

Информация о рисках применения препаратов вальпроевой кислоты у пациенток женского пола и беременных женщин

Контрацепция и предотвращение беременности

Прежде чем назначать пациенткам препарат
вальпроевой кислоты, внимательно прочитайте это
Руководство.

Это одно из мероприятий Программы предотвращения
беременности в период лечения препаратами
вальпроевой кислоты, целью которой является
минимизация риска применения препарата в период
беременности.

СОДЕРЖАНИЕ

Цель Руководства

Краткий обзор

1. Информация о врожденных пороках и нарушениях развития

- Врожденные пороки развития
- Нарушения развития нервной системы

2. Роль врачей различных специальностей

**3. Условия назначения препаратов вальпроевой кислоты:
программа предотвращения беременности**

4. Лечение пациенток препаратами вальпроевой кислоты

- Первое назначение препарата пациентке
- Женщины с детородным потенциалом, не планирующие беременность
- Женщины с детородным потенциалом, планирующие беременность
- Женщины с незапланированной беременностью

5. Замена или прекращение применения препаратов вальпроевой кислоты

- Пациентки с биполярным расстройством
- Пациентки с эпилепсией

ЦЕЛЬ РУКОВОДСТВА

Руководство для специалистов системы здравоохранения представляет собой информационный инструмент **Программы предотвращения беременности при приеме препаратов вальпроевой кислоты** для специалистов системы здравоохранения и пациенток.

Цель Программы — предоставить информацию о тератогенных рисках, связанных с приемом препаратов вальпроевой кислоты в период беременности, и о действиях, необходимых для минимизации рисков у пациенток, а также обеспечить адекватный уровень понимания рисков пациентками.

В Руководстве содержится актуальная информация о риске развития **врожденных пороков и нарушений нервно-психического развития** у детей, подвергавшихся воздействию вальпроевой кислоты в период внутриутробного развития.

Характер рисков для детей, подвергавшихся воздействию вальпроевой кислоты в период внутриутробного развития одинаков, независимо от того, по какому показанию назначался препарат вальпроевой кислоты. Поэтому мероприятия по минимизации рисков, описанные в Руководстве, применимы к терапии препаратами вальпроевой кислоты по любым показаниям.

Перечень специалистов системы здравоохранения, для которых предназначено Руководство, включает следующие специализации, но не ограничивается ими: профильные специалисты в области лечения эпилепсии или биполярных расстройств, которые назначают противоэпилептические препараты (психиатр, невролог), врачи других специальностей (терапевты, гинекологи).

К информационным материалам по применению препаратов вальпроевой кислоты, разработанным специально для девочек, девушек и женщин с детородным потенциалом, принимающих препараты вальпроевой кислоты, относятся:

- Брошюра для пациенток;
- Ежегодно заполняемая Форма информированного согласия с рисками;
- Карта для пациенток.

Используйте это Руководство наряду с Брошюрой для пациенток.

Необходимо предоставить экземпляр **Брошюры для пациенток** всем пациенткам, принимающим препараты вальпроевой кислоты – девочкам, девушкам и женщинам с детородным потенциалом (либо их родителям/законным представителям или опекунам, если пациентка не достигла совершеннолетнего возраста или не способна принять осознанное решение).

Необходимо использовать **ежегодно заполняемую Форму информированного согласия с рисками** и должным образом документировать ее использование до начала лечения препаратами вальпроевой кислоты, при каждом ежегодном пересмотре лечения препаратами вальпроевой кислоты профильным специалистом, а также в случае наступления беременности в период лечения.

Если пациентка не достигла совершеннолетнего возраста или не способна принять осознанное решение, дайте рекомендации по поводу эффективных методов контрацепции и информацию о рисках применения препаратов вальпроевой кислоты в период беременности ее родителям/законному представителю/опекуну и убедитесь, что они четко поняли суть.

Прежде чем назначить препарат вальпроевой кислоты, прочитайте актуальную версию Инструкции по медицинскому применению лекарственного средства.

КРАТКИЙ ОБЗОР

Применение препарата вальпроевой кислоты в период беременности сопровождается:

- Повышенным риском врожденных пороков развития;
- Повышенным риском нарушений развития нервной системы.

ПРОФИЛЬНЫЕ СПЕЦИАЛИСТЫ

Пациенткам можно назначать препараты вальпроевой кислоты только в тех случаях, когда другие методы лечения неэффективны или невозможны по причине непереносимости.

До начала лечения препаратами вальпроевой кислоты необходимо исключить наличие беременности. Врач может назначать лечение только после того, как пациенткой получен документально подтвержденный отрицательный тест на беременность, например заключение гинеколога или результаты лабораторного исследования.

Если Вы принимаете решение назначить препарат вальпроевой кислоты девочке, девушке или женщине с детородным потенциалом, необходимо регулярно (минимум раз в год) проводить переоценку терапии.

Первое назначение препарата пациентке

1. Назначайте препарат вальпроевой кислоты только в том случае, если нет подходящего альтернативного метода лечения.
2. Объясните пациентке, какие риски связаны с применением препаратов вальпроевой кислоты в период беременности.
3. Объясните пациентке, что обязательным условием терапии препаратом вальпроевой кислотой является постоянное применение эффективных методов контрацепции.
4. Объясните пациентке, что в случае подозреваемой или подтвержденной беременности ей необходимо связаться с Вами как можно скорее.

Женщины с детородным потенциалом, не планирующие беременность

1. На каждом визите пациентки проводите переоценку ее терапии, чтобы определить, действительно ли лечение препаратами вальпроевой кислоты по-прежнему является подходящим для нее.
2. На каждом визите пациентки напоминайте ей о тератогенных рисках, связанных с приемом препарата вальпроевой кислоты в период беременности.
3. На каждом визите пациентки напоминайте ей, что обязательным условием терапии препаратом вальпроевой кислотой является постоянное применение эффективных методов контрацепции.
4. На каждом визите пациентки напоминайте ей о необходимости как можно скорее связаться с Вами в случае подозреваемой или подтвержденной беременности.

Женщины с детородным потенциалом, планирующие беременность

1. Напомните пациентке о тератогенных рисках, связанных с приемом препаратов вальпроевой кислоты в период беременности и ее планирования.
2. Прекратите лечение препаратом вальпроевой кислоты и назначьте альтернативную терапию, подходящую Вашей пациентке (см. раздел 5 настоящего

Руководства).

3. Напомните пациентке, что перевод на другой препарат занимает определенное время.
4. Объясните пациентке, что прекратить меры по контрацепции можно только после полного завершения приема препарата вальпроевой кислоты.

Женщины с незапланированной беременностью

1. Напомните пациентке, что в случае наступления незапланированной беременности она должна записаться на консультацию на максимально возможную ближайшую дату к любому профильному специалисту.
2. Объясните, почему она должна продолжать лечение до даты запланированного визита.
3. Убедитесь, что пациентка и ее партнер осведомлены о рисках, связанных с приемом препарата вальпроевой кислоты, и укажите пациентке на необходимость обратиться к гинекологу для начала надлежащего ведения беременности.
4. Прекратите лечение препаратом вальпроевой кислоты и назначьте альтернативную терапию, подходящую Вашей пациентке (см. раздел 5 настоящего Руководства).

ГИНЕКОЛОГИ

1. Проинформируйте пациентку о методах контрацепции и планировании беременности.
2. Напомните пациентке о тератогенных рисках, связанных с приемом препаратов вальпроевой кислоты в период беременности и ее планирования.
3. Если пациентка обращается за консультацией по поводу беременности, направьте ее вместе с партнером к профильному специалисту для решения вопроса о дальнейшей терапии.

1. ИНФОРМАЦИЯ О ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ И НАРУШЕНИЯХ РАЗВИТИЯ

Вальпроевая кислота — действующее вещество с установленным тератогенным действием, результатом приема которого могут быть врожденные пороки развития. Имеющиеся данные также свидетельствуют о том, что воздействие вальпроевой кислоты на плод в период внутриутробного развития может сопровождаться повышенным риском нарушений развития нервной системы. Далее приведено краткое описание этих рисков.

1. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Данные мета-анализа (в том числе реестровых и когортных исследований) показали, что около 11%¹ детей, родившихся у женщин с эпилепсией, получавших монотерапию препаратами вальпроевой кислоты во время беременности, имели серьезные нарушения развития нервной системы. Это демонстрирует более высокий риск развития серьезных пороков развития, чем риск серьезных пороков развития в общей популяции (около 2–3%). Риск серьезных врожденных пороков развития у детей после внутриутробного воздействия противоэпилептической полiterапии, включающей препараты вальпроевой кислоты, выше, чем при полiterапии противоэпилептическими препаратами, не включающими препараты вальпроевой кислоты. Этот риск является дозозависимым при монотерапии препаратами вальпроевой кислоты. Имеющиеся данные свидетельствуют так же о том, что он является дозозависимым и при полiterапии препаратами вальпроевой кислоты. Однако нельзя установить пороговую дозу, ниже которой риски отсутствуют.

К наиболее распространенным порокам развития относятся дефекты нервной трубы, лицевой дисморфизм, расщепление губы и нёба, краниostenоз, дефекты развития сердца, почек и мочеполовой системы, дефекты развития конечностей (в том числе двусторонняя аплазия лучевых костей), а также множественные патологии различных систем организма.

Внутриутробное воздействие вальпроевой кислоты также может привести к:

- одностороннему или двустороннему нарушению слуха или глухоте, которые могут быть необратимыми²,
- порокам развития глаз (включая колобому, микрофтальм), о которых сообщалось в связи с другими врожденными пороками развития. Эти пороки развития глаз могут повлиять на зрение.

2. НАРУШЕНИЯ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

Данные показали, что воздействие вальпроевой кислоты в период внутриутробного развития может иметь неблагоприятные последствия для умственного и физического развития подвергшихся воздействию детей. Риск нарушений развития нервной системы (включая риск аутизма), по-видимому, зависит от дозы при монотерапии препаратами вальпроевой кислоты, но пороговая доза, ниже которой риск отсутствует, не может быть установлена на основании имеющихся данных. При назначении препаратов вальпроевой кислоты в полiterапии с другими противоэпилептическими препаратами во время беременности также значительно повышались риски нарушений развития нервной системы у потомства по сравнению с таковыми у детей из общей популяции или рожденных от нелеченых матерей с эпилепсией.

Точный гестационный период риска указанных эффектов не установлен, то есть нельзя исключать возможность риска, независимо от того, в какой момент на протяжении беременности происходит воздействие препарата

В случае монотерапии препаратами вальпроевой кислоты исследования³⁻⁶ с участием детей дошкольного возраста показывают, что у 30–40% детей, подвергшихся воздействию вальпроевой кислоты **внутриутробно**, отмечаются задержки развития на раннем этапе, например, они позже начинают говорить и ходить, у них более низкие умственные способности, слабые языковые навыки (речь и понимание), а также проблемы с памятью по сравнению с детьми того же возраста.

Коэффициент умственного развития (IQ) у детей школьного возраста (6 лет), подвергшихся воздействию вальпроевой кислоты **внутриутробно**, в среднем был на 7–10 баллов ниже, чем у детей, подвергшихся воздействию других противоэпилептических препаратов⁷. Хотя нельзя исключать роль искажающих факторов, есть данные, что риск ухудшения умственных способностей у детей, подвергшихся воздействию вальпроевой кислоты, не зависит от IQ матери.

Данных о последствиях в долгосрочной перспективе недостаточно.

Данные, полученные в одном из популяционных исследований, свидетельствуют, что у детей, подвергшихся воздействию вальпроевой кислоты **внутриутробно**, повышен риск расстройств аутистического спектра (примерно в 3 раза) и детского аутизма (примерно в 5 раз) по сравнению с общей популяцией, не подвергавшейся воздействию **препарата⁹**. Данные другого популяционного исследования указывают на то, что у детей, подвергшихся воздействию вальпроевой кислоты **внутриутробно**, повышен риск развития синдрома дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) (примерно в 1,5 раза) по сравнению с общей популяцией, не подвергавшейся воздействию препарата⁹.

2. РОЛЬ ВРАЧЕЙ РАЗЛИЧНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ*

ПРОФИЛЬНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ:

- Осуществляет постановку диагноза,
- При подтвержденной беременности пациентки и при ее планировании разъясняет и обеспечивает понимание информации пациенткой о риске врожденных пороков и нарушений развития нервной системы при приеме препаратов вальпроевой кислоты в период беременности.
- До начала лечения препаратами вальпроевой кислоты исключает наличие беременности. Лечение может быть начато только после того, как пациенткой получен документально подтвержденный отрицательный тест на беременность, например, заключение гинеколога или результаты лабораторного исследования.
- Выдает Брошюру для пациенток.
- Предупреждает о необходимости эффективной контрацепции во время приёма препаратами вальпроевой кислоты и направляет на консультацию к гинекологу для подбора оптимального вида контрацепции.
- Проводит ежегодную и, при необходимости, ситуативную переоценку терапии.
- Выполняет замену или прекращение приема препарата.
- Заполняет вместе с пациенткой Форму информированного согласия с рисками:
 - перед началом лечения,
 - на каждом ежегодном визите,
 - при обращении пациентки за консультацией по поводу запланированной или незапланированной беременности.
- В случае наступления беременности в период применения препарата - направляет к гинекологу, выполняет смену терапии препаратом вальпроевой кислоты на подходящую пациентке альтернативную терапию.

ТЕРАПЕВТ:

- Направляет пациентку к профильному специалисту для подтверждения диагноза эпилепсии или биполярного расстройства и начала лечения.
- Напоминает пациентке о необходимости ежегодного посещения профильного специалиста.
- Напоминает пациентке о тератогенных рисках, связанных с приемом препаратов вальпроевой кислоты в период беременности и ее планирования.
- Предупреждает о необходимости эффективной контрацепции во время приёма препаратов вальпроевой кислоты и направляет на консультацию к гинекологу для подбора оптимального вида контрацепции.
- В случае обращения пациентки с наступившей беременностью и получающей терапию препаратами вальпроевой кислоты, как можно скорее направляет ее к профильному специалисту и гинекологу.
- Направляет к профильному специалисту в случае ухудшения течения эпилепсии или биполярного расстройства.

ГИНЕКОЛОГ:

- Консультирует по вопросу методов эффективной контрацепции и предупреждению беременности.
- Подбирает оптимальный метод контрацепции.
- Предоставляет полную информацию о тератогенных рисках, связанных с приемом препаратов вальпроевой кислоты в период беременности, и обеспечивает понимание информации пациенткой.
- В случае обращения пациентки за консультацией по поводу беременности направляет ее к профильному специалисту для решения вопроса о дальнейшей терапии.

*см. также рекомендации в разделе 4 настоящего Руководства.

3. УСЛОВИЯ НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРОВ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ: ПРОГРАММА ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Вальпроевая кислота - лекарственное средство для лечения эпилепсии и биполярного расстройства.

Женщинам с детородным потенциалом, девушкам и девочкам назначать препараты вальпроевой кислоты и контролировать ее применение должен специалист в области лечения эпилепсии или биполярных расстройств.

Применять препараты вальпроевой кислоты женщинам с детородным потенциалом, девушкам и девочкам можно только в том случае, если другие методы лечения неэффективны или невозможны по причине непереносимости.

Лечение препаратами вальпроевой кислоты **женщин с детородным потенциалом, девушек и девочек** можно начинать только в том случае, если выполнены описанные ниже условия Программы предотвращения беременности в период применения препаратов вальпроевой кислоты.

Условия Программы предотвращения беременности

Профильный специалист должен обеспечить следующее:

- Индивидуальные обстоятельства оцениваются в каждом отдельном случае и обсуждаются с пациенткой. Это должно гарантировать вовлеченность пациентки и понимание терапевтических возможностей, а также рисков и способов их снижения.
- Возможность наступления беременности оценивается у всех пациенток.
- Пациентка понимает и осознает риски врожденных пороков и нарушений развития нервной системы, включая серьезность этих рисков для детей, подвергшихся воздействию вальпроевой кислоты внутриутробно.
- Пациентка понимает необходимость проведения теста на беременность до начала лечения и, если необходимо, во время лечения.
- Пациентке проведена консультация по поводу контрацепции, и она согласна постоянно применять эффективные методы контрацепции* на всем протяжении лечения препаратами вальпроевой кислоты.
- Пациентка понимает необходимость регулярного (по крайней мере, ежегодного) контроля терапии профильным специалистом.
- Пациентка понимает необходимость консультации с профильным специалистом перед планированием беременности для того, чтобы обеспечить своевременное обсуждение вопроса и переход на альтернативные варианты лечения до зачатия и до прекращения использования контрацепции.
- Пациентка понимает необходимость консультации с профильным специалистом в случае наступления беременности.
- Пациентка получила Брошюру для пациенток.
- Пациентка подтвердила, что осознает риски и необходимые меры предосторожности, связанные с терапией препаратами вальпроевой кислоты (путем заполнения ежегодно заполняемой Формы информированного согласия с рисками).

Эти условия также применимы к женщинам, которые в настоящее время сексуально неактивны, за исключением случаев, когда профильный специалист установил веские причины, указывающие на отсутствие риска наступления беременности.

*Следует использовать по меньшей мере один эффективный метод контрацепции (предпочтительно независимую от пользователя форму, такую как внутриматочное устройство или имплантат) или две дополнительные формы контрацепции, включая барьерный метод. Индивидуальные обстоятельства должны оцениваться в каждом случае при выборе метода контрацепции и обсуждаться с пациенткой. Это должно гарантировать ее вовлеченность и соблюдение выбранных мер. Даже если у пациентки аменорея, она должна следовать всем рекомендациям по эффективной контрацепции.

4. ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОК ПРЕПАРАТАМИ ВАЛЬПРОВОЙ КИСЛОТЫ

А. ПЕРВОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ПРЕПАРАТА ПАЦИЕНТКЕ

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРОФИЛЬНОГО СПЕЦИАЛИСТА

Ваши действия в том случае, если после медицинского обследования Вы принимаете решение впервые назначить пациентке препарат вальпроевой кислоты. Вам необходимо:

Во-первых,

Убедиться, что пациентке подходит лечение препаратом вальпроевой кислоты

- Удостовериться, что другие варианты лечения неэффективны или невозможны по причине непереносимости.

Разъяснить следующую информацию и убедиться, что пациентка и/или ее родители/законный представитель/опекун в полной мере ее поняли:

- Необходимость подтверждения отсутствия беременности на основании отрицательного результата теста на беременность перед первым назначением препарата, а также, при необходимости, в дальнейшем.
- Риски для беременности, связанные с фоновым заболеванием, требующим назначения препарата вальпроевой кислоты.
- Специфические риски, связанные с применением препарата вальпроевой кислоты в период беременности.
- Необходимость постоянно применять эффективные методы контрацепции на протяжении всего периода лечения препаратом вальпроевой кислоты, чтобы избежать незапланированной беременности.
- Необходимость регулярного (по крайней мере, ежегодного) контроля лечения профильным специалистом.
- В случае наступления беременности - понимание необходимости как можно скорее обратиться за консультацией к профильному специалисту.

Соблюдать следующие условия при назначении препарата вальпроевой кислоты девочкам:

- Оценить наиболее подходящее время для консультации по поводу контрацепции и предотвращения беременности (при необходимости направить пациентку на консультацию к гинекологу).
- Объяснить риск развития врожденных пороков и нарушений развития нервной системы родителям/законному представителю/опекуну (а также девочке с учетом ее возраста).
- Объяснить родителям/законному представителю/опекуну, а также девочке, получающей лечение препаратом вальпроевой кислоты, что после появления первой менструации важно как можно скорее обратиться к профильному специалисту для наблюдения и обсуждения вопроса дальнейшей терапии.
- Проводить переоценку необходимости лечения препаратом вальпроевой кислоты, по крайней мере, раз в год, и рассматривать альтернативные

варианты лечения для девочек, у которых началась менструация.

- Оценить все варианты перевода девочек на альтернативное лечение до достижения совершеннолетия.

Во-вторых, необходимо предоставить пациентке дополнительную информацию:

- Выдать пациентке и/или ее родителям/законному представителю/опекуну Брошюру для пациенток.

В заключение,

- Заполнить и подписать Форму информированного согласия с рисками вместе с пациенткой или ее родителями/законным представителем/опекуном, для обеспечения полного понимания пациенткой рисков и рекомендаций, связанных с применением препаратов вальпроевой кислоты в период беременности.
- Сохранить в карте пациента подписанную Форму информированного согласия с рисками (при возможности – в электронном виде). Выдать пациентке и/или ее родителям/законному представителю/опекуну экземпляр Формы информированного согласия с рисками.

Следует проводить переоценку необходимости лечения препаратом вальпроевой кислоты в случае, если пациентка планирует беременность или у нее может наступить беременность.

В. ЖЕНЩИНЫ С ДЕТОРОДНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ, НЕ ПЛАНИРУЮЩИЕ БЕРЕМЕННОСТЬ

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРОФИЛЬНОГО СПЕЦИАЛИСТА

Ваши действия в том случае, если после медицинского обследования Вы принимаете решение продолжить назначение препарата вальпроевой кислоты пациентке. Вам необходимо:

Во-первых,

Убедиться, что пациентке подходит лечение препаратом вальпроевой кислоты

- Удостовериться, что другие варианты лечения неэффективны/недостаточно эффективны или невозможны по причине непереносимости.
- Обеспечить регулярный (по крайней мере, ежегодный) контроль лечения.

Разъяснить следующую информацию и убедиться, что пациентка понимает ее в полном объеме:

- Риски для беременности, связанные с заболеванием, по поводу которого пациентка получает терапию препаратом вальпроевой кислоты.
- Риски, связанные с применением препарата вальпроевой кислоты в период беременности.
- Необходимость постоянно применять эффективные методы контрацепции на протяжении всего периода лечения препаратом вальпроевой кислоты, чтобы избежать незапланированной беременности.
- В случае наступления беременности - понимание необходимости как можно скорее обратиться за консультацией к профильному специалисту.
- Необходимость регулярного (по крайней мере, ежегодного) контроля лечения.

Обсудить методы контрацепции и, при необходимости, направить на консультацию к гинекологу.

Во-вторых, необходимо предоставить пациентке дополнительную информацию:

- Выдать пациентке или ее родителям/законному представителю/опекуну Брошюру для пациенток.

В заключение,

- Заполнить Форму информированного согласия с рисками вместе с пациенткой или ее родителями/законным представителем/опекуном, для обеспечения полного понимания пациенткой рисков и рекомендаций, связанных с применением препаратов вальпроевой кислоты в период беременности.
- Сохранить в карте пациента подписанную Форму информированного согласия с рисками (при возможности – в электронном виде). Выдать пациентке и/или ее родителям/законному представителю/опекуну экземпляр Формы информированного согласия с рисками.

Следует провести переоценку необходимости лечения препаратом валпроевой кислотой в том случае, если пациентка планирует беременность.

С. ЖЕНЩИНЫ С ДЕТОРОДНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ, ПЛАНИРУЮЩИЕ БЕРЕМЕННОСТЬ

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРОФИЛЬНОГО СПЕЦИАЛИСТА

Во-первых,

Напомнить пациентке о риске врожденных пороков и нарушений развития нервной системы и убедиться, что она осознает их:

- Сообщить пациентке, что в случае приема препарата вальпроевой кислоты в период беременности эти патологии могут привести к серьезной инвалидизации ребенка.
- Дополнительный прием фолиевой кислоты до беременности может снизить риск дефектов нервной трубы, существующий во всех случаях беременности. Однако имеющиеся данные не дают оснований предполагать, что это может предотвратить врожденные пороки развития или патологии, вызванные воздействием вальпроевой кислоты¹⁰.
- Кроме того, необходимо предупредить пациентку о риске эпилептических приступов или эпизодах биполярного расстройства в случае отсутствия лечения.

Прекратить прием препарата вальпроевой кислоты и перейти на альтернативные методы лечения:

- Прочитать раздел 5 настоящего Руководства, посвященный замене или прекращению приема препаратов вальпроевой кислоты.
- Порекомендовать пациентке не прекращать контрацепцию, пока не будет завершен перевод на альтернативную терапию.

Направить пациентку к гинекологу перед планируемым зачатием.

Как можно скорее направить пациентку к гинекологу в случае подозреваемой или подтвержденной беременности:

- Чтобы начать надлежащее ведение беременности.
- Для своевременного проведения пренатального мониторинга с целью выявления возможных дефектов нервной трубы или других патологий.

Во-вторых, необходимо предоставить пациентке дополнительную информацию:

- Выдать пациентке или ее родителям/законному представителю/опекуну Брошюру для пациенток.

В заключение,

- Заполнить Форму информированного согласия с рисками вместе с пациенткой или ее родителями/законным представителем/опекуном, для обеспечения полного понимания пациенткой рисков и рекомендаций, связанных с применением препаратов вальпроевой кислоты в период

беременности.

- Сохранить в карте пациента подписанную Форму информированного согласия с рисками (при возможности – в электронном виде). Выдать пациентке и/или ее родителям/законному представителю/опекуну экземпляр Формы информированного согласия с рисками.

D. ЖЕНЩИНЫ С НЕЗАПЛАНИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРОФИЛЬНОГО СПЕЦИАЛИСТА

Во-первых,

Прекратить прием препарата и перевести пациентку на альтернативные методы лечения, подходящие для данной пациентки:

- Прочитать раздел 5 настоящего Руководства, посвященный замене или прекращению приема препарата вальпроевой кислоты.

Убедиться, что пациентка:

- Полностью поняла риски, связанные с приемом препарата вальпроевой кислоты во время беременности
- Рассмотреть необходимость и периодичность дальнейших консультаций.

Как можно скорее направить пациентку к гинекологу в случае подозреваемой или подтвержденной беременности:

- Чтобы начать надлежащее ведение беременности.
- Для своевременного проведения пренатального мониторинга с целью выявления возможных дефектов нервной трубы или других патологий.

Во-вторых, необходимо предоставить пациентке дополнительную информацию:

- Выдать пациентке или ее родителям/законному представителю/опекуну Брошюру для пациенток.

В заключение,

- Заполнить Форму информированного согласия с рисками вместе с пациенткой или ее родителями/законным представителем/опекуном, для обеспечения полного понимания пациенткой рисков и рекомендаций, связанных с применением препаратов вальпроевой кислоты в период беременности.
- Выдать пациентке или ее родителям/законному представителю/опекуну экземпляр Формы информированного согласия с рисками.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТА

- Как можно скорее направить пациентку к профильному специалисту для прекращения применения препарата вальпроевой кислоты и перевода на альтернативные методы лечения.

5. ЗАМЕНА ИЛИ ПРЕКРАЩЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ

Пациентки с биполярным расстройством

Вальпроевая кислота противопоказана при беременности.

Вальпроевая кислота противопоказана женщинам с детородным потенциалом, за исключением случаев, когда выполняются условия Программы предотвращения беременности (см. раздел 3 настоящего Руководства).

Если женщина планирует беременность, профильный специалист должен перевести ее на терапию другим препаратом. Перевод должен быть завершен до зачатия и до прекращения контрацепции.

Если у женщины наступает беременность, лечение препаратом вальпроевой кислоты необходимо прекратить и перевести пациентку на терапию другим препаратом.

Общие рекомендации для пациенток с биполярным расстройством:

«Если необходимо отменить препараты, стабилизирующие настроение, рекомендуется медленно снижать дозу, чтобы уменьшить риск рецидива.»¹¹

«Поэтому отмену вальпроевой кислоты следует проводить постепенно в течение нескольких недель, чтобы снизить вероятность раннего рецидива. В случае острого маниакального эпизода у беременной женщины, принимающей вальпроевую кислоту, рекомендуется ускоренное повышение доз нового препарата одновременно с постепенным понижением доз прежнего препарата».¹²

Пациентки с эпилепсией

Вальпроевая кислота противопоказана при беременности, за исключением случаев, когда подходящий альтернативный вариант лечения отсутствует.

Вальпроевая кислота противопоказана женщинам с детородным потенциалом, за исключением случаев, когда выполняются условия Программы предотвращения беременности (см. раздел 3 настоящего Руководства).

Если женщина планирует беременность, профильный специалист должен провести переоценку терапии вальпроевой кислотой и рассмотреть альтернативные варианты лечения. Необходимо сделать все возможное, чтобы провести переход на подходящий альтернативный препарат до зачатия и до прекращения контрацепции.

Если у женщины наступает беременность в период приема препарата вальпроевой кислоты, ее необходимо как можно скорее направить к профильному специалисту для рассмотрения альтернативных вариантов лечения.

Общие рекомендации для пациенток с эпилепсией:

Разработаны Рабочей группой Комиссии по европейским делам Международной лиги борьбы с эпилепсией (CEA-ILAE) и Европейской академией неврологии (EAN):

- «Отмена препарата обычно проводится постепенно, в течение нескольких недель или месяцев, что дает возможность определить вероятную минимальную необходимую дозу в случае эпилептического приступа в период отмены препарата.»
- «Переход с валпроевой кислоты на альтернативный препарат обычно длится минимум 2–3 месяцев. Как правило, новый препарат сначала вводится постепенно в дополнение к валпроевой кислоте. Может понадобиться до 6 месяцев, чтобы достичь потенциально эффективной дозы нового препарата; впоследствии можно попытаться постепенно отменить валпроевую кислоту».

Если, несмотря на установленные риски применения препаратов валпроевой кислоты при беременности и после тщательного рассмотрения альтернативных вариантов лечения, в исключительных обстоятельствах беременная женщина (или женщина, планирующая беременность) должна продолжать прием препарата валпроевой кислоты для лечения эпилепсии:

- Не существует пороговой дозы, при которой риск отсутствует. Однако риск врожденных патологий и пороков развития более высок при приеме высоких доз.
- Применяйте минимальную эффективную дозу и делите суточную дозу препарата валпроевой кислоты на несколько маленьких доз, принимаемых в течение дня.
- Применение лекарственных форм с пролонгированным высвобождением действующего вещества может быть предпочтительнее других лекарственных форм, поскольку это позволяет избежать высоких концентраций препарата в плазме.
- Всех пациенток, принимающих препараты валпроевой кислоты в период беременности, вместе с их партнерами необходимо направлять к профильному специалисту.

Ссылки

1. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsome 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
2. 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.
3. 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.
4. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643-647
5. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16): 1597- 1605
6. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
7. 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
8. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703
9. 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
10. 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.
11. 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.
12. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017