

Epilepsziával szövődött terhesség preconceptionalis és perinatalis kihívásai

Vanya Melinda dr.^{1, 4} ■ Devosa Iván³ ■ Szok Délia dr.² ■ Bártfai György dr.¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,

¹Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, ²Neurológiai Klinika, Szeged

³Kecskeméti Főiskola, Tanítóképző Főiskolai Kar,

Egészségtudományi és Egészségfejlesztő Kutató Csoport, Kecskemét

⁴Mediteam Zrt., Szeged

Reproduktív korú, epilepsziában szenvedő nőknél számos speciális probléma jelentkezhet a mindennapi klinikai gyakorlatban. Az epilepsziás görcsrohamoknak a szülés kimenetelére való hatása, valamint az alkalmazott antiepileptikus terápia teratogén kockázatának minimálisra csökkentése gondos odafigyelést és együttműködést igényel a szülész-nőgyógyász és neurológus részéről. A szerzők áttekintik a görcsrohamok magzatra gyakorolt hatását, valamint az antiepileptikumok hatásmechanizmusát és teratogenitását. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(15), 563–568.

Kulcsszavak: epilepszia, antiepileptikumok, fejlődési rendellenesség, teratogenitás, esélyhányados, relatív kockázat

Preconceptional and perinatal challenges of pregnancy in women with epilepsy

Reproductive-aged women with epilepsy may present a number of specific issues to be managed in daily clinical practice. The impact of epileptic seizures and antiepileptic therapy on pregnancy outcome and the risk of teratogenicity should be minimized, which require careful attention and cooperation between obstetric gynecologist and neurologist. The aim of the present paper is to review the impact of epilepsy attack on fetus and the pathomechanism and teratogenic effect of antiepileptic drugs.

Keywords: epilepsy, antiepileptic treatment, congenital malformations, teratogeneity, odds ratio, relative risk

Vanya, M., Devosa, I., Szok, D., Bártfai, Gy. [Preconceptional and perinatal challenges of pregnancy in women with epilepsy]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(15), 563–568.

(Beérkezett: 2015. október 26.; elfogadva: 2016. február 5.)

Rövidítések

AED = antiepileptic drugs; DNS = dezoxiribonukleinsav; EEG = elektroencefalogram; LEV = levetiracetam; OC = orális contraceptiv

Minden, gyermeket vállaló reproduktív korú nő számára elengedhetetlen a fogantatás előtti tanácsadás, valamint az ezt követő adekvát várandósgondozás. Azonban epilepsziabeteggel küzdők esetén a megfelelő rohammentesség és az antiepileptikus terápia (AED) teratogenitásának minimálisra csökkentése kiemelten fontos, hiszen a következményes congenitalis malformációk az első trimeszterben lejátszódó organogenezissel interferálnak, ezért ajánlatos, hogy gyermekáldás tervezése

előtt minden, gyógyszeres terápiában részesülő asszony felkeresse neurológus kezelőorvosát, és az epilepszia súlyosságának szem előtt tartásával a várható kockázat és haszon mérlegelésével esetlegesen új gyógyszeres terápia kerüljön beállításra [1, 2].

A stabil rohammentesség az optimális cél a lehető legkisebb kockázat mellett. Az anyai és magzati kockázati tényezők egyidejű mérlegelése szükséges, hiszen a gyógyszerek nem megfelelő koncentrációjú plazmaszintje kontrollálatlan tónusos-clonusos görcsrohamokhoz vezethet, amely mind az anya, mind a magzat számára súlyos következményekkel járhat, és potenciálisan veszélyesebb lehet, mint maga az AED. Amennyiben lehetséges, kiemelt jelentőségű a politerápiában részesülők monoterápiára áttérítése a lehető legalacsonyabb hatásos

dózis figyelembevételével, mert a fejlődési rendellenességek szempontjából kisebb veszéllyel jár. A fogamzás utáni gyógyszerelváltás azonban már lényegesen csökkenti a major congenitalis malformációk kialakulását és megjelenését. A fejlődési rendellenességek szempontjából a fenitoin, primidon és a valproát a legnagyobb rizikójú AED-k. Ha lehet, e szereket le kell cserélni, de ha úgy ítéljük meg, hogy ez jelentős rohamkockázattal jár, akkor megfelelő óvintézkedések esetén még e gyógyszerek mellett is lényegesen csökkenthető a teratogén kockázat [3].

Az epilepsziás nők antiepileptikum-vérszintjének monitorizálása a terhesség előtt és alatt is indokolt, így az aktuális plazmaszintnek megfelelően az antiepileptikum-szint második és harmadik trimeszter idején csökken, majd szülés után nő. A terápia így könnyebben módosítható [4].

Abban az esetben, ha az utóbbi két évben nem jelentek rohamok, fontolóra lehet venni az antiepileptikus gyógyszerek elhagyását, amennyiben a roham típusa, az epilepszia oka (juvenilis epilepszia) és az EEG-eredmények ezt lehetővé teszik. Az AED-k a placentán átjutva K-vitamin-deficienciát okoznak az újszülöttnél. Az emiatt kialakuló neonatalis vérzések általában a szülés első napján történnek, a prevalencia 10%, a mortalitásuk közel 30% [5, 6].

A terhesség hatása az epilepsziás rohamokra

A terhesség a rohamok gyakoriságára különböző hatással lehet. A teherbe esés előtti hónapokban meglévő rohamfrekvencia jól korrelál a várható rohamszámmal [7]. Általános megfigyelések alapján elmondható, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a teherbe esésük előtt legalább havonta egy roham előfordult, a gyakoriság növekedni fog. Azoknál az epilepsziás nőknél, akiknél az utóbbi két évben nem fordult elő roham, nagyon alacsony a valószínűsége az állapot rosszabbodásának. AED-terápiával megfelelően karbantartott epilepszia esetén terhesség alatt minimális a roham valószínűsége. Az esetek kis hányadában az is megtörténhet, hogy a kilenc hónap során kevesebb rohamot figyelhetünk meg, mint a korábbi években. A pontos mechanizmus még tisztázatlan. *Kochan és mtsai* vizsgálata alapján az esetek 40–50%-ában a rohamok száma nő, 15–25%-ában pedig kevesebb lesz a terhesség három trimesztere alatt [8].

A terhesség során a megnövekedett rohammennyiségért több tényező is felelőssé tehető. Többek között jelentős szereppel bír az antiepileptikumok renális és hepaticus metabolizmusának növekedése, a megváltozott folyadékháztartás, illetve a szérumban jelen lévő kötőfehérjék szintjének a megváltozása. Ezek a hatások eredményezhetik, hogy a szérumban az AED-k szintje nagymértékben csökken, amit súlyosbít a plazmatérfogat és az extravasalis folyadéktér növekedése, a gyomormotilitás csökkenése és a hyperemesis gravidarum. Ezekben az

esetekben szükségessé válhat az intravénás úton történő AED-bejuttatás.

A keringő ösztrogén mennyiségének emelkedése indirekt módon egyes enzimek, például P-450, fokozott működését válthatja ki, amely szintén gyorsabb gyógyszerhatóanyag-lebomlást okoz a májban. Valószínűsíthető, hogy magának az ösztrogénnek és a progeszteronnak is van indirekt hatása a rohamfrekvenciára. Az ösztrogén csökkenti a roham kialakulásának a küszöbértékét, így epileptikus hatással rendelkezik, a progeszteronnak azonban antiepileptikus hatást tulajdonítanak, amit az is bizonyít, hogy a menstruációs ciklus lutealis fázisában kevesebb rohamot regisztráltak [9].

A várandósság során a növekvő szorongás a terhesség kimenetele miatt és a csökkenő alvásmennyiség is hozzájárulhat az állapot rosszabbodásához [10].

Antiepileptikumok alkalmazása a terhesség alatt – teratogenitás

Az epilepszia kezelésének alapelvei megegyeznek a nem terhes állapot irányelveivel. Speciális aspektusok, amelyeket figyelembe kell venni: a mono-, illetve politerápia kérdése, az antiepileptikumok felszívódása, szervezetben való eloszlása, farmakokinetikai faktorok és az adott gyógyszer teratogén potenciálja. Ennek megfelelően monoterápiára kell törekedni a lehető legalacsonyabb effektív dózis használatával.

Ha a legoptimálisabb gyógymód ellenére is epilepsziás roham lép fel, akkor kéthavonkénti ellenőrzés indokolt, de trimeszterenként minden esetben kötelező. A haemodilutio és a folyadékterek változásával csökkenhet az AED vérszintje, amely rohamprovokáló hatással bírhat.

Az első generációs AED-k (valproát, fenitoin, fenobarbiturát, carbamazepin) teratogén potenciálját már a hatvanas évek közepétől kezdve intenzíven vizsgálták. A hetvenes évektől bizonyossá vált számos publikáció eredményeként, hogy a valproát teratogén potenciálja a legjelentősebb, különösen 800–1000 mg vagy magasabb dózisban. Ezért az alkalmazása nagy körülmények között igényel, kizárólag akkor alkalmazható, ha más módon nem tartható fent a rohammentesség [11, 12]. Minden ilyen eset egyéni elbírálást kíván, szükség esetén pedig dózisredukció alkalmazandó.

Az újabb generációs szerek közé tartozó lamotrigin, oxcarbazepin, gabapentin kapcsolatban nem állnak még rendelkezésre nagy esetszámú tanulmányok, a pilot vizsgálatok azonban arra utalnak, hogy az organogenezist károsan befolyásolják.

Antiepileptikumok által kiváltott szindrómák

Az észlelt major malformációk többféle okra vezethetők vissza epilepsziás anyák újszülöttjeinél. Feltételezhető az epilepszia, mint alapbetegség, genetikai determináltsága.

Állatkísérletek bizonyították [13, 14], hogy a velőcső-záródási rendellenességek és az ajak- és szájpadasadékok kialakulásában jelentős szereppel bír a folsavdeficientia. Azok a betegek, akik terhességük során carbamazepin-, fenobarbiturát- vagy fenitointerápiában részesülnek, fordított arányossági kapcsolat mutatható ki az AED és a folsav szérumszintje között, mivel az antiepileptikumok használata a folát redukcióját eredményezi. A carbamazepin, fenitoin és barbiturátok a folát interstitialis abszorpcióját is gátolják, a valproát pedig indirekt módon a folsav aktív metabolitá vá alakulását akadályozza meg. Politerápiában a redukció hatványozottabban érvényesül.

Ezzel szemben a lamotrigin sem rövid, sem hosszú alkalmazása nincs hatással a folát szintjének változására, így nagyobb biztonságot jelenthet a várandós nők kezelésében.

Ezeknek a káros tényezőknek a csökkentése érdekében szükséges már a fogantatás előtti fokozott folsavbevittelt biztosítani, és amit célszerű a várandósság ideje alatt nagyobb dózisban alkalmazni. Az első trimeszterben kiemelt jelentősége van, akárcsak az alacsony rizikójú terhességekben. Az optimális folsavmennyiség ma még pontosan nem tisztázott, de a nemzetközi útmutatók szerint 5 mg/nap esetén várható a legjobb eredmény, amely az esetek egyharmadában csökkentette a major fejlődési rendellenességek kialakulási valószínűségét [13–15].

A szülés módja és a K-vitamin-pótlás jelentősége

Az epilepsziával élő nők szülhetnek hüvelyi úton, az epilepszia önmagában nem indokol sem császármetszést, sem epiduralis érzéstelenítést. Azonban a szülésvezetés módját a szülést levezető orvos határozza meg, tekintettel az esetleges magzati rizikóra és az anya egészségi állapotára. Az az anya, aki enziminduktor AED-t szed, a terhesség utolsó hónapjában szükséges, hogy K-vitamin-készítményt kapjon, és a szülés után az újszülöttnak K-vitamin-injekció (1 mg, im.) adása szükséges a fellépő vérzéses szövődmény fellépésének megelőzése céljából.

A teratogenitás patomechanizmusa

Jelenleg még kérdéses, hogy a fejlődési rendellenességeket az epilepsziabetegség önmagában okozza vagy inkább az epilepsziaellenes kezelés következménye. *Olafsson és mtsai* 1998-ban publikált tanulmányukban [16] az AED-ben részesült és AED-ben nem részesült nők adatait hasonlították össze, s eredményeik szerint a congenitalis malformációk aránya nem volt szignifikánsan eltérő [17].

Az antiepileptikumok többféle mechanizmussal idézik elő a congenitalis malformációkat, amelyek közül talán

az egyik legfontosabb a folátdeficientia, amely a spina bifida kialakulására predisponál.

A patogenezis valószínűleg multifaktoriális, a genetikai predispozíció, az epilepszia típusa és a rohamok gyakorisága is meghatározó tényezője lehet a fejlődési rendellenességek gyakoribb előfordulásának. A rohamok direkt hatása különösen jelentős, hiszen csökken a placéntaris keringés, amely magzati hypoxiát eredményez. Indirekt módon egyéb trauma kapcsán is létrejön a magzatkárosító hypoxia.

Az antiepileptikus szerek metabolizmusa során jelentős mértékű oxidatív stressz keletkezik, amelynek következtében DNS-károsodás és embriopathiák alakulnak ki [8].

Carbamazepin-, fenobarbiturát-, fenitoin-, primidon-, valproátkezelés esetén 2–3-szor magasabb a major fejlődési rendellenességek incidenciája, mint a normálpopulációban. A valproáttartalmú politerápia jelenti a legmagasabb kockázatot. A felbamat, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxcarbazepin, topiramat, vigabatrin és zonisamid teratogenitásáról jelenleg még viszonylag kevés adat áll rendelkezésre [13–15]. A carbamazepin specifikusan a spina bifida rizikóját emeli [16].

Valproát

A valproáttartalmú készítmények mind a generalizált, mind a fokális rohamok esetén kellő hatással rendelkeznek. Azonban a kifejtett malformatiót okozó hatása miatt a terhesség előtt és során lehetőség szerint kerülni kell használatát, különösen azokban az esetekben, ahol a családi anamnézisben spina bifida vagy egyéb velőcső-záródási rendellenességek (meningocoele vagy myelomeningocoele) is szerepelnek. Ha mégsem sikerült a valproátterápiát kiküszöbölni, akkor monoterápiában 800 mg alatti dózissal csökkenthető a teratogén kockázat, ezzel párhuzamosan a fogantatást megelőzően 2 hónappal szükséges elkezdni a napi 5 mg folsavdagolást. A fejlődési rendellenességek korai detektálását lehetővé teszi a kombinált teszt elvégzése, valamint ultrahanggal a 12. héttől (nuchaszűrés), illetve a 16. terhességi héttől chorionbiopszisz-mintavétel vagy amnioncentesis.

Terhesség ideje alatt a vérszintje kevésbé változik, azonban a nem kötött frakció szintje emelkedhet, ezért monitorizálása válhat szükségessé. Ezen kedvező tulajdonságai miatt első vonalbeli szerként lehetne alkalmazni, azonban a bizonyított teratogén kockázat miatt terhességben az utolsóként választandó szer [17].

A foetalis valproátszindróma az AED-kezelés legrégibben megfigyelt rendellenessége. Legfőbb jellemzője a velőcső-záródási zavar, craniofacialis dysmorphism, illetve congenitalis vitium, valamint végtagfejlődési zavarok (bilateralis radiushypoplasia), urogenitális anomáliák (hypospadiasis) jelentkezhet. Korábbi vizsgálatokban arra derült fény, hogy az intrauterin valproát nemcsak fejlődési rendellenességeket okoz, hanem későbbi életkorban alacsonyabb intelligenciahányadost és

gyengébb verbális teljesítményt eredményez [18]. Különösen igaz ez, ha a valproátot 800–1000 mg/nap vagy e feletti dózisban alkalmazzák [19]. Ismert, hogy azoknál az újszülötteknél, akik napi 1000 mg-nál nagyobb valproátexpozícióban részesültek, a major fejlődési rendellenességek aránya 9,1% volt [20].

Carbamazepin

A fokális, illetve tónusos-clonusos rohamok kezelésében jól használható szer, azonban enziminduktor hatásánál fogva K-vitamin-deficienciát okoz az újszülöttben. Ezért terhességi expozíció esetén a haemorrhagiás szövődmények megakadályozása érdekében K-vitamin-injekció adása szükséges az újszülöttnak.

Második, illetve harmadik trimeszterben, ha szérumszintje csökken, dóziskorrekciónak kell alkalmaznunk, mivel ilyenkor nem tartható fent az optimális rohammentesség. A magzati vérben szinte ugyanolyan koncentrációban jelenik meg, ezért az organogenesis ideje alatt ért expozíció a spina bifida kialakulásának rizikóját 0,9–1%-kal növeli meg.

Ha a carbamazepint 400–1000 mg között alkalmazzák, a teratogén kockázat 1,9–2,5%-ra tehető, azonban 1000 mg felett már nem nő számottevően.

Ha fennáll a spina bifida kockázata, akkor is érdemes tovább alkalmazni megfelelő dózisredukcióval és az előírt preventív szűrővizsgálatokkal. A metabolizációt tekintve az epoxidokon keresztül metabolizálódik, amelyekről állatkísérletekben kimutatták az erőteljes proteinkötő affinitását, amely potenciális mutagén szerepét támasztja alá. Politerápiában (valproáttal, valamint lamotriginnel kombinálva) nem tanácsos alkalmazni a fokozott epoxidakkumuláció miatt [21].

Benzodiazepinek

Az idetartozó clonazepam, illetve diazepam, midazolam intravénásan alkalmazható status epilepticusban vagy szülés során jelentkező konvulzió esetén. Hátrányuk, hogy az újszülöttben szedatív hatásúak, izomgyengeséget, fáradékonyságot, valamint szopási nehézséget okoznak.

Fenobarbiturátok

Indikációját képezik a fokális és a generalizált tónusos-clonusos görcsök. Hasonlóan a carbamazepinhez, enziminduktor, tehát OC-kkel interferál az újszülöttben, és képes vérzéses szövődményeket előidézni a K-vitamin-deficientia kapcsán. Ennek megelőzésére születést követően im. 1 mg/kg Konaktion injekció adása szükséges.

A szérumszintje terhesség folyamán jelentősen csökkenhet, de gyermekágyi szakban jelentősen emelkedhet. Ezért számolni kell a hosszabb rohammentes állapotot

követően a fokozottabb görcskészségre, és azok kezelésére, valamint gyógyszer mellékhatások fellépésére gyermekágyi szakban. Így nem nélkülözhető ebben az esetben sem a szoros monitorizálás és dóziskorrekciónak.

Teratogenitását tekintve politerápiában carbamazepinnel és valproáttal jelenti a legmagasabb teratogén rizikót a magzatra [22].

Fenitoin

Indikációja és enziminduktor hatása megegyezik a fenobarbiturátokkal és a carbamazepinnel. Szérumszintje különösen harmadik trimeszterben csökken, ami a máj fokozott metabolizációjával és a csökkent felszívódással, illetve a proteinkötő fehérjék (különösen az albumin) csökkenésével magyarázható. Mindezek következtében a szabadfenitoin-frakció emelkedését tapasztalhatjuk. Ha a szérumszintje csökken, szükség lehet a dózis emelésére. Azonban szülést követően a dózis gyorsan emelkedik, akár intoxikációig is fajulhat [23].

A foetalis hydantoin szindróma jellemzői a szívfejlődési zavarok, distalis phalanx, hypoplasia, microcephalia és craniofacialis dysmorphia, lábujj-hypoplasia, rövid nyak, amely az in utero fenitoin expozíciójának következménye.

Ezeket az eltéréseket újabban átfogó néven AED-szindrómának (antiepileptic drug syndrome) nevezzük, mivel jelentős átfedések vannak a többi antiepileptikum malformatív okozó hatásában.

Lamotrigin, gabapentin, oxcarbazepin

Az újabb generációs szerekkel kapcsolatban jelenleg kevés a nagy esetszámú tanulmány, amely megbízhatóan igazolná a congenitalis malformatív rizikóját. Ezek a szerek kevésbé metabolizálódnak teratogénné, ezért kisebb az oxidatív károsodást okozó hatásuk. Azonban kevésbé stabil rohamkontroll érhető el velük, mint a korábbi generációs szereknél, ezért politerápiában célszerű alkalmazni.

A lamotrigin kevésbé kötődik proteinekhez, ezért a szérumszintje nem változik jelentős mértékben [24]. A lamotriginnak van a legalacsonyabb teratogén potenciálja, csak a legkisebb, 100–200 mg közötti dózis biztonságos. 200 mg felett a teratogén rizikó 5,5% [25].

Levetiracetam

A levetiracetam (LEV) az új generációs antiepileptikumok közé tartozik, refrakter parciális rohamok szekunder generalizálódásának adjuváns terápiájára engedélyezték [26], nemrégiben vezették be monoterápiában Európában is. Az előzetes eredmények azt mutatják, hogy más epilepszia-tünetegyüttesekben – beleértve az idiopathiás generalizált epilepsziákat is – hatékony [27].

A LEV nem kötődik a fehérjékhez [28], és főként a vesén keresztül választódik ki, mintegy 30%-a enzimatisz hidrolízissel metabolizálódik [29]. A LEV-et egyre inkább használják az epilepsziás fogamzóképes nőkben, illetve a terhességük alatt [30]. Mindazonáltal a LEV terhesség és szoptatás alatti farmakokinetikájára vonatkozó információk még jelentősen limitáltak. *Westin és mtsai* vizsgálatai alapján terhességben szérumkoncentrációja a harmadik trimeszterben csökken és jelentősen megemelkedik a szülés után [31].

Tomson és mtsai eredményei alapján a LEV transzplacentaris transzportja lassú. Plazmakoncentrációja az újszülöttekben alacsony, annak ellenére, hogy jelentős transzportja az anyatejbe. A korábbi irányelveknek megfelelően, a szoros monitorizálás elengedhetetlen [32]. *Hunt és mtsai* vizsgálatában 2,7%-os a fejlődési rendellenességek előfordulási gyakorisága az általuk vizsgált 117, LEV-kezelésben részesülő édesanyjánál [33]. *López-Fraile és mtsai* által követett epilepsziás anyák újszülöttjeinél nem fordult elő fejlődési rendellenesség, LEV-vel fenntartható volt a kívánt rohammentesség terhesség és szülés alatt [34]. *Vajda és mtsai* 2014-ben megjelent tanulmányában a legújabb generációs szerek alacsonyabb teratogén potenciáljáról számolnak be a valproáttal, illetve carbamazepinnel összehasonlítva [35].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A kézirat megszövegezéséhez és az irodalmi áttekintéshez minden szerző együttesen járult hozzá. V. M.: A kézirat összeállítása. D. I., Sz. D., B. Gy.: A kézirat javítása, véleményezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Shallcross, R., Winterbottom, J., Bromley, R.: Prenatal exposure to anti-epileptic drugs: the need for preconception counselling. *Pract. Midwife*, 2011, 14(11), 20–21.
- [2] Wide, K., Winblad, B., Källén, B.: Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr.*, 2004, 93(2), 174–176.
- [3] Sabers, A.: Algorithm for lamotrigine dose adjustment before, during, and after pregnancy. *Acta Neurol. Scand.*, 2012, 126(1), e1–e4.
- [4] Pennell, P. B.: Pregnancy in women who have epilepsy. *Neurol. Clin.*, 2004, 22(4), 799–820.
- [5] Zahn, C.: Neurologic care of pregnant women with epilepsy. *Epilepsia*, 1998, 39(Suppl. 8), S26–S31.
- [6] Kazmin, A., Wong, R. C., Sermer, M., et al.: Antiepileptic drugs in pregnancy and hemorrhagic disease of the newborn: an update. *Can. Fam. Physician*, 2010, 56(12), 1291–1292.
- [7] Tomson, T., Battino, D., Bonizzoni, E., et al.: Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.*, 2011, 10(7), 609–617.
- [8] Kochen, S., Salera, C., Seni, J.: Pregnant women with epilepsy in a developing country. *Open Neurol. J.*, 2011, 5, 63–67.
- [9] Salawu, F. K., Moruppa, J. Y., Danburam, A., et al.: Management and health issues in women with epilepsy – a review. *Niger. Postgrad. Med. J.*, 2011, 18(4), 288–294.
- [10] Sanjeev, V. T., Remya, S., Vinod, S.: Management of epilepsy and pregnancy. *J. Obstet. Gynecol. India*, 2009, 59(2), 115–123.
- [11] Terby, M. S.: Contraception, pregnancy and lactation in women with epilepsy. *Baillieres Clin. Neurol.*, 1996, 5(4), 887–908.
- [12] Mawhinney, E., Campbell, J., Craig, J., et al.: Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important? *Seizure*, 2012, 21(3), 215–218.
- [13] Battino, D., Tomson, T.: Management of epilepsy during pregnancy. *Drugs*, 2007, 67(18), 2727–2746.
- [14] Holmes, L. B., Mittendorf, R., Shen, A., et al.: Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch. Neurol.*, 2011, 68(10), 1275–1281.
- [15] Vajda, F. J., Hitchcock, A. A., Graham, J., et al.: The teratogenic risk of antiepileptic drug polytherapy. *Epilepsia*, 2010, 51(5), 805–810.
- [16] Olafsson, E., Hallgrímsson, J. T., Hauser, W. A., et al.: Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia*, 1998, 39(8), 887–892.
- [17] Wells, P. G., McCallum, G. P., Chen, C. S., et al.: Oxidative stress in developmental origins of disease: teratogenesis, neurodevelopmental deficits, and cancer. *Toxicol. Sci.*, 2009, 108(1), 4–18.
- [18] Wyszynski, D. F., Nambisan, M., Surve, T., et al.: Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology*, 2005, 64(6), 961–965.
- [19] Tomson, T., Battino, D.: Teratogenic effects of antiepileptic medications. *Neurol. Clin.*, 2009, 27(4), 993–1002.
- [20] Samrén, E. B., van Duijn, C. M., Koch, S., et al.: Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia*, 1997, 38(9), 981–990.
- [21] Ried, W., Beck-Mannagetta, G.: Epilepsy, pregnancy and the child. Blackwell Science, 1996.
- [22] Jentink, J., Dolk, H., Loane, M. A., et al.: Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*, 2010, 341, c6581.
- [23] Meador, K., Reynolds, M. W., Crean, S., et al.: Pregnancy outcomes in women with epilepsy: A systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.*, 2008, 81(1), 1–13.
- [24] Nicolai, J., Vles, J. S., Aldenkamp, A. P.: Neurodevelopmental delay in children exposed to antiepileptic drugs in utero: a critical review directed at structural study-bias. *J. Neurol. Sci.*, 2008, 271(1–2), 1–14.
- [25] Morrow, J. I., Hunt, S. J., Russell, A. J., et al.: Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2009, 80(5), 506–511.
- [26] Aliwarga, T., Cloyd, J. C., Goel, V., et al.: Excretion of the principal urinary metabolites of phenytoin and absolute oral bioavailability determined by use of a stable isotope in patients with epilepsy. *Ther. Drug Monit.*, 2011, 33(1), 56–63.
- [27] Ohman, I., Beck, O., Vitols, S., et al.: Plasma concentrations of lamotrigine and its 2-N-glucuronide metabolite during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia*, 2008, 49(6), 1075–1080.
- [28] French, J. A., Kanner, A. M., Bautista, J., et al.: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment

- Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2004, 62(8), 1261–1273.
- [29] Grünwald, R.: Levetiracetam in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, 2005, 46(Suppl. 9), 154–160.
- [30] Patsalos, P. N.: Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Epilepsia*, 2004, 43(11), 707–724.
- [31] Westin, A. A., Reimers, A., Helde, G., et al.: Serum concentration/dose ratio of levetiracetam before, during and after pregnancy. *Seizure*, 2008, 17(2), 192–198.
- [32] Tomson, T., Palm, R., Källén, K., et al.: Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia*, 2007, 48(6), 1111–1116.
- [33] Hunt, S., Craig, J., Russell, A., et al.: Levetiracetam in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*, 2006, 67(10), 1876–1879.
- [34] López-Fraile, I. P., Cid, A. O., Juste, A. O., et al.: Levetiracetam plasma level monitoring during pregnancy, delivery, and postpartum: clinical and outcome implications. *Epilepsy Behav.*, 2009, 15(3), 372–375.
- [35] Vajda, F. J., O'Brien, T. J., Lander, C. M., et al.: The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs – an update. *Acta Neurol. Scand.*, 2014, 130(4), 234–238.

(Vanya Melinda dr.,
Szeged, Semmelweis u 1., 6725
e-mail: vmelinda74@gmail.com)

ÁLLÁSHIRDETÉS

Kocsér Község Önkormányzat Képviselő-testülete orvost keres vegyes háziorvosi körzet – elsősorban vállalkozási formában történő – ellátására, területi ellátási kötelezettséggel.

A praxis ingyen megszerezhető. Szükség esetén szolgálati lakás biztosított.

Feltételek:

- A 4/2000. (II. 25.) EüM. számú rendelet szerinti képesítés, és az ott, valamint a 313/2011.(XII. 23.) Korm. rendeletben előírt feltételek megléte,
- büntetlen előélet,
- saját tulajdonú gépkocsi és vezetői engedély a terület ellátásához.

Csatolandó dokumentumok:

- Orvosi diploma és szakvizsga-bizonyítvány hiteles másolata,
- körzeti illetve háziorvosi tevékenység igazolása,
- részletes szakmai önéletrajz,
- 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
- egészségügyi alkalmasságot igazoló okirat másolata,
- háziorvosi alkalmasság meglétét igazoló okmány másolata,
- vállalkozás meglétét igazoló dokumentumok,
- saját személygépkocsi és vezetői engedély meglétét igazoló okiratok másolata,
- a működtetési jog meglétét igazoló okirat hitelesített másolata, vagy a működtetési jog megszerzése feltételeinek fennállását igazoló illetékes ÁNTSZ határozatának másolata.

További információ **Bodnár András** polgármestertől kérhető az 53/359-080-as illetve a 20/982-2653-as telefonszámon.