



## **Руководство для работников здравоохранения**

Это руководство создано с целью информирования врачей, назначающих данный препарат, в качестве одно из мер, принимаемых для минимизации рисков, связанных с использованием вальпроата у женщин репродуктивного возраста, а также во время беременности.

В данном руководстве представлена обновленная информация о рисках возникновения расстройств нервно-психического развития у детей, рожденных от женщин, получавших вальпроат во время беременности, дополняющих ранее установленные риски развития врожденных аномалий у детей, внутриутробно получавших этот препарат.

Данное руководство следует использовать совместно с Брошюрой для пациентки.

Для получения более подробной информации о вальпроате, ознакомьтесь с Инструкцией по его медицинскому применению перед тем, как назначать данный препарат.

## ЧТО Я ДОЛЖЕН ЗНАТЬ О РИСКАХ ПРИМЕНЕНИЯ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ У ЖЕНЩИН

ВАЛЬПРОАТ содержит вальпроевую кислоту – вещество с установленным тератогенным действием, которое может вызвать появление пороков развития. Имеющиеся данные показывают также, что влияние вальпроата на плод может характеризоваться повышенным риском формирования отклонений в раннем развитии. Этот риск кратко изложен ниже.

### 1. ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ

Результаты проведенного мета-анализа (включавшего регистрационные и когортные исследования), показали, что 10,73% детей, родившихся у женщин с эпилепсией, которые получали монотерапию вальпроатом во время беременности, имели врожденные аномалии (95% ДИ: 8,16 – 13,29), что означает наличие более высокого риска возникновения грубых аномалий, чем установленный для общей популяции, который составляет около 2-3%<sup>1</sup>. Имеющиеся сведения указывают на то, что данный риск носит дозозависимый характер. Этот риск наиболее велик при использовании высоких дозах (выше 1 г/сут). Однако нижний порог дозы, при котором риск тератогенности отсутствует, не может быть установлен на основании имеющихся данных.

Наиболее часто встречающиеся типы врожденных пороков включают дефекты нервной трубки, лицевой дисморфизм, расщелину губы и неба, краниостеноз, дефекты со стороны сердца, почек и мочевыводящих путей, дефекты конечностей (включая билатеральную аплазию лучевой кости) и многочисленные аномалии, затрагивающие различные системы органов.

### 2. РАССТРОЙСТВА РАЗВИТИЯ

Внутриутробное действие вальпроата может оказывать нежелательное влияние на психическое и физическое развитие детей, родившихся у матерей, которые получали вальпроат во время беременности. Риск нежелательных последствий зависит от дозы, однако минимальную дозу, при которой такой риск не существует, по имеющимся данным установить нельзя. Гестационный период, в который реализуется данное нежелательное влияние, также окончательно не ясен, и поэтому нельзя исключить возможность его существования на протяжении всей беременности.

Исследования у детей дошкольного возраста, показали, что до 30-40% детей, получавших вальпроат внутриутробно, характеризовались задержкой раннего развития: позднее начинали говорить и ходить, имели более низкие интеллектуальные способности, в последствии у них слабее были развиты речевые навыки (изложения мыслей и понимания обращенной речи), а также имелись нарушения памяти<sup>2-5</sup>.

Коэффициент интеллекта (IQ), определенный у детей начального школьного возраста (6 лет), которые получали вальпроат внутриутробно, был в среднем на 7-10 баллов ниже, чем у детей, которые внутриутробно получали другие противоэпилептические препараты<sup>9</sup>. Получены данные о том, что у детей с анамнезом внутриутробного действия вальпроата риск развития интеллектуальных нарушений может не зависеть от материнского IQ, хотя невозможно исключить влияние также и других факторов, помимо вальпроата.



Имеется отдельные данные об отдаленных исходах.

Получены сведения о том, что дети, получавших вальпроат внутритрубно, относятся к группе риска развития расстройств аутистического спектра (риск приблизительно в 3 раза выше) и раннего детского аутизма (риск приблизительно в 5 раз выше) по сравнению с общей популяции на основании данных по обследованной выборке<sup>7</sup>.

Имеются отдельные сведения о том, что у детей, получавших вальпроат внутритрубно, имеется более высокая вероятность развития синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ)<sup>8</sup>.

## Лечение пациенток вальпроатом

### А. ИНИЦИАЦИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ РЕБЕНКУ ЖЕНСКОГО ПОЛА

На основании проведенных обследований Вы считаете необходимым назначить Вашей пациентке вальпроат:

- Убедитесь, что лечение вальпроатом действительно необходимо для Вашей пациентки (т.е. все другие способы терапии были опробованы и оказались неэффективны).
- Обсудите ряд вопросов с Вашей пациенткой /ее родителями /законным представителем:
  - Риски для беременности, связанные с основным заболеванием;
  - Риски, связанные с терапией во время беременности, включая связанные с приемом вальпроата;
  - Необходимость применения эффективных методов контрацепции для того, чтобы избежать незапланированной беременности;
  - Необходимость регулярного контроля результатов терапии.
- В будущем определите наиболее подходящий момент для того, чтобы дать рекомендацию пациентке /ее родителям /законному представителю о методах эффективной контрацепции, либо при необходимости направить ее к профильному специалисту.
- Убедитесь, что Ваша пациентка /ее родители /законный представитель хорошо осознают возможные риски в случае наступления беременности.
- В помощь Вам имеется Брошюра для пациентки (Приложение 1), в которой приведена основная информация о тератогенном действии, а также освещены ключевые проблемы терапии. Что делать с Брошюрой:
  - Прочитать, так как это может помочь Вам сформулировать для пациентки соответствующую информацию;
  - Выдать экземпляр Брошюры пациентке для ее самостоятельного ознакомления.
- Дайте рекомендацию пациентке незамедлительно обратиться к Вам в случае:
  - Если она узнает о своей беременности или будет предполагать, что беременна.
- Повторно рассмотрите вопрос о продолжении, либо отмене терапии в обстоятельствах, когда у пациентки наступит репродуктивный возраст.

### В. ЖЕНЩИНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, НЕ ПЛАНИРУЮЩИЕ БЕРЕМЕННОСТЬ

На основании проведенных обследований Вы считаете необходимым назначить Вашей пациентке вальпроат:

- Убедитесь, что лечение вальпроатом действительно необходимо для Вашей пациентки (т.е. все другие способы терапии были опробованы и оказались неэффективны).
- Обсудите ряд вопросов с Вашей пациенткой:
  - Риски для беременности, связанные с основным заболеванием;
  - Риски, связанные с терапией во время беременности, включая связанные с приемом вальпроата;
  - Необходимость применения эффективных методов контрацепции для того, чтобы избежать незапланированной беременности;
  - Необходимость регулярного контроля результатов терапии.
- Оцените целесообразность прегравидарного консультирования.

- Убедитесь, что Ваша пациентка хорошо осознает возможные риски в случае наступления беременности.
- В помощь Вам имеется Брошюра для пациентки (Приложение 1), в которой приведена основная информация о тератогенном действии, а также освещены ключевые проблемы терапии. Что делать с Брошюрой:
  - Прочитать, так как это может помочь Вам сформулировать для пациентки соответствующую информацию;
  - Выдать экземпляр Брошюры пациентке для ее самостоятельного ознакомления.
- Посоветуйте Вашей пациентке незамедлительно обратиться к Вам, если:
  - Она узнает о своей беременности или будет предполагать, что беременна;
  - Возникло любое нежелательное явление, связанное с лечением.

### **С. ЖЕНЩИНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, ПЛАНИРУЮЩИЕ БЕРЕМЕННОСТЬ**

- Напомните Вашей пациентке о тератогенных эффектах и рисках нарушения развития у ребенка на фоне внутриутробного воздействия вальпроата, которые могут быть сопряжены с серьезным вредом здоровью, но также и о рисках, связанных с отсутствием терапии при эпилепсии или биполярном расстройстве.
- Повторно оцените соотношение потенциального риска и предполагаемой пользы на фоне продолжения терапии вальпроатом вне зависимости от показания, по которому она была назначена:
  - Рассмотрите возможность прекращения лечения или перевода на альтернативную терапию.
  - Если после тщательной оценки соотношения потенциального риска и предполагаемой пользы было принято решение о продолжении терапии вальпроатом, рекомендуется использовать минимально эффективную суточную дозу, прием которой разделить на несколько частей в течение дня. Возможно, предпочтительным является использование лекарственных форм с замедленным высвобождением действующего вещества по сравнению с другими лекарственными формами вальпроата.
  - Как монотерапия, так и политерапия с использованием вальпроата, может быть сопряжена с врожденными аномалиями. Имеющиеся данные подтверждают, что при политерапии с использованием вальпроата риск патологического исхода беременности более высок по сравнению с монотерапией вальпроатом.
  - Дополнительное применение фолиевой кислоты может снизить общий риск развития дефектов нервной трубки, однако согласно имеющимся данным не влияет на риск формирования других врожденных дефектов, связанных с внутриутробным воздействием вальпроата.
- Оценить целесообразность направления Вашей пациентки к профильному специалисту для прегравидарного консультирования.
- Убедитесь, что Ваша пациентка понимает потенциальные риски при беременности и хорошо их осознает:
  - Пациентке следует выдать один экземпляр Брошюры для пациентки (Приложение 1) в которой содержится информация об этих рисках.

- Рекомендуйте пациентке обратиться к врачу сразу, как только она узнает о своей беременности или будет предполагать, что беременна, чтобы можно было начать надлежащий контроль течения беременности, включая пренатальный мониторинг, с целью раннего выявления возникновения дефектов нервной трубки и других врожденных аномалий.

#### **D. ЖЕНЩИНЫ С НЕЗАПЛАНИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ**

- Срочно пригласите пациентку на консультацию в ближайшее время с целью контроля результатов проводимой терапии и повторной оценки потенциального риска и предполагаемой пользы на фоне продолжения приема вальпроата.
- Посоветуйте пациентке продолжать прием препарата до консультации, за исключением тех случаев, когда Вы сразу можете дать иную рекомендацию на основании оценки клинической ситуации.
  - Если после тщательной оценки соотношения потенциального риска и предполагаемой пользы было принято решение о продолжении терапии вальпроатом, рекомендуется использовать минимально эффективную суточную дозу, прием которой разделить на несколько частей в течение дня. Возможно, предпочтительным является использование лекарственных форм с замедленным высвобождением действующего вещества по сравнению с другими лекарственными формами вальпроата.
  - Как монотерапия, так и политерапия с использованием вальпроата, может быть сопряжена с врожденными аномалиями. Имеющиеся данные подтверждают, что при политерапии с использованием вальпроата риск патологического исхода беременности более высок по сравнению с монотерапией вальпроатом.
  - Дополнительное применение фолиевой кислоты может снизить общий риск развития дефектов нервной трубки, однако согласно имеющимся данным не влияет на риск формирования других врожденных дефектов, связанных с внутриутробным воздействием вальпроата.
  - Убедитесь, что Ваша пациентка:
    - Полностью понимает риски, связанные с приемом вальпроата во время беременности
    - Получила Брошюру для пациентки (Приложение 1)
- Иницируйте специализированный пренатальный мониторинг с целью раннего выявления возможных дефектов нервной трубки и других врожденных аномалий.

#### **Резюме**

##### **A. ИНИЦИАЦИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ РЕБЕНКУ ЖЕНСКОГО ПОЛА**

- 1. Разъясните пациентке и/или ее законному представителю потенциальные риски для будущего ребенка, которые несет само заболевание, а также отдельно объясните риски, связанные с приемом вальпроата.**
- 2. Оцените необходимость назначения вальпроата Вашей пациентке.**

3. Расскажите пациентке и/или ее законному представителю о том, что в будущем ей понадобится применять эффективные методы контрацепции.
4. Убедитесь, что пациентка и/или ее законный представитель получили Брошюру для пациентки.
5. В ситуациях, когда это уместно, порекомендуйте Вашей пациентке и/или ее законному представителю немедленно сообщить Вам, если она узнает о своей беременности или будет предполагать, что беременна.

#### **V. ЖЕНЩИНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, НЕ ПЛАНИРУЮЩИЕ БЕРЕМЕННОСТЬ**

1. Разъясните пациентке потенциальные риски для будущего ребенка, которые несет само заболевание при отсутствии его лечения, а также отдельно объясните риски, связанные с терапией этого заболевания.
2. Оцените необходимость назначения вальпроата Вашей пациентке.
3. Расскажите пациентке о необходимости применения эффективных методов контрацепции.
4. Убедитесь, что пациентка получила Брошюру для пациентки.
5. Проинструктируйте Вашу пациентку немедленно сообщить, если она узнает о своей беременности или будет предполагать, что беременна.

#### **C. ЖЕНЩИНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, ПЛАНИРУЮЩИЕ БЕРЕМЕННОСТЬ**

1. Разъясните пациентке потенциальные риски для будущего ребенка, которые несет само заболевание, а также отдельно объясните риски, связанные с приемом вальпроата.
2. Оцените потенциальный риск и предполагаемую пользу продолжения текущей терапии.
3. При необходимости скорректируйте терапию.
4. Проинструктируйте Вашу пациентку немедленно сообщить, если она узнает о своей беременности или будет предполагать, что беременна.
5. Убедитесь, что пациентка получила Брошюру для пациентки.

#### **D. ЖЕНЩИНЫ С НЕЗАПЛАНИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ**

1. Срочно пригласите пациентку на консультацию в ближайшее время.
2. Порекомендуйте пациентке не прекращать прием препарата до консультации.
3. Оцените потенциальный риск и предполагаемую пользу продолжения текущей терапии.
4. Убедитесь, что Ваша пациентка понимает риски, связанные с приемом вальпроата при беременности
5. Убедитесь, что пациентка получила Брошюру для пациентки.

---

## Цитируемая литература

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.
2. 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.
3. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647
4. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360 (16): 1597- 1605
5. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
6. 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
7. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
8. Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246
9. Meador K et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 March;12(3): 244-252





## **Приложения**

1. Брошюра для пациентки.