

Kadınlarda Valproik Asit Kullanımında Güncel Gelişmeler

Current Views on the Use of Valproic Acid in Women

Kezban ASLAN KARA, Hacer BOZDEMİR



Dr. Kezban ASLAN KARA

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana

Özet

Valproik asit (VPA), jeneralize epilepsiler, baş ağrısı ve bipolar bozuklukta sık kullanılan bir ilaçtır. Ancak VPA'nın majör teratojenik etkisinin diğer antiepileptik ilaçlara göre daha yüksek olması nedeni ile son yıllarda üreme çağındaki kadınlarda bu ilacın kullanımının sınırlandırılması gerektiği kanısını oluşturmuştur. Bu yazı VPA'nın kadınlarda kullanılması ile ilişkili olarak, uluslararası ilaç komisyonlar tarafından yayımlanan güncel raporlar ve son dönemde VPA'nın epilepsi tedavisindeki konumu hakkında bilgi vermek üzere derlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Kadınlar; teratojenite; valproik asit.

Summary

Valproic acid (VPA) is one of the most frequently prescribed antiepileptic drugs for idiopathic generalized epilepsy, chronic or migraine headache, and bipolar disorder; however concerns about teratogenic effects have resulted in limited usage of the drug in women of childbearing potential. The aim of this review was to assess the current status of recommendations for the use of VPA according to international drug commissions and other recent reports.

Key words: Women; teratogenicity; valproic acid.

Giriş

Valproik asit (VPA) geniş spektrumlu antiepileptik ilaçlar (AEİ) içerisinde, en sık ve güvenilir şekilde kullanılan ilaçlardan biridir. Öte yandan proteinlere yüksek oranda bağlanması, kalp hastalarında kullanılabilmesi, oral kontraseptif ilaçların etkisini değiştirmemesi ve dolayısı ile farmakokinetik özellikleri nedeni ile birçok epilepsi hastasında tedavide ilk tercih edilen AEİ olmasını sağlamıştır. Son yıllarda ardı sıra yayınlanan teratojen etkisi ile ilişkili bilgilere kadar VPA, yan etki profilinin düşük ve tolerabiletesinin iyi olması nedeni ile monoterapi ve politerapide sıklıkla tercih edilmektedir.^[1]

Yeni gelişmeler, özel hasta profillerinde (üreme çağındaki kadınlarda) ilaç kullanımının tekrar gözden geçirilmesini ve düzenlemelerin yapılması gerekliliğini doğurmuştur.

Bu derlemede VPA'nın kullanımına ilişkin gelişmelerin literatür eşliğinde gözden geçirilmesi ve yeni uygulamalar hakkında bilgi verilmesi hedeflenmiştir.

Valproik Asit Tarihçesi

Valproik asit (VPA, vaproat; di-n-propilasetik asit, DPA; 2-pro-pilpentanoik asit, ya da 2-propylvalerik asit), bir rastlantı sonrası keşfedilmesi ile ilaç sektöründeki yerini almıştır. Aslında ilk kez 1882 yılında Burton tarafından, preklinik ilaç çalışmalarında, suda çözülmeyen maddelerin eritilmesi için kullanılan sentetik lifopilik bir sıvı olarak üretilmiştir. Antikonvülzan ilaç olarak keşfi ise 1962 yılında Pierre Eymard tarafından yapılmış, ilaç olarak kullanıma patenti, 1969 yılında Fransa'da alınmıştır.^[2]

Valproik Asit Farmakolojisi

Valproik asit, sekiz- karbon zincirli yağ asididir. Patent aldıktan sonra kısa zamanda bir çok ülkede majör AEİ olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Deneyisel olarak, antikonvülzan etkisi hemen hemen birçok hayvan modellerinde (pentilentetrazol, pikrotoksin, bisüksi-



lin, isoniazid, NMDA) gösterilmiştir.^[3-5] Genetik epilepsi modellerinde etkinliği özellikle vurgulanmıştır.^[6] Bu çalışmalar sonrasında VPA, santral sinir sistemine geçişi hızlı olan, parenteral kullanıldıktan 2–15 dk içerisinde etkisinin gözlemlendiği rapor edilmiştir.^[7]

Deneyisel modellerde kullanımı sırasında VPA'nın antiepileptik özellikleri dışında, anksiyolitik, sedatif, antidopaminerjik, antinosiseptif, immüniteyi stimüle eden, antihipertansif etkileri olduğu gösterilmiştir.^[2]

Valproik asit, voltaj-bağımlı Na⁺ kanalları, GABA_Aerjik inhibisyonun potansiyelasyonu, glutamaterjik eksitasyonun blokajı ile antiepileptik etkisini göstermektedir.^[8] Bununla birlikte NMDA reseptörleri inhibe etmesi de diğer etki mekanizma yöntemlerinden biridir.^[9] Absans nöbetler üzerine etki, talamik T-Ca²⁺ akımının kontrolü ile sağlanmakta, ancak VPA'nın bu kanal üzerinde etkisi olduğu gösterilmediği gibi, hangi mekanizma ile nöbet tipinde etkili olduğu yeterince açıklık kazanmamıştır.^[10]

Bazı deneyisel modellerde özellikle pediatrik epilepsi hastalarında VPA kullanımının mitokondrial bazı genleri module ettiği gösterilmiştir.^[11]

Biyoaralanımı oldukça yüksektir (%80–100), suda çözünürlüğü yüksek ve lipofilik bir maddedir. Yükleme dozu verildikten sonra %95 oranda santral sinir sistemine geçişi söz konusudur.

Valproik asit, emilimi tüm formlarda tama yakındır (>%90) ve öğünlerden belirgin olarak etkilenmez. Ancak emilim başlangıcı ve hızı formülasyona ve tokluk durumdan etkilenir. Oral alındıktan iki–üç saat içerisinde pik serum düzeyine ulaşır.^[12]

Farmakodinamik açıdan VPA, temel olarak glukuronidasyon ve β-oksidasyon yöntemi ile metabolize olur. P-450 sistem ile katalize edilir. Tek AEI olarak kullanıldığında yarılanma ömrü 9–16 saattir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ile birlikte yarılanma ömrü 20 saate kadar çıkmaktadır.^[3,9]

Albumine bağlanma oranı oldukça yüksek (>%90) olduğu için dağıldığı volüm (≈0.15–0.2 L/kg) relatif olarak azdır. Ortalama serbest plazma konsantrasyonu, plazma konsantrasyonuna bağlıdır; 75 µg/mL'e kadar %10 altında, 150 µg/mL ise %30 civarındadır.^[12] Denek çalışmalarında, VPA'nın plasental geçişinin çok hızlı olduğu gösterilmiştir. Ortalama serum konsantrasyonu anne ve fetüste hemen hemen eşittir. Serbest fraksiyon arttıkça (>75 µg/mL) yüksek pik serum VPA konsantrasyonuna ve dolayısı ile fetal yüklenmeye neden olacaktır. Bu nedenle gebelerde, yavaş salınımlı formlarda ve bölünmüş dozlarda verilmesi önerilmektedir.^[13] Anne süttüne çok az (%1–6) oranda geçmektedir.^[13]

Majör eliminasyonu karaciğerden sitokrom-P450 (CYP450) sistemince yapılmaktadır. Plazma klirensi doz, yaş, gebelik ve karaciğer/böbrek hastalıkları ile değişmektedir.^[12]

Klinik Kullanımı

Valproik asit epilepsi hastalarında sık kullanılan AEI'lerden biridir, bununla birlikte migren baş ağrısı^[14] ve bipolar bozukluk^[15] tanılı hastalarda da kullanılmaktadır.

Toksiste

Valproik asitin yan etki profilinde iki önemli etkisi birbirinden ayırt edilmelidir. En ağır ve önemli olanı idiosinkratik tipte yan etki profili, burada; hepatik yetmezlik, hematolojik bozukluklar, pankreatit ve immünolojik (lupus) hastalıkları tetiklenmesi,^[16] diğeri ise doz bağımlı teratojen etkidir.^[17]

Akut toksistide; bulantı, kusma, "dizziness", hafif ataksi, tremor, metabolik bozukluklardan koma ile sonuçlanabilecek klinik spektrum, intermitant baş tremoru, hipotermi, katapleksi ve pitozis, sedasyon, uykululuk, kas güçsüzlüğü.^[16]

Kronik toksiste; endokrinolojik bozukluklar (tiroid disfonksiyon, polikistik over sendromu, hiperandorejenizm, karaciğer disfonksiyonu vb), saç dökülmesi, kilo artışı, serum karnitin düzeyinde düşme, lipid, karbonhidrat ve üre siklusunda bozukluk ve buna bağlı metabolik değişiklikler.^[16,18]

Gelişimsel toksiste; denek çalışmaları tüm AEI'lerin teratojen potansiyellerinin olduğunu göstermiştir.^[19,20] Valproik asidin teratojenik özelliği ilk kez 1979 yılında raporlanmıştır.^[21] VPA kullanan epilepsi tanılı annelerden doğan bebeklerde, 1979–1982 yılları arasında nöral tüp defektinde (NTD) beklenmedik artışın gözlenmesi nedeni ile Robert ve Guibaud^[22] "uluslararası doğum defektleri önleme monitör sistemi" adı altında bir çalışma grubu oluşturdular. Aynı dönemde deneyisel çalışmalar, farelerde gestasyonun sekizinci gününde tek doz VPA enjeksiyonu sonrası NTD ortaya çıkabildiği göstermiştir.^[23]

Geriye dönük ve ileriye yönelik çalışmalar zamanla VPA'nın bir çok teratojen etkisinin olduğunu göstermiştir. Bunlar içinde; santral sinir sistemi, fasial, kardiyovasküler, kas-iskelet, urogenital anormaller yanı sıra kraniofasial anomali, majör organik malformasyon ve gelişme geriliği ile karakterize "fetal valproate sendromu" DiLiberti ve ark.^[26] tarafından tanımlanmış ve daha sonraki yıllarda otizm ve otizm spektrumu üzerinde sonuçlar raporlanmıştır.^[24–26]

Antiepileptik ilaçların kullanılmaya başlanmasından sonra gözlemlenen majör konjenital malformasyon (MKM) zaman içerisinde birçok farklı çalışma grubu tarafından bildirilmiştir. AEI'lerin MKM açısından en yüksek risk sıralaması

yapılacak olursa; VPA>fenitoin/fenobarbital/topiramid>karbamazepin/okskarbazepin/zonizamid>lamotrijin/levetirasetam şeklinde görülmektedir.^[27]

Özellikle VPA kullanan annelerin bebeklerinde MKM oranın (%9.3–25.2) yüksek olduğu gösterilmiştir.^[28–30] Aynı çalışma gruplarında MKM riskinin ilacın dozu ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Kuzey Amerika Gebelik Çalışma grubu, 500 mg/gün, İngiltere Gebelik Çalışma Grubu 600 mg/gün, Uluslararası AEİ ve Gebelik Çalışma Grubu (EURAP) ise 700 mg/gün üstünde VPA kullanımının MKM riskini arttırdığını raporlamışlardır.^[28–30] Özellikle EURAP çalışmasında doğumdan sonra ilk bir yıl içerisinde belirlenen MKM oranı 700 mg/gün altında %5.6 olmasına karşın, doz arttıkça ve özellikle 1500 mg/gün üstünde %25.2 oranına kadar yükseldiği gösterilmiştir.^[30]

Yeni Gelişmeler

Majör konjenital malformasyon riskinin AEİ dozu ile ilişkili şekilde yükseldiği belirlenmesi yanı sıra diğer teratojen sonuçlar hakkında gözle görülemeyen öğrenme, kognisyon, dikkat gibi parametreler çocuğun gelişimine paralel olarak dikkat çekmeye başlamıştır.

Kognisyon üzerine bilgiler ilk kez deney hayvanları çalışmaları ile bildirilmiştir. Prenatal dönemde fenobarbital, VPA, fenitoin gibi AEİ'lere maruz kalan deneklerde davranışsal yan etkilerin olduğu gösterilmiştir.^[31–33] Deneklerde anormal dönme, hiperaktivite, öğrenme güçlükleri, gelişme geriliği ve alansal öğrenme beceri kayıplarının olduğu vurgulanmıştır.^[31–33] Bununla birlikte özellikle deneysel çalışmalarda erken intrauterin dönemde AEİ'lere maruz kalan deneklerde artmış apoptozis, nörogenezis ve sinaptogenesisde bozulma tespit edilmiştir.^[34] Bu konuda en çok VPA, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, lamotrijin, levetirasetam ile çalışma yapılmıştır.^[35]

1990 yılından sonraki ileriye yönelik çalışmalar sonucunda, prenatal dönemde AEİ'ye maruz kalan çocukların kognitif bulguları, VPA kullanan annenin çocuklarında en düşük olarak gözlenmiştir. Gaily ve ark.^[36] prenatal dönemde VPA kullanan annelerin çocuklarında verbal IQ düzeyinin, karbamazepin kullanan ya da hiç AEİ kullanmayan annelerin çocuklarına göre istatistiksel açıdan belirgin düzeyde düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle Amerikan Nöroloji Akademisi VPA'nın gebelikte kullanımını B düzeyi (Level B) grubuna almıştır.^[37] Bu şekilde VPA'nın gebelikte güvenilir bir AEİ olmadığı vurgulanmıştır.

NAED (Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drug) çok merkezli, ileriye yönelik bir çalışma olup, prenatal dönemde AEİ kullanan çocuklarda IQ'nun net olarak sonuçlanmasını sağladı. Bu çalışmada çocukların üç–altı yaşlarında IQ değerleri ölçüldü ve VPA kullanan annelerin çocuklarında IQ

değerinin lamotrijine göre 9 puan, fenitoine göre 7 puan ve karbamazepine göre 6 puan daha düşük olduğu görüldü.^[38]

Denek çalışmaları ve daha sonraki ileriye yönelik çalışmalar IQ dışında, dikkat ve öğrenme bozuklukları üzerine yoğunlaşmaya başladı. Prenatal dönemde AEİ maruz kalan çocuklarda daha sık oranda otizim spektrum bozuklukları (OSB) raporlanmaya başladı. 2005'te Rasalam^[39] ve daha sonra geniş popülasyon tabanlı Norveç çalışmasında OSB'nin ve otizmin prenatal dönemde VPA'ya maruz kalan çocuklarda daha yüksek olduğu gösterildi.^[40] Christensen ve ark.^[41] en son 2019'da yayınladıkları çalışmada VPA'ya maruz kalan çocuklarda 15 yıl içinde dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu gelişme oranının %11, maruz kalmayan çocukların ise %4.6 olduğunu, OSB gelişme riskinin ise %30–40 oranında arttığını raporladılar.

Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency (EMA), Farmakovijilans Risk Değerlendirme Komitesi'nin (PRAC) bütün bu veriler bir araya getirerek ortaya çıkardığı sonuçları, ortak ilaç koordinasyon grubuna (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human [CMDH]) sunuldu ve EMA adına bir rapor yayınlandı.^[42] Bu rapora göre üreme çağındaki kız çocuklarında ve kadınlarda VPA kullanımının sınırlandırılması gerekmektedir.^[42] CMDH sonuçları Avrupa ülkelerinde ilaç kullanıcılarını kanunen bağlayıcı özellikteydi. Bu nedenle pazarlama-yetki sahipleri PRAC'nin bu konudaki önerilerini uygulama ile yükümlü oldular ve ilaç sağlayıcıları sağlık profesyonelleri ve hastalar için hazırladıkları kısa ürün bilgilendirme (KÜB) formunda değişiklik yaptılar. Bizim ülkemizde ilacın ana sponsoru (Sanofi) hekim ve hasta hakkında gerekli bilgilendirme formlarını hazırlamış ve Sağlık Bakanlığı'na göndermiştir. Bu formlar bakanlık tarafından onaylanmış olmasına rağmen hukuki karşılığı ülkemizde henüz netleşmemiştir.

Avrupa İlaç Ajansı raporuna göre VPA sadece gebelikten koruma programı (pregnancy prevention programme [PPP]) içerisinde bulunan kadınlarda kullanılabilir şeklindedir.^[42]

Gebelik önleme programının (PPP) bir parçası olarak, reçeteleyicinin şunları yapması gerekir:

1. Gebelik sırasında valproat kullanımında doğmamış çocuğa yönelik riskleri anladığından emin olun ve hasta rehberi sağlayın.
2. Hastanın tedavi boyunca kontrasepsiyona uyma ihtiyacını anladığından emin olun ve gerektiğinde gebelik testine tabi tutun (kontrasepsiyonun uygunluğunun veya etkinliğinin olmaması durumunda).
3. Risk onam formunu (her yıllık ziyarette) doldurun ve imzalayın, hastaya bir kopyasını verin ve bir tanesini aile hekimine gönderin.
4. Gerektiğinde gebelik önleme servisine yönlendirin.

Sağlık profesyonellerinin epilepsi, baş ağrısı ve bipolar bozukluk tanısı ile hastalarına VPA önermeden önce mutlaka bilgilendirilmiş onamlarının alınması, hasta ve hasta yakının konunun önemini anladığının teyid edilmesi gerekmektedir.

Bu gelişmeler aynı zamanda Uluslararası Epilepsi Çalışma Ligi (ILAE) tarafından da göz ardı edilmedi ve Tomson ve ark'da Avrupa Üye Komisyonu ve Avrupa Nöroloji Akademisi(European Academy of Neurology -EAN) üyelerinden oluşan bir çalışma grubu ile birlikte ILAE adına VPA kullanımı konusunda uygulama önerileri oldu.^[43]

Türk Epilepsi Savaş Derneği 22-23 Şubat 2019'da, Gebe-Epilepsi Çalışma grubu ve epilepsi alanında çalışan 16 üyesi ile birlikte, bu gelişmeleri, Türkiye'de çalışmakta olan sağlık profesyonellerine iletmek üzere bir çalıştay düzenledi. Bu çalıştayda EMA ve ILAE raporları baz alınarak, hekim ve hasta bilgilendirme kılavuzları gözden geçirilerek üreme çağındaki kadına VPA kullanımına yönelik aşağıdaki önerilerde bulunuldu.

A. İlaç Kullanma ve Kullanmama Koşullarının Belirlenmesi

1. Doğurganlık çağındaki genç kız ve kadın hastalarda yeni başlangıçlı fokal epilepsilerde VPA kullanılmamalıdır.
2. Doğurganlık çağındaki genç kız ve kadın hastalarda yeni başlangıçlı sınıflandırılmayan epilepsilerde geniş spektrumlu olması nedeni ile VPA tercih nedeni olmamalıdır.
3. Diğer AEİ'ler ile kontrolü sağlanamamış, doğurganlık çağındaki genç kız ve kadın hastalarda VPA kullanımı gözden geçirilip, değerlendirilebilir.
4. Çocukluk çağında başlayan, ergenlik ile remisyona girmesi beklenen epilepsi sendromlarında aile ile görüşülerek ve onam formu imzalanarak VPA başlanabilir.
5. İdiyopatik jeneralize epilepsilerde VPA'nın etkisi yadsınmaz. Absans epilepsilerde birinci seçenek olan etosüksimid ülkemizde ruhsatlı olmasına rağmen üretilmemektedir, alternatif seçenek VPA'dır ve Lamotrigin tedavisine üstün bulunmuştur.
6. Diğer tedavilere dirençli epilepsi tanımı net olmalıdır. İki tane AEİ ile uygun doz (maksimum tolere edilen doz) ve sürede (en az bir yıl veya nöbet sıklığının üç katı sürede) nöbetlerin devam etmesi durumuna dirençli epilepsi denilir. Bu durumda hasta veya ailesi ile görüşülerek, onam formu imzalanarak ve dosyaya da tüm bu bilgi ayrıntılı olarak not edilerek VPA başlanabilir (ILAE tarafından önerilmiştir).
7. Diğer AEİ tedavileri altında geçirilmiş status epileptikus, yaranalı bilinç kayıplı ağır ve sık nöbet, SUDEP (ani beklenmedik ölüm) riski hastada hayati tehlike yaratabilecek durumlardır. Burada hastanın güvenliği her şeyin önündedir ve olası gebelik endişesi hastanın güvenliğinin önüne geçmemelidir. Böyle durumlarda da dosyaya gerekçeleri not edilerek VPA başlanabilir. Bu durumlarda

bir başka ilaç titre edilirken VPA kullanılabilir.

8. Diğer AEİ tolere edilememesi durumunda da bunun gerekçeleri de tıbbi ve net olarak hastanın ifadesi ile not edilmeli ve dosyaya yazılmalıdır.

B. Yıllık Tedavi Değerlendirmesi ve Onam Formu Alınması

9. Valproat/VPA kullanacak kadın hastaların yıllık onam formu imzalaması gerekmektedir. Ancak bu sürecin yönetiminin tüm sorumluluğu takip eden hekime bırakılamaz. Hastalar sık sık hekim ve hastane değiştirebilmekte, sık sık telefon numaralarını değiştirebilmekte ve ulaşılmaz olmaktadır. Bu ve benzeri nedenlerle;
10. Valproat/VPA ilaç raporları hastanın yıllık değerlendirmesi sonunda, onam formu da sistemde olacak şekilde hazır olduktan sonra en fazla bir yıllık çıkartılmalıdır. İlaç raporları onam formu olmadan hazırlanmamalıdır. Dosya ve otomasyona onam formunun alınmasına dair hatırlatma konulmalıdır.
11. İlaç raporu, onam formu ve reçetesi olmayan hastaya eczaneden VPA verilmemelidir.
12. Valporik asit reçetesiz satılmamalıdır.

C. Üreme Çağında VPA Kullanan Hastaların Gebelikten Korunması

13. Planlanmamış bir gebelik ile gelen hastada da VPA'nın değiştirilmesi önerilmektedir. Ancak AEİ'nin aniden kesilmesi status ve ölüm riski barındırdığından, gebelikte bir AEİ yavaşça kesilirken diğer ilacın titre edilmesi, iki ilaca en az bir ay süre ile maruziyete neden olacaktır. Bu durum hem anne hem de çocuk için riskleri belirgin düzeyde arttıracaktır.
14. Halen geçiş döneminde olduğumuz göz önüne alınmalı. Tüm hekimlere ve hali hazırda VPA kullanan ve düzenli doktor kontrolüne gitmeyen kadınlara ulaşılması için tüm olanaklar devreye sokulmalıdır. Dolayısıyla üreme çağındaki VPA kullanan kadın hastalara ulaşılması bir kamu sorunudur, koruyucu hekimlik alanına girer. Bu nedenle bu konuda kadın hastaların bilgilendirilmesi, gebelikten korunma konusunda bilinçlendirmenin sağlanması, hastaneye müracaat etmeyen kadın hastalara ulaşılması sağlık bakanlığı tarafından sağlanmalıdır.
15. Aile hekimlikleri/kadın doğum poliklinikleri/eczaneler de gebelik ve yan etkiler konusunda hastaların bilgilendirilmeli ve uyarılması konusunda sorumluluğu paylaşmalıdır.

D. İlaç Firmasına Düşen Görevler

16. İlaç firması da bu konuda hekimlerin bilgilendirilmesi için web sayfası hazırlamalı, arama motorlarında ilaç ile ilgili aramalarda kolay ulaşılabilirliği sağlamalı, diğer ülkelerde bu konu ile ilgili bilgilere hızlı ulaşımı sağlamak için web sayfasında bir bağlantı oluşturmalıdır.

17. Hasta eğitimi için de hastane poliklinikleri, aile sağlığı merkezleri ve eczanelerde asılmak ve dağıtılmak üzere poster ve broşürler hazırlamalıdır.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yoktur.

Yazarlık Katkıları

Konsept: K.A.K.; Dizayn: K.A.K.; H.B.; Veri Toplama veya İşleme: K.A.K.; Analiz ve Yorumlama: K.A.K., H.B.; Literatür Arama: K.A.K., H.B.; Yazan: K.A.K.

Kaynaklar

1. Aldenkamp A, Vigeveno F, Arzimanoglou A, Covanis A. Role of valproate across the ages. Treatment of epilepsy in children. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006;184:1–13.
2. Löscher W. The pharmacology of valproate In: Valproate. 1st ed. Berlin: Birkhäuser Basel; 1999. p. 1–3.
3. Kupferberg HJ. Sodium valproate. In: Glaser GH, Penry JK, Woodbury DM, editors. Antiepileptic drugs: Mechanism of action. New York: Raven Press; 1980. p. 643–54.
4. Löscher W, Frey HH. Effect of convulsant and anticonvulsant agents on level and metabolism of gamma-aminobutyric acid in mouse brain. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1977;296(3):263–9.
5. Czuczwar SJ, Frey HH, Löscher W. Antagonism of N-methyl-D,L-aspartic acid-induced convulsions by antiepileptic drugs and other agents. *Eur J Pharmacol* 1985;108(3):273–80.
6. Löscher W, Meldrum BS. Evaluation of anticonvulsant drugs in genetic animal models of epilepsy. *Fed Proc* 1984;43(2):276–84.
7. Hönack D, Löscher W. Intravenous valproate: onset and duration of anticonvulsant activity against a series of electroconvulsions in comparison with diazepam and phenytoin. *Epilepsy Res* 1992;13(3):215–21.
8. Macdonald RL, Kelly KM. Antiepileptic drug mechanisms of action. *Epilepsia* 1995;36 Suppl 2:S2–12.
9. Gerstner T, Bell N, König S. Oral valproic acid for epilepsy—long-term experience in therapy and side effects. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(2):285–92.
10. Schachter SC. Review of the mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Drugs* 1995;4(6):469–77.
11. Tang Y, Glauser TA, Gilbert DL, Hershey AD, Privitera MD, Ficker DM, et al. Valproic acid blood genomic expression patterns in children with epilepsy - a pilot study. *Acta Neurol Scand* 2004;109(3):159–68.
12. Levy RH, Shen DD. Valproic acid: absorption, distribution, and excretion. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. Antiepileptic drugs. New York: Raven Press; 1995. p. 605–20.
13. Nau H, Krauer B. Serum protein binding of valproic acid in fetus-mother pairs throughout pregnancy: correlation with oxytocin administration and albumin and free fatty acid concentrations. *J Clin Pharmacol* 1986;26(3):215–21.
14. Rothrock JF. Clinical studies of valproate for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1997;17(2):81–3.
15. Deltito JA, Levitan J, Damore J, Hajal F, Zambenedetti M. Naturalistic experience with the use of divalproex sodium on an inpatient unit for adolescent psychiatric patients. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97(3):236–40.
16. Schmidt D. Adverse effects of valproate. *Epilepsia* 1984;25 Suppl 1:S44–9.
17. Nau H. Teratogenic valproic acid concentrations: infusion by implanted minipumps vs conventional injection regimen in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985;80(2):243–50.
18. Goldberg-Stern H, Yaacobi E, Phillip M, de Vries L. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: a prospective study. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(6):759–65.
19. Cramer J, Mattson RH. Phenobarbital: Toxicity. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. Antiepileptic Drugs. New York: Raven Press; 1995. p. 409–20.
20. Vajda FJ. Effect of anti-epileptic drug therapy on the unborn child. *J Clin Neurosci* 2014;21(5):716–21.
21. Dickinson RG, Harland RC, Lynn RK, Smith WB, Gerber N. Transmission of valproic acid (Depakene) across the placenta: half-life of the drug in mother and baby. *J Pediatr* 1979;94(5):832–5.
22. Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 1982;2(8304):937.
23. Ehlers K, Stürje H, Merker HJ, Nau H. Valproic acid-induced spina bifida: a mouse model. *Teratology* 1992;45(2):145–54.
24. Huot C, Gauthier M, Lebel M, Larbrisseau A. Congenital malformations associated with maternal use of valproic acid. *Can J Neurol Sci* 1987;14(3):290–3.
25. Sharony R, Garber A, Viskochil D, Schreck R, Platt LD, Ward R, et al. Preaxial ray reduction defects as part of valproic acid embryofetopathy. *Prenat Diagn* 1993;13(10):909–18.
26. DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJ. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet* 1984;19(3):473–81.
27. Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol* 2016;15(2):210–8.
28. Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(9):1029–34.
29. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, et al; North American AED Pregnancy Registry; North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78(21):1692–9.
30. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, 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):609–17.

31. Vorhees CV, Rauch SL, Hitzemann RJ. Prenatal valproic acid exposure decreases neuronal membrane order in rat offspring hippocampus and cortex. *Neurotoxicol Teratol* 1991;13(4):471–4.
32. Schilling MA, Inman SL, Morford LL, Moran MS, Vorhees CV. Prenatal phenytoin exposure and spatial navigation in offspring: effects on reference and working memory and on discrimination learning. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21(5):567–78.
33. Weisenburger WP, Minck DR, Acuff KD, Vorhees CV. Dose-response effects of prenatal phenytoin exposure in rats: effects on early locomotion, maze learning, and memory as a function of phenytoin-induced circling behavior. *Neurotoxicol Teratol* 1990;12(2):145–52.
34. Bittigau P, Sifringer M, Ikonomidou C. Antiepileptic drugs and apoptosis in the developing brain. *Ann N Y Acad Sci* 2003;993:103–14.
35. Inoyama K, Meador KJ. Cognitive outcomes of prenatal antiepileptic drug exposure. *Epilepsy Res* 2015;114:89–97.
36. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, Isoaho M, Matila R, Kotila M, et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004;62(1):28–32.
37. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73(2):133–41.
38. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al; NEAD Study Group. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009;360(16):1597–605.
39. Rasalam AD, Hailey H, Williams JH, Moore SJ, Turnpenny PD, Lloyd DJ, et al. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(8):551–5.
40. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696–703.
41. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA Netw Open* 2019;2(1):e186606.
42. European Medicines Agency. PRAC recommends new measures to avoid valproate exposure in pregnancy 2018. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/02/news_detail_002903.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Accessed May 7, 2018.
43. Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Covanis A, Gaily E, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015;56(7):1006–19.