčasnosti nie je známe „ideálne“ antiepileptikum použiteľné v gravidite.

V prevencii VVCH je dokázaný pozitívny efekt prekoncepčného podávania kyseliny listovej na zníženie rizika vzniku defektov neurálnej trubice. Odporúča sa minimálne 3 mesiace pred plánovaním tehotenstva užívať 5 mg kyseliny listovej denne⁽⁶⁾. Fakultatívne sa môžu do terapie pridať polyvitaminózne preparáty (nízke dávky vitamínov B₁₂, B₆ a B₉). Podávanie niektorých antiepileptík, hlavne tých s indukčným efektom na pečenevé enzýmy, môže viesť k deplécii vitamínu K u matky a plodu. To vedie následne k hypokoagulačnému stavu, ktorý u novorodenca môže spôsobiť intrakraniálne krvácanie, prípadne krvácanie do kože a viscerálnych orgánov. Vzhľadom na to sa odporúča ženám s epilepsiou podávať mesiac pred termínom pôrodu perorálne 10 mg vitamínu K denne^(16,17).

Prekoncepčné obdobie

Názory z minulosti, že epilepsia je indikáciou na ukončenie gravidity, v súčasnosti neplatia. Žena s epilepsiou má minimálne 90 % šancu, že gravidita, pôrod a šestonedelie prebehnú bez závažnejších komplikácií. Pri plánovom tehotenstve možno minimalizovať vplyv epilepsie a jej liečby na plod. Docieľajú sa to optimalizovaním a kompenzovaním ochorenia tak, aby bolo bez záchvatov, prípadne záchvaty boli nižšej intenzity a frekvencie. Snahou je prejsť na monoterapiu najnižšou účinnou dávkou antiepileptika, čo v niektorých prípadoch môže trvať niekoľko mesiacov až rok^(11,13). Počas úpravy antiepileptickej liečby je vhodné užívanie hormonálnej antikoncepcie (HAK). Tá nie je u žien s epilepsiou kontraindikovaná. Pri užívaní antiepileptík indukujúcich pečenevé enzýmy bola dokázaná znížená účinnosť HAK. Užívanie HAK znižuje plazmatické hladiny LTG. Na tieto fakty treba myslieť pri pre-

skripcii HAK. Vhodné sú jednofázové prípravky s vyššou dávkou estrogénu (30-50 µg etinylestradiolu), čisté gesta-gény (lepší efekt na hladinu LTG) a veľmi spoľahlivou me-tódou je hormonálna intrauterinná antikoncepcia⁽¹⁸⁾. Niektorí autori odporúčajú ženám, ktoré v posledných dvoch rokoch boli bez záchvatov, vysadiť liečbu antiepileptika-mi pred otehotnením a následne pokračovať bez terapie až do ukončenia I. trimestra. Potom sa k terapii vrátia, prípad-ne ostať počas celého tehotenstva bez liečby^(7,19). Všeobec-ne platí, že riziko relapsu ochorenia v takýchto prípadoch je 28 %, najčastejšie pred 24. týždňom tehotnosti (t. t.)⁽⁶⁾.

Ak žena tehotenstvo plánuje, je veľmi dôležitá jej edu-kácia pred otehotnením - poučiť o rizikách spojených s graviditou. Ide hlavne o teratogénny vplyv antiepilep-tík, o možnosti dekompenzácie epilepsie, v niektorých prí-padoch zvýšené riziko krvácania. Pacientku treba infor-movať o pláne prekoncepčnej prípravy a prenatalnom skriningu. Nedostatočná informovanosť je závažným ri-zikovým faktorom dekompenzácie ochorenia v tehoten-stve. Napriek všetkým snahám však plánovane otehotnie len 30 % žien⁽⁷⁾.

Obdobie gravidity

Prenatálna pôrodnická starostlivosť sa má riadiť zása-dami o fyziologickú graviditu v SR⁽¹⁹⁾. V prípade diagnos-tikovania VVCH, prípadne chromozomálnej aberácie, sa postupuje podľa platných zákonov Slovenskej republi-ky. Nie je dokázané, že by u žien s epilepsiou boli častejšie spontánne potraty⁽²¹⁾. Dekompenzácia ochorenia v gravi-dite je najčastejšie zapríčinená noncompliance (pacientka sama zníži, prípadne vynechá liečbu), poklesom hladiny antiepileptík (zhoršenie absorpcie z gastrointestinálneho traktu - hyperemesis gravidarum, postupujúcou gravidi-tou - nárast hmotnosti, zvýšenie klirensu, zväčšenie distri-bučného objemu, zmeny plazmatických bielkovín - zníže-nie koncentrácie albumínu, zvýšenie aktivity hepatálneho cytochrómu P450), spánkovou depriváciou, psychosociál-nymi vplyvmi (alkohol, drogy) a samotným druhom epilep-tického ochorenia. Najmä generalizované tonicko-klonic-ké záchvaty počas I. trimestra sú rizikom pre matku a plod a môžu zvyšovať riziko VVCH^(7,22).

V II. a III. trimestri sa do popredia dostáva problema-tika vzájomnej interakcie matky, plodu a užívaných liekov a vplyv záchvatov na graviditu. Ak dôjde k zmene frekvencie záchvatov, stáva sa to najčastejšie v III. trimestri. Okrem spomenutých príčin na dekompenzáciu môže vplý-vať aj zvýšená hladina estrogénov, stres a úzkosť⁽¹⁵⁾. Mat-ka a plod sú počas záchvatu vystavení hypoxii, acidóze a ri-ziku poranenia. Výrazné zmeny acidobázickej rovnováhy bezprostredne po záchvate vedú k zmenám srdcovej frekvencie plodu. Sú opísané decelerácie a bradykardia plo-du, ktoré môžu viesť k intrakraniálnej hemorágii. Nastá-vajú aj zmeny tonusu maternice, ktoré spôsobujú poruchu placentárnej cirkulácie - hrozí potrat, predčasnú odlúče-nie placenty, prípadne predčasný pôrod. Status epilepticus je komplikácia ohrozujúca život. Za generalizovaný status sa považuje stav, keď záchvat pretrváva bez prerušenia viac

ako 30 minút alebo sa v tomto čase vyskytnú dva či viac zá-chvatov a pacient medzi nimi nenadobudne vedomie. Mor-talita je vysoká pre matku a plod. Incidencia je rovnaká ako mimo gravidity - 0,05 %⁽⁷⁾.

Liečba epilepsie v gravidite je prísne individuálna - riadi sa klinickým stavom a hladinami antiepileptík, ktoré v gra-vidite kolíšu. Vzhľadom na to sa odporúča ich sledovanie v krvi raz v každom trimestri a mesiac pred termínom pô-rodu. Pri LTG je vhodné aj častejšie monitorovanie hladiny^(23,24).

Pre väčšinu antiepileptík a ich metabolitov platí, že ich koncentrácia je rovnaká v krvi matky a plodu. Transplacen-tárny prenos bol dokázaný hlavne pri PGB, CBZ, VPA, PRM (primidon). Z nových preparátov je dokázaný pre-nos pri LTG a TPM^(17,25).

Pôrod

V roku 2010 bolo na Slovensku 55 362 pôrodov⁽²⁶⁾. Pri frekvencii 0,6-1 % sa dá predpokladať, že na Sloven-sku rodí približne 300-550 žien s epilepsiou ročne. Väčši-na z nich užíva počas gravidity antiepileptiká. Bolo by pre-to vhodné, aby pred pôrodom dostala pacientka záverečnú správu od svojho neurológa. Táto správa by mala obsaho-vať informácie: akým epileptickým ochorením trpí, aká je etiológia ochorenia, akými záchvatmi sa manifestuje a aká je ich frekvencia. Dôležité sú informácie o liečbe, aké lieky pacientka užíva, ich dávkovanie a forma podávania. Vhod-ný je aj kontakt na neurológa v prípade nutnej konzultá-cie⁽²⁷⁾.

Približne 1-2 % žien s epilepsiou má počas pôrodu ge-neralizovaný záchvat. V takom prípade treba podať benzo-diazepíny (10 mg diazepam i. v.), v prípade epileptického statusu sa dávka môže opakovať. Počas záchvatu a po ňom sa robí kardiokografický (CTG) monitoring plodu podľa aktuálneho stavu^(3,6,28).

Z psychologického hľadiska je vhodná prítomnosť ro-dinného príslušníka pri pôrode, pretože strach z pôrodu môže vyprovokovať záchvat. Pri určitých formách epilepsie môže aj hyperventilácia viesť k vzniku záchvatov. V týchto prípadoch je dôležité rozhodnúť sa o vedení pôrodu. Z epi-leptologického hľadiska je pôrod cisárskym rezom indiko-vaný u pacientok s vysokým rizikom vzniku generalizova-ných záchvatov, vzniku status epilepticus, prípadne u žien s kumulujúcimi sa fokálnymi a parciálnymi záchvatmi. U žien s epilepsiou je v súčasnosti preferovaný vaginálny pôrod. Prípadnú neurologickú indikáciu na elektívny ci-sársky rez treba individuálne zvážiť v spolupráci neurológa s pôrodníkom^(25,28). Epidurálna analgézia nie je kontraindi-kovaná. Pacientka by mala byť poučená o častejšej potre-be podpory slabej kontrakčnej činnosti maternice^(7,28). Pacientka musí aj počas pôrodu užívať liečbu. V situáciách, keď nie je možné perorálne užívanie, treba podávať antie-pileptiká parenterálne. Ženy s epilepsiou rodia v 7-10 % de-ti s nízkou pôrodnou hmotnosťou (<2 500 g) a v 4-11 % ro-dia predčasne⁽²⁹⁾.

Popôrodné obdobie

V popôrodnom období sa odporúča 4-5-hodinový spánok a pokračovanie v zavedenej antiepileptickej liečbe. Záchvat do 24 hodín po pôrode prekoná 1-2% epileptičiek. Provokujúcim momentom je spánková deprivácia a stres. Vzhľadom na tieto skutočnosti treba individuálne zvážiť vhodnosť rooming in systému^(6,27).

Je dôležité poučiť aj manžela (rodinných príslušníkov), aby nenechávali ženu samotnú, zvlášť v noci pri dojčení alebo pri kúpaní dieťaťa. Dieťa by nemalo spať s matkou v posteli^(27,30).

Laktácia

Dojčenie u epileptičiek nie je kontraindikované, ale, naopak, odporúča sa, pretože jeho pozitíva prevyšujú negatívne pôsobenie antiepileptík. Množstvo liečiva, ktoré prejde z materského organizmu do mlieka, je niekoľkonásobne menšie v porovnaní s množstvom, ktoré prejde počas intrauterinného vývoja transplacentárne⁽²⁹⁾. Dojčenie znižuje riziko vzniku abstinenčného syndrómu u novorodenca⁽⁷⁾. Deti bývajú pri určitých kombináciách viac tlmené, čo si vyžaduje častejšie dojčenie a prikrmovanie^(7,29). Odporúča sa dojčenie v sede a prípadne odstriekanie mlieka, aby v noci mohol dieťa nakrmiť aj manžel⁽²⁷⁾.

Odporúčané postupy u žien s epilepsiou**A. Prekonceptný manažment:**

1. prekonceptné poradenstvo:
 - plánovať tehotenstvo v období kompenzovanej epilepsie - optimalizácia liečby
 - informovať ženu o rizikách liečby antiepileptikami, nožnej dekompenzácie ochorenia
 - odporučiť vhodnú antikoncepciu do kompenzácie epilepsie
2. suplementácia kyselinou listovou v dávke 5 mg 3 mesiace pred otehotnením

B. Manažment počas tehotnosti:

1. edukácia pacientky
2. pokračovať v zavedenej antiepileptickej terapii
3. suplementácia kyselinou listovou v dávke 5 mg denne minimálne do konca I. trimestra
4. monitoring sérových hladín antiepileptík s vysokou väzbovou kapacitou na plazmatické proteíny, lamotrigínu a oxkarbazepínu
5. od 36. gestačného týždňa u žien nastavených na enzýmy indukujúce antiepileptiká vitamín K 10 mg per os
6. v poslednom mesiaci tehotnosti vyjadrenie neurológa k ochoreniu a v spolupráci s pôrodnikom k vedeniu pôrodu

Literatúra

1. McLin WM. Public perceptions about epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36: 957-959.
2. Tormašiová M, Feketeová E. Novšie poznatky v liečbe epilepsie. *Via practica* 2007; 4 (10): 455-458.
3. Filková A, Brázdil M, Hudeček R, et al. Epilepsie v tehotenstve. *Prakt Gyn* 2005; 9(4): 16-19.
4. Mulley J.C. Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 171-176.
5. Ottman R. Progress in the Genetics of the Partial Epilepsies. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl.5): 4-30.
6. Zárubová J. Epilepsie a mateřství. *Neurologie pro praxi* 2004; 6: 331-336.

C. Manažment v peripartálnom období:

1. preferovať vaginálny pôrod, cisársky rez v jasne indikovaných prípadoch (neurologická/pôrodnická indikácia)
2. zabezpečiť venózný prístup
3. pokračovať v zavedenej antiepileptickej terapii
4. minimalizovať riziko hyperventilácie, tmiť bolesti - pôrodnická analgézia

D. Manažment v šestonedelí:

1. dojčenie sa odporúča (v noci zvážiť dokrmovanie odstriekaným mliekom, prítomnosť rodinného príslušníka)
2. pokračovať v nastavenej terapii, 2-3 mesiace po pôrode monitorovať hladiny antiepileptík
3. minimalizovať spánkovú depriváciu

E. Manažment epileptického záchvatu:

1. v prípade epileptického záchvatu CTG monitoring - trvanie podľa stavu plodu
2. podať benzodiazepíny (diazepam) 10 mg intravenózne, volať neurológa a ďalšia liečba podľa jeho rozhodnutia
3. pri donosenej tehotnosti zvážiť ukončenie gravidity po stabilizácii stavu matky, v prípade status epilepticus ukončiť graviditu po jeho zvládnutí

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Branislav Murín, PhD.
I. gynekologicko-pôrodnická klinika UNLP a FNLP v Košiciach
Trieda SNP 1, 040 01 Košice
e-mail: branomurin@gmail.com

MUDr. Barbara Lamprechtová
I. gynekologicko-pôrodnická klinika LF UK a UN Bratislava

MUDr. Eva Feketeová, PhD.
Neurologická klinika LF UPJŠ Košice

prof. MUDr. Štefan Lukačín, PhD.
III. gynekologicko-pôrodnická klinika SZU, 1. súkromná nemocnica
Košice-Šaca, a. s.

7. EpiStop. Tehotenství a porod. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií, ISBN 78-80-903979-4-1, 2010: 39-41.
8. Kuba R. Antiepileptika a gravidita. *Psychiatrie pro praxi* 2006; 6: 272-275.
9. Kuba R. Nová antiepileptika v klinické praxi. *Neurol. pro praxi* 2006; 1: 40-44.
10. Patsalos P.N., Berry D.J.: Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring. *Epilepsia* 2008; 49: 1239-1276.
11. Morow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 193-198.

12. Ozkan H, Cetinkaya M, Köksal N, et al. Severe fetal valproat syndrome: combination of complex cardiac defect, multicystic dysplastic kidney, and trigonocephaly. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24 (3): 521-524.
13. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, et al., In utero antiepileptic drug exposure, fetal death and malformations. *Neurology* 2006; 67: 407-412.
14. Tomson T, Battino D. Antiepileptic treatment in pregnant women: morphological and behavioural effect. *Handb Exp Pharmacol* 2011; 205: 295-315.
15. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, et al. Foetal malformation and seizure control: 52 month data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol* 2006; 13: 645-654.
16. Kazmin A, Wong RC, Sermer M, et al. Antiepileptic drugs in pregnancy and hemorrhagic disease of the newborn. *Can Fam Physician* 2010; 56(12): 1291-1292.
17. Thomas SV. Managing epilepsy in pregnancy. *Neurol India* 2011; 59(1): 59-65.
18. EpiStop. Kontracepce. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. Maxdorf: Praha 2010. 37-38.
19. Yerby MS. Clinical care of pregnant women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. *Epilepsia* 2003; 44: 33-40.
20. Korbef M, Borovský M, Danko J, et al. Prenatální starostlivost o fyziologickou graviditu. *Gynekol prax* 2010; 8(3):159-163.
21. Hunter RW, Allen EM. The course and outcome of pregnancy in women with epilepsy - a 6-year prospective study. *J Obstet Gynecol* 1990; 10: 483-491.
22. Burakqazi E, Pollard J, Harden C. The effect of pregnancy on seizure control and antiepileptic drugs in women with epilepsy. *Rev Neurol Dis* 2011; 8(1-2): 16-22.
23. Wegner I, Edelbroek P, de Haan GJ et al. Drug monitoring of lamotrigine and oxcarbazepine combination during pregnancy. *Epilepsia* 2010; 51 (12): 2500-2502.
24. Marušič P. Lamotrigin mezi léky první volby pro léčbu epilepsie. *Neurologie pro praxi* 2006; 6:332-335.
25. Sethi NK, Wasterlain A, Harden CL. Pregnancy and epilepsy - when you are managing both. *J Fam Pract* 2010; 59(12): 675-679.
26. Korbef M, Borovský M, Danko J, et al., Analýza perinatálních výsledkov v SR za rok 2010. *Gynekol prax* 2011; 9(2): 95-102.
27. Epilepsy guidance group: Primary care guidance for the management of women taking antiepileptic drugs, Royal Society of Medicine Press Ltd: London 2011.
28. Walker S.P. et al: The management of epilepsy in pregnancy, *Int J Obstetr Gynaecol* 2009; (116)6: 758-767.
29. Betts T, Crawford P. Epilepsy and labour. In: *Women and epilepsy*. Martin Dunitz Ltd.: London 1998. 55-57.
30. Callanan M. Parenting for women with epilepsy. In: *Women with epilepsy*. Ed. By Morrell MJ, Flynn K. Cambridge University Press: Cambridge 2003. 228-234.