

ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ  
МАМАНДАРЫНА АРНАЛҒАН  
АҚПАРАТТЫҚ ХАТ

# **ВАЛЬПРОАТ: ҚОЛДАНУ БОЙЫНША ЖАҢА ШЕКТЕУЛЕР**

## **ЖҮКТІЛІКТІҢ АДЫН АЛУ БОЙЫНША БАҒДАРЛАМАНЫ ЕНГІЗУ**



# ҚҰРМЕТТІ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ САЛАСЫНЫҢ МАМАНДАРЫ!

Осы хат Еуропалық дәрілік заттар жөніндегі агенттікпен (ЕДЗА) және ҚР Денсаулық сақтау министрлігінің дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды және медицина техникасын сараптау Ұлттық орталығымен сізді **жаңа маңызды қарсы көрсетілімдер, сақтық шараларын күшейту және жүктілік кезінде вальпроатты қолданудың алдын алу жөніндегі шаралар туралы хабардар ету үшін келісілді.**

## ҚОРЫТЫНДЫ

- Вальпроатты емдеудің басқа әдістері тиімсіз немесе төзімсіз болған жағдайларды қоспағанда, бала туу мүмкіндігі бар қыздар мен әйелдерге қабылдауға болмайды.
- Вальпроат әсеріне ұшыраған балалар құрсақта дамудың елеулі бұзылуларының (30- 40% - ға дейін) және туа біткен даму кемістіктерінің (шамамен 10% - ға дейін) жоғары қаупі бар.
- Жаңа қарсы көрсетілімдер жүктілік пен бала туу мүмкіндігі бар әйелдерге қатысты қолданылады:

### Эпилепсия кезінде

- тиісті балама емдеу жоқ жағдайларды қоспағанда, вальпроатты жүктілік кезеңінде қолдануға болмайды
- егер жүктіліктің алдын алу бағдарламасының шарттары (төменде сипатталған) орындалмаса, вальпроатты бала туу мүмкіндігі бар қыздар мен әйелдерге қолдануға болмайды

### Биополярлық бұзылулар кезінде

- Вальпроатты жүктілік кезінде қолдануға болмайды

- егер жүктіліктің алдын алу бағдарламасының шарттары (төменде сипатталған) орындалмаса, вальпроатты бала туушылық қарымы бар қыздар мен әйелдерге қолдануға болмайды
- Қазіргі уақытта вальпроат тағайындалған бала туу мүмкіндігі бар әйелдерде жүктіліктің алдын алу бағдарламасының шарттары орындала ма (төменде сипатталған) шешу үшін емдеуді қайта қарау қажет болуы мүмкін.

## **ЖҮКТІЛІКТІҢ АЛДЫН АЛУ БАҒДАРЛАМАСЫНЫҢ НЕГІЗГІ ЭЛЕМЕНТТЕРІ:**

*Тағайындаған тұлға төмендегілерге көз жеткізуге міндетті:*

- Әрбір жағдайда пациенттің тартылуына кепілдік беру, емдеу нұсқаларын талқылау және осы тәуекелдерді азайту үшін қажетті тәуекелдер мен шараларды түсіну үшін талқылауға қатысуын қоса алғанда, барлық жеке жағдайлар бағалануы тиіс
- жүктілік басталу ықтималдығы барлық пациенттерде бағаланады.
- пациент туа біткен кемістіктер мен неврологиялық дамудағы бұзылулар тәуекелдерін, соның ішінде құрсақішілік вальпроат әсеріне ұшыраған балалар үшін осы тәуекелдердің дәрежесін түсінеді және таниды.
- пациент емдеу басталғанға дейін және емдеу кезінде, қажет болған жағдайда, жүктілік сынағынан өту қажеттілігін түсінеді
- пациент контрацепция жөнінде кеңеседі және пациент вальпроатпен емдеудің барлық кезеңінде үздіксіз контрацепцияның тиімді әдістерін қолдану қажеттілігін сақтауға қабілетті
- пациент эпилепсияны немесе биполярлық бұзылуларды жүргізуде тәжірибесі бар маман-

ның емдеуді тұрақты (кем дегенде жыл сайынғы) қайта қарау қажеттілігін түсінеді

- пациент жүктілікті жоспарлауды шешкеннен кейін, ол өз уақытында талқылауға және баламалы емдеуге көшуді қамтамасыз ету үшін және контрацепция тоқтатылғанға дейін, өз дәрігерімен кеңесу қажеттілігін түсінеді
- пациент жүктілік болған жағдайда дәрігерге шұғыл қарау қажеттілігін түсінеді
- пациент пациентке арналған нұсқаулықты алды
- пациент вальпроатты қолдануға байланысты қауіптілікті және қажетті сақтық шараларын түсінгенін растады (жыл сайынғы тәуекелдермен танысу нысаны)/

Бұл шарттар, сондай-ақ тағайындалған тұлға жүктілік тәуекелінің жоқ екенін көрсетуге маңызды себептер бар деп санаған жағдайларды қоспағанда, жыныстық белсенді емес әйелдерге де қатысты.

*Мынадай тақырыптарға қатысты неғұрлым егжей-тегжейлі нұсқаулықтар осы хатқа қосымшада келтірілген:*

- қыздарда вальпроатты қолдану,
- вальпроатты қабылдау алдында жүктілікті болдырмау қажеттілігі,
- тиімді контрацепция әдісін пайдалану,
- маманның жыл сайын емделуін қайта қарауы,
- тәуекелдермен танысудың жыл сайынғы нысанын пайдалану (емдеудің басында және емдеуді қайта қарау кезінде, кем дегенде жылына бір рет),
- жүктілікті жоспарлау кезінде және жүктілік кезінде вальпроатпен емдеу кезінде не істеу керек

Вальпроаты бар барлық өнімдер бойынша ақпарат тиісті түрде жаңартылады.

## БІЛІМ БЕРУ МАТЕРИАЛДАРЫ

Вальпроатты жүктілік кезінде денсаулық сақтау мамандарына көмек ретінде қолдануды болдырмау, оларды және пациенттерді/қамқоршыларды вальпроаттың тәуекелдері және қолдану шарттары туралы ақпараттандыру үшін мынадай материалдар қолжетімді болады: пациент картасы, пациентке арналған нұсқаулық, вальпроатты қабылдайтын бала туу мүмкіндігі бар әйелдерді емдеуге тартылған, жыл сайынғы тәуекелдермен танысу нысаны және дәрі-дәрмекті тағайындайтын тұлғаларға арналған нұсқаулық.

Пациентке арналған нұсқаулық пен пациенттің картасын вальпроатты қолданатын бала туу мүмкіндігі бар барлық әйелдерге ұсыну қажет. Тәуекелдермен танысудың жыл сайынғы нысанын мамандар емдеу басталған сәтте және вальпроатпен емдеу маманының жыл сайын қайта қарауы кезінде пайдалануы тиіс.

### АНЫҚТАМАЛЫҚ АҚПАРАТ

2014 жылы құрсақта вальпроат ықпалына ұшыраған балалардағы кемістіктер мен даму проблемаларының даму тәуекелдерін барынша азайту үшін, вальпроаты бар препараттарды әйелдер мен қыздарға арналған вальпроаты бар препараттарды қолдану бойынша алдын алу және шектеу шаралары күшейтілді. ЕДЗА қауіпсіздігі жөніндегі сарапшылар, бұл шаралар жүктілік кезінде вальпроатты қолдануды қысқарту және хабардар болуын арттыру үшін тиімділігі жеткіліксіз деген қауіптерге сүйене отырып, Фармакоқадағалау саласындағы тәуекелдерді бағалау жөніндегі комитет (PRAC) осы шаралардың әсер етуін қайта қарады. PRAC бұл қауіптерді негізделген деп санайды және сондықтан жаңа шараларды енгізді.

#### *Жүктіліктің патологиялық салдары*

Вальпроатпен ол бөлек немесе басқа дәрілік заттармен бірге қабылданатынына қарамастан,

жүктіліктің патологиялық нәтижелерінің дозаға тәуелді тәуекелі байланысты. Деректер вальпроат басқа дәрілік заттармен эпилепсия кезінде қабылданғанда, вальпроатты монотерапияда қолданғанға қарағанда, жүктіліктің аномальды нәтижелердің даму тәуекелі жоғары екенін көрсетеді.

- Туа біткен даму кемістіктерінің пайда болу тәуекелі шамамен 10% - ды құрайды, ал вальпроат әсеріне ұшыраған мектепке дейінгі жастағы балаларда жүргізілген зерттеулерде 30-40%-ға дейін сөйлеу және жүру дағдылары сияқты ерте дамудағы кідірістер бар және оларда төмен интеллектуалдық қабілеттер, нашар сөйлеу дағдылары мен жадымен проблемалар бар екенін көрсетеді.<sup>1,2,3,4,5</sup>
- Анамнезінде вальпроаттың құрсақішілік әсері бар 6 жастағы балаларда зерттелген интеллект коэффициенті (IQ), басқа эпилепсияға қарсы препараттардың әсеріне ұшыраған балалардан орташа алғанда 7-10 балл төмен болды.<sup>6</sup>
- Қолда бар деректер вальпроаттың құрсақішілік әсеріне ұшыраған балалар зерттеуде жалпы популяциямен салыстырғанда, аутистік спектрдің (шамамен үш есе) және балалар аутизмінің (шамамен бес есе) бұзылуының жоғары қаупі бар екенін көрсетеді.<sup>7</sup>
- Шектелген деректер іштей вальпроат әсеріне ұшыраған балаларда назар тапшылығы/гипербелсенділік синдромының (НТГС) симптомдарының даму қаупі ықтимал болуы мүмкін екендігін куәландырады.<sup>8</sup>

## **ЕСЕП БЕРУГЕ НҰСҚАМА**

Кез келген күдікті жағымсыз оқиғалар ҚР Денсаулық сақтау министрлігінің дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медицина техникасын сараптау Ұлттық орталығына электрондық пошта мекенжайға хабарлануы тиіс: [pdlc@dari.kz](mailto:pdlc@dari.kz) немесе онлайн режимде порталда [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)

Бұл дәрілік препарат қосымша мониторингке жатады.

## **КОМПАНИЯНЫҢ БАЙЛАНЫС ПУНКТИ**

«Санофи-авентис Казахстан» ЖШС, Алматы қ., Н. Назарбаев даңғылы 187Б, «STAR» Бизнес-орталығы, вебсайт мекенжайы [www.sanofi.kz](http://www.sanofi.kz), электрондық пошта мекенжайы [Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com](mailto:Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com), байланыс телефоны + 7 (727) 244-50-96

## **ҚОСЫМША**

### **Жүктіліктің алдын алу бағдарламасы туралы қосымша ақпарат**

Келесі ақпарат жоғарыда келтірілген хатта сипатталған жүктіліктің алдын алу бағдарламасының шарттарына сәйкес оқылуы тиіс.

#### Қыздар

- Вальпроатты баламалы емнен гөрі қолайлы емес жағдайларды қоспағанда, бала туу мүмкіндігі бар қыздарға немесе әйелдерге тағайындамау керек.
- Тағайындаушы тұлғалар вальпроатты қабылдайтын қыздарда алғашқы етеккір келгенде, қыздардың ата-аналары/ қамқоршылары маманға жүгіну қажеттілігін түсінетініне көз жеткізуі тиіс.
- Тағайындаушы адам бірінші етеккір басталған қыздардың ата-аналары/ қамқоршылары туа біткен кемістіктер мен неврологиялық даму бұзылыстарының даму тәуекелі туралы, осы тәуекелдердің шамасын қоса алғанда, *құрсақішілік* вальпроат әсеріне ұшыраған балалар үшін толық ақпарат алғандығына көз жеткізуі тиіс.
- Тағайындаушы маман бірінші етеккір пайда болған пациенттерге/ емделушілерге жыл сайын вальпроатпен емдеу қажеттілігін қайта бағалауды жүргізуі және емдеудің балама нұсқаларын қарауы тиіс. Егер вальпроат жалғыз қолайлы емдеу болса, контрацепцияның тиімді әдістерін және жүктілікті алдын алу бағдарламасының барлық басқа да шарттарын қолдану мүмкіндігін талқылау қажет. Маман жыныстық жетілу кезеңіне жеткенше қыздар-



ды басқа балама емдеуге ауыстыруға күш салуы керек.

### Жүктілік тесті

Вальпроатпен емдеу басталғанға дейін жүктілік болмауы тиіс. Вальпроатпен емдеу бала туу мүмкіндігі бар әйелдерде жүктілік кезінде әдейі пайдалануды болдырмау үшін медициналық қызметті жеткізуші растаған жүктілікке тестінің (қан плазмасы бойынша жүктілікке арналған тест) теріс нәтижесіз бастамашылық етпеуі тиіс.

### Контрацепция

Вальпроат тағайындалған бала туатын мүмкінгі бар әйелдер вальпроатпен емдеудің барлық кезеңінде үздіксіз контрацепцияның тиімді құралдарын пайдалануы тиіс. Бұл емделушілерге жүктіліктің алдын алу туралы толық ақпарат берілуі тиіс және егер олар контрацепцияның тиімді әдістерін пайдаланбаса, оларды контрацепция мәселелері бойынша консультация/кеңес алу үшін жіберу керек. Контрацепцияның ең кем дегенде бір тиімді әдісін (емделушіден тәуелсіз, жатырішілік құрал немесе имплантат/қондырым сияқты түрі) немесе тосқауылдық әдісті қоса алғанда, контрацепцияның екі қосымша нысанын пайдалану керек. Жеке ерекшеліктер әрбір жағдайда пациенттің қатысуымен контрацепция әдісін таңдау кезінде оның тартылуына және таңдалған шаралардың сақталуына кепілдік беру үшін бағалануы тиіс. Тіпті егер оның аменорея/етеккірі тоқтап қалған болса да, ол тиімді контрацепцияның таңдалған әдісіне сәйкес барлық кеңестерді ұстануға тиіс.

### Маманның жыл сайынғы емделуін қайта қарауы

Маман вальпроат пациент үшін ең қолайлы емдеу болып табылады ма, кем дегенде жыл сайын қайта қарау керек. Маман жыл сайынғы тәуекелдермен танысу нысанын, басында және әрбір жыл сайынғы қайта қарау кезінде талқылауы және пациенттің форманың мазмұнын түсінгеніне көз жеткізуі тиіс.

### Жүктілікті жоспарлау

«Эпилепсия» көрсеткіші кезінде, егер әйел жүктілікті жоспарласа, эпилепсияны жүргізу тәжірибесі бар маман вальпроатпен емдеуді қайта бағалауды жүргізуі және емдеудің балама нұсқаларын қарауы тиіс.

Контрацепция тоқтатылғанға және бойына бала біткенге дейін тиісті баламалы емдеуге көшу үшін барлық күш-жігерді салу қажет. Егер ауысу мүмкін болмаса, әйел отбасын жоспарлауға қатысты шешім қабылдауға көмек көрсету үшін ұрыққа арналған вальпроат тәуекелдеріне қатысты қосымша кеңес алуы тиіс.

«Биполярлық бұзылулар» көрсеткіші кезінде, егер әйел жүктілікті жоспарласа, кеңес алу үшін биполярлық бұзылуды жүргізу тәжірибесі бар маманға жүгіну қажет. Егер ұрықтануға дейін және контрацепция тоқтатылғанға дейін балама емдеуге өту қажет болса, вальпроатпен емдеуді тоқтату керек.

### Жүктілік жағдайында

Биполярлық бұзылулар кезінде вальпроатты терапия/ем ретінде жүктілік кезеңінде қолдануға болмайды. Вальпроатты эпилепсия кезінде терапия ретінде, қолайлы баламалы емдеу жоқ жағдайларды қоспағанда, жүктілік кезеңінде қолдануға тиым салынады.

Егер вальпроатты қолданатын әйелде жүктілік басталса, ол вальпроатпен емдеуді қайта қарау үшін емдеуші дәрігерге дереу барып, балама нұсқаларды қарастыру қажет. Жүктілік кезінде анасының тонико-клоникалық тырысуы және гипоксиямен/оттек азаюымен эпилептикалық статус ана мен болашақ бала үшін өлімнің белгілі бір қаупін тудыруы мүмкін.

Егер, жүктілік кезінде вальпроатты қолданудың белгілі тәуекелдеріне қарамастан және балама емдеуді мұқият қарағаннан кейін, ерекше жағдайларда, жүкті әйел эпилепсия кезінде вальпроатты алуы тиіс болса, ұсынылады:

- Бір күн ішінде олар қабылдауға тиіс ең төменгі тиімді дозаны тағайындау және вальпроаттың тәуліктік дозасын бірнеше шағын дозаға бөлу. Ұзартылған босатудың дәрілік түрін қолдану жоғары шекті плазмалық концентрацияны болдырмау үшін басқа дәрілік түрлерден артық болуы мүмкін.

Вальпроатты жүктілік кезінде қабылдайтын барлық пациенттерді және олардың жолдастарын вальпроатпен емдеу әсерімен жүктілікке қатысты бағалау және кеңес беру үшін тератологияда тәжірибесі бар маманға жіберу керек. Нерв/жүйке түтігінің немесе басқа да мальформациялардың ықтимал ақауларының туындауын анықтау үшін арнайы пренаталдық мониторинг жүргізу қажет. Фолаттар қоспаларын жүктілікке дейін тағайындау кез келген жүктілік кезінде пайда болуы мүмкін жүйке түтігі ақауларының даму қаупін төмендетуі мүмкін. Алайда қолда бар деректер фолаттар вальпроат әсерінен пайда болған туа біткен кемістіктердің немесе мальформациялардың дамуын болдырмайтынын айғақтамайды.

- 
1. Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.
  2. Bromley RL, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058–65.
  3. Cummings C 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 SV et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229–236.
  6. Meador KJ, et al. NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 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 MJ et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioural functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240–246.