

РУКОВОДСТВО
ПО ПРЕПАРАТАМ
ВАЛЬПРОЕВОЙ
КИСЛОТЫ

ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ, которые проводят лечение девочек, девушек, женщин и мужчин с репродуктивным потенциалом препаратами вальпроевой кислоты*

Включает информацию
о применении препаратов
вальпроевой кислоты
в соответствии с программой
предупреждения беременности.

**ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ЭТО РУКОВОДСТВО, ПРЕЖДЕ ЧЕМ НАЗНАЧАТЬ
ПРЕПАРАТ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ ДЕВОЧКАМ (ЛЮБОГО ВОЗРАСТА),
ЖЕНЩИНАМ С РЕПРОДУКТИВНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ, А ТАКЖЕ ПАЦИЕНТАМ
МУЖСКОГО ПОЛА С РЕПРОДУКТИВНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ**

* Препараты вальпроевой кислоты — это обобщающий термин для препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, вальпроат натрия, вальпроат семинария, вальпроат магния и вальпромид.

СОДЕРЖАНИЕ

Цель данного руководства для медицинских работников

ДЕВОЧКИ, ДЕВУШКИ И ЖЕНЩИНЫ С СОХРАНЕННЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ

- 1** Что вы должны знать об условиях назначения препарата вальпроевой кислоты девочкам, девушкам и женщинам и что предпринимать ... 4-6
- 2** Какова ваша роль в ведении и лечении пациентки? 7-19
 - Пациентки с репродуктивным потенциалом с эпилепсией, если вы:
 - профильный специалист 8-9
 - терапевт 10-11
 - Пациентки с репродуктивным потенциалом с биполярным расстройством, если вы:
 - профильный специалист 12-13
 - терапевт 14-15
 - Пациентки с репродуктивным потенциалом, если вы:
 - врач акушер-гинеколог 16-17
- 3** Каковы риски применения препаратов вальпроевой кислоты во время беременности? 20-21
 - Врожденные пороки развития
 - Нарушения нервно-психического развития

ПАЦИЕНТЫ МУЖСКОГО ПОЛА С РЕПРОДУКТИВНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ

- 1** Что следует знать о потенциальном риске для детей отцов, получавших лечение препаратом вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия 22
- 2** Какова ваша роль в тактике ведения и лечения пациентов мужского пола с репродуктивным потенциалом с эпилепсией или биполярным расстройством, если вы: 23
 - терапевт 23
 - профильный специалист 23

Цель данного руководства для медицинских работников

Применение препаратов вальпроевой кислоты во время беременности вредно для будущего ребенка. У детей, подвергшихся воздействию препаратов вальпроевой кислоты во внутриутробном периоде, выше риск:

- врожденных пороков развития;
- нарушений нервно-психического развития.

Существует потенциальный риск нарушений нервно-психического развития у детей, рожденных от мужчин, получавших лечение препаратом вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия.

Образовательные инструменты по препаратам вальпроевой кислоты были разработаны специально для медицинских работников и пациентов женского и мужского пола. Они включают:

- данное руководство для медицинских работников;
- 2 ежегодно заполняемые формы информированного согласия о рисках (для пациентов женского и мужского пола);
- 2 брошюры для пациентов (для пациентов женского и мужского пола);
- карту пациента.

Цель данного руководства для медицинских работников — предоставить всем медицинским работникам, участвующим в ведении пациентов, следующую информацию:

- условия назначения препарата девочкам, девушкам, женщинам и мужчинам с репродуктивным потенциалом;
- риски тератогенного действия и нарушений нервно-психического развития, связанные с применением препарата вальпроевой кислоты во время беременности;
- потенциальный риск нарушений нервно-психического развития, связанный с применением препарата вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия пациентами мужского пола с репродуктивным потенциалом;
- действия, необходимые для минимизации указанных рисков.

Данное руководство предназначено для следующих медицинских работников:

- профильные специалисты;
- терапевты;
- врачи акушеры-гинекологи.

В случае несовершеннолетних пациенток или пациентов, не способных принять информированное решение, информацию следует предоставить их родителям / законному представителю / опекуну и убедиться, что они четко ее понимают.

Перед назначением препарата вальпроевой кислоты ознакомьтесь с последней версией общей характеристики лекарственного препарата.

1

Что вы должны знать об условиях назначения препарата вальпроевой кислоты девочкам, девушкам и женщинам и что предпринимать

- Лечение препаратом вальпроевой кислоты следует начинать и проводить под наблюдением специалиста, имеющего опыт ведения пациентов с эпилепсией или биполярным расстройством.
- Препарат вальпроевой кислоты не следует применять для лечения девочек / девушек и женщин с репродуктивным потенциалом, за исключением случаев неэффективности или непереносимости других препаратов.
- Его следует назначать в соответствии с условиями программы предупреждения беременности при лечении препаратом вальпроевой кислоты.



**Обзор условий программы предупреждения беременности
(подробная информация приведена в общей характеристике
лекарственного препарата)**

- Оцените вероятность наступления беременности у пациентки.
- Разъясните риски врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития.
- Назначайте тесты на беременность до начала и во время лечения (по необходимости).
- Информируйте о необходимости использования эффективных методов контрацепции на протяжении всего периода лечения.
- Разъясните необходимость планирования беременности.
- Разъясните необходимость немедленного обращения к врачу в случае наступления беременности.
- Регулярно (не реже одного раза в год) пересматривайте план лечения с профильным специалистом.
- Ознакомьте с брошюрой для пациенток.
- Заполните с пациенткой ежегодно заполняемую форму информированного согласия о рисках в начале лечения и во время ежегодного пересмотра плана лечения.

Эти условия также касаются женщин, которые в настоящее время не ведут половую жизнь, кроме случаев, когда врач, назначающий препарат, имеет веские причины указывать на отсутствие риска наступления беременности.

**Что следует предпринять, если ваша пациентка —
девочка / девушка, получающая лечение препаратом
вальпроевой кислоты**

- Разъясните ей или ее родителям / опекунам (в зависимости от возраста) риски врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития у ребенка в случае наступления беременности.
- Разъясните ей или ее родителям / опекунам важность обращения к специалисту сразу после наступления менархе.
- После наступления у пациентки менархе по меньшей мере раз в год пересматривайте необходимость применения препарата вальпроевой кислоты с учетом альтернативных вариантов лечения.
- По возможности постарайтесь перевести ее на альтернативный вариант лечения до того, как она достигнет взрослого возраста.



Какова ваша роль?

Профильный специалист — эпилепсия

Терапевт — эпилепсия

Профильный специалист —
биполярное расстройство

Терапевт — биполярное расстройство

Врач акушер-гинеколог

ПРОФИЛЬНЫЕ СПЕЦИАЛИСТЫ, назначающие препараты вальпроевой кислоты девочкам, девушкам и женщинам с репродуктивным потенциалом с ЭПИЛЕПСИЕЙ

ПЕРВОЕ назначение препарата вальпроевой кислоты

Только если:

- ☐ другие варианты лечения неэффективны или плохо переносятся;
- ☐ тест на беременность отрицательный (для женщины с репродуктивным потенциалом).

ПОВТОРНОЕ назначение препарата вальпроевой кислоты

НЕ ПЛАНИРУЕТ
беременность

Пересматривайте план лечения
не реже одного раза в год.

Объясните (напомните) пациентке следующее и убедитесь, что она вас понимает

- I. Риски врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития у детей, подвергшихся воздействию препарата вальпроевой кислоты во внутриутробном периоде
- II. Необходимость использования эффективных средств контрацепции (предпочтительно внутриматочного устройства или имплантата, либо двух взаимодополняющих форм, включая барьерный метод)
 - ☐ даже если у пациентки аменорея;
 - ☐ без перерыва в течение всего периода лечения препаратом вальпроевой кислоты;
 - ☐ независимо от активности половой жизни;
 - ☐ при необходимости направьте пациентку на консультацию по вопросам контрацепции.
- III. Необходимость:
 - ☐ пройти тест на беременность, когда это необходимо во время лечения;
 - ☐ **планировать** беременность;
 - ☐ **ежегодно** с вашим участием **пересматривать** план лечения эпилепсии.

Заполните ежегодно заполняемую форму информированного согласия о рисках в начале лечения и на каждом ежегодном визите.
Ознакомьте с брошюрой для пациенток

Специально для девочек

- I. Разъясните родителям / опекунам (и детям в зависимости от возраста) риски врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития.
- II. Разъясните родителям / опекунам (и детям в зависимости от возраста) важность обращения к специалисту при наступлении менархе у девочки, принимающей препарат вальпроевой кислоты.
- III. Выберите наиболее подходящее время для консультирования по вопросам контрацепции.
- IV. Пересматривайте необходимость в лечении препаратом вальпроевой кислоты не реже одного раза в год.
- V. По возможности постарайтесь перевести девочку на альтернативный вариант лечения до того, как она достигнет взрослого возраста.

Объясните пациентке, что если она предполагает, что беременна, или забеременела, ей **следует, не прекращая прием препарата вальпроевой кислоты, немедленно связаться с вами.**

ДЛЯ ВСЕХ ПАЦИЕНТОК: заполните **ежегодно заполняемую форму информированного согласия о рисках** (в 2 экземплярах) в начале лечения и далее ежегодно; ознакомьте с **брошюрой для пациенток**

женщинам в ходе лечения

ПЛАНИРУЕТ беременность

Пациенткам с эпилепсией применение препарата вальпроевой кислоты во время беременности противопоказано и возможно только при отсутствии приемлемого альтернативного варианта лечения.

Объясните, что прекращать использовать средства контрацепции следует только после полной отмены препарата вальпроевой кислоты.

НЕЗАПЛАНИРОВАННАЯ беременность

Пациентке следует, не прекращая прием препарата вальпроевой кислоты, немедленно связаться с вами.

I. Проинформируйте пациентку и ее партнера о рисках:

- ☐ для будущего ребенка, подвергающегося воздействию препарата вальпроевой кислоты во внутриутробном периоде;
- ☐ возникновения судорожных приступов во время беременности в отсутствие лечения.

II. Объясните необходимость перехода на альтернативный вариант лечения, если это возможно, а также то, что это требует времени:

- ☐ новый препарат постепенно вводится в схему лечения в качестве дополнения к препарату вальпроевой кислоты — до 6 недель для достижения эффективной дозы;
- ☐ после этого постепенно отменяют препарат вальпроевой кислоты в течение нескольких недель и месяцев — обычно в течение 2–3 месяцев.

III. Если во время отмены препарата вальпроевой кислоты возникает судорожный приступ, сохраните в качестве поддерживающей минимальную требуемую дозу.

Заполните ежегодно заполняемую форму информированного согласия о рисках в начале лечения и на каждом ежегодном визите. Ознакомьте с брошюрой для пациенток

Если — в исключительных обстоятельствах — беременная женщина должна принимать препарат вальпроевой кислоты для лечения эпилепсии

Препарат вальпроевой кислоты предпочтительно назначать:

- ☐ в качестве монотерапии;
- ☐ в минимальной эффективной дозе, с разделением суточной дозы на несколько приемов малыми дозами;
- ☐ в форме с пролонгированным высвобождением.

Направьте пациентку и ее партнера:

- ☐ к врачу акушеру-гинекологу;
- ☐ к профильному специалисту, чтобы начать надлежащий мониторинг течения беременности (включая пренатальный мониторинг для выявления возможных дефектов нервной трубки или других пороков развития).

ТЕРАПЕВТЫ, которые ведут девочек, девушек и женщин с репродуктивным потенциалом с ЭПИЛЕПСИЕЙ, принимающих препарат вальпроевой кислоты

Если пациентка ...

НЕ ПЛАНИРУЕТ
беременность

На каждом визите ...



Объясните (напомните) пациентке следующее и убедитесь, что она вас понимает

- I. **Риски врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития у детей, подвергшихся воздействию препарата вальпроевой кислоты во внутриутробном периоде**
- II. **Необходимость использования эффективных средств контрацепции** (предпочтительно внутриматочного устройства или имплантата, либо двух взаимодополняющих форм, включая барьерный метод)
 - ☐ даже если у пациентки аменорея;
 - ☐ без перерыва в течение всего периода лечения препаратом вальпроевой кислоты;
 - ☐ независимо от активности половой жизни.
- III. **Необходимость:**
 - ☐ пройти тест на беременность, когда это необходимо во время лечения;
 - ☐ **планировать** беременность;
 - ☐ **ежегодно с с профильным специалистом пересматривать план лечения эпилепсии.**



Ознакомьте с брошюрой для пациенток



Специально для девочек

- I. Разъясните родителям / опекунам (и детям в зависимости от возраста) риски врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития у ребенка, подвергшегося воздействию вальпроевой кислоты во внутриутробном периоде.
- II. Разъясните родителям / опекунам (и детям в зависимости от возраста) важность обращения к специалисту при наступлении менархе у девочки, принимающей препарат вальпроевой кислоты, чтобы рассмотреть возможность альтернативного варианта лечения.
- III. Выберите наиболее подходящее время для консультирования по вопросам контрацепции.



Объясните пациентке, что если она предполагает, что беременна, или забеременела, **ей следует, не прекращая прием препарата вальпроевой кислоты, немедленно связаться со своим лечащим врачом.**

ДЛЯ ВСЕХ ПАЦИЕНТОК:
ознакомьте с брошюрой для пациенток

Если пациентка ...

ПЛАНИРУЕТ
беременность

Пациенткам с эпилепсией применение препарата вальпроевой кислоты во время беременности противопоказано и возможно только при отсутствии приемлемого альтернативного варианта лечения.

Объясните, что прекращать использовать средства контрацепции следует только после полной отмены препарата вальпроевой кислоты.

Если у пациентки ...

НАСТУПИЛА НЕЗАПЛАНИРОВАННАЯ
беременность

Пациентке следует, не прекращая прием препарата вальпроевой кислоты, незамедлительно связаться со своим врачом.

I. Проинформируйте пациентку и ее партнера о рисках:

- ☐ для будущего ребенка, подвергающегося воздействию препарата вальпроевой кислоты во внутриутробном периоде;
- ☐ возникновения судорожных приступов во время беременности в отсутствие лечения.

II. Незамедлительно направьте пациентку к ее лечащему врачу

для перевода на альтернативный вариант лечения в соответствующей ситуации.

III. Попросите пациентку продолжать прием препарата вальпроевой кислоты вплоть до дня ее визита к лечащему врачу.

Ознакомьте с брошюрой для пациенток

Направьте пациентку и ее партнера:

- ☐ к врачу акушеру-гинекологу;
- ☐ специалисту для оценки и дальнейшего консультирования.

ПРОФИЛЬНЫЕ СПЕЦИАЛИСТЫ, назначающие препараты вальпроевой кислоты женщинам с репродуктивным потенциалом с **БИПОЛЯРНЫМ РАССТРОЙСТВОМ**

ПЕРВОЕ назначение препарата вальпроевой кислоты



Только если:

- ☐ другие варианты лечения неэффективны или плохо переносятся;
- ☐ тест на беременность отрицательный (для женщин с репродуктивным потенциалом).

ПОВТОРНОЕ назначение препарата вальпроевой кислоты



НЕ ПЛАНИРУЕТ
беременность

Пересматривайте план лечения
не реже одного раза в год.



**Объясните (напомните) пациентке следующее
и убедитесь, что она вас понимает**

- I. Риски врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития у детей, подвергшихся воздействию препарата вальпроевой кислоты во внутриутробном периоде**
- II. Необходимость использования эффективных средств контрацепции** (предпочтительно внутриматочного устройства или имплантата, либо двух взаимодополняющих форм, включая барьерный метод)
 - ☐ даже если у пациентки аменорея;
 - ☐ без перерыва в течение всего периода лечения препаратом вальпроевой кислоты;
 - ☐ независимо от активности половой жизни;
 - ☐ при необходимости направьте пациентку на консультацию по вопросам контрацепции.
- III. Необходимость:**
 - ☐ пройти тест на беременность, когда это необходимо во время лечения;
 - ☐ **планировать** беременность;
 - ☐ **ежегодно** с вашим участием **пересматривать** план лечения биполярного расстройства.



**Заполните ежегодно заполняемую форму
информированного согласия о рисках в начале лечения
и на каждом ежегодном визите.
Ознакомьте с брошюрой для пациенток**



Объясните пациентке, что если она предполагает, что беременна, или забеременела, **ей следует, не прекращая прием препарата вальпроевой кислоты, немедленно связаться с вами.**

ДЛЯ ВСЕХ ПАЦИЕНТОК: заполните **ежегодно заполняемую форму информированного согласия о рисках** (в 2 экземплярах) в начале лечения и далее ежегодно; ознакомьте с **брошюрой для пациенток**

женщинам в ходе лечения

ПЛАНИРУЕТ
беременность

При биполярном расстройстве применение препарата вальпроевой кислоты во время беременности противопоказано.

Переведите на альтернативный вариант лечения до зачатия.

НАСТУПИЛА НЕЗАПЛАНИРОВАННАЯ
беременность

Пациентке следует, не прекращая прием препарата вальпроевой кислоты, незамедлительно связаться с вами.

Проинформируйте пациентку и ее партнера о рисках:

- ☐ для будущего ребенка, подвергающегося воздействию препарата вальпроевой кислоты во внутриутробном периоде;
- ☐ проявления биполярного расстройства во время беременности в отсутствие лечения.

☐ Объясните, что прекращать использовать средства контрацепции следует только после полной отмены препарата вальпроевой кислоты.

☐ Препарат вальпроевой кислоты следует отменять постепенно, в течение нескольких недель, чтобы снизить вероятность возникновения раннего рецидива¹.

☐ Отмените препарат вальпроевой кислоты – Переведите пациентку на альтернативный вариант лечения: **при переходе на альтернативный вариант лечения рекомендуется перекрестное титрование доз препаратов².**

Направьте пациентку и ее партнера:

- ☐ к врачу акушеру-гинекологу;
- ☐ к профильному специалисту чтобы начать надлежащий мониторинг течения беременности (включая пренатальный мониторинг для выявления возможных дефектов нервной трубки или других пороков развития).

Заполните ежегодно заполняемую форму информированного согласия о рисках в начале лечения и на каждом ежегодном визите. Ознакомьте с брошюрой для пациенток

ТЕРАПЕВТЫ, которые ведут женщин с репродуктивным потенциалом с **БИПОЛЯРНЫМ РАССТРОЙСТВОМ**, принимающих препарат вальпроевой кислоты

.....

Если пациентка ...

НЕ ПЛАНИРУЕТ
беременность

На каждом визите ...



**Объясните (напомните) пациентке следующее
и убедитесь, что она вас понимает**

- I. Риски врожденных пороков развития и нарушений
нервно-психического развития у детей, подвергшихся воздействию
препарата вальпроевой кислоты во внутриутробном периоде**
- II. Необходимость использования эффективных средств контрацепции**
(предпочтительно внутриматочного устройства или имплантата, либо
двух взаимодополняющих форм, включая барьерный метод)
 - даже если у пациентки аменорея;
 - без перерыва в течение всего периода лечения
препаратом вальпроевой кислоты;
 - независимо от активности половой жизни.
- III. Необходимость:**
 - пройти тест на беременность, если это необходимо во время
лечения;
 - **планировать** беременность;
 - **ежегодно** с лечащим врачом **пересматривать план**



Ознакомьте с брошюрой для пациенток



Объясните пациентке, что если она предполагает, что беременна, или
забеременела, **ей следует, не прекращая прием препарата вальпроевой
кислоты, немедленно связаться со своим лечащим врачом.**

ДЛЯ ВСЕХ ПАЦИЕНТОК:
ознакомьте с брошюрой для пациенток

Если пациентка ...

ПЛАНИРУЕТ
беременность

При биполярном расстройстве применение препарата вальпроевой кислоты во время беременности противопоказано.

Объясните, что прекращать использовать средства контрацепции следует только после полной отмены препарата вальпроевой кислоты.

Если у пациентки ...

НАСТУПИЛА НЕЗАПЛАНИРОВАННАЯ
беременность

Пациентке следует, не прекращая прием препарата вальпроевой кислоты, незамедлительно связаться со своим врачом.

I. Проинформируйте пациентку и ее партнера о рисках:

- ☐ для будущего ребенка, подвергающегося воздействию препарата вальпроевой кислоты во внутриутробном периоде;
- ☐ проявлений биполярного расстройства во время беременности в отсутствие лечения.

II. Направьте пациентку к ее лечащему врачу для перевода на альтернативный вариант лечения.

Ознакомьте с брошюрой для пациенток

Направьте пациентку и ее партнера:

- ☐ к врачу акушеру-гинекологу;
- ☐ к специалисту для оценки и дальнейшего консультирования.

ВРАЧИ АКУШЕРЫ-ГИНЕКОЛОГИ, которые ведут девочек, девушек и женщин с репродуктивным потенциалом, принимающих препарат вальпроевой кислоты

ДЕВОЧКИ, ДЕВУШКИ и НЕБЕРЕМЕННЫЕ ЖЕНЩИНЫ,
принимающие препарат вальпроевой кислоты



**Объясните (напомните) пациентке следующее
и убедитесь, что она вас понимает**

- I. Риски врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития у детей, подвергшихся воздействию препарата вальпроевой кислоты во внутриутробном периоде**
- II. Необходимость использования эффективных средств контрацепции** (предпочтительно внутриматочного устройства или имплантата, либо двух взаимодополняющих форм, включая барьерный метод)
 - ☐ даже если у пациентки аменорея;
 - ☐ без перерыва в течение всего периода лечения препаратом вальпроевой кислоты;
 - ☐ независимо от активности половой жизни.
- III. Необходимость:**
 - ☐ пройти тест на беременность, когда это необходимо во время лечения;
 - ☐ планировать беременность;
 - ☐ ежегодно с лечащим врачом пересматривать план лечения.



Ознакомьте с брошюрой для пациенток



Объясните пациентке, что если она предполагает, что беременна, или забеременела, ей следует, не прекращая прием препарата вальпроевой кислоты, немедленно связаться со своим лечащим врачом.

ДЛЯ ВСЕХ ПАЦИЕНТОК:
ознакомьте с брошюрой для пациенток

Пациенткам с эпилепсией применение препарата вальпроевой кислоты во время беременности противопоказано и возможно только при отсутствии приемлемого альтернативного варианта лечения.

При биполярном расстройстве применение препарата вальпроевой кислоты во время беременности противопоказано.

**Если женщина сообщает, что у нее НАСТУПИЛА
БЕРЕМЕННОСТЬ, НАПРАВЬТЕ ЕЕ К ДВУМ ПРОФИЛЬНЫМ
СПЕЦИАЛИСТАМ**



Специалист № 1

Специалист по заболеванию, по поводу которого назначен препарат вальпроевой кислоты, — для обследования и консультирования по вопросу перехода на альтернативный вариант лечения и прекращения лечения, если это целесообразно.



Специалист № 2

Специалист в области тератологии (по возможности), либо самостоятельно начните надлежащий мониторинг беременности (включая пренатальный мониторинг для выявления возможных дефектов нервной трубки или других пороков развития).



Ознакомьте с брошюрой для пациенток



Каковы риски применения препаратов вальпроевой кислоты во время беременности?

Применение препаратов вальпроевой кислоты во время беременности вредно для будущего ребенка. У детей, подвергшихся воздействию препарата вальпроевой кислоты во внутриутробном периоде, имеется высокий риск:

- врожденных пороков развития;
- нарушений нервно-психического развития.

Степень риска зависит от дозы препарата. Пороговой дозы, ниже которой риск отсутствует, не существует. Применение препарата вальпроевой кислоты во время беременности в любой дозе может быть вредным для будущего ребенка.

Характер рисков для детей, подвергающихся воздействию препарата вальпроевой кислоты во внутриутробном периоде, одинаков, независимо от показания к применению препарата.

Монотерапия и комбинированная терапия препаратом вальпроевой кислоты, в том числе с применением других противосудорожных средств, часто приводит к патологическому исходу беременности.

1. Врожденные пороки развития



Около 11 %³ детей женщин с эпилепсией, получавших монотерапию препаратом вальпроевой кислоты во время беременности, имели серьезные врожденные пороки развития.

Этот риск выше, чем в общей популяции (примерно 2–3 %).

Имеющиеся данные свидетельствуют о повышении частоты возникновения малых или больших пороков развития. Наиболее распространенные типы врожденных пороков развития, включали:

- дефекты нервной трубки;
- лицевой дисморфизм;
- расщелина губы и нёба;
- краниостеноз;
- пороки развития сердца, почек и мочеполовой системы;
- дефекты конечностей (включая двустороннюю аплазию лучевой кости);
- множественные пороки развития различных систем организма.

Внутриутробное воздействие препарата вальпроевой кислоты также может привести к:

- одностороннему или двустороннему нарушению слуха или глухоте, которые могут быть необратимыми⁴;
- порокам развития глаз (включая колобомы, микрофтальм), о которых сообщалось в сочетании с другими врожденными пороками развития. Эти врожденные пороки развития глаз могут повлиять на зрение.

Имеющиеся данные не свидетельствуют о том, что дополнительный прием фолиевой кислоты предотвращает врожденные пороки развития, вызванные воздействием препаратов вальпроевой кислоты⁵.

Риск врожденных пороков развития



3

Каковы риски применения препаратов вальпроевой кислоты во время беременности?

2. Нарушения нервно-психического развития

- ▶ Воздействие препарата вальпроевой кислоты во внутриутробном периоде может оказывать неблагоприятное воздействие на психическое и физическое развитие детей.
- ▶ Точный период гестации с повышенным риском неизвестен, **и нельзя исключить вероятность повышенного риска на протяжении всего срока беременности.**
- ▶ У 30–40 % детей дошкольного возраста, подвергшихся воздействию препарата во внутриутробном периоде, возможна задержка развития на ранних этапах, например⁶⁻⁹:
 - позже начинают говорить и ходить;
 - снижены интеллектуальные способности;
 - снижены языковые навыки (речь и понимание);
 - возникают проблемы с памятью.
- ▶ У детей, достигших школьного возраста (6 лет), с внутриутробным воздействием препарата вальпроевой кислоты в анамнезе измеренный коэффициент интеллекта в среднем был на 7–10 баллов ниже, чем у детей, подвергшихся воздействию других противосудорожных средств¹⁰. Данные об отдаленных исходах ограничены.
- ▶ Повышенный риск у детей с внутриутробным воздействием препарата вальпроевой кислоты в анамнезе по сравнению с популяцией, не подвергавшейся воздействию:
 - синдром дефицита внимания и гиперактивности¹¹: примерно в 1,5 раза выше;
 - расстройство аутистического спектра¹²: примерно в 3 раза выше;
 - детский аутизм¹²: примерно в 5 раз выше.

У детей, подвергшихся воздействию препарата вальпроевой кислоты во внутриутробном периоде, риски повышены

**Задержка развития
на раннем этапе**



У 30–40 %
детей дошкольного возраста

Коэффициент интеллекта



На 7–10 баллов ниже
по сравнению с детьми,
подвергавшимися
воздействию других
противоэпилептических средств

**Синдром дефицита
внимания и гиперактивности**



**приблизительно
в 1,5 раза выше**

по сравнению с популяцией,
не подвергавшейся воздействию

**Расстройство
аутистического спектра**



**приблизительно
в 3 раза выше**

по сравнению с популяцией,
не подвергавшейся воздействию

Детский аутизм



**приблизительно
в 5 раз выше**

по сравнению с популяцией,
не подвергавшейся воздействию

1

Что следует знать о риске для детей отцов, получавших лечение препаратом вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия

Результаты ретроспективного наблюдательного исследования электронных медицинских карт, проведенного в трех странах Северной Европы, свидетельствуют о повышенном риске развития нарушений нервно-психического развития (ННПР) у детей (от 0 до 11 лет), рожденных от мужчин, получавших лечение препаратом вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия, по сравнению с детьми, рожденными от отцов, получавших ламотриджин или леветирацетам.

Сравнение риска ННПР у детей, рожденных от мужчин, получавших препарат вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия, с детьми, рожденными от мужчин, получавших ламотриджин или леветирацетам

Группа терапии препаратом
вальпроевой кислоты



4,0-5,6 %

Группа монотерапии
ламотриджином или
леветирацетамом



2,3-3,2 %

Объединенное скорректированное отношение рисков ННПР в целом, полученное в результате метаанализа наборов данных, составило 1,50 (95 % доверительный интервал: 1,09; 2,07).

Из-за ограничений исследования невозможно определить, какой из изученных подтипов ННПР (нарушение аутистического спектра, задержка умственного развития, коммуникативное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности, двигательные расстройства) вносит конкретный вклад в общее повышение риска ННПР.

Риск для детей, рожденных от мужчин, прекративших прием препарата вальпроевой кислоты по крайней мере за 3 месяца до зачатия (т. е. при возможности нового сперматогенеза в отсутствие воздействия препарата вальпроевой кислоты), неизвестен.

2

Какова ваша роль в тактике ведения и лечении за пациентами мужского пола с репродуктивным потенциалом с эпилепсией или биполярным расстройством

ПРОФИЛЬНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ И ТЕРАПЕВТ

Разъясните / напомните пациенту следующую информацию и убедитесь, что он ее понимает

- I. Потенциальный риск нарушений развития нервной системы у детей, рожденных от мужчин, получавших лечение препаратом вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия.
- II. Данные об этом потенциальном риске для детей, зачатых более чем через 3 месяца после прекращения лечения препаратом вальпроевой кислоты (т. е. после того, как происходит новый сперматогенез в отсутствие воздействия препарата вальпроевой кислоты) отсутствуют.
- III. В качестве меры предосторожности обсуждайте с пациентом не реже одного раза в год **необходимость**:
 - использования **эффективных средств контрацепции**, в том числе для партнерши, во время применения пациентом препарата вальпроевой кислоты и в течение 3 месяцев после прекращения лечения;
 - **не сдавать сперму** во время лечения препаратом вальпроевой кислоты и в течение 3 месяцев после прекращения лечения;
 - проконсультироваться с врачом, **чтобы обсудить альтернативные варианты лечения**, как только пациент планирует зачать ребенка и до того, как он прекратит использовать контрацептивные средства;
 - пациенту и его партнерше обратиться к своему врачу за консультацией **в случае наступления беременности**, если пациент принимал препарат вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия.

Ознакомьте с брошюрой для пациентов

Только для профильных специалистов: заполните ежегодно заполняемую форму информированного согласия о рисках в начале лечения и на каждом ежегодном визите.

1. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, *et al.* Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. Australian and New Zealand J. Psychiatry 2015, Vol. 49(12):1-185.
2. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate-EMA/679681/2017.
3. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.
4. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, *et al.* In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children. A case-control study using the EFEMERIS database. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018 Oct;113:192-7.
5. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 Aug;19(8):803-7.
6. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L *et al.* Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058-65.
7. Cummings *et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647.
8. Meador K *et al.* Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16):1597-1605.
9. Thomas S.V *et al.* Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236.
10. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar; 12(3):244-52.
11. 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 New Open.* 2019;2(1): e186606.
12. Christensen J *et al.* Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703.

ННПР — нарушения нервно-
психического развития.


ПРИМЕЧАНИЯ

Handwriting practice lines consisting of 20 horizontal dotted lines.

Handwriting practice lines consisting of 20 horizontal rows of dotted lines on a white background.

ПРИМЕЧАНИЯ

Handwriting practice lines consisting of 20 horizontal dotted lines.

A thick, wavy orange line that starts from the left edge, rises to a peak, and then descends towards the right edge, separating the dark green header from the white content area.

АО «Санофи Россия»
125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22
+7 495 721 14 00