

Epilessia e gravidanza

A. D'ETTORE, A. PALMA, A. CIOTOLA, V. RAGUCCI, G. COLANNINO,
N. SORRENTINO, A. TOLINO

RIASSUNTO: Epilessia e gravidanza.

A. D'ETTORE, A. PALMA, A. CIOTOLA, V. RAGUCCI, G. COLANNINO,
N. SORRENTINO, A. TOLINO

In gravidanza la frequenza di crisi epilettiche aumenta nel 25% dei casi con conseguenze talvolta gravi. La terapia dell'epilessia si basa su farmaci che presentano effetti teratogeni: essi determinano spesso IUGR, inoltre i neonati da donne in terapia presentano spesso anomalie della coagulazione e sindrome da astinenza neonatale. Quando non è possibile interrompere la terapia, è preferibile la monoterapia, per ridurre il rischio di malformazione. La gravidanza va monitorata con controlli ecografici e dosaggio.

Il parto potrà essere spontaneo con l'ausilio dell'anestesia peridurale per ridurre il rischio di crisi durante il travaglio. Il T.C. elettivo sarà programmato per le pazienti non collaboranti.

L'allattamento materno non è sconsigliato, la quantità di farmaco presente nel latte è inferiore a quella cui il feto è stato esposto durante la gravidanza e riduce il rischio di insorgenza di sindrome da astinenza neonatale.

SUMMARY: Epilepsy and pregnancy.

A. D'ETTORE, A. PALMA, A. CIOTOLA, V. RAGUCCI, G. COLANNINO,
N. SORRENTINO, A. TOLINO

Frequency of epileptic crisis frequency during pregnancy increases in 25% of the cases, sometimes with serious consequences. The therapy for epilepsy is based on pharmaceuticals that have teratogenic side effects, often causing Intrauterine Growth Restriction, furthermore, newborns from women being treated often appear to have curdling anomalies and neonatal abstinence syndrome. Whenever it is impossible to interrupt the therapy, monotherapy is advised, in order to reduce the deformity risk. Pregnancy monitoring consists of ultrasound tests and maternal serum α -fetoprotein dosage.

Spontaneous childbirth can occur with the aid of a peridural anaesthesia to reduce the crisis risk during the labor. The elective cesarian section will be scheduled for the non cooperating patients.

Breast feeding is not unadvised, the quantity of medicine in the milk is less than what the foetus was exposed to during pregnancy and it also reduces the risk of arising neonatal abstinence syndrome.

KEY WORDS: Epilessia - Gravidanza - Farmaci antiepilettici - Malformazioni congenite.
Epilepsy - Pregnancy - Antiepileptic drug - Congenital abnormalities.

Introduzione

Con il termine di *crisi epilettica* si definisce un'alterazione transitoria del comportamento conseguente a una scarica patologica, sincrona e ritmica, di una popolazione di neuroni cerebrali.

Il termine *epilessia* definisce un disturbo neurologico caratterizzato dal verificarsi periodico e imprevedibile di crisi epilettiche.

Si ritiene che le crisi epilettiche originino esclusiva-

mente dalla corteccia cerebrale, e non da altre strutture del sistema nervoso centrale come il talamo, il tronco encefalico o il cervelletto.

Le crisi epilettiche sono state classificate in *crisi parziali*, a origine focale a livello della corteccia, e *crisi generalizzate*, che coinvolgono entrambi gli emisferi.

Le manifestazioni comportamentali di una crisi dipendono dall'area corticale da cui origina e dalle funzioni cui tale area è normalmente deputata. Una crisi a partenza dalla corteccia motoria è associata a movimenti clinici dell'emisoma controlaterale. Nelle crisi parziali semplici non vi è perdita dello stato di coscienza, mentre nelle crisi parziali complesse è presente un'alterazione dello stato di coscienza.

Un'area problematica ancora irrisolta è quella relativa all'effetto della gravidanza sulla frequenza delle

crisi epilettiche. Approssimativamente 1/3 delle pazienti sperimenta un aumento della frequenza, mentre nel resto dei casi non ci sono modificazioni o piuttosto si verifica una riduzione degli episodi.

L'impatto della gravidanza sull'epilessia può essere influenzato dalla frequenza delle crisi epilettiche prima del concepimento. Di regola, minore è il numero di crisi nei 9 mesi precedenti il concepimento e minore è il rischio di un peggioramento dell'epilessia durante la gravidanza. Se la frequenza delle crisi è di almeno un episodio al mese prima del concepimento, esiste un'elevata probabilità di aumento nel corso della gravidanza. Al contrario, in caso di un singolo episodio durante i 9 mesi precedenti il concepimento, il rischio di sviluppare crisi epilettiche nel corso della gravidanza è solo il 25%.

Nella maggior parte dei casi, i livelli di farmaci anticonvulsivanti devono essere ridotti durante la gravidanza e ciò può influire sulla frequenza delle crisi. L'assorbimento gastrointestinale diminuisce, mentre aumenta la clearance epatica e renale di quasi tutti i farmaci antiepilettici.

Inoltre, i livelli di albumina diminuiscono, con una conseguente riduzione delle concentrazioni farmacologiche totali.

In realtà, la possibilità di controllare i livelli sierici dei farmaci anticonvulsivanti permette le modificazioni di dosaggio necessarie a mantenere inalterati i livelli terapeutici.

Le epilessie e le crisi epilettiche occasionali

Le epilessie non rappresentano una malattia vera e propria, poiché riconoscono innumerevoli cause comprendenti sia fattori lesionali che fattori genetici, senza contare i non pochi casi (oltre il 50%) in cui l'eziologia sfugge a qualunque indagine. Ne consegue che le epilessie possono essere definite come sindromi caratterizzate da un disturbo delle funzioni cerebrali che si manifesta con episodi accessuali, ricorrenti, variamente caratterizzati dal punto di vista clinico.

In Italia, così come negli altri Paesi industrializzati, il 6 per mille della popolazione soffre di epilessia.

Le epilessie possono influire pesantemente sulla vita di un individuo, sia per la loro cronicità, che per gli ostacoli che creano nell'inserimento nel mondo della scuola o del lavoro, soprattutto a causa di radicati pregiudizi sociali.

Le crisi epilettiche occasionali, al contrario, sono eventi isolati destinati a rimanere tali a meno che non si riproponga la condizione patologica responsabile della loro comparsa, per cui le loro implicazioni sociali sono assai scarse.

Possibili rischi nella gravida epilettica

I possibili rischi connessi alla gravidanza sono diventati oggetto di attenzione solo nel corso degli ultimi trenta anni, e ciò è singolare ove si consideri che circa il 40% della popolazione epilettica è costituito da donne in età fertile. In passato, tuttavia, anche a causa di radicali pregiudizi circa la capacità di una donna epilettica di allevare un bambino, le occasioni di procreare erano assai numerose rispetto ai nostri giorni. Oggi, la gravidanza di una donna epilettica non è più un fatto straordinario. Le strategie terapeutiche in rapporto a una gravidanza non potranno che essere flessibili, e in particolare:

- se la paziente è asintomatica da almeno due anni e non è portatrice di lesioni cerebrali, si può sospendere gradualmente la terapia, prima di programmare una gravidanza;
- se la terapia è indispensabile per un adeguato controllo delle crisi, e ciò nondimeno la gravidanza è desiderata, è preferibile puntare su una monoterapia, la cui dose potrà essere opportunamente aggiustata nel corso della gestazione;
- qualora la gravidanza non sia stata programmata, bisognerà decidere se modificare o meno la terapia, tenendo conto del fatto che le eventuali malformazioni si verificano entro le prime otto settimane di gestazione.

I neonati da madri epilettiche che hanno assunto farmaci nei primi mesi della gravidanza hanno un'incidenza maggiore di malformazioni rispetto alla popolazione generale. È difficile differenziare tra le conseguenze di crisi comiziali ripetute, gli effetti teratogeni dei farmaci antiepilettici e i fattori genetici.

Tuttavia, le evidenze a supporto dell'effetto teratogeno dei farmaci anticonvulsivanti sono le seguenti:

- le madri di figli portatori di malformazioni hanno concentrazioni plasmatiche di farmaco superiori a quelle delle madri con neonati sani;
- i figli di madri epilettiche non trattate hanno un'incidenza di malformazioni inferiore rispetto ai figli delle madri in terapia;
- i figli di madri in politerapia presentano un'incidenza di malformazioni maggiore dei figli di madri in monoterapia.

Il farmaco con maggiore effetto teratogeno risulta essere il trimetadione. L'uso di valproato è stato associato alla spina bifida, e il rischio di malformazioni del tubo neurale è aumentato di circa 20 volte. Si ritiene inoltre che la formazione di intermedi epossidici durante il metabolismo della carbamazepina e della fenitoina possa essere responsabile di alcune malformazioni fetali.

L'accumulo di questi epossidi aumenta man mano

che vengono aggiunti in terapia altri farmaci; l'incidenza di malformazioni è maggiore qualora si associno carbamazepina, valproato e fenitoina o fenobarbital. Le malformazioni associate all'uso di carbamazepina in gravidanza includono difetti cranio-facciali, ipoplasia ungueale e ritardi dello sviluppo.

Gli effetti teratogeni dei farmaci anticomiziali rendono indispensabile un'attenta valutazione degli approcci terapeutici nelle donne fertili. Pertanto, si consiglia di informare tutte le donne fertili in terapia con farmaci antiepilettici sui rischi teratogeni associati a questi farmaci.

Nelle donne in cui è possibile ridurre o sospendere il farmaco prima della gravidanza, si suggerisce l'uso di un singolo farmaco al minor dosaggio possibile in grado di controllare le crisi tonico-cloniche generalizzate. Può inoltre essere utile somministrare il farmaco in dosi frazionate, in modo da ridurre i picchi plasmatici.

In ogni caso, è opportuno sottolineare che la gravidanza in donne epilettiche comporta sempre un certo margine di rischio, non solo per il nascituro, ma prevalentemente per l'aumento della frequenza delle crisi nel 25-33% dei casi, i quali purtroppo non possono essere identificati preventivamente, anche facendo riferimento ad eventuali gravidanze precedenti.

Modificazioni della frequenza delle crisi in gravidanza

L'aumento di frequenza delle crisi dipende quasi sempre dal progressivo calo dei tassi plasmatici dei farmaci anticomiziali, che si verifica con l'avanzare della gravidanza, salvo la possibilità che la paziente, spontaneamente, abbia operato un'autoriduzione dei farmaci. La diminuzione dei tassi viene abitualmente imputata ad un aumento del volume plasmatico, ma non è improbabile che il fenomeno dipenda, in qualche misura, anche da un aumento della clearance dei farmaci antiepilettici, o di alcuni di essi. In ogni caso, data la scarsa prevedibilità delle modificazioni dei tassi in corso di gravidanza, è opportuno un loro frequente controllo e possibilmente un loro mantenimento entro i limiti considerati "ottimali". Sembra che se la frequenza delle crisi è invariata rispetto al periodo anteriore alla gravidanza, non conviene modificare la dose iniziale, anche se i tassi scendono al di sotto dei livelli ottimali. In caso contrario si provvederà ad aumentare adeguatamente la dose, così come si procederebbe in una donna non gravida.

Per quanto riguarda gli effetti della gravidanza sulla frequenza delle crisi convulsive, si riportano dati contrastanti. Nella maggior parte dei casi (50-87%) la frequenza delle crisi resta invariata; la frequenza si riduce nel 3-24% dei casi e aumenta nell'8-46% dei ca-

si (in media 25%). I periodi a maggior rischio riguardano il primo e il terzo trimestre. Le cause di incremento delle crisi sono molteplici.

I livelli plasmatici dei farmaci possono subire variazioni per motivi riconducibili all'effetto di fattori ormonali, digestivi ed emodinamici peculiari dello stato gravidico, con il risultato di una diminuita concentrazione del farmaco nel siero contrapposta a un aumento dei livelli della sua frazione libera, dovuto alla riduzione dei legami con le molecole proteiche. Si assiste a:

- riduzione dei livelli plasmatici di fenobarbital, fenitoina e lamotrigina nel primo trimestre;
- riduzione dei livelli plasmatici di carbamazepina, soprattutto nel terzo trimestre;
- riduzione graduale dei livelli plasmatici di acido valproico durante tutto il periodo gestazionale.

L'insorgenza di crisi convulsive in gravidanza sottopone la madre e il feto a potenziali complicanze, che nel consenso comune devono essere evitate. I traumi fisici causati dalle crisi possono avere conseguenze negative sul decorso della gravidanza, come distacchi di placenta, rottura prematura delle membrane e relativo parto pretermine. Inoltre, le contratture uterine associate alla crisi convulsiva possono esporre il feto a episodi di ipossiemia o di acidosi lattica. Durante e subito dopo una crisi epilettica si hanno, infatti, profonde alterazioni nell'equilibrio acido-base ($\text{pH} < 6,9$). Questa acidosi è in larga parte attribuibile ad un'elevata concentrazione nel siero materno di acido lattico, che aumenta di circa dieci volte e che è rilasciato dal muscolo durante e dopo l'intensa attività muscolare della convulsione. La risoluzione del basso pH si ha entro un'ora, mentre i livelli di acido lattico diminuiscono più lentamente. Questi cambiamenti nell'equilibrio acido-base materno sono mediati rapidamente dalla placenta al feto. L'acidosi presente durante le crisi viene registrata dal cuore fetale come un'alterazione di frequenza. Si assiste, quindi, alla comparsa di un'acidosi fetale.

D'altra parte le crisi convulsive determinano conseguenze anche sulla circolazione materna. Durante una crisi tonico-clonica la pressione arteriosa aumenta e vi è una redistribuzione del circolo. È possibile un ridotto flusso all'utero, sia per la redistribuzione sopra descritta, sia per l'incremento della pressione intra-addominale, durante la crisi stessa. Tuttavia, non esiste alcuna correlazione diretta fra crisi materna e morti perinatali.

Effetto teratogeno dei farmaci

Tutti i farmaci antiepilettici attualmente in uso sono in grado di attraversare la placenta e di entrare nel circolo fetale. Ciò può spiegare, almeno in parte, l'au-

mentata frequenza di malformazioni congenite nei bambini nati da madri epilettiche, circa il triplo rispetto alla popolazione generale. Tale rischio sarebbe maggiore se i farmaci venissero somministrati in politerapia, anziché in monoterapia. È anche vero, però, che circa il 5% delle madri epilettiche, non trattate rischia, comunque, di generare feti malformati, e ciò può accadere anche quando il padre, e non la madre, è affetto da epilessia.

Pur con queste riserve, è indubbio che i farmaci anticomiziali hanno un potere teratogeno e tutti possono essere responsabili di malformazioni congenite. Conviene ancora ricordare che i figli di madri epilettiche sarebbero maggiormente a rischio di nascere prematuramente, eventualmente sottopeso, talora con microcefalia e ritardo mentale, con un aumento del tasso di mortalità prenatale, neonatale e perinatale rispetto alla popolazione in generale.

In rapporto con questi rilievi, è indispensabile sottolineare che *oltre il 90% delle donne epilettiche partorisce felicemente bambini sani e privi di malformazioni.*

La necessità di ricorrere alla terapia farmacologica per il controllo della malattia epilettica in gravidanza impone la massima chiarezza sui rischi che ne conseguono.

L'incidenza di tutte le malformazioni nella popolazione generale varia dal 2 al 3%. Il rischio di malformazioni fetali in donne affette da epilessia non trattate è simile a quello della popolazione generale. Per una donna in terapia antiepilettica il rischio è del 4-6%, cioè *2-3 volte più elevato rispetto alla popolazione in generale.*

L'esposizione ai farmaci antiepilettici durante il primo trimestre di gravidanza, in particolare dalla terza all'ottava settimana dopo il concepimento, presenta il più alto rischio di sviluppo di malformazioni fetali.

La politerapia espone a un rischio maggiore rispetto alla monoterapia. Con quattro farmaci, il rischio può aumentare anche di sei volte, rispetto all'esposizione a un solo farmaco. La percentuale di feti o neonati malformati aumenta con l'aumentare del numero di farmaci assunti in associazione. È stato rilevato un tasso di malformazioni fetoneonatali del 3% in donne che assumevano un solo farmaco, del 5% se assumevano due farmaci, del 10% se ne assumevano tre e del 20% in caso di una associazione di quattro farmaci, contro una incidenza di malformazione nella popolazione generale del 2%.

Le malformazioni più frequentemente osservate sono la labiopalatoschisi (per esposizioni, rispettivamente, prima del 35° e del 70° giorno), le malformazioni cardiache (da esposizione anteriore al 42° giorno dall'ultima mestruazione), i difetti di chiusura del tubo neurale (dovuti ad un'esposizione avvenuta tra il 21° e il 28° giorno dall'ultima mestruazione), le malforma-

zioni genito-urinarie e alcune malformazioni scheletriche come il piede equino e l'ipoplasia degli arti.

Effetti sullo sviluppo fetale

Nei figli di madre epilettica alcuni Autori riportano un'augmentata incidenza di alcune anomalie.

Due teorie si sono sviluppate negli anni sulla possibile causa dell'augmentata incidenza di IUGR. Una più propensa ad attribuire la responsabilità alla malattia epilettica stessa, l'altra più decisa ad identificare l'agente teratogeno nella terapia farmacologica anticonvulsivante.

L'importante studio condotto da Kaneko (2000) ha evidenziato che i farmaci antiepilettici sono capaci di ridurre le concentrazioni di FT₄ e TSH nel sangue materno e di ridurre FT₄, cortisolo e GH nel cordone ombelicale.

Alla base del ridotto accrescimento fetale potrebbe, quindi, esserci uno stato di ipotiroidismo fetale e la deplezione di acido folico indotta dai farmaci antiepilettici.

La diagnosi prenatale delle malformazioni deve essere particolarmente accurata e mirata alle anomalie maggiori più frequentemente osservate, come i difetti del tubo neurale, le malformazioni cardiache, le anomalie del massiccio facciale. Saranno opportuni alcuni esami ecografici, per definire la datazione e valutare la morfologia, la misurazione della translucenza nucale, il controllo del massiccio facciale ed ecocolorDoppler cardiaco ed altri controlli ecografici successivi per la valutazione della crescita fetale. Si programmerà, inoltre, il dosaggio dell' α -fetoproteina alla 16^a settimana.

I difetti congeniti comprendono: malformazioni maggiori, anomalie minori.

Le malformazioni maggiori sono il risultato di un'alterazione dei normali eventi che caratterizzano la morfogenesi e possono interessare un organo o un apparato (anomalie cardiache, labiopalatoschisi, anomalie genito-urinarie).

Le anomalie minori sono definite come manifestazioni estreme della normale variabilità fenotipica umana, cioè variazioni del normale aspetto, senza ripercussioni significative sulla salute e sul benessere: l'anomalia consiste nella variazione quantitativa rispetto alla media di un certo parametro (dismorfismi facciali, anomalie delle dita). Si ritiene che il 5-15% dei bambini nati da madri epilettiche possano avere anomalie minori, un rischio doppio rispetto ai bambini di madri senza epilessia.

Alcuni studi hanno evidenziato anche deficit dello sviluppo cognitivo e comportamentale dei bambini esposti a terapia epilettica, ma per la complessità dei fattori che possono determinare tale deficit e per l'esi-

guità numerica dei campioni non si può ancora escludere il ruolo di un potenziale "rischio genetico".

Altri importanti problemi del neonato di madre epilettica sono:

- le *anomalie coagulative*. Bambini nati da madri che assumono farmaci antiepilettici induttori enzimatici hanno maggiore rischio di disordini emorragici. Il fattore determinante è la deficienza dei fattori coagulanti dipendenti dalla vitamina K;
- la *sindrome d'astinenza neonatale*: è legata alla brusca sospensione del farmaco che si verifica dopo la nascita. È frequente in caso di terapia con barbiturici, acido valproico, fenitoina, diazepam, politerapia ed è caratterizzata da una molteplicità di sintomi.

Trattamento preconcezionale

Le possibili candidate a sospendere la terapia sono le pazienti che non hanno sviluppato alcuna crisi epilettica per più di due anni consecutivi. Tuttavia, prima di decidere a riguardo, è necessario considerare altri fattori. L'età di insorgenza, il tipo di epilessia, i reperti elettroencefalografici e il numero di crisi sviluppate prima di controllare farmacologicamente l'epilessia influenzano tutti il rischio di recidive. Se non è possibile o consigliabile sospendere completamente il trattamento, bisognerebbe tentare la monoterapia per ridurre il rischio di malformazioni fetali. Il farmaco d'elezione dovrebbe essere quello più efficace per il tipo specifico di epilessia in questione.

Nei casi in cui si decide di continuare la terapia anticonvulsivante, è necessario informare la paziente sull'importanza del controllo delle crisi e sulle conoscenze attuali riguardo i rischi di malformazione fetale.

Prima del concepimento, inoltre, bisognerebbe considerare di iniziare la somministrazione supplementare di acido folico. Sebbene non esistano prove dirette dei suoi benefici nelle pazienti epilettiche, la raccomandazione si basa sui reperti che dimostrano la riduzione delle recidive di difetti del canale neurale nella progenie successiva di donne che hanno partorito figli affetti. L'obiettivo terapeutico consiste nel mantenere normali i livelli di folato nel siero e negli eritrociti.

Le concentrazioni di folati nel siero e nei globuli rossi diminuiscono durante la gestazione (ancor più nelle donne che assumono farmaci anticonvulsivanti) e nelle madri epilettiche, la cui gravidanza ha avuto un esito anormale, potrebbero essere state più basse. I difetti del tubo neurale sono più frequenti nelle pazienti trattate con valproato o carbamazepina, e i supplementi di folati vanno raccomandati in quelle che in prece-

denza abbiano dato alla luce un bambino con questa anomalia. Inoltre, vista la sua associazione con gli anticonvulsivanti, sembra opportuno prescrivere folati in tutte le pazienti in età feconda, e la prescrizione più semplice e conveniente è costituita da 5 mg al giorno. Poiché è notoriamente difficile predire l'istante preciso in cui si instaurerà il processo di gravidanza, il solo modo per essere certi che le donne assumano i supplementi di folati al momento giusto è quello di prescriverli immediatamente, non appena la diagnosi di epilessia viene formulata in una paziente in età fertile.

Raccomandazioni in epoca prenatale

Le pazienti in terapia anticonvulsivante devono essere sottoposte a monitoraggio dei livelli farmacologici. Le decisioni di modificare il dosaggio devono basarsi sullo stato clinico ed essere guidate dai livelli farmacologici rilevati.

Nel secondo trimestre, bisogna eseguire un esame ecografico finalizzato alla ricerca di eventuali anomalie fetali. Inoltre è necessario il controllo delle α -fetoproteine sieriche materne oppure l'amniocentesi per le α -fetoproteine e l'acetilcolinesterasi, per escludere la presenza di difetti del canale neurale in caso di assunzione materna di valproato o carbamazepina. Durante le ultime quattro settimane di gestazione è possibile somministrare vitamina K, per ridurre il rischio di coagulopatie fetali. Le eventuali crisi epilettiche possono essere trattate in fase acuta con benzodiazepine a breve durata d'azione.

Periodo travaglio/parto nella paziente epilettica

Le donne epilettiche devono essere rassicurate sulla possibilità di poter avere un parto spontaneo per via vaginale. Alla donna epilettica possono essere offerti gli stessi metodi di riduzione del dolore in travaglio (compresa l'anestesia peridurale) che vengono proposti alle altre donne.

L'assunzione dei farmaci antiepilettici *non deve essere sospesa* durante il travaglio e il parto e se l'assunzione orale è problematica il fenobarbital può essere somministrato per via intramuscolare, mentre il diazepam ed il clonazepam per via endovenosa.

È stata spesso sottolineata la tendenza ad un travaglio più prolungato ed a un sanguinamento più facile al parto: i farmaci antiepilettici potrebbero, infatti, ridurre la forza contrattile uterina e determinare deficit dei fattori della coagulazione. L'iperventilazione, la mancanza di sonno, il dolore e lo stress emozionale sono fattori che aumentano il rischio di crisi convulsive du-

rante il travaglio e per tali ragioni si potrebbe considerare utile l'analgia peridurale in fase ancora iniziale.

Ripetute crisi in travaglio costituiscono un rischio di asfissia fetale; pertanto rappresentano un'indicazione per il ricorso a un taglio cesareo d'urgenza in anestesia generale.

Un taglio cesareo elettivo è giustificato solo in caso di assoluta mancanza di collaborazione della paziente, come per grave deficit mentale, o in caso di crisi convulsive ripetute non controllabili farmacologicamente, tanto da indurre uno stato di ipossia fetale.

Durante il travaglio, le crisi epilettiche ripetute che non possono essere controllate o lo stato epilettico possono indurre la decisione di procedere al taglio cesareo.

Il taglio cesareo può essere preso in considerazione anche in caso di crisi ripetute o crisi psicomotorie che limitano la consapevolezza materna e la sua capacità di cooperare. Circa l'1-2% delle donne sviluppa, durante il travaglio, crisi tonico-cloniche.

Nelle pazienti che assumono farmaci induttori enzimatici si possono alterare i fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti, ed è pertanto suggerito di somministrare loro 20 mg al giorno di vitamina K circa nella settimana che precede il parto.

Trattamento dopo il parto e durante l'allattamento

Dopo il parto è necessario controllare i livelli di farmaco antiepilettico, che tendono ad innalzarsi a causa delle inversioni delle normali alterazioni fisiologiche che ne causavano il declino durante la gravidanza. Se il dosaggio è stato aumentato nel corso della gestazione, è necessario tornare al protocollo preconcezionale per evitare tossicità.

Durante il primo giorno dopo il parto, un ulteriore 1-2% di donne sviluppa convulsioni tonico-cloniche; il lorazepam è il farmaco d'elezione per il controllo delle crisi in fase acuta. Se si sviluppano crisi di nuova insorgenza nel periodo postpartum, è necessario eseguire una valutazione completa per escludere emorragia intracerebrale, trombosi venosa corticale, infezione o eclampsia.

Per prevenire le coagulopatie, bisogna somministrare ai neonati 1mg di vitamina K per via intramuscolare subito dopo la nascita.

Tutti i farmaci anticonvulsivanti passano nel latte materno, ma l'allattamento al seno non è controindicato per la maggior parte degli antiepilettici.

La quantità di farmaco contenuta nel latte è, infat-

ti, minore che nel sangue materno, e anche se può mantenere il neonato lievemente sedato, contribuisce ad evitare la sindrome d'astinenza neonatale, diminuendo gradualmente con il tempo.

Il rapporto tra concentrazione nel latte e concentrazione plasmatica materna è inferiore a 0.6 per fenitoina, acido valproico e carbamazepina, anche se per quest'ultima sono stati occasionalmente segnalati livelli plasmatici farmacologicamente rilevanti in bambini allattati al seno.

Invece, l'allattamento e gli inevitabili risvegli notturni possono aumentare il rischio di crisi nella madre, che deve cautelarsi dal pericolo di far cadere il neonato durante un attacco. È opportuno perciò che la madre che allatta sorregga il bambino in una posizione tale da evitare conseguenze in occasione di una perdita di coscienza.

Sebbene la maggior parte degli anticonvulsivanti passi nel latte materno, ciò si verifica in basse concentrazioni, ed è probabile che durante l'allattamento i bambini ricevano una dose giornaliera di farmaco inferiore a quando si trovavano in utero. I calcoli della quantità massima di farmaco che probabilmente sarà ricevuta da un lattante, espressa come percentuale della minima dose terapeutica giornaliera raccomandata per un bambino, indicano valori inferiori al 5% per la carbamazepina e la fenitoina, e al 3% per il valproato di sodio. La lamotrigina è stata misurata nel cordone ombelicale e nel siero di un bambino la cui madre era stata trattata con questo farmaco durante la gravidanza e l'allattamento, ma non stati evidenziati effetti avversi.

L'assunzione di fenobarbital da parte della madre, in corso di gravidanza, comporterebbe nel neonato sedazione con ipotonia muscolare e incapacità di attaccarsi al seno; d'altra parte nei bambini nutriti artificialmente deve essere considerata la possibilità di una vera e propria sindrome da astinenza con tremore e agitazione. E poiché tutti i farmaci antiepilettici vengono secreti nel latte, sia pure in concentrazione minore rispetto a quella presente nel plasma materno, il compromesso più ragionevole per l'alimentazione del neonato sembra essere rappresentato dall'allattamento al seno (consigliabile per tutti i motivi per cui viene usualmente suggerito) alternato all'allattamento artificiale, onde evitare una sedazione del neonato, tutt'altro che improbabile qualora la madre faccia uso di dosi elevate di fenobarbital o di benzodiazepine. Ma c'è chi, più prudentemente, consiglia di arricchire il latte con piccole dosi di fenobarbital, almeno per un breve periodo di tempo, al fine di prevenire un'eventuale sindrome da astinenza.

Bibliografia

1. ARTAMA M, et al. *Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring*. Neurology 2005; 64(11):1874-8.
2. BATTINO D, et al. *Intrauterine growth in the offspring of epileptic women: a prospective multicenter study*. Epilepsy Res 1999(1);36:53-60.
3. CANGER R, et al. *Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study*. Epilepsia 1999;40(9):1231-6.
4. HOLMES LB, et al. *The teratogenicity of anticonvulsant drugs*. N Engl J Med 2001;344(15):1132-8.
5. KAAJA E, et al. *Major malformations in offspring in women with epilepsy*. Neurology 2003;60(4):575-9.
6. LEAVITT AM, et al. *Epilepsy in pregnancy: developmental outcome of offspring at 12 months*. Neurology 1992;42(4 Suppl 5):141-43.
7. MAMOLI D, RATTI S, BATTINO D. *Epilepsy and pregnancy*. Neurol Sci 2003;23:267-69.
8. O'BRIEN MD, GILMOUR-WHITE SK. *Management of epilepsy in women*. Postgrad Med J 2005;81(955):278-85.
9. PERUCCA E. *Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs*. Br J Pharmacol 2006;61(3):246-55.
10. RICHMOND JR, et al. *Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective*. Am J Obstet Gynecol 2004;190(2):371-9.
11. ROBINSON JN et al. *Screening for fetal heart disease with ultrasound*. Clin Obstet Gynecol 2003;46(4):890-6.
12. SAMREN EB, et al. *Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring*. Ann Neurol 1999;46:739-46.
13. THOMAS SV, et al. *Seizure pattern during pregnancy and puerperium among women with epilepsy*. Epilepsia 2001;41(Suppl 7):98.
14. TOMSON T. *Gender aspects of pharmacokinetics of new and old AEDs: pregnancy and breast-feeding*. Ther Drug Monit 2005;27(6):718-21.
15. VINTEN J, et al. *Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero*. Neurology 2005;64(6):949-54.
16. WIDE K, et al. *Major malformations in infants to 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):174-76.
17. WILHELM J, et al. *Epilepsy and pregnancy - a review of 98 pregnancies*. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1990;30(4):290-5.
18. WYSZYNSKI DF, et al. *Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy*. Neurology 2005;64(6):961-5.

NOVITÀ EDITORIALE

P. Kumar, M. Clark (eds.)

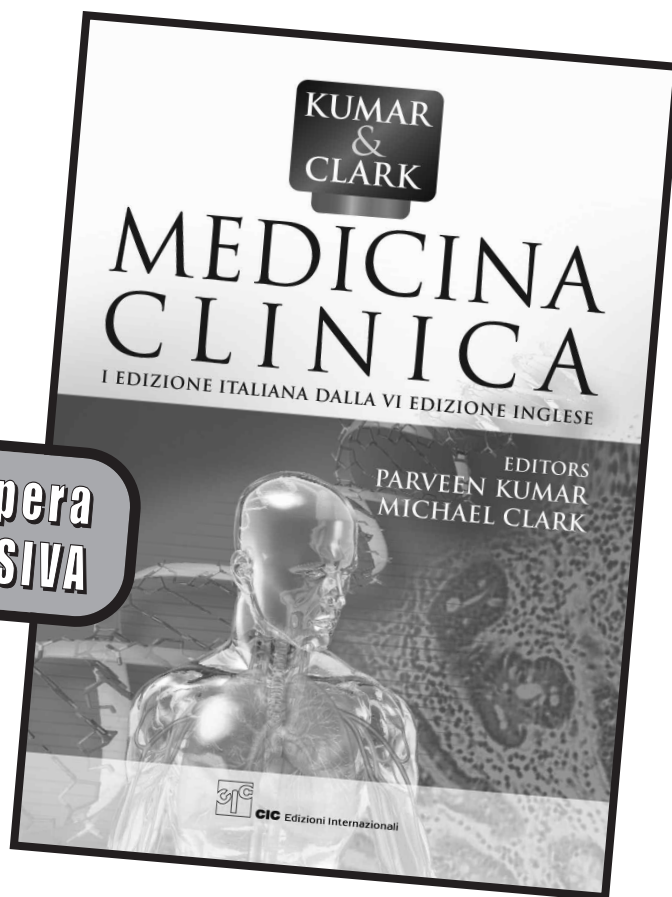
MEDICINA CLINICA

I edizione italiana dalla VI edizione inglese

45 Autori di fama
internazionale

49 Componenti del Comitato
Consultivo Internazionale

**un' Opera
ESCLUSIVA**



Volume cartonato di 1528 pagine
con numerose tabelle e schemi
f.to cm 19,5x26,5
€ 130,00

Per acquisti on-line: www.gruppocic.com



CIC Edizioni Internazionali
Corso Trieste, 42 - 00198 Roma