



РУКОВОДСТВО ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В КАЧЕСТВЕ МЕР
ПО МИНИМИЗАЦИИ РИСКА
В ОТНОШЕНИИ ВАЛЬПРОАТОВ

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 уrogenитальные по-

роки 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 противосудорожных 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 разработаны два документа:**
 - Информационная брошюра для пациентов (*Приложение 1*), 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
 - Бланк подтверждения ознакомления с информацией о лечении (*смотрите Приложение 2*):
 - Он должен быть подписан пациенткой и/или ее законным представителем
 - Одна копия предоставляется пациентке и/или ее законному представителю
- **Храните в медицинской карте пациентки:**
 - Одну копию подписанного Бланка
- **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 разработаны следующие документы:

- Информационная брошюра для пациентов (*Приложение 1*), в которой сведения информация по тератогенной безопасности и ключевые моменты для управления лечением:
 - Предоставьте одну копию вашей пациентке
- Бланк подтверждения ознакомления с информацией о лечении (*смотрите Приложение 2*):
 - Он должен быть подписан пациенткой
 - Одна копия предоставляется пациентке
- **Храните в медицинской карте пациентки:**
 - Одну копию подписанного Бланка
- **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 терато-**

генных 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 противосудорожной комбинированной терапии, включающей вальпроаты, риск 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 (*Приложение 1*), в которой перечислены все риски, должна быть предоставлена пациентке:
 - Предоставьте одну копию Вашей пациентке
 - Бланк подтверждения ознакомления с информацией о лечении (*смотрите Приложение 2*):
 - Он должен быть подписан пациенткой
 - Одна копия предоставляется пациентке
- **Храните в медицинской карте пациентки:**
 - Одну копию подписанного Бланка
- **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 уч-**

реждении 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 (*Приложение 1*)
 - получила и подписала Бланк ознакомления с информацией о лечении (*Приложение 2*)
 - одна подписанная копия Бланка хранится в медицинской карте пациентки
- **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 противоэpileптических препаратах и беременности, и/или в национальную систему сбора таких данных.**

РЕЗЮМЕ

А. ПЕРВОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЕВОЧКАМ-ПАЦИЕНТКАМ

1. 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.
2. Оцените потребность Вашей пациентки в лечении вальпроатом натрия
3. Проинформируйте Вашу пациентку о необходимости использования эффективной контрацепции.
4. Убедитесь, что ваша пациентка получила Информационную брошюру для пациентов и подписала Бланк подтверждения ознакомления с информацией о лечении.
5. Убедитесь, что одна подписанная копия Бланка хранится в медицинской карте пациентки.
6. Если применимо, посоветуйте Вашей пациентке немедленно связаться с Вами в случае наступления беременности или подозрении на беременность.

В. ЖЕНЩИНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, НЕ ПЛАНИРУЮЩИЕ БЕРЕМЕННОСТЬ

1. 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.
2. Оцените потребность Вашей пациентки в лечении вальпроатами.
3. Проинформируйте Вашу пациентку о необходимости использования эффективной контрацепции.
4. Убедитесь, что ваша пациентка получила Информационную брошюру для пациентов и подписала Бланк подтверждения ознакомления с информацией о лечении.
5. Убедитесь, что одна подписанная копия Бланка хранится в медицинской карте пациентки.

6. Посоветуйте Вашей пациентке немедленно связаться с Вами в случае наступления беременности или подозрении на беременность.

В. ЖЕНЩИНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, ПЛАНИРУЮЩИЕ БЕРЕМЕННОСТЬ

1. Предоставьте полную информацию о внутриутробных рисках для младенца в связи с имеющимся у матери заболеванием отдельно от рисков в связи с терапией вальпроатами.
2. Произведите анализ пользы и рисков вследствие терапии, получаемой пациенткой.
3. Подберите соответствующее лечение
4. Посоветуйте Вашей пациентке связаться с Вами в случае наступления беременности или подозрении на беременность.
5. Убедитесь, что Ваша пациентка получила Информационную брошюру для пациентов и подписала Бланк подтверждения ознакомления с информацией о лечении.
6. Убедитесь, что одна подписанная копия Бланка хранится в медицинской карте пациентки.

Д. ЖЕНЩИНЫ С НЕЗАПЛАНИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

1. Проинформируйте ее о том, что ей следует продолжать лечение до встречи с Вами
2. Запланируйте срочную встречу
3. Произведите переоценку пользы и рисков вследствие получаемой пациенткой терапии.
4. Убедитесь, что Ваша пациентка поняла характер и величину рисков, связанных с применением вальпроатов при беременности.
5. Убедитесь, что Ваша пациентка получила Информационную брошюру для пациентов и подписала Бланк подтверждения ознакомления с информацией о лечении.
6. Убедитесь, что одна подписанная копия Бланка хранится в медицинской карте пациентки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Меадор К., Рейнолдс М.У., Крин 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 карбамазепина. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647
4. Меадор К. с соавторами Когнитивная функция в 3 года после эмбрионального воздействия противосудорожного препарата. *NEJM* 2009;360 (16): 1597- 1605
5. Томас С.В. с соавторами. Развитие моторики и умственное развитие младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию противосудорожных 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 противосудорожного 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 противосудорожного препарата: Двигательная, адаптационная/поведенческая функция в возрасте 3 лет. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246
9. Меадор К. с соавторами Эмбриональное воздействие противосудорожного 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.



ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ҚЫЗМЕТКЕРЛЕРІНЕ АРНАЛҒАН

БАЛИҒАТТЫҚ ЖАСТАҒЫ ЖӘНЕ
ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДЕ ВАЛЬПРОАТТЫ
ҚОЛДАНУҒА БАЙЛАНЫСТЫ
НҰСҚАУЛЫҚ

ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ҚЫЗМЕТКЕРЛЕРІНЕ АРНАЛҒАН НҰҚАУЛЫҚ

Осы нұсқаулық балиғаттық жастағы және жүкті әйелдерде вальпроатты қолдануға байланысты, вальпроаттарды жазып беретін дәрігерлерді ақпараттандыру мақсатында, олардан күтілетін орын алуы мүмкін қауіптер туралы, вальпроаттарға қатысты қауіпті азайту жөніндегі шара ретінде ұсынылған.

Нұсқаулықта, туа біткен дамудағы кемтарлықтарының пайда болуының белгілі қауіптеріне қоса, жүктілік кезінде вальпроатты қабылдаған әйелдерде туылған балаларда неврологиялық ауытқылардың пайда болуының қаупі туралы ең соңғы ақпарат ұсынылған.

Осы нұсқаулық Емделушілерге арналған ақпараттық брошюра мен Емдеу туралы ақпаратпен (емделу туралы шартпен) танысудың расталуының бланкімен бірге қолданылуы тиіс. Емдеу туралы ақпаратпен танысуды растаудың бланкіне сіз және сіздің емделушіңіз қол қоюы тиіс.

Вальпроаттар туралы толығырақ ақпаратты алу үшін, оларды жазып берер алдында, Медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен танысыңыз.

СІЗ ӘЙЕЛДЕРДІҢ ВАЛЬПРОАТ ҚЫШҚЫЛЫН ҚОЛДАНУЫНЫҢ ҚАУІПТЕРІ ТУРАЛЫ НЕНІ БІЛУІҢІЗ ҚАЖЕТ

ВАЛЬПРОАТТАРДЫҢ белсенді заты вальпроат қышқылы болып табылады, ол дамудың туа бітетін ауытқуларының пайда болуына әкелетін өзінің тератогенді әрекетімен танымал. Қолдағы бар ақпараттың көрсетуінше, вальпроаттардың ұрыққа беретін әсері дамудың бұзылуының пайда болу қаупін арттыруы мүмкін. Қауіптердің атаулары қысқаша түрде төменде сипатталған.

1. ДАМУДЫҢ ТУА БІТКЕН АУЫТҚУЛАРЫ

Мета-талдаудан алынған мәліметтердің көрсетуінше, (жазбалар мен топтық зерттеулерді қоса отырып), қояншық ауруымен ауыратын және жүктілік кезінде вальпроаттарды монотерапия ретінде қабылдаған әйелдердің балаларының 10,73% дамудың туа біткен ауытқуларымен ауырды (95% ДИ: 8.16 -13.29), бұл қауіп шамамен 2-3%1 құраған уақытта, жалпы популяция үшін дамудың туа біткен негізгі ауытқуларының үлкен қаупін көрсетеді. Қолдағы мәліметтердің көрсетуінше, қауіп дозаға тәуелді болып табылады. Үлкен қауіптер жоғарылау дозалар кезінде дамиды (тәулігіне 1 г артық). Оны пайдаланған кезде қауіп болмайтын шектік доза қолдағы бар мәліметтердің негізінде анықтала алмайды.

Дамудың ауытқуларының ең таралған түрлеріне мыналар кіреді: жүйке түтігінің кемістігі, бет сүйегінің құрылысының бұзылуы, қоян жырық және қасқырдың аузы, шақшабас, жүрек, бүйрек және зәр-жыныс жүйелерінің ауытқула-

ры, қол-аяқтарының дамуының ауытқуы (оның ішінде кәрі жіліктің екі жақты дамымаушылығы), сонымен қатар, ағзаның түрлі жүйелерінің тарапынан дамудың көптеген ауытқулары.

2. ДАМУЫНЫҢ БҰЗЫЛУЫ

Вальпроаттардың жатыр ішінде әсер етуі балалардың ақыл-ой және денесінің дамуына жағымсыз әсерін әкелуі мүмкін. Қауіп дозаға тәуелді болып табылады, бірақ одан төмен қауіп болмайтын шектік доза қолда бар деректер негізінде анықталмайды. Осы әсерлердің дамуының нақты жүктілік шамасы дәл белгісіз, және жүктіліктің барлық уақытында қауіптің мүмкіндігін жоюға болмайды.

Вальпроаттардың жатыр ішіндегі әсеріне ұшыраған мектепке дейінгі жастағы балаларды зерттеудің көрсетуінше²⁻⁵, балалардың 30-40% жүру мен сөйлеудің дағдыларын кеш бастау, зияткерлік даму деңгейінің төмендігі, жеткіліксіз тіл дағдылары (сөйлеу мен түсіну) және жадымен байланысты проблемалар сияқты ерте жетілудің кідіруінің белгілері байқалады.

Анамнезге сай, вальпроаттардың әсеріне жатыр ішінде ұшыраған мектепке дейінгі балаларда (6 жас) өлшенген интеллект коэффициенті (IQ), басқа эпилепсияға қарсы дәрі-дәрмектердің⁹ әсеріне ұшыраған балаларға қарағанда, орташа есеппен 7-10 баллға төмен нәтижені құрады. Әсер етудің басқа факторларымен бірлесуді алмағандығымызға қарамастан, вальпроаттардың әсеріне ұшыраған балаларда интеллектуалдық бұзылушылықтардың анасының IQ байланысты емес екендігін байқаймыз.

Ұзақ мерзімді нәтижелер бойынша қолдағы бар мәліметтердің саны шектеулі.

Қолдағы бар мәліметтердің көрсетуінше, вальпроаттардың жатыр ішіндегі әсеріне ұшы-

раған балалардың жалпы популяциямен салыстырғанда аутизм түріндегі бұзылулардың дамуының (үш есе) және балалар аутизмінің (бес есе) қаупі жоғары болып табылады⁷.

Кейбір мәліметтерге сай, вальпроаттардың әсеріне жатыр ішінде ұшыраған балаларда зейіннің тапшылығы және гипербелсенділік синдромының (ЗТГС) белгілерінің дамуы ықтимал⁸.

ЕМДЕЛУШІЛЕРДІ ВАЛЬПРОАТТАРМЕН ЕМДЕУ

А. ЕМДЕЛУШІ ҚЫЗДАРҒА ДӘРІ-ДӘРМЕКТІ АЛҒАШ РЕТ ТАҒАЙЫНДАУ

Медициналық бағалаудан кейін сіз Өзіңіздің емделушіңізге вальпроаттарды тағайындаудың негізділігін ойлануыңыз қажет:

- **Вальпроаттармен емдеудің Сіздің емделушіңізге өте қажет екендігіне көз жеткізіңіз (яғни, емдеудің барлық басқа емдеулері байқалып көрінді, бірақ тиісті әсерін берген жоқ).**
- **Өзіңіздің емделушіңізбен және оның жанұя мүшелерімен/қамқоршыларымен келесі сұрақтарды талқылаңыз:**
 - Негізгі ауруға байланысты, жүктілік алдындағы қауіптер;
 - Жүктілік кезіндегі вальпроаттарға байланысты қауіптерді қоса отырып, емдеуге байланысты қауіптер;
 - Жоспарланбаған жүктілікті болдырмау үшін тиімді контрацепцияны қолданудың қажеттілігі.

- Емдеу жоспарын үнемі қайта қараудың қажеттілігі.
- **Тиімді контрацепция бойынша кеңестерді ұсыну үшін тиімді уақытты анықтаңыз, және қажетіне қарай, Сіздің емделушіңізді тиісті маманға жіберіңіз.**
- **Сіздің емделушіңіз/оның жанұясының мүшелері/емделушіге күтім көрсететін тұлғалардың қауіптердің сипаты мен көлемін жақсы түсінгендігін, сонымен қатар, жүктілік орын алса оның салдарын жақсы түсінетіндігіне көз жеткізіңіз.**
- **Сізге көмекке екі құжат әзірленді:**
 - Емделушілерге арналған ақпараттық брошюра (*1 қосымша*), онда тератогендік қауіпсіздік және емдеуді басқаруға арналған негізгі тұстары жөніндегі ақпарат көрсетілген:
 - Осы брошюрамен танысыңыз, ол сіздің емделушіңізге қажетті ақпаратты ұсынуға көмектеседі.
 - Бір көшірмені өзіңіздің емделушіңізге ұсыныңыз.
 - Емдеу туралы ақпаратпен танысудың растау бланкі (*2 қосымшаны қараңыз*):
 - Ол емделушімен және/немесе оның заңды өкілімен қол қойылуы тиіс
 - Бір көшірмесі емделушіге және/немесе оның заңды өкіліне ұсынылады.
- **Емделушінің медициналық картасында сақтаңыз:**
 - қол қойылған Бланктің бір көшірмесін
- **Өзіңіздің емделушіңізге тез арада сізбен хабарласуға кеңес беріңіз**
 - Егер жүктілік орын алса немесе емделуші жүктілігіне күдіктенсе.
 - Егер емделушіде оған тағайындалған вальпроаттардың қабылдаудың нәтижесінде кері әсерлері пайда болса.
 - Ол тағайындаған вальпроаттарды қабылдаудың нәтижесінде емделушіде жағымсыз әсерлер пайда болған жағдайда, осы

ақпаратты Сіздің емдеу мекемеңіздегі фармакологиялық бақылауға жауапты тұлғаға немесе тиісті дәрі-дәрмектің өндірушісіне хабарлаңыз.

- **Егер емделуші балиғаттық жаста болса, терапияның қайта қаралуын жоспарлаңыз.**

В. ЖҮКТІЛІКТІ ЖОСПАРЛАМАҒАН БАЛИҒАТТЫҚ ЖАСТАҒЫ ӘЙЕЛДЕР

Медициналық талдаудан кейін Сіз сіздің емделушіңізге вальпроаттарды тағайындаудың қажеттілігін қарастыруыңыз қажет:

- **Вальпроаттармен емдеудің Сіздің емделушіңізге келетіндігіне көз жеткізіңіз (яғни, емдеудің түрлі әдістері қолданылды, бірақ олардың тиісті әсері болған жоқ).**
- **Өзіңіздің емделушіңізбен келесі мәселелерді талқылаңыз:**
 - Негізгі ауруға байланысты, жүктілік алдындағы қауіптер;
 - Жүктілік кезіндегі вальпроаттарға байланысты қауіптерді қоса отырып, емдеуге байланысты қауіптер;
 - Жоспарланбаған жүктілікті болдырмау үшін тиімді контрацепцияны қолданудың қажеттілігі.
 - Емдеу жоспарын үнемі қайта қараудың қажеттілігі.
- **Жүкті болғанға дейін кеңес алудың қажеттілігін бағалаңыз.**
- **Сіздің емделушіңіздің жүктілік кезінде оның вальпроаттарды қабылдау кезінде балаға қатысты мүмкіндігі бар қауіптердің сипаты мен көлемін түсінетіндігіне, сонымен қатар, жүктілікке қатысты кеңестерге оның келісетіндігіне көз жеткізіңіз.**

Ол үшін Сізге келесі құжаттар көмекке әзірленді:

- Емделушілерге арналған ақпараттық брошюра (1 қосымша), онда тератогендік қауіпсіздік және емдеуді басқаруға арналған негізгі кезеңдер жөніндегі ақпарат көрсетілген:
 - Бір көшірмені өзіңіздің емделушіңізге ұсыныңыз.
- Емдеу туралы ақпаратпен танысудың растау бланкі (2 қосымшаны қараңыз):
 - Оған емделуші қол қоюы тиіс.
 - Бір көшірмесі емделушіге ұсынылады.
- **Емделушінің медициналық картасында сақтаңыз:**
 - Қол қойылған Бланктің бір көшірмесін.
- **Өзіңіздің емделушіңізге тез арада сізбен хабарласуына кеңес беріңіз**
 - Егер жүктілік орын алса немесе емделуші жүктілігіне күдіктенсе.
 - Егер емделушіде оған тағайындалған вальпроаттардың нәтижесінде кері әсерлері пайда болса.
 - Ол тағайындаған вальпроаттарды қабылдаудың нәтижесінде емделушіде жағымсыз әсерлер пайда болған жағдайда, осы ақпаратты Сіздің емдеу мекемеңіздегі фармакологиялық бақылауға жауапты тұлғаға немесе тиісті дәрі-дәрмектің өндірушісіне хабарлаңыз.

С. ЖҮКТІЛІКТІ ЖОСПАРЛАҒАН БАЛИҒАТТЫҚ ЖАСТАҒЫ ӘЙЕЛДЕР

- **Өзіңіздің емделушілеріңізге жүктілік кезіндегі аналардың вальпроатты қабылдау кезінде балаларда дамудың бұзылуының қауіптері мен тератогендік қауіптері туралы, сонымен қатар, селкілдек ұстамалар және биополярлық аффективтік бұзылыстардың терапиясынан бас тартуға байланысты қауіптер туралы естеріне салыңыз..**
- **Емделушідегі бар көрсеткіштері бойынша**

вальпроаттардың терапиясының пайдасы/қаупінің арақатынасын өлшеңіз:

- Емдеуді тоқтатудың немесе баламалы емдеуге ауысудың мүмкіндігін қарастырыңыз.
- Егер қауіптер мен пайданы мұқият бағалаудың нәтижесінде вальпроаттармен емдеуді жалғастыру қажет болатын болса, тәуліктік дозасын бірнеше төмен дозаға бөлуге кеңес беріледі, соларды ең төмен тиімді доза бойынша күні бойы қабылдау үшін. Босап шығуы ұзаққа созылатын дәрі-дәрмекті қабылдау емдеудің басқа түрлерінен артығырақ болуы мүмкін.
- Вальпроаттармен монотерапия және басқа дәрі-дәрмектермен қосылған вальпроаттардың терапиясы дамудың туа біткен ауытқуларының себепшісі болуы мүмкін. Қолдағы бар мәліметтер, вальпроаттарды қоса отырып, эпилепсияға қарсы құрамдастырылған терапия кезінде, жүктіліктің жалпы заңдылықтан ауытқыған қаупінің вальпроаттармен монотерапия кезіндегіге қарағанда тым жоғары екендігі туралы куәландырады.
- Емдеуге фоли қышқылын қосу нерв түтігінің ақауларының дамуының жалпы қаупін төмендетуі мүмкін, бірақ оның вальпроаттардың жатыр ішіндегі әсеріне байланысты туа біткен басқа да ауытқулардың қаупін төмендететіндігіне ешқандай мәліметтер жоқ.
- **Жүкті болар алдында тиісті кеңесті алу үшін Сіздің емделушіңіздің басқа мамандарға баруы туралы ойланыңыз.**
- **Сіздің емделушіңіздің қауіптердің мүмкіндігі бар сипаты мен көлемінің тиісінше түсінгендігіне көз жеткізіңіз**
 - Барлық қауіптер аталған, емделушілерге арналған ақпараттық брошюра (1 қосымша) емделушіге ұсынылуы тиіс:

- Бір көшірмесін Өзіңіздің емделушіңізге ұсыныңыз.
- Емдеу туралы ақпаратпен танысудың растау бланкі (2 қосымша):
 - Оған емделуші қол қоюы тиіс.
 - Бір көшірмесі емделушіге ұсынылады.
- **Емделушінің медициналық картасында сақтаңыз:**
 - Қол қойылған Бланктің бір көшірмесін.
- **Ұрықтың дамуын бақылау мақсатында жүктілікке күдіктенген жағдайда немесе жүктілік орын алған жағдайда, оған қоса, нерв түтігінің ақаулары немесе басқа да ауытқулардың мүмкін болуының туу алдындағы диагностикасын қоса отырып, өзіңіздің емделушіңізге тез арада дәрігерге хабарласуына кеңес беріңіз.**
- **Вальпроатты қабылдаған әйелдердің жүктілігі эпилепсияға қарсы дәрі-дәрмектер мен жүктілік туралы тізілімге және/немесе осындай мәліметтерді жинаудың ұлттық жүйесіне енгізілуіне кеңес беріледі.**
- **Өзіңіздің емделушіңізге оған тағайындалған вальпроаттарды қабылдау нәтижесінде жағымсыз әсерлер дамыған жағдайда дәрігерге хабарласуына кеңес беріңіз.**
- **Оларға тағайындалған вальпроаттарды қабылдаудың нәтижесінде емделушілерде жағымсыз әсерлер дамыған жағдайда, осы ақпаратты Сіздің емдеу мекемеңіздегі фармакологиялық бақылауға жауапты тұлғаға немесе тиісті дәрі-дәрмектің өндірушісіне хабарлаңыз.**

D. ЖҮКТІЛІГІ

ЖОСПАРЛАНБАҒАН ӘЙЕЛДЕР

- **Вальпроаттарды қабылдауға байланысты пайда мен қауіптің арақатынасын қайта бағалау үшін Өзіңіздің емделушіңізбен**

тез арада хабарласуды жоспарлаңыз.

- **Емделушіңізбен кездескенге дейін сіз оған жағдайды бағалауға негізделген кеңестерді ұсынғанға дейін, оған емді жалғастыруға кеңес беріңіз.**
 - Егер орын алуы мүмкін қауіптер мен пайдалардың талдауының нәтижесінде вальпроаттармен емдеудің жалғастырылуының қажеттілігі туралы қорытынды шығарылған жағдайда, тәуліктік дозаны онда ең тиімді доза бойынша күні бойы қабылдау үшін, бірнеше төмен дозаға бөлуге кеңес беріледі. Босап шығуы ұзаққа созылатын дәрі-дәрмекті қабылдау емдеудің басқа түрлерінен артығырақ болуы мүмкін.
 - Вальпроаттармен монотерапия және басқа құрысуға қарсы дәрі-дәрмектермен қосылған вальпроаттардың терапиясы дамудың туа біткен ауытқуларының себепшісі болуы мүмкін. Қолдағы бар мәліметтер, вальпроаттарды қоса отырып, құрысуға қарсы құрамдастырылған терапия кезінде, жүктіліктің жалпы заңдылықтан ауытқыған қаупінің вальпроаттармен монотерапия кезіндегіге қарағанда тым жоғары екендігі туралы куәландырады.
 - Емдеуге фоли қышқылын қосу нерв түтігінің ақауларының дамуының жалпы қаупін төмендетуі мүмкін, бірақ оның вальпроаттардың жатыр ішіндегі әсеріне байланысты туа біткен басқа да ауытқулардың қаупін төмендететіндігіне ешқандай мәліметтер жоқ.
 - Сіздің емделушіңіздің келесілерді дұрыс ұстанатындығына көз жеткізіңіз:
 - онда жүктілік орын алған уақытта вальпроаттардың терапиясына байланысты қауіптердің сипаты мен көлемін дұрыс түсінгендігіне;

- емделушілерге арналған ақпараттық брошюраны алғандығына (1 қосымша)
- Емдеу туралы ақпаратпен танысу бланкінің алғандығына және оған қол қойғандығына (2 қосымша)
- Бланктің бір қол қойылған көшірмесі емделушінің медициналық карта-сында сақталынған
- **Нерв түтігінің ақауларының немесе дамудың басқа да ауытқуларының мүмкіндігінің пайда болуы анықтау мақсатында туудың алдындағы тиісті бақылауды бастау.**
- **Вальпроатты қабылдаған әйелдердің жүктілігі эпилепсияға қарсы дәрі-дәрмектер мен жүктілік туралы тізілімге және/немесе осындай мәліметтерді жинаудың ұлттық жүйесіне енгізілуіне кеңес беріледі.**

ТҮЙІНДЕМЕ

А. ЕМДЕЛУШІ ҚЫЗДАРҒА ДӘРІ-ДӘРМЕКТІ АЛҒАШ РЕТ ТАҒАЙЫНДАУ

1. Аурудың өзіне байланысты сәбиге арналған жатыр ішіндегі қауіптер туралы, сонымен қатар, жүктілік кезінде натрий вальпроатын қолдануға байланысты қауіптер туралы толық ақпаратты ұсыныңыз.
2. Натрий вальпроатымен емдеудегі Сіздің емделушіңіздің мұқтаждығын бағалаңыз
3. Өзіңіздің емделушіңізді тиімді контрацепцияны пайдаланудың қажеттілігі туралы ақпараттандырыңыз.
4. Сіздің емделушіңіздің Емделушілерге арналған ақпаратты брошюраны алғандығына және Емдеу туралы ақпаратпен танысудың расталу бланкіне қол қойғандығына көз жеткізіңіз.
5. Бір қол қойылған бланктің көшірмесінің емделушінің медициналық картасында сақталынғандығына көз жеткізіңіз.
6. Егер мүмкіндік болса, Өзіңіздің емделушіңізге жүктілік орын алса немесе жүктілікке күдіктенген кезінде Сізбен тез арада хабарласуына кеңес беріңіз.

В. ЖҮКТІЛІКТІ ЖОСПАРЛАМАҒАН БАЛИҒАТТЫҚ ЖАСТАҒЫ ӘЙЕЛДЕР

1. Анасындағы бар ауруларға байланысты сәби үшін жатыр ішінде қауіптер туралы, сонымен қатар, анасы алатын терапияға байланысты қауіптер туралы толық ақпаратты ұсыныңыз.
2. Сіздің емделушіңіздің вальпроаттармен емдеуге қажеттілігін бағалаңыз
3. Өзіңіздің емделушіңізді тиімді контрацепцияны пайдалану қажеттілігі туралы ақпараттандырыңыз.
4. Сіздің емделушіңіздің Емделушілерге арналған ақпаратты брошюраны алғандығына және Емдеу туралы ақпаратпен танысудың расталу бланкіне қол қойғандығына көз жеткізіңіз.
5. Бір қол қойылған бланктің көшірмесінің емделушінің медициналық картасында сақталынғандығына көз жеткізіңіз.

6. Өзіңіздің емделушіңізге жүктілік орын алса немесе жүктілікке күдіктенген кезінде Сізбен тез арада хабарласуына кеңес беріңіз.

C. ЖҮКТІЛІКТІ ЖОСПАРЛАҒАН БАЛИҒАТТЫҚ ЖАСТАҒЫ ӘЙЕЛДЕР

1. Вальпроаттардың терапиясына байланысты қауіптерден бөлек анасындағы бар ауруларға байланысты сәби үшін жатыр ішіндегі қауіптер туралы толық ақпаратты ұсыныңыз.
2. Емделушінің қабылдаған терапиясының салдарынан пайда мен қауіптердің талдауын жүргізіңіз.
3. Тиісті емді таңдаңыз.
4. Өзіңіздің емделушіңізге жүктілік орын алса немесе жүктілікке күдіктенген кезінде Сізбен тез арада хабарласуына кеңес беріңіз.
5. Сіздің емделушіңіздің Емделушілерге арналған ақпаратты брошюраны алғандығына және Емдеу туралы ақпаратпен танысудың расталу бланкіне қол қойғандығына көз жеткізіңіз.
6. Бір қол қойылған бланктің көшірмесінің емделушінің медициналық картасында сақталынғандығына көз жеткізіңіз.

D. ЖҮКТІЛІКТІ ЖОСПАРЛАМАҒАН ӘЙЕЛДЕР

1. Сізбен кездескенге дейін оның емді жалғастыруы керектігі туралы ақпараттандырыңыз.
2. Жедел кездесуді жоспарлаңыз.
3. Емделушімен алынған терапияның салдарынан пайда мен қауіпке қайта бағалауды жүргізіңіз.
4. Сіздің емделушіңіздің жүктілік кезінде вальпроаттарды қабылдауына байланысты қауіптерінің сипаты мен көлемін түсінетіндігіне көз жеткізіңіз.
5. Сіздің емделушіңіздің Емделушілерге арналған ақпаратты брошюраны алғандығына және Емдеу туралы ақпаратпен танысудың расталу бланкіне қол қойғандығына көз жеткізіңіз.
6. Бір қол қойылған бланктің көшірмесінің емделушінің медициналық картасында сақталынғандығына көз жеткізіңіз.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Меадор К., Рейнолдс М.У., Крин С., Фарбах К., Пробст К. Эпилепсиямен ауыратын жүкті әйелдердің жүктілігінің нәтижесі: жүктілердің жарияланған тізілімінің жүйелік шолуы мен мета-талдауы және шоғырлануы. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.
2. Бромли Р.Л., Мойэр Г., Лов Дж., Келли Дж., Пурди Л., МакЭван Л. Бірлескен авторлармен. Эпилепсиямен ауыратын әйелдерде туылған балалардың ерте когнитивтік дамуы: проспективті есеп. *Epilepsia* Қазан 2010ж.;51(10):2058-65.
3. Каммингс бірлескен авторлармен Ламботриджиннің, вальпроат натриінің және карбамазепианың жатыр ішіндегі әсеріне ұшыраған балалардың миының дамуы. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647
4. Меадор К. бірлескен авторлармен Эпилепсияға қарсы дәрі-дәрмектің ұрықтық әсер етуінен кейін 3 жылдағы когнитивтік қызмет. *NEJM* 2009;360 (16): 1597- 1605
5. Томас С.В. бірлескен авторлармен. Эпилепсияға қарсы дәрі-дәрмектердің жатыр ішіндегі әсеріне ұшыраған сәбилердің моторикасының және ақыл-есінің дамуы. *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., Неврологоиялық дамуға байланысты әсерлерді зерттеу жөніндегі топ. 6 жаста эпилепсияға қарсы дәрі-дәрмектің ұрықтық әсері мен когнитивтік нәтижелері (Неврологиялық дамуға байланысты әсерлерді зерттеу): проспективтік обсервациялық зерттеу. *Lancet Neurol.* Наурыз 2013ж.;12(3):244-52
7. Кристенсен Дж. бірлескен авторлармен. Вальпроаттың туу алдындағы әсері мен аутизм спектрі мен балалар аутизмінің бұзылушылығының даму қаупі. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
8. Коэн М.Дж. бірлескен авторлармен. Эпилепсияға қарсы дәрі-дәрмектің ұрықтық әсері: 3 жастағы қимыл-қозғалыстың, адаптациялық/әрекет ету қызметі. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246
9. Меадор К. бірлескен авторлармен 6 жаста эпилепсияға қарсы дәрі-дәрмектің ұрықтық әсері мен когнитивтік нәтижелері (Неврологиялық дамуға байланысты әсерлерді зерттеу): проспективтік обсервациялық зерттеу. *Lancet Neurol.* Наурыз 2013ж.;12(3): 244-252

ҚОСЫМША

1. Емделушілерге арналған ақпараттық брошюра.
2. Емдеу туралы шарттың бланкі (Емдеу туралы ақпаратпен танысуды растау бланкі).
3. Емделушінің карточкасы.