

Руководство для работников здравоохранения

Настоящее руководство предоставлено в качестве мер по минимизации риска в отношении вальпроатов, с целью информирования врачей, назначающих вальпроаты, о возможных рисках, связанных с их применением у женщин репродуктивного возраста и во время беременности.

В руководстве представлена новейшая информация о риске возникновения неврологической патологии у детей, родившихся у женщин, которые принимали вальпроаты во время беременности, в дополнение к уже известному риску возникновения врожденных пороков развития.

Настоящее руководство должно использоваться вместе с Информационной брошюрой для пациентов и Бланком подтверждения ознакомления с информацией о лечении (договора о лечении). Бланк подтверждения ознакомления с информацией о лечении должен быть подписан вами и вашей пациенткой.

Для получения более подробной информации о вальпроатах, перед их назначением, ознакомьтесь с Инструкцией по медицинскому применению.

ЧТО ВЫ ДОЛЖНЫ ЗНАТЬ О РИСКАХ ПРИМЕНЕНИЯ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ У ЖЕНЩИН

Активным веществом ВАЛЬПРОАТОВ является вальпроевая кислота, которая известна своим тератогенным действием, приводящим к возникновению врожденных пороков развития. Имеющиеся данные также демонстрируют, что воздействие вальпроатов на плод может увеличить риск возникновения нарушений развития. Названные риски кратко описываются ниже.

1. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Данные, полученные из мета-анализа (включая записи и когортные исследования) показали, что 10,73% детей женщин, страдающих эпилепсией и получавших во время беременности вальпроаты в виде монотерапии, страдали врожденными пороками развития (95% ДИ: 8.16 -13.29), что представляет собой большой риск основных врожденных пороков развития, чем для популяции в целом, когда риск составляет около 2-3%¹. Имеющиеся данные демонстрируют, что риск является дозозависимым. Наибольшие риски развиваются при более высоких дозах (более 1 г в сутки). Пороговая доза, при применении ниже которой риск отсутствует, не может быть определена на основе имеющихся данных.

Наиболее распространенные типы пороков развития включают в себя дефекты нервной трубки, нарушения строения лицевого черепа, заячью губу и волчью пасть, краниостеноз, кардиальные, почечные и урогенитальные пороки развития, пороки развития конечностей (в том числе двустороннюю аплазию лучевой кости), а также множество отклонений развития со стороны различных систем организма.

2. НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ

Внутриутробное воздействие вальпроатов может привести к неблагоприятному воздействию на умственное и физическое развитие детей. Риск считается дозозависимым, но пороговая доза, ниже которой риск отсутствует, не может быть установлена на основе данных. Точный гестационный возраст развития этих эффектов точно не известен, и нельзя исключить возможность риска на протяжении всей беременности.

Исследования²⁻⁵ детей дошкольного возраста, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроатов, показали, что 30-40% детей имеют признаки задержки раннего развития, такие как более позднее установление навыков ходьбы и речи, более низкий уровень интеллектуального развития, недостаточные языковые навыки (речь и понимание) и проблемы с памятью.

Коэффициент интеллекта (IQ), измеренный у детей школьного возраста (блет), которые внутриутробно были подвержены воздействию вальпроатов согласно анамнезу, составил, в среднем на 7-10 баллов ниже, чем у детей, подвергшихся воздействию других противоэпилептических средств⁹. Несмотря на то, что нельзя исключить сочетанное с другими факторами воздействие, очевидно, что риск интеллектуальных нарушений у детей, подвергшихся воздействию вальпроатов, не зависит от IQ матери.

Количество имеющихся данных по отдаленным результатам ограничено.

Имеющиеся данные демонстрируют, что дети, подвергшиеся внутриутробному воздействию вальпроатов, имеют повышенный риск развития расстройств аутистического спектра (в три раза) и детского аутизма (в пять раз) по сравнению с общей популяцией⁷.

Согласно некоторым данным, у детей, внутриутробно подвергшихся воздействию вальпроатов, по всей вероятности, могут развиваться симптомы синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ)⁸.

Лечение пациенток вальпроатами

А. ПЕРВОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЕВОЧКАМ-ПАЦИЕНТКАМ

После медицинской оценки, вы должны обдумать обоснованность назначения вальпроатов Вашей пациентке:

- Убедитесь, что лечение вальпроатами необходимо Вашей пациентке (т.е., все другие методы лечения были испробованы, но не оказали должного эффекта).
- Обсудите с Вашей пациенткой и членами ее семьи/опекунами следующие вопросы:
 - Риски для беременности, связанные с основным заболеванием;
 - Риски, связанные с лечением, включая риски, связанные с вальпроатами в случае беременности;
 - Необходимость использования эффективной контрацепции во избежание незапланированной беременности.
 - Необходимость регулярного пересмотра плана лечения
- Определите наиболее подходящее время для предоставления консультаций по эффективной контрацепции, и при необходимости, направьте Вашу пациентку к соответствующему специалисту.
- Убедитесь, что Ваша пациентка/члены семьи/лица, ухаживающие за пациенткой, хорошо поняли характер и величину рисков, а также осознали возможные последствия в случае наступления беременности.
 - Вам в помощь были разработана Информационная брошюра для пациента, в которой сведена информация по тератогенной безопасности и ключевые моменты для управления лечением:
 - Ознакомьтесь с этой брошюрой, она поможет вам в предоставлении нужной информации вашей пациентке
 - Предоставьте одну копию вашей пациентке
- Посоветуйте вашей пациентке немедленно связаться с вами
 - Если наступит беременность, или пациентка заподозрит беременность.
 - Если у пациентки возникнут побочные эффекты в результате применения назначенных ей вальпроатов
 - В случае развития нежелательных явлений у пациентов в результате применения назначенных им вальпроатов сообщите данную информацию ответственному за фармаконадзор в Вашем лечебном учреждении или производителю соответствующего лекарственного средства.
- Запланируйте пересмотр терапии, если пациентка находится в репродуктивном возрасте.

В. ЖЕНЩИНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, НЕ ПЛАНИРУЮЩИЕ БЕРЕМЕННОСТЬ

После медицинского анализа Вы должны рассмотреть необходимость назначения вальпроатов вашей пациентке:

- Убедитесь, что лечение вальпроатами подходит Вашей пациентке (т.е. прочие методы лечения были опробованы, но не имели должного эффекта).
- Обсудите с вашей пациенткой следующие вопросы:
 - Риски для беременности, связанные с основным заболеванием;
 - Риски, связанные с лечением, включая риски, связанные с применением вальпроатов при беременности;
 - Необходимость использования эффективной контрацепции во избежание незапланированной беременности.
 - Необходимость регулярного пересмотра плана лечения
- Оцените необходимость консультации до зачатия.
- Убедитесь, что Ваша пациентка понимает характер и величину возможных рисков для ребенка при применении ею вальпроатов во время беременности, а также в ее согласии следовать рекомендациям относительно беременности.

Для этого, Вам в помощь были разработана Информационная брошюра для пациента, в которой сведена информация по тератогенной безопасности и ключевые моменты для управления лечением:

- Предоставьте одну копию вашей пациентке
- Посоветуйте вашей пациентке немедленно связаться с вами
 - Если наступит беременность, или пациентка заподозрит беременность
 - в случае развития каких-либо нежелательных явлений, связанных с лечением назначенными ей вальпроатами.
 - В случае развития нежелательных явлений у пациентов в результате применения назначенных им вальпроатов сообщите данную информацию ответственному за фармаконадзор в Вашем лечебном учреждении или производителю соответствующего лекарственного средства.

С. ЖЕНЩИНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, ПЛАНИРУЮЩИЕ БЕРЕМЕННОСТЬ

- Напомните своим пациенткам о тератогенных рисках и рисках нарушения развития у детей при применении вальпроатов матерями во время беременности, а также о рисках, связанных с отказом от терапии судорожных приступов и биполярного аффективного расстройства.
- Взвесьте соотношение польза/риск терапии вальпроатами по имеющимся у пациентки показаниям:
 - Рассмотрите, возможно ли прекращение лечения или переход на альтернативное лечение.

- Если в результате тщательной оценки рисков и пользы, необходимо продолжить лечение вальпроатами, рекомендуется разделить суточную дозу на несколько малых доз, для принятия их в течение дня в самой низкой эффективной дозе. Применение препарата пролонгированного высвобождения может оказаться предпочтительнее других форм лечения.
 - И монотерапия вальпроатами, и терапия вальпроатами в комбинации с другими лекарствами могут стать причиной врожденных пороков развития. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что при противоэпилептической комбинированной терапии, включающей вальпроаты, риска аномального исхода беременности более высок чем при монотерапии вальпроатами.
 - Добавление к лечению фолиевой кислоты может снизить общий риск развития дефектов нервной трубки, но нет данных за то, что она снижает риск других врожденных пороков, связанных с внутриутробным воздействием вальпроатов.
- Подумайте о направлении Вашей пациентки к другим специалистам для получения соответствующей консультации перед зачатием.
 - Убедитесь, что Ваша пациентка должным образом поняла характер и величину возможных рисков
 - Информационная брошюра для пациентов, в которой перечислены все риски, должна быть предоставлена пациентке:
 - Предоставьте одну копию Вашей пациентке
 - Посоветуйте своей пациентке немедленно обратиться к врачу в случае наступления беременности или подозрении на беременность в целях контроля за развитием плода, включая пренатальную диагностику возможных дефектов нервной трубки или других нарушений.
 - Рекомендуется, чтобы беременности женщин, принимающих вальпроат, заносились в регистры о противоэпилептических препаратах и беременности, и/или в национальную систему сбора таких данных.
 - Посоветуйте своей пациентке немедленно обратиться к врачу в случае развития нежелательных явлений в результате применения назначенных ей вальпроатов.
 - В случае развития нежелательных явлений у пациентов в результате применения назначенных им вальпроатов сообщите данную информацию ответственному за фармаконадзор в Вашем лечебном учреждении или производителю соответствующего лекарственного средства.

D. ЖЕНЩИНЫ С НЕЗАПЛАНИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

- Запланируйте срочную встречу с Вашей пациенткой для переоценки соотношения пользы и рисков в связи с приемом вальпроатов.

- До встречи с пациенткой, посоветуйте ей продолжать лечение, до тех пор, пока вы не предоставите ей рекомендации, основанные на оценке ситуации.
 - Если в результате анализа возможных рисков и пользы, сделан вывод о необходимости продолжить лечение вальпроатами, рекомендуется разделение минимальной эффективной суточной дозы на несколько приемов в день. Применение препарата пролонгированного высвобождения может оказаться предпочтительнее других лекарственных форм.
 - И монотерапия вальпроатами, и терапия вальпроатами в комбинации с другими противосудорожными препаратами может стать причиной врожденных пороков развития. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что при комбинированной противосудорожной терапии, включающей вальпроаты, риски аномального исхода беременности более высоки, чем при монотерапии вальпроатами.
 - Добавление к лечению фолиевой кислоты может снизить общий риск развития дефектов нервной трубки, но нет данных за то, что она снижает риск других врожденных пороков, связанных с внутриутробным воздействием вальпроатов.
 - Убедитесь, что ваша пациентка:
 - правильно поняла характер и величину рисков, связанных с терапией вальпроатами в случае наступления у нее беременности
 - получила Информационную брошюру для пациентов
- Начать соответствующий пренатальный контроль с целью выявления возможного возникновения дефектов нервной трубки или других пороков развития.
- Рекомендуется, чтобы случаи беременности женщин, принимающих вальпроат, заносились в регистры о противоэпилептических препаратах и беременности, и/или в национальную систему сбора таких данных.

Резюме

А. ПЕРВОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЕВОЧКАМ-ПАЦИЕНТКАМ

- **Предоставьте полную информацию о внутриутробных рисках для младенца в связи с самим заболеванием, а также о рисках, связанных с применением вальпроата натрия во время беременности.**
- **Оцените потребность Вашей пациентки в лечении вальпроатом натрия**
- **Проинформируйте Вашу пациентку о необходимости использования эффективной контрацепции.**
- **Убедитесь, что ваша пациентка получила Информационную брошюру для пациентов.**
- **Если применимо, посоветуйте Вашей пациентке немедленно связаться с Вами в случае наступления беременности или подозрении на беременность.**

В. ЖЕНЩИНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, НЕ ПЛАНИРУЮЩИЕ БЕРЕМЕННОСТЬ

- Предоставьте полную информацию о внутриутробных рисках для младенца в связи с имеющимся у матери заболеванием, а также о рисках в связи с получаемой матерью терапией.
- Оцените потребность Вашей пациентки в лечении вальпроатами.
- Проинформируйте Вашу пациентку о необходимости использования эффективной контрацепции.
- Убедитесь, что ваша пациентка получила Информационную брошюру для пациентов.
- Посоветуйте Вашей пациентке немедленно связаться с Вами в случае наступления беременности или подозрения на беременность.

В. ЖЕНЩИНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, ПЛАНИРУЮЩИЕ БЕРЕМЕННОСТЬ

- Предоставьте полную информацию о внутриутробных рисках для младенца в связи с имеющимся у матери заболеванием отдельно от рисков в связи с терапией вальпроатами.
- Произведите анализ пользы и рисков вследствие терапии, получаемой пациенткой.
- Подберите соответствующее лечение.
- Посоветуйте Вашей пациентке связаться с Вами в случае наступления беременности или подозрения на беременность.
- Убедитесь, что Ваша пациентка получила Информационную брошюру для пациентов.

Д. ЖЕНЩИНЫ С НЕЗАПЛАНИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

- Проинформируйте ее о том, что ей следует продолжать лечение до встречи с Вами
- Запланируйте срочную встречу
- Произведите переоценку пользы и рисков вследствие получаемой пациенткой терапии.
- Убедитесь, что Ваша пациентка поняла характер и величину рисков, связанных с применением вальпроатов при беременности.
- Убедитесь, что Ваша пациентка получила Информационную брошюру для пациентов.

Список литературы

1. Меадор К., Рейнолдс М.У., Кри́н С., Фарбах К., Пробст К. Исход беременности у женщин с эпилепсией: систематический обзор и мета-анализ опубликованного регистра беременных и когорт. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.
2. Бромли Р.Л., Мойэр Г., Лов Дж., Келли Дж., Пурди Л., МакЭван Л. с соавторами. Раннее когнитивное развитие детей, родившихся у женщин с эпилепсией: проспективный отчет. *Epilepsia* Октябрь 2010г.;51(10):2058-65.
3. Каммингс с соавтрами Развитие мозга детей, подвергшихся внутриутробному воздействию ламботриджина, натрия вальпроата и карбамазепиа. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647
4. Меадор К. с соавторами Когнитивная функция в 3 года после эмбрионального воздействия противозепилептического препарата. *NEJM* 2009;360 (16): 1597- 1605
5. Томас С.В. с соавторами. Развитие моторики и умственное развитие младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию противозепилептических препаратов. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
6. Меадор К.Дж., Бейкер Г.А., Браунинг Н., Коэн М.Дж., Бромли Р.Л., Клейтон-Смит Дж., Калайджин Л.А., Каннер А., Липорэйс Дж.Д., Пеннел П.Б., Привитера М., Лоринг Д.У., Группа по изучению эффектов, связанных с неврологическим развитием. Эмбриональное воздействие противозепилептического препарата и когнитивные результаты в возрасте 6 лет (Изучение эффектов, связанных с неврологическим развитием): проспективное обсервационное исследование. *Lancet Neurol.* Март 2013г.;12(3):244-52
7. Кристенсен Дж. с соавторами. Пренатальное воздействие вальпроата и риск развития расстройства аутистического спектра и детского аутизма. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
8. Коэн М.Дж. с соавторами. Эмбриональное воздействие противозепилептического препарата: Двигательная, адаптационная/поведенческая функция в возрасте 3 лет. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246
9. Меадор К. с соавторами Эмбриональное воздействие противозепилептического препарата и когнитивные результаты в возрасте 6 лет (Изучение эффектов, связанных с неврологическим развитием): проспективное обсервационное исследование. *Lancet Neurol.* Март 2013г.;12(3): 244-252

Приложения

1. Информационная брошюра для пациентов.
2. Бланк договора о лечении (Бланк подтверждения ознакомления с информацией о лечении).
3. Карточка пациента.