

ANTIEPILEPTIKA A GRAVIDITA

MUDr. Robert Kuba, Ph.D.

Centrum pro epilepsie, 1. neurologická klinika FN u svaté Anny, Brno

Problematika epilepsie a gravidity je stále aktuální téma, jež se týká neurologů, psychiatrů i dalších specialistů, kteří antiepileptika používají. Tento souhrnný článek přináší základní informace, které se týkají praktického použití antiepileptik u žen ve fertilním věku, a následně popisuje konkrétní problémy týkající se jednotlivých období ve vztahu ke graviditě.

Klíčová slova: epilepsie, antiepileptika, gravidita.

ANTIEPILEPTIC DRUG AND PREGNANCY

The topic of epilepsy and pregnancy keep to be actual topic covering neurology, psychiatry and other specialties, where antiepileptic medications are used. This review article provides basic information referring to practical use of antiepileptics in fertile age and describes specific problems of individual periods in relation to pregnancy.

Key words: epilepsy, antiepileptic medications, pregnancy.

Psychiat. pro Praxi; 2006; 6: 272–275

Úvod

Vztah gravidity a epilepsie je komplexním problémem, který vyžaduje individuální přístup ke každé pacientce na straně jedné a zároveň multidisciplinární přístup na straně druhé. V České republice neexistuje v současné době žádný oficiální standard, který by byl obecně aplikovatelný pro ženy s epilepsií v průběhu gravidity. Přesto však byla již tato problematika v české literatuře popsána. Poprvé v roce 2002 v rámci III. standardu „Souboru minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií“ pracovní skupiny Epistop (3) a podruhé teprve nedávno, kdy se problematikou gravidity žen s epilepsií zabývala komplexně část publikace Žena a epilepsie (4). Tento přehledný článek se bude zabývat pouze částí této komplexní problematiky, tedy vlivem a problematikou antiepileptik v těhotenství. Z hlediska ryze praktického budeme členit jednotlivá období ve vztahu ke graviditě na:

1. **období prekoncepční**
2. **vlastní gravidita**
3. **porod**
4. **poporodní období, laktace.**

1. Období prekoncepční

Prekoncepční období je z hlediska této problematiky zcela nepochybně nejdůležitější, a proto mu bude věnována největší pozornost. Doporučujeme graviditu plánovat. Základem úspěchu je dokonale poučení pacientky o možných rizicích gravidity a vlivu gravidity na epilepsii, vlivu antiepileptik na plod a podobně. Podle našich zkušeností však plánované otěhotnění přibližně 30 % pacientek s epilepsií (poznámka autora). I přesto, že toto procento v posledních letech stoupá, stále není situace ideální. Na druhé straně se i v současné době, na prahu 21. století, setkáváme s laickými i odbornými názory, že gravidita je u pacientek s epilepsií kontraindikována. Pacientky k nám tak občas přicházejí od jiných spe-

cialistů s žádostí o potvrzení neurologické indikace, tedy epilepsie, k přerušení gravidity. Tento názor je nutno jednoznačně odmítnout a uvědomit si, že **žena s epilepsií má minimálně 90% šanci, že gravidita, porod a poporodní období proběhne bez závažných komplikací.** Navíc právě nedostatečná informovanost pacientek s epilepsií je jedním z nejvýznamnějších faktorů komplikovaného průběhu gravidity z hlediska epilepsie. Nejdůležitějším faktorem plánované gravidity je otázka:

Které antiepileptikum je pro graviditu nejvhodnější?

Odpověď na tuto otázku není do současné doby jednoznačná. Obecně z publikovaných prací a registrů víme, že riziko výskytu velké vrozené vývojové vady (VVV) (z angl. major birth defect) u žen s epilepsií léčených jedním antiepileptikem je přibližně 2x vyšší při srovnání s běžnou populací žen. Tato data jsou nicméně velmi obecná, studie jsou častěji retrospektivní a počty gravidit velmi malé (10). V současné době existují 4 národní a mezinárodní registry sledující efekt antiepileptik na incidenci VVV. Jedná se o registry v U.K., Severní Americe (USA a Kanada), Austrálii a mezinárodní registr s názvem EURAP (5, 7, 8, 9). Všechny zmíněné národní a mezinárodní registry, mimo EURAP, již publikovaly svoje předběžná data z hlediska incidence VVV u jednotlivých antiepileptik. Jednotlivá data se v mnohém značně liší, nicméně všechny registry se shodují jednoznačně na několika skutečnostech:

- **vyšší riziko VVV je u polyterapie při srovnání s monoterapií**
- **nejvyšší incidence VVV v monoterapii byla opakovaně zaznamenána u valproátů (VPA) a vyšší incidence v polyterapii byla zaznamenána, pokud byl součástí terapie VPA. Navíc byl u VPA opakovaně pozorován tzv. „dose-related effect“ na VVV, tedy čím vyšší**

je dávka VPA, tím vyšší je riziko VVV a vice versa. Tato závislost se pravděpodobně bude týkat i ostatních antiepileptik.

Dalším registrem, který stojí za povšimnutí, je firemní registr Glaxo Smith Kline (GSK), který sledoval incidenci VVV u pacientek léčených lamotriginem (LTG) (2). Hlavním výsledkem tohoto registru je nízká incidence VVV u více než 400 pacientek léčených monoterapií LTG. Podobné incidence VVV, srovnatelné s populací žen bez antiepileptik, dosáhl karbamazepin (CBZ) v jednom z registrů (7). Jak bylo zmíněno, data nejsou jednotná.

Hlavní problémy výše zmíněných registrů jsou následující skutečnosti:

- data jsou často retrospektivní a jednotlivé registry udávají variabilní, většinou velmi malá čísla, na základě kterých není možné vyvodit zásadní závěry
- neexistuje standardizované hodnocení toho co je a co není VVV
- podávané údaje se týkají klasických antiepileptik a z nových antiepileptik jsou známa data pouze u LTG. Máme tak velmi málo údajů o dalších, nyní již široce používaných nových antiepilepticích, zejména potom o topiramátu (TPM), gabapentinu (GBP) a levetiracetamu (LEV)
- publikovaná data nejsou komparativní.

Tyto nedostatky by měl vyřešit registr EURAP (8). Tento mezinárodní registr shromažďuje prospektivní data standardní metodikou a v této chvíli již shromáždil kompletní data u 3388 pacientek (dle průběžné zprávy z 5/2006). Komparativní výsledky incidence VVV z EURAPu nejsou v současnosti k dispozici.

Souhrnně lze tedy konstatovat, že v současné době není známo „nejlepší“ antiepileptikum použitelné v graviditě. Na základě výše uvedených literárních dat existují příznivé zkušenosti s LTG, nicméně nedostatek komparativních dat nám neumožňuje jej

označit za nejvhodnější. Navíc v tomto roce byla na sjezdu American Academy of Neurology publikována data ze „Severoamerického registru“, která konstatovala, že u monoterapie LTG byla zjištěna vyšší incidence rozštěpu patra při srovnání s kontrolní populací (6). Tak jako jsem zmiňoval opatrné hodnocení nízkého teratogenního potenciálu LTG z GSK registru, i v tomto případě je potřeba zmínit relativně malé číslo hodnocených gravidit.

Podle mého názoru je nutno s konečným hodnocením vyčkat výsledků registru EURAP a srovnání LTG s klasickými, a zejména ostatními novými antiepileptiky.

Management farmakoterapie antiepileptiky v prekoncepčním období

Při plánování gravidity u žen s epilepsií je třeba postupovat přísně individuálně. Zbytečná polyterapie a neuvážené vysazování antiepileptik jsou chybou. Stejně tak je chybou převádění pacientky z účinného a dobře tolerovaného antiepileptika na jiné antiepileptikum. V úvahu je potřeba vzít celou řadu faktorů, zejména potom typ a frekvenci epileptických záchvatů. V případě, že je pacientka plně kompenzována po dobu 2 roků a déle, je doporučováno **zvážení vysazení antiepileptické léčby**. Pacientka by měla být poučena o obecných rizicích terapie antiepileptiky ve vztahu k VVV, ale také o skutečnosti, že k relapsu epilepsie v průběhu gravidity při vysazených antiepileptikách dochází přibližně v jedné třetině případů. Zde je třeba zvážit typ záchvatů v anamnéze (zejména potom generalizovaných tonicko-klonických záchvatů) a eventuální anamnézu relapsu po vysazení u dané konkrétní pacientky. Nikoliv pouze antiepileptika, ale i mechanické poranění břicha nebo hypoxie a posléze acidóza plodu v průběhu epileptického záchvatu mohou vést k jeho poškození. Záměrně jsem použil termín „zvážení“ vysazení antiepileptické terapie, protože v této situaci neplatí žádné doporučení absolutně a je potřeba s pacientkou vést dialog, doporučit nejlepší postup a brát v úvahu přání a rozhodnutí pacientky.

Při plánování gravidity se u většiny pacientek snažíme o **převedení na monoterapii jedním antiepileptikem**, jestliže je léčena kombinací. Tato procedura je sice časově relativně náročná, nicméně vzhledem k výsledkům registru a dalších publikací je to procedura plně indikovaná. Polyterapií jsou léčeny většinou pacientky, které nejsou plně kompenzovány. I zde je třeba individuálně posoudit, zda zásahem do antiepileptické terapie neriskujeme závažnou dekompenzaci onemocnění.

Pokud připravujeme ke graviditě plně kompenzovanou nebo kompenzovanou pacientku na monoterapii, přistupujeme v některých případech ke **snížení dávky antiepileptika na „minimální účinnou**

dávku“. Snažíme se tedy použít co nejnižší dávku, při které je pacientka ještě kompenzována. Tento postup používáme především u pacientek léčených VPA z důvodů vyššího rizika VVV při vyšší dávce VPA.

Pokud plánujeme graviditu u pacientky s farmakorezistentní fokální epilepsií, je možno uvažovat i o **upřednostnění operačního řešení epilepsie při plánování gravidity**. Existují typy fokálních epilepsií s výbornou prognózou z hlediska pooperační bezzáchvatovosti a možnosti kompletního vysazení antiepileptik (mesiotemporální skleróza, lezionální epilepsie).

Na závěr této části bych se rád krátkou poznámkou věnoval dvěma specifickým problémům, které se týkají tohoto časového období ve vztahu ke graviditě.

Při plánování gravidity si je třeba položit zásadní otázku: **Trpí pacientka epilepsií?** Tato problematika zaujímá celou šíři diferenciální diagnostiky poruch vědomí, v tomto věku zejména autonomních synkop. Máme několik pacientek, které byly na jiných pracovištích nebo v ambulantním sektoru po léta léčeny antiepileptiky a až v průběhu plánování gravidity při zamyšlení se nad dalším postupem byla diagnostikována neurokardiogenní synkopa (velmi časté onemocnění v adolescenci a mladém věku). Proto je třeba při nejasnostech stran klinických i paraklinických nálezů provést došetření, které by potvrdilo, nebo vyloučilo diagnózu epilepsie.

Druhým problémem je **neuvážené převádění plně kompenzovaných pacientek v prekoncepčním období z klasických antiepileptik (zejména z VPA) na jiná antiepileptika**, zejména potom na LTG. V této skupině pacientek se často „schovávají“ pacientky s idiopatickými generalizovanými epilepsiemi (IGE). Pokud je dostatek času, je možno se o převedení pokusit. Musíme ale vést v patrnosti, že po přidání LTG k VPA jsme převedli pacientku na velmi teratogenní dvojkombinaci antiepileptik (8). Následné vysazování VPA pak může vést k relapsu epilepsie, tak pacientka zůstává na této naprosto nevhodné dvojkombinaci. Je tedy třeba, aby převedení bylo skutečně indikované, abychom měli dostatek času v případě relapsu při vysazení VPA převést pacientku zpět na monoterapii VPA v co nejnižší dávce. Tuto skutečnost neuvádím náhodně, v klinické praxi jsme se s ní již mnohokrát setkali.

Při plánování gravidity doporučujeme podávání 5 mg kyseliny listové (acidum folicum) denně minimálně po dobu 3 měsíců před početím. Byl prokázán pozitivní efekt podávání kyseliny listové prekoncepčně na snížení rizika VVV, zejména potom defektů neurální trubice (4, 11). Mimo kyseliny listové se doporučuje podávat malé dávky vitamínů B₂, B₆, B₁₂.

U pacientek, které jsou léčeny antiepileptiky a u nichž je možno provést vyšetření sérových hla-

din, provádíme odběr ke stanovení tzv. **bazální hladiny antiepileptik**, jejíž význam bude popsán níže.

2. Vlastní gravidita

Jedná se o poměrně komplexní problematiku, proto z důvodů stručnosti uvedu jen několik zásadních poznámek.

Z hlediska vývoje plodu je I. trimestr nejdůležitějším obdobím gravidity. **Ke konci I. trimestru je již dokončena organogeneze plodu**. Je nutné, aby žena s epilepsií v průběhu I. trimestru gravidity podstoupila předem daný plán ultrazvukových a laboratorních vyšetření zaměřených na možnou detekci VVV (4). Je medicínsky neindikované měnit plně kompenzované pacientce antiepileptickou terapii v průběhu I. trimestru. Tato skutečnost může vést jednak k potenciaci teratogenního účinku léčby při přechodné přídatné terapii, jednak k dekompenzaci epilepsie se všemi důsledky pro matku i plod.

Různé literární prameny uvádějí, že k dekompenzaci epilepsie dochází v 17–46% případů. U menšího procenta pacientek dojde při graviditě bez změny antiepileptik naopak ke zlepšení stupně kompenzace epilepsie. Za nejvýznamnější příčiny dekompenzace považují:

1. noncompliance ze strany pacientky
2. změny hladiny antiepileptik.

ad. 1

Řada pacientek si poté, co zjistí, že jsou těhotné, vysadí spontánně antiepileptickou léčbu bez konzultace s neurologem. Nejčastějším důvodem je strach neinformované pacientky z možného teratogenního efektu antiepileptik, které užívá. Nejčastěji tuto situaci pozorujeme u pacientek, které otěhotní neplánovaně a jsou dlouhodobě na monoterapii plně kompenzované. Právě dlouhodobá kompenzace v pacientkách vyvolá pocit, že vysazení antiepileptik bude bezpečné. Této skutečnosti můžeme významně předcházet právě plánováním gravidity, zamyšlením se nad nutností antiepileptické terapie již prekoncepčně a poskytnutím dostatečných informací pacientce o možných následcích vysazení antiepileptické léčby.

ad. 2

Změna hladin antiepileptik v průběhu těhotenství může mít celou řadu příčin, z nichž některé se mohou i kombinovat. Obecné základní příčiny změn hladiny antiepileptik v průběhu gravidity uvádí tabulka 1.

Zcela obecně platí, že v průběhu gravidity měníme antiepileptickou terapii pouze na základě klinického stavu pacientky a že jedinou absolutní indikací ke zvýšení dávky antiepileptika je dekompenzace

Tabulka 1. Možné příčiny poklesu antiepileptik v průběhu gravidity mimo noncompliance pacientek

Pokles hladiny antiepileptik v průběhu gravidity		
Základní typy, příčiny	Jednotlivé možnosti	Poznámky
Nárůst hmotnosti v průběhu gravidity	–	Kontroly hladin v průběhu gravidity. Při dekompenzaci epilepsie spojené s poklesem hladin indikováno zvýšení dávky antiepileptika.
GIT příčiny	Zhoršení absorpce (snížení střevní motility, změny pH) Hyperemesis gravidarum	Kontroly hladin v průběhu gravidity. Při dekompenzaci epilepsie spojené s poklesem hladin indikováno zvýšení dávky antiepileptika. Nutné poučení pacientky: pokud se vomitus dostavuje v době požití antiepileptik, je nutno perorální dávku opakovat. Symptomatická terapie vomitu. Při extenzivním zvracení jsou nutné kontroly hladin iontů (možná dekompenzace epilepsie při iontové dysbalanci).
Nárůst koncentrace cirkulujících sérových proteinů	Zvýšená vazba antiepileptik na plazmatické bílkoviny může vést ke: snížení celkové hladiny léku/volná frakce beze změny snížení celkové hladiny léku/snížení volné frakce celková hladina beze změny/zvýšení nebo snížení volné frakce	Ke zvýšení přistupujeme zpravidla pouze tehdy, dochází-li ke změnám klinickým (dekompenzace epilepsie). Zvýšení hladiny antiepileptika, které není doprovázeno touto klinickou změnou, indikujeme pouze v případech extrémního snížení hladiny antiepileptik v průběhu gravidity v izolovaných případech.
Změny v metabolismu a eliminaci antiepileptik	Zvýšení jaterní enzymatické aktivity vázané na cytochrom p450 nebo UDP-glukuronozyl-transferázu Zvýšení renální clearance (léky eliminované převážně ledvinami)	Pokles může nastat u etosuximidu (ETS), PB, PTH, PRM, VPA, TGB, LTG, CBZ; potencionálně TPM (nejsou dostupná validní data). Potencionálně LEV, TPM, GBP a ETS.

epilepsie. Pokles celkové plazmatické hladiny antiepileptika, které odběrem zjistíme, má tak pouze orientační hodnotu. Ideální by byla možnost stanovení volné frakce antiepileptika, které není rutinně možné. U antiepileptik, u kterých je běžně dostupné stanovení celkové hladiny, provádíme vyšetření 2–3× během gravidity, pokud je epilepsie kompenzována. Při nebo po dekompenzaci a následné úpravě terapie provádíme vyšetření v kratších intervalech. Neexistují však jednoznačná konsenzuální doporučení, jak často vyšetření hladin v průběhu gravidity provádět. Tato situace se týká PB, PRM, PHT, CBZ, VPA a LTG. Pokles hladiny LTG v průběhu gravidity a její management je shodný s ostatními antiepileptiky. Pro všechna antiepileptika platí, že pokud dojde k výraznému poklesu hladiny při srovnání s prekoncepčním obdobím bez dekompenzace epilepsie, většinou individuálně zvyšujeme dávku antiepileptika. U ostatních antiepileptik, u kterých se rutinní vyšetření hladin nepoužívá, se řídíme výhradně klinickým stavem pacientky.

3. Porod

Z procenta výskytu epilepsie v populaci lze přibližně předpokládat, že každý rok porodí v České republice asi 500–900 žen s epilepsií (4). Podle našich zkušeností i literárních dat nebývá obvykle vlastní porod u žen s epilepsií komplikovanější než u žen bez epilepsie. Obvykle nedoporučujeme u žen s epilepsií porod císařským řezem. Výjimkou jsou pacientky, u kterých je v anamnéze jasná provokace epileptických generalizovaných tonicko-klonických záchvatů hyperventilací nebo z jejichž EEG záznamu víme o provokaci generalizované epileptické abnormality hyperventilací. Zde doporučujeme pokud možno bezbolestný porod, například pomocí epidurální analgie.

Dále indikujeme porod císařským řezem u pacientek, u nichž je epilepsie v době časně před po-

rodem dekompenzována. Z vlastních zkušeností lze odhadnout, že císařský řez podstoupí asi 10–15 % pacientek s epilepsií. V tomto ohledu je nesmírně důležitá spolupráce s gynekologem – porodníkem a jejich informovanost o této problematice. Velmi se u našich pacientek s epilepsií osvědčil porod v epidurální anestezii. V každém případě je nutno souhrnně konstatovat, že **epilepsie není absolutní indikací k porodu císařským řezem**, což je bohužel v mnoha případech mýtus mezi řadou lékařů. Vždy doporučujeme, aby **pacientka v době před i po porodu nepřerušila svoji perorální antiepileptickou léčbu**. Pokud se v průběhu porodu vyskytnou epileptické záchvaty, obvykle doporučujeme intravenózní podání diazepamů nebo midazolamu, pokud po této terapii záchvaty neodezní, bývá již obvykle nutná anesteziologická péče. S takto komplikovaným porodem jsme se u našich těhotných během posledních 10 let nesetkali, jedná se o extrémně vzácnou komplikaci. „Preventivní“ podávání antiepileptik parenterálně v časně předporodní době není indikováno. **Základem úspěšného a nekomplikovaného porodu u těchto žen s epilepsií je plná informovanost pacientky a informovanost a spolupráce s gynekologem – porodníkem.**

4. Poporodní období, laktace

Zvláštní pozornost v tomto období je třeba klást na úpravu režimu matky s epilepsií. Je nutno se pokusit zajistit možnost pravidelného odpočinku, a zejména potom možnost nepřerušovaného spánku po dobu minimálně 4–5 hodin. Dále je důležitá prevence poranění dítěte při možném záchvatu matky. Matku s epilepsií poučíme, aby kojila vsedě na co nejširším lůžku a nespala na lůžku hned vedle dítěte. U všech matek s epilepsií je třeba v časném poporodním období zajistit vydatnou pomoc třetí osoby,

kteřá pomůže uvedená režimová opatření realizovat. V mnoha případech však tyto zásady dodržovat nelze (1).

Na tomto místě je třeba si uvědomit fakt, že plod je in utero vystaven vlivu antiepileptik, které užívá jeho matka s epilepsií. Pokud po porodu matka nezačne své dítě kojit, nesmíme zapomenout na možnost rozvoje abstinčního syndromu, zejména po některých antiepileptických (phenobarbital – PB, primidon – PRM, benzodiazepiny, ale i ostatní). Prakticky všechna antiepileptika pronikají v určité míře do mateřského mléka a jejich množství je nepřímo úměrné jejich vazbě na plazmatické bílkoviny (4).

Obecně platí, že kojení u žen s epilepsií, které užívají antiepileptika, doporučujeme. Otázkou zůstává délka doporučeného kojení. Na tuto problematiku neexistují jednoznačně definované standardy a doporučení. Na našem pracovišti většinou doporučujeme kojení v délce 3–5 měsíců s přihlédnutím s podávaným antiepileptikům. Eventuální negativní efekt antiepileptik na novorozence se může projevit jeho útlumem nebo zvýšenou spavostí. Novorozeneček je kojen velmi často, jednotlivá dávka je nedostatečná. Dítě tak usíná nenasyceno a brzy se budí. Dalším možným klinickým projevem efektu antiepileptik je agitovanost a psychomotorický neklid novorozence. Na tento možný klinický projev se příliš často nepomýšlí. Obecně platí, že naprostá většina matek s epilepsií je schopna kojit bez problémů. Pokud se výše popsané problémy u novorozence vyskytnou, doporučujeme vynechat každou druhou dávku mateřského mléka a nahradit ji umělou stravou. Pokud toto opatření nemá efekt, je nutno laktaci ukončit. Tato situace nastává však zřídka. Z hlediska popsaných negativních efektů antiepileptik na novorozence a kojence jsou nejrizikovější PB, PRM a benzodiazepiny.

Závěr

Jsem si plně vědom, že tento přehledný článek nemůže obsahovat všechny údaje, které jsou důležité u žen s epilepsií při plánování a vedení gravidity. Zaměřil jsem se jen na některé body, které považuji za velmi důležité, a problémy, se kterými se v klinické praxi často setkáváme. Podrobnější výčet problematiky žen s epilepsií podává mnou opakovaně citovaná relativně recentní publikace Žena a epilepsie (4).

MUDr. Robert Kuba, Ph.D.

Centrum pro epilepsie, 1. neurologická klinika
FN u svaté Anny, Brno
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: robert.kuba@fnusa.cz

Literatura

1. Callanan M. Parenting for women with epilepsy. In: Women with epilepsy. Ed. By Morrell MJ, Flynn K. Cambridge University Press 2003: 228–234.
2. Cunnington MC. The International Lamotrigine Pregnancy Registry Update for the Epilepsy Foundation. *Epilepsia* 2004; 45: 1468.
3. Epistop. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií, I–VII. Mediforum. Maxdorf 2002: 21–22.
4. Epistop. Koordinátor Zárubová J. Žena a epilepsie. Maxdorf 2004.
5. Holmes LB, Wyszynski DF. North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. *Epilepsia* 2004; 45: 1465.
6. Holmes LB, Wyszynski DF, Baldwin EJ et al. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy (abstract). *Birth Defects research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2006; 76: 318.
7. Morrow J, Russell A, Guthrie 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.
8. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Vajda F on behalf of the Collaborative EURAP Study Group. EURAP: An International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy. *Epilepsia* 2004; 45: 1463–1464.
9. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, et al. Foetal malformation and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol* 2006; 13: 645–654.
10. Yerby M, El-Sayed YY. Pregnancy risk for women with epilepsy. In: Women in epilepsy. Eds. Morrell MJ, Flynn K. Cambridge University Press 2003: 203–214.
11. Yerby MS. Management issues for women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. *Neurology* 2003; 61 (Suppl. 2): S23–S26.