

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

**Контрацепция и
предотвращение
беременности**

Прежде чем назначать пациенткам вальпроевую кислоту, внимательно прочитайте этот буклет.

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

Информацию о применении вальпроевой кислоты можно также найти на веб-странице:
<https://docsfera.ru/direction/epilepsiya/v-pomoshch-vrachu/meru-po-minimizacii-riska/>

СОДЕРЖАНИЕ

Цель Памятки

Краткий обзор

- 1. Информация о врожденных пороках и нарушениях развития**
 - Врожденные пороки развития
 - Нарушения развития
- 2. Роль различных медицинских работников (МР)**
- 3. Условия назначения вальпроевой кислоты: программа предотвращения беременности**
- 4. Лечение пациенток вальпроевой кислотой**
 - Первое назначение препарата пациентке
 - Женщины детородного возраста, не планирующие беременность
 - Женщины детородного возраста, планирующие беременность
 - Женщины с незапланированной беременностью
- 5. Замена или прекращение применения вальпроевой кислоты**
 - Пациентки с биполярным расстройством
 - Пациентки с эпилепсией

ЦЕЛЬ ПАМЯТКИ

Памятка для медработников (МР) представляет собой информационный инструмент **Программы предотвращения беременности при приеме вальпроевой кислоты** и предназначена как для медработников, так и для пациенток.

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

В буклете содержится актуальная информация о риске **врожденных пороков и нарушений развития нервной системы** 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 назначалась вальпроевая кислота. Поэтому мероприятия по минимизации рисков, описанные в Памятке, применимы к приему вальпроевой кислоты по любым показаниям.

Перечень МР, для которых предназначена Памятка, включает следующие специализации, но не ограничивается ими: специалисты в области лечения эпилепсии или биполярных расстройств (эпилептолог, психиатр), врачи общей практики, терапевты, акушеры-гинекологи.

К информационным материалам по применению вальпроевой кислоты, разработанным специально для девушек и женщин детородного возраста, принимающих вальпроевую кислоту, относятся:

- Памятка для пациентов
- Ежегодно заполняемая Форма информированного согласия с рисками

Используйте этот буклет наряду с Памяткой для пациентов.

Необходимо предоставить экземпляр **Памятки для пациентов** всем своим пациенткам, принимающим вальпроевую кислоту - девушкам и женщинам детородного возраста (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 его использование в начале лечения вальпроевой кислотой, при каждом ежегодном пересмотре лечения вальпроевой кислотой 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 применении вальпроевой кислоты в период беременности ее родителям/законному представителю/опекуну и убедитесь, что они четко поняли суть.

Прежде чем назначить вальпроевую кислоту, прочитайте актуальную версию Инструкции по медицинскому применению лекарственного средства.

КРАТКИЙ ОБЗОР

Применение вальпроевой кислоты в период беременности сопровождается:

- Повышенным риском врожденных пороков развития
- Повышенным риском нарушений развития.

ПРОФИЛЬНЫЕ СПЕЦИАЛИСТЫ И ВРАЧИ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ*:

Пациенткам женского пола можно назначать вальпроевую кислоту только в тех случаях, когда другие методы лечения неэффективны или невозможны по причине непереносимости.

До начала лечения вальпроевой кислотой необходимо исключить наличие беременности. Лечение вальпроевой кислотой нельзя начинать женщинам детородного возраста, если не получен отрицательный результат теста на беременность (а именно, анализа плазмы крови), подтвержденный врачом, с целью исключить непреднамеренное применение препарата в период беременности.

Если вы принимаете решение назначить вальпроевую кислоту девочке, девушке-подростку или женщине детородного возраста, необходимо будет регулярно (минимум раз в год) проводить переоценку терапии.

Первое назначение препарата пациентке

1. Назначайте вальпроевую кислоту только в том случае, если нет подходящего альтернативного метода лечения.
2. Объясните пациентке, какие риски связаны с применением вальпроевой кислоты в период беременности.
3. Объясните пациентке, что обязательным условием является постоянное применение эффективных методов контрацепции на всем протяжении лечения вальпроевой кислотой.
4. Укажите пациентке на необходимость незамедлительно связаться с вами в случае подозреваемой или подтвержденной беременности.

Женщины детородного возраста, не планирующие беременность

1. На каждом визите проводите переоценку терапии, чтобы определить, действительно ли лечение вальпроевой кислотой по-прежнему подходит вашей пациентке.
2. На каждом визите напоминайте пациентке о рисках, связанных с приемом вальпроевой кислоты в период беременности.
3. На каждом визите напоминайте пациентке, что обязательным условием является постоянное применение эффективных методов контрацепции на всем протяжении лечения вальпроевой кислотой.
4. На каждом визите напоминайте пациентке о необходимости незамедлительно связаться с вами в случае подозреваемой или подтвержденной беременности.

Женщины детородного возраста, планирующие беременность

1. Напомните пациентке о рисках, связанных с приемом вальпроевой кислоты в период беременности.
2. Прекратите лечение вальпроевой кислотой и назначьте альтернативную терапию, если она подходит вашей пациентке (см. раздел 5 настоящей Памятки).
3. Напомните пациентке, что переход на другой препарат занимает определенное время.
4. Объясните пациентке, что прекратить контрацепцию можно только после полного завершения приема вальпроевой кислоты.

Женщины с незапланированной беременностью

1. Назначьте пациентке срочную консультацию.
2. Объясните, почему она должна продолжать лечение до даты назначенного визита.
3. Убедитесь, что пациентка и ее партнер осознают риски, связанные с приемом вальпроевой кислоты, и направьте их к профильному специалисту для дальнейшей консультации.
4. Прекратите лечение вальпроевой кислотой и назначьте альтернативную терапию, если она подходит вашей пациентке (см. раздел 5 настоящей Памятки).

АКУШЕРЫ-ГИНЕКОЛОГИ

1. Проведите консультацию по поводу методов контрацепции и планирования беременности.
2. Предоставьте информацию о рисках приема вальпроевой кислоты в период беременности.
3. Если пациентке необходима консультация по поводу беременности, направьте ее вместе с партнером к опытному специалисту для обследования и консультации по вопросам применения лекарственных средств в период беременности.

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. Далее приведено краткое описание этих рисков.

1. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Данные, полученные в ходе двух мета-анализов (в том числе реестровых и когортных исследований) показали, что от 10,73% (95% доверительный интервал: 8,16–13,29%)¹ до 10,93% (95% доверительный интервал: 8,91–13,13%)² детей, родившихся у женщин с эпилепсией, которые получали монотерапию вальпроевой кислотой в период беременности, имеют врожденные пороки развития. Это говорит о более высоком риске серьезных патологий, чем в общей популяции, где он равен примерно 2–3%¹. Имеющиеся данные указывают на то, что степень риска зависит от дозы. Самый высокий риск отмечается при более высоких дозах (более 1 г ежедневно). На основании имеющихся данных невозможно установить пороговую дозу, ниже которой рисков не существует.

К наиболее распространенным порокам развития относятся дефекты нервной трубки, лицевой дисморфизм, расщепление губы и нёба, краниостеноз, дефекты развития сердца, почек и мочеполовой системы, дефекты развития конечностей (в том числе двусторонняя аплазия лучевых костей), а также множественные патологии различных систем организма. Воздействие вальпроевой кислотой на плод в период внутриутробного развития может также вызвать одностороннее или двустороннее ухудшение слуха вплоть до глухоты, которая может оказаться необратимой³.

2. НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ

Воздействие вальпроевой кислоты на плод в период внутриутробного развития может привести к нарушениям умственного и физического развития у родившихся детей. Судя по всему, степень риска зависит от дозы, но на основании имеющихся данных невозможно установить пороговую дозу, ниже которой рисков не существует. 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.

Исследования⁴⁻⁷ 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.

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 препаратов⁸. 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)⁹ (примерно в 1,5 раза) по сравнению с общей популяцией, не подвергавшейся воздействию препарата¹⁰.

2. РОЛЬ ВРАЧЕЙ РАЗЛИЧНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

ПРОФИЛЬНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ:

- Ставит диагноз
- Начинает лечение после получения отрицательного результата теста на беременность
- Разъясняет риск врожденных пороков и нарушений развития нервной системы при приеме вальпроевой кислоты в период беременности, обеспечивает понимание информации пациенткой
- Выдает Памятку для пациентов
- Консультирует по вопросу эффективной контрацепции и предотвращения беременности
- Проводит ежегодную и, при необходимости, ситуативную переоценку терапии
- Выполняет замену и прекращение приема препарата
- Заполняет и подписывает 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 специалисту по ведению беременности и к опытному специалисту с целью обследования и консультации по вопросам применения лекарственных средств в период беременности.

ВРАЧ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ:

- Направляет пациентку к соответствующему профильному специалисту для подтверждения диагноза эпилепсии или биполярного расстройства и начала лечения
- Обеспечивает надлежащее продолжение лечения
- Напоминает пациентке о ежегодном посещении профильного специалиста
- Предоставляет полную информацию о рисках приема вальпроевой кислоты в период беременности и обеспечивает понимание информации пациенткой
- Консультирует по вопросу эффективной контрацепции и предотвращения беременности
- В случае обращения пациентки за консультацией по поводу беременности направляет ее к профильному специалисту
- Направляет пациентку к профильному специалисту для замены или прекращения приема препарата, а также в случае ухудшения ее состояния
- Выдает Памятку для пациентов.

АКУШЕР-ГИНЕКОЛОГ:

- Консультирует по вопросу эффективной контрацепции и предотвращения беременности
- Предоставляет полную информацию о рисках приема вальпроевой кислоты в период беременности и обеспечивает понимание информации пациенткой
- В случае обращения пациентки за консультацией по поводу беременности направляет ее к профильному специалисту

*см. также рекомендации в разделе 4 настоящей Памятки.

3. УСЛОВИЯ НАЗНАЧЕНИЯ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ: ПРОГРАММА ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Вальпроевая кислоты —лекарственное средство для лечения эпилепсии и биполярного расстройства.

Женщинам детородного возраста и девочкам назначать вальпроевую кислоту и контролировать ее применение должен специалист в области лечения эпилепсии или биполярных расстройств.

Применять вальпроевую кислоту женщинам детородного возраста и девочкам можно только в том случае, если другие методы лечения неэффективны или невозможны по причине непереносимости.

Лечение вальпроевой кислотой **женщин детородного возраста и девочек** можно начинать только в том случае, если выполнены условия Программы предотвращения беременности в период применения вальпроевой кислоты (описанные ниже).

Условия Программы предотвращения беременности

Врач, назначающий препарат, 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 вальпроевой кислотой.
- Пациентка понимает необходимость регулярного (по крайней мере ежегодного) контроля терапии специалистом в области лечения эпилепсии или биполярных расстройств.
- Пациентка понимает необходимость консультации со своим врачом до планирования беременности, чтобы обеспечить своевременное обсуждение вопроса и переход на альтернативные варианты лечения до зачатия и до того, как контрацепция будет прекращена.
- Пациентка понимает необходимость консультации со своим врачом в случае наступления беременности.
- Пациентка получила Памятку для пациентов.
- Пациентка подтвердила, что осознает риски и необходимые меры предосторожности, связанные с применением вальпроевой кислоты (ежегодно заполняемая Форма информированного согласия с рисками).

Эти условия также применимы к женщинам, которые в настоящее время сексуально неактивны, за исключением случаев, когда врач, назначающий препарат, 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 ВАЛЬПРОВОЙ КИСЛОТОЙ ПАЦИЕНТОВ ЖЕНСКОГО ПОЛА

А. ПЕРВОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ПРЕПАРАТА ПАЦИЕНТКЕ

Ваши действия в том случае, если после медицинского обследования вы принимаете решение впервые назначить пациентке вальпроевую кислоту. Необходимо:

Во-первых

1. Убедиться, что пациентке подходит лечение вальпроевой кислотой

1. Необходимо убедиться, что другие варианты лечения неэффективны или невозможны по причине непереносимости.

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

- Необходимость исключения беременности на основании отрицательного результата теста на беременность (а именно, анализа плазмы крови) перед первым назначением препарата, а также, при необходимости, в дальнейшем
- Риски для беременности, связанные с фоновым заболеванием
- Специфические риски, связанные с применением вальпроевой кислоты в период беременности
- Необходимость постоянно применять эффективные методы контрацепции на протяжении всего периода лечения вальпроевой кислотой, чтобы избежать незапланированной беременности
- Необходимость регулярного (по крайней мере ежегодного) контроля лечения профильным специалистом
- Необходимость срочной консультации с врачом в случае наступления беременности.

3. Рекомендации при назначении вальпроевой кислоты девочкам:

- Оценить наиболее подходящее время для консультации по поводу контрацепции и предотвращения беременности (при необходимости направить пациентку на консультацию к профильному специалисту)
- Объяснить риск 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 с учетом ее возраста) важность незамедлительного обращения к профильному специалисту после появления первой менструации у девочки, принимающей вальпроевую кислоту
- Проводить переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой по крайней мере раз в год и рассматривать альтернативные варианты лечения для девочек, у которых начались менструации
- Оценить все варианты перехода девочек на альтернативное лечение до достижения совершеннолетия.

Во-вторых, необходимо предоставить пациентке дополнительную информацию:

- 4. Врач, назначающий препарат, выдает экземпляр Памятки для пациентов пациентке или ее родителям/законному представителю/опекуну**
- 5. Профильный специалист:**
 - Заполняет Форму информированного согласия с рисками вместе с пациенткой или ее родителями/законным представителем/опекуном.
 - Это должно обеспечить полное понимание пациенткой рисков и рекомендаций, связанных с применением вальпроевой кислотой в период беременности
 - Выдает экземпляр пациентке или ее родителям/законному представителю/опекуну.
- 7. Следует проводить переоценку необходимости лечения в том случае, если пациентка планирует беременность или у нее может наступить беременность.**

В. ЖЕНЩИНЫ ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА, НЕ ПЛАНИРУЮЩИЕ БЕРЕМЕННОСТЬ

Ваши действия в том случае, если после медицинского обследования вы принимаете решение продолжить назначение вальпроевой кислоты пациентке. Необходимо:

Во-первых

1. Убедиться, что пациентке подходит лечение вальпроевой кислотой

- необходимо убедиться, что другие варианты лечения неэффективны или невозможны по причине непереносимости.
- Обеспечить регулярный (по крайней мере ежегодный) контроль лечения.

2. Разъяснить следующую информацию и убедиться, что пациентка ее понимает

- Риски для беременности, связанные с фоновым заболеванием
- Риски, связанные с применением вальпроевой кислоты в период беременности
- Необходимость постоянно использовать эффективные методы контрацепции на всем протяжении лечения вальпроевой кислотой, чтобы избежать незапланированной беременности, а также, при необходимости, проходить тест на беременность (анализ плазмы крови)
- Необходимость срочной консультации с врачом в случае наступления беременности
- Необходимость регулярного (по крайней мере ежегодного) контроля лечения.

3. Обсудить методы контрацепции и, при необходимости, направить на консультацию перед зачатием.

Во-вторых, необходимо предоставить пациентке дополнительную информацию:

4. Врач, назначающий препарат, выдает экземпляр Памятки для пациентов пациентке или ее родителям/законному представителю/опекуну

6. Профильный специалист:

- Заполняет Форму информированного согласия с рисками вместе с пациенткой или ее родителями/законным представителем/опекуном.
- Это должно обеспечить предоставление информации и полное понимание пациенткой рисков и рекомендаций, связанных с приемом вальпроевой кислоты в период беременности
- Выдает экземпляр пациентке или ее родителям/законному представителю/опекуну.

7. Следует проводить переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой в том случае, если пациентка планирует беременность.

Во-первых

1. Напомните пациентке о риске врожденных пороков и нарушений развития и убедитесь, что она осознает их

- Сообщите пациентке, что в случае приема вальпроевой кислотой в период беременности эти патологии могут привести к серьезной инвалидизации
- Дополнительный прием фолиевой кислоты до беременности может снизить риск дефектов нервной трубки, существующий во всех случаях беременности. Однако имеющиеся данные не дают оснований предполагать, что это может предотвратить врожденные пороки развития или патологии, вызванные воздействием вальпроевой кислоты¹¹
- Кроме того, вы должны предупредить пациентку о риске эпилептических приступов или эпизодах биполярного расстройства в случае отсутствия лечения.

2. Прекращение приема вальпроевой кислоты и переход на другие подходящие методы лечения:

- Прочитайте раздел 5 настоящей Памятки, посвященный замене или прекращению приема вальпроевой кислоты
- Посоветуйте пациентке не прекращать контрацепцию, пока не будет полностью завершен переход на другой препарат
- Врач общей практики должен направить пациентку к профильному специалисту для замены и прекращения приема препарата.

3. Направьте пациентку к профильному специалисту для консультации перед зачатием.

4. Посоветуйте пациентке незамедлительно проконсультироваться с лечащим врачом или профильным специалистом в случае подозреваемой или подтвержденной беременности.

- Это необходимо, чтобы начать надлежащее ведение беременности.
- Оно включает пренатальный мониторинг с целью выявления возможных дефектов нервной трубки или других патологий.
- Если пациентке необходима консультация по поводу беременности, направьте ее вместе с партнером к опытному специалисту для обследования и консультации по вопросам применения лекарственных средств в период беременности.

Во-вторых, необходимо предоставить пациентке дополнительную информацию:

5. Врач, назначающий препарат, выдает экземпляр Памятки для пациентов пациентке или ее родителям/законному представителю/опекуну.

7. Профильный специалист:

- Заполняет Форму информированного согласия с рисками вместе с пациенткой или ее родителями/законным представителем/опекуном.
- Это должно обеспечить предоставление информации и полное понимание пациенткой рисков и рекомендаций, связанных с применением вальпроевой кислоты в период беременности
- Выдает экземпляр пациентке или ее родителям/законному представителю/опекуну.

D. ЖЕНЩИНЫ С НЕЗАПЛАНИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Во-первых

- 1. Как можно скорее проведите срочную консультацию с пациенткой для пересмотра лечения**
- 2. Объясните, почему она должна продолжать лечение до визита к вам**
 - За исключением случаев, когда вы можете дать другую рекомендацию на основании вашей оценки ситуации.
- 3. Прекратите прием препарата и переведите на другие подходящие методы лечения**
 - Прочитайте раздел 5 настоящей Памятки, посвященный замене или прекращению приема вальпроевой кислоты.
- 4. Убедитесь, что пациентка:**
 - Полностью поняла риски, связанные с приемом вальпроевой кислоты, и
 - Рассмотрите необходимость дальнейших консультаций.
- 5. Начните специализированный пренатальный мониторинг.**
 - Это необходимо, чтобы начать надлежащее ведение беременности
 - Пренатальный мониторинг проводится с целью выявления возможных дефектов нервной трубки или других патологий.
 - Необходимо направить пациентку вместе с партнером к опытному специалисту с целью обследования и консультации по вопросам применения лекарственных средств в период беременности.
- 6. Врач общей практики должен направить пациентку к профильному специалисту для замены и прекращения приема препарата**

Во-вторых, необходимо предоставить пациентке дополнительную информацию:

- 6. Врач, назначающий препарат,** выдает экземпляр Памятки для пациентов пациентке или ее родителям/законному представителю/опекуну
- 9. Профильный специалист:**
 - Заполняет Форму информированного согласия с рисками вместе с пациенткой или ее родителями/законным представителем/опекуном.
 - Это должно обеспечить предоставление информации и полное понимание пациенткой рисков и рекомендаций, связанных с применением вальпроевой кислоты в период беременности
 - Выдает экземпляр пациентке или ее родителям/законному представителю/опекуну.

5. ЗАМЕНА ИЛИ ПРЕКРАЩЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ

Пациентки с биполярным расстройством

Вальпроевая кислота противопоказана при беременности.

Вальпроевая кислота противопоказана женщинам детородного возраста, за исключением случаев, когда выполняются условия Программы предотвращения беременности (см. раздел 3 настоящей Памятки).

Если женщина планирует беременность, врач должен перевести ее на другой препарат. Переход должен быть завершен до зачатия и до прекращения контрацепции.

Если у женщины наступает беременность, лечение вальпроевой кислотой необходимо прекратить и перевести пациентку на другой препарат.

Общие рекомендации для пациенток с биполярным расстройством:

«Если необходимо отменить препараты, стабилизирующие настроение, рекомендуется медленно снижать дозу, чтобы уменьшить риск рецидива.»¹²

«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.»¹³

Пациентки с эпилепсией

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

Вальпроевая кислота противопоказана женщинам детородного возраста, за исключением случаев, когда выполняются условия Программы предотвращения беременности (см. раздел 3 настоящей Памятки).

Если женщина планирует беременность, специалист в области лечения эпилепсии 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 вальпроевой кислоты, ее необходимо незамедлительно 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 вальпроевой кислоты на альтернативный препарат обычно длится минимум 2–3 месяца. Как правило, новый препарат сначала вводится постепенно в дополнение к вальпроевой кислоте. Может понадобиться до 6 месяцев, чтобы достичь потенциально эффективной дозы нового препарата; впоследствии можно попытаться постепенно отменить вальпроевую кислоту».

Если, несмотря на установленные риски применения вальпроевой кислоты при беременности и после тщательного рассмотрения альтернативных вариантов лечения, в исключительных обстоятельствах беременная женщина (или женщина, планирующая беременность) должна продолжать прием вальпроевой 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 вальпроевой 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 вальпроевую кислоту в период беременности, вместе с их партнерами необходимо направлять к опытному специалисту

Ссылки

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. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224
3. 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.
4. 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.
5. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643-647
6. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16): 1597- 1605
7. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
8. 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
9. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703
10. 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
11. 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.
12. 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.
13. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017