

РУКОВОДСТВО ПО
ВАЛЬПРОЕВОЙ
КИСЛОТЕ

ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ,
ведущих лечение девочек и
женщин с репродуктивным
потенциалом и пациентов
мужского пола с
репродуктивным потенциалом
вальпроевой кислотой*

Содержит информацию о
применении вальпроевой
кислоты в соответствии с
программой по
предупреждению
беременности.

**ВЫ ДОЛЖНЫ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ДАННЫМ
РУКОВОДСТВОМ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ВАЛЬПРОЕВОЙ
КИСЛОТЫ ДЕВОЧКАМ (ЛЮБОГО ВОЗРАСТА), ЖЕНЩИНАМ И
ПАЦИЕНТАМ МУЖСКОГО ПОЛА С РЕПРОДУКТИВНЫМ
ПОТЕНЦИАЛОМ**

Специалисты в области здравоохранения должны сообщать о нежелательных реакциях и прочей информации по безопасности при применении данного лекарственного препарата через личный кабинет на сайте «Национального центра экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан www.ndda.kz.

*«Вальпроевая кислота» в данном руководстве также подразумевает вальпроат натрия, вальпроат полунатрия, вальпроат магния и вальпромид.

Утверждено уполномоченным органом в области здравоохранения РК 11 августа 2025 года.

СОДЕРЖАНИЕ

Цель данного руководства для медицинских работников ДЕВОЧКИ И ЖЕНЩИНЫ С РЕПРОДУКТИВНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ

- ▶ **1** Что необходимо знать/ делать в соответствии с условиями назначения вальпроевой к-ты женщинам, девочкам и подросткам? 4-6
- ▶ **2** Какова ваша роль при ведении, лечении или уходе? 7-19
 - Девочек/Женщин с репродуктивным потенциалом с эпилепсией, если Вы:
 - Специалист 8-9
 - Врач общей практики 10-11
 - ЖРП с биполярным расстройством, если Вы:
 - Специалист 12-13
 - Врач общей практики 14-15
 - Девочек / ЖРП, если Вы:
 - Акушер-гинеколог, акушерка, медсестра 16-17
 - Фармацевт 18-19
- ▶ **3** Каковы риски применения вальпроевой кислоты во время беременности? 20-23
 - Врожденные пороки развития
 - Нарушения нервно-психического развития

ПАЦИЕНТЫ МУЖСКОГО ПОЛА С РЕПРОДУКТИВНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ

- ▶ **1** Что необходимо знать о потенциальном риске для детей отцов, получавших вальпроевую к-ту за 3 месяца до зачатия 24
- ▶ **2** Какова Ваша роль при ведении, лечении или уходе за пациентами мужского пола с репродуктивным потенциалом с эпилепсией или биполярным расстройством, если Вы:
 - Специалист 25
 - Врач общей практики 25
 - Фармацевт 25

БР: биполярное расстройство; МР: Медицинский работник; ННПР: Нарушения нервно-психического развития; ЖРП: Женщины с репродуктивным потенциалом; ВОП: Врач общей практики; К-та: кислота

Цель данного Руководства для Медицинских Работников

Применение вальпроевой кислоты во время беременности вредно для будущего ребенка. Дети, подвергшиеся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеют более высокий риск:

- Врожденных пороков развития;
- Нарушений нервно-психического развития (ННПР).

Существует потенциальный риск ННПР у детей, рожденных от мужчин, получавших вальпроевую к-ту за 3 месяца до зачатия.

Обучающие материалы по вальпроевой к-те были разработаны специально для медицинских работников (МР), для пациентов мужского и женского пола. К таким материалам относятся:

- Данное руководство для медицинских работников
- 2 формы ежегодного ознакомления с рисками (для пациентов и пациенток)
- 2 руководства для пациентов (для пациентов и пациенток)

Цель данного руководства для МР — предоставить всем МР, вовлеченных в ведение пациентов, информацию:

- об условиях назначения препарата девочкам, ЖРП и пациентам мужского пола с репродуктивным потенциалом,
- о тератогенных рисках и рисках ННПР, связанных с применением вальпроевой к-ты во время беременности,
- о потенциальном риске нервно-психического развития, связанного с применением вальпроевой к-ты за 3 месяца до зачатия пациентами мужского пола с репродуктивным потенциалом,
- о действиях, необходимых для минимизации рисков.

В число МР, для которых создано это руководство, входят:

- Специалисты;
- Врачи общей практики (ВОП);
- Акушеры-гинекологи, акушеры, медсестры;
- Фармацевты

Для несовершеннолетних пациентов или пациентов, не способных принимать осознанное решение, предоставьте информацию их родителям/законным представителям/опекунам и убедитесь, что они четко понимают ее содержание.

Прежде чем назначать вальпроевую кислоту, прочтите актуальную версию Общей характеристики лекарственного препарата.

1

Что необходимо знать/ делать в соответствии с условиями назначения вальпроевой к-ты женщинам, девочкам и подросткам?

- Вальпроевая к-та должна назначаться специалистом, имеющим опыт лечения эпилепсии или биполярного расстройства.
- Его не следует применять у детей/подростков женского пола и ЖРП, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или не переносятся.
- Его следует назначать и отпускать в соответствии с условиями Программы по предупреждению беременности.

Пациентка страдает от		
	Эпилепсии	Биполярного расстройства
Она с репродуктивным потенциалом Эпилепсия: от менархе до менопаузы БР: взрослые женщины	НЕЛЬЗЯ назначать вальпроевую кислоту, <u>если не выполнены условия</u> Программы по предупреждению беременности	
Она беременна	НЕЛЬЗЯ назначать вальпроевую кислоту, <u>если существует подходящее альтернативное лечение</u>	 НЕЛЬЗЯ назначать вальпроевую кислоту

Обзор условий программы предотвращения беременности (подробности см. в Общей характеристике лекарственного препарата)

- Оценить пациенток на предмет потенциальной беременности,
- Объяснить риски врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития,
- Сделать тест на беременность до начала и во время лечения по необходимости,
- Проконсультировать по поводу необходимости эффективной контрацепции на протяжении всего лечения,
- Объяснить необходимость планирования беременности,
- Объяснить необходимость срочного обращения к врачу в случае беременности,
- Регулярно (не реже одного раза в год) пересматривать лечение,
- Предоставить руководство для пациентов,
- Заполнить форму ежегодного ознакомления с рисками вместе с пациенткой в начале лечения и при ежегодном осмотре.

Эти условия также касаются женщин, которые в настоящее время не ведут половую жизнь, если врач, назначающий препарат, не считает, что существуют веские причины, указывающие на отсутствие риска беременности.



Какова ваша роль?

Что вы должны сделать, если вы ведете девочку/подростка, получающую вальпроевую кислоту

- Объяснить ей или ее родителям/опекунам (в зависимости от возраста) риски врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития
- Объяснить ей или ее родителям/опекунам важность обращения к лечащему врачу, как только у нее наступит менархе
- Повторно оценивать потребность в терапии вальпроевой кислотой не реже одного раза в год и рассматривать альтернативные варианты лечения, как только у нее наступит менархе
- Прикладывать все усилия, чтобы перевести ее на альтернативное лечение до того, как она достигнет половой зрелости.

Специалист по эпилепсии

Врач общей практики
- Эпилепсия

Специалист по биполярному
расстройству

Врач общей практики -
Биполярное расстройство

Гинеколог/ Акушер-гинеколог/
медсестра/ акушер

Фармацевт

СПЕЦИАЛИСТЫ, назначающие вальпроевую к-ту девочкам и женщинам с репродуктивным потенциалом, страдающим ЭПИЛЕПСИЕЙ

ПЕРВОЕ назначение вальпроевой к-ты

Только в случае, если:

- другие методы лечения неэффективны/ не переносятся
- тест на беременность отрицательный (для ЖРП)

ПОВТОРНОЕ назначение

НЕ ПЛАНИРУЮЩИЕ
беременность

Пересматривать лечение **не реже**
одного раза в год

Объясните/напомните и убедитесь, что пациентка понимает

- Риски врожденных пороков развития и ННПР у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию
- Обязательное использование **эффективных средств контрацепции** (предпочтительно внутриматочная спираль, или имплант, или 2 взаимодополняющие формы, включая барьерный метод):
 - даже если у пациентки аменорея;
 - без перерыва в течение всего времени лечения вальпроевой кислотой;
 - независимо от статуса сексуальной активности;
 - при необходимости обращаться за консультацией по контрацепции.
- Необходимость:**
 - делать тест на беременность при необходимости во время лечения
 - **планирования** беременности
 - **ежегодного пересмотра** лечения эпилепсии вместе с Вами

Заполните и подпишите форму ежегодного ознакомления с рисками в начале лечения и при каждом ежегодном посещении. Предоставьте руководство для пациенток

Специально для девочек

- Объясните родителям/опекунам (и детям в зависимости от их возраста) риски врожденных пороков развития и ННПР;
- Объясните родителям/опекунам (и детям в зависимости от их возраста) важность обращения к специалисту после того, как у девочки, принимающей вальпроевую к-ту, наступит менархе
- Подберите подходящее время для обсуждения методов контрацепции.
- Пересматривайте необходимость терапии вальпроевой к-той не реже 1 раза в год
- Приложите усилия для перевода девочек на альтернативное лечение до того, как они достигнут половозрелости.

Объясните, что в случае подозрения на беременность или беременности, **она не должна прерывать прием вальпроевой кислоты и ей следует незамедлительно связаться с Вами.**

ДЛЯ ВСЕХ ПАЦИЕНТОК: заполните и подпишите **Форму ежегодного ознакомления с рисками** (в 2 экземплярах) в начале лечения и далее ежегодно; предоставьте и обсудите руководство для пациенток

Назначение женщинам

ПЛАНИРУЮЩИЕ
беременность

При эпилепсии вальпроевая кислота противопоказана во время беременности, за исключением случаев, когда нет подходящей альтернативы

Объясните, что контрацепция должна быть прекращена только после полного прекращения приема вальпроевой кислоты

НЕЗАПЛАНИРОВАННАЯ
беременность

Пациентке не следует прекращать прием вальпроевой кислоты и необходимо срочно обратиться к специалисту за консультацией

I. Проинформируйте пациентку и ее партнера о рисках:

- для будущего ребенка, подвергшегося воздействию вальпроевой кислоты внутриутробно;
- о приступах во время беременности при отсутствии лечения;

II. Объясните необходимость перехода на альтернативное лечение, если оно подходит, и что это потребует времени:

- новый препарат постепенно вводится в качестве дополнения к вальпроевой кислоте – до 6 недель до достижения эффективной дозы;
- затем постепенно отменяется вальпроевая кислота, в течение недель – обычно 2-3 месяца.

III. Если во время отмены вальпроевой кислоты возникают приступы, поддерживайте минимальную необходимую дозу.

Заполните и подпишите форму ежегодного ознакомления с рисками в начале лечения и при каждом ежегодном посещении. Предоставьте руководство для пациенток

Беременная женщина должна получать вальпроевую кислоту при эпилепсии в исключительных случаях

Предпочтительно назначать вальпроевую кислоту:

- в качестве монотерапии.
- в наименьшей эффективной дозе, при этом суточная доза делится на несколько малых доз
- в виде препарата пролонгированного действия



Направьте Вашу пациентку и ее партнера к:

- гинекологу/ акушеру;
- специалисту, имеющему опыт в тератологии, чтобы начать наблюдение за беременностью (включая пренатальное наблюдение для выявления возможного возникновения дефектов нервной трубки или других пороков развития)

ВРАЧИ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ ведущие девочек и женщин с репродуктивным потенциалом, страдающих ЭПИЛЕПСИЕЙ и принимающих вальпроевую к-ту

Если она...

НЕ ПЛАНИРУЕТ
беременность

При каждом посещении...

▶ **Объясните/напомните и убедитесь, что пациентка понимает**

- I. Риски врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию
- II. Обязательное использование **эффективных средств контрацепции** (предпочтительно внутриматочная спираль, или имплант, или 2 взаимодополняющие формы, включая барьерный метод):
 - даже если у пациентки аменорея;
 - без перерыва в течение всего времени лечения вальпроевой кислотой;
 - независимо от статуса сексуальной активности;
- III. **Необходимость:**
 - делать тест на беременность при необходимости во время лечения
 - **планирования** беременности
 - **ежегодного пересмотра** лечения эпилепсии вместе с ее **лечащим врачом-специалистом**

▶ **Предоставьте руководство для пациенток**

▶ **Специально для девочек**

- I. Объясните родителям/опекунам (и детям в зависимости от их возраста) риски врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития
- II. Объясните родителям/опекунам (и детям в зависимости от их возраста) важность обращения к специалисту после наступления менархе у девочки, принимающей вальпроевую кислоту, для рассмотрения альтернативного лечения
- III. Подберите подходящее время для обсуждения методов контрацепции

Объясните, что в случае подозрения на беременность или беременности, **она не должна прерывать прием вальпроевой кислоты, и ей следует незамедлительно связаться с лечащим врачом-специалистом.**

ДЛЯ ВСЕХ ПАЦИЕНТОК: предоставьте и обсудите **руководство для пациенток**

Если она...

ПЛАНИРУЕТ
беременность

Если у нее...

НЕЗАПЛАНИРОВАННАЯ
беременность

При эпилепсии вальпроевая кислота противопоказана во время беременности, за исключением случаев, когда нет подходящей альтернативы

Объясните, что контрацепция должна быть прекращена только после полного прекращения приема вальпроевой кислоты

Пациентке не следует прекращать прием вальпроевой кислоты и необходимо срочно обратиться к специалисту за консультацией

▶ I. **Проинформируйте пациентку и ее партнера о рисках:**

- для будущего ребенка, подвергшегося воздействию вальпроевой кислоты внутриутробно;
- о приступах во время беременности при отсутствии лечения;

II. **Немедленно направьте пациентку к ее врачу-специалисту** для перехода на альтернативное лечение, если это оно подходит.

III. **Скажите пациентке, чтобы она продолжала принимать вальпроевую кислоту до даты визита к ее врачу-специалисту**

▶ **Предоставьте руководство для пациенток**

Направьте Вашу пациентку и ее партнера к:

- акушеру-гинекологу/гинекологу/ акушерке;
- специалисту, имеющему опыт в тератологии для оценки и дальнейшей консультации

СПЕЦИАЛИСТЫ, назначающие вальпроевую к-ту женщинам с репродуктивным потенциалом, страдающим **БИПОЛЯРНЫМ РАССТРОЙСТВОМ**

ПЕРВОЕ назначение вальпроевой к-ты

Только в случае, если:

- другие методы лечения неэффективны/ не переносятся
- тест на беременность отрицательный

ПОВТОРНОЕ назначение

НЕ ПЛАНИРУЮЩИЕ
беременность

Пересматривать лечение **не реже
одного раза в год**

ДЛЯ ВСЕХ ПАЦИЕНТОК: заполните и подпишите **Форму
ежегодного ознакомления с рисками** (в 2 экземплярах) в
начале лечения и далее ежегодно; предоставьте и обсудите
руководство для пациенток

Назначение женщинам

ПЛАНИРУЮЩИЕ
беременность

При биполярном расстройстве вальпроевая кислота противопоказана
во время беременности

Перейти на альтернативное
лечение до зачатия

НЕЗАПЛАНИРОВАННАЯ
беременность

Пациентке не следует прекращать
прием вальпроевой кислоты, и она
должна срочно обратиться к Вам

Объясните/напомните и убедитесь, что пациентка понимает

- Риски врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию
- Обязательное использование **эффективных средств контрацепции** (предпочтительно внутриматочная спираль, или имплант, или 2 взаимодополняющие формы, включая барьерный метод):
 - даже если у пациентки аменорея;
 - без перерыва в течение всего времени лечения вальпроевой кислотой;
 - независимо от статуса сексуальной активности;
 - при необходимости обращаться за консультацией по контрацепции.
- Необходимость:**
 - делать тест на беременность при необходимости во время лечения
 - **планирования** беременности
 - **ежегодного пересмотра** лечения эпилепсии вместе с Вами

Заполните и подпишите форму ежегодного ознакомления с
рисками в начале лечения и при каждом ежегодном
посещении. Предоставьте руководство для пациенток

Объясните, что в случае подозрения на беременность или беременности, **она
не должна прерывать прием вальпроевой кислоты и ей следует
немедленно связаться с Вами.**

Проинформируйте пациентку и ее партнера о рисках

- для будущего ребенка, подвергшегося воздействию вальпроевой кислоты внутриутробно;
- биполярного расстройства, который останется без лечения во время беременности;

- Объясните, что контрацепцию следует прекращать только после полного прекращения приема вальпроевой к-ты
- Вальпроевую кислоту следует отменять постепенно в течение нескольких недель, чтобы уменьшить возможность ранних рецидивов ¹

- Отмените прием вальпроевой к-ты - Переведите на альтернативное лечение: **рекомендуется быстрое перекрестное титрование дозы при переходе на альтернативное лечение**²

Направьте вашу пациентку и ее партнера к:

- акушеру-гинекологу/ гинекологу/ акушерке;
- специалисту, имеющему опыт в тератологии, чтобы начать наблюдение за беременностью (включая пренатальное наблюдение для выявления возможного возникновения дефектов нервной трубки или других пороков развития)

Заполните и подпишите форму ежегодного ознакомления с
рисками в начале лечения и при каждом ежегодном
посещении. Предоставьте руководство для пациенток

ВРАЧИ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ, ведущие девочек и женщин с репродуктивным потенциалом, страдающих **БИПОЛЯРНЫМ РАССТРОЙСТВОМ** и принимающих вальпроевую к-ту

Если она...

НЕ ПЛАНИРУЕТ
беременность

При каждом посещении...

Объясните/напомните и убедитесь, что пациентка понимает

- I. Риски врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию
- II. Обязательное использование **эффективных средств контрацепции** (предпочтительно внутриматочная спираль, или имплант, или 2 взаимодополняющие формы, включая барьерный метод):
 - даже если у пациентки аменорея;
 - без перерыва в течение всего времени лечения вальпроевой кислотой;
 - независимо от статуса сексуальной активности;
- III. **Необходимость:**
 - делать тест на беременность при необходимости во время лечения;
 - **планирования** беременности;
 - **ежегодного пересмотра** лечения эпилепсии вместе с ее лечащим врачом-специалистом.

Предоставьте руководство для пациенток

Объясните, что в случае подозрения на беременность или беременности, **она не должна прерывать прием вальпроевой кислоты, и ей следует незамедлительно связаться с лечащим врачом-специалистом.**

ДЛЯ ВСЕХ ПАЦИЕНТОК: предоставьте и обсудите **руководство для пациенток**

Если она...

ПЛАНИРУЕТ
беременность

Если у нее...

НЕЗАПЛАНИРОВАННАЯ
беременность

При биполярном расстройстве вальпроевая кислота противопоказана во время беременности

Объясните, что контрацепция должна быть прекращена только после полного прекращения приема вальпроевой кислоты

Пациентке не следует прекращать прием вальпроевой кислоты и должна срочно обратиться к специалисту за консультацией

I. Проинформируйте пациентку и ее партнера о рисках

- для будущего ребенка, подвергшегося воздействию вальпроевой к-ы внутриутробно;
- биполярного расстройства, который останется без лечения во время беременности.

II. Направьте пациентку к ее специалисту для перевода на альтернативное лечение.

Предоставьте руководство для пациенток

Направьте вашу пациентку и ее партнера к:

- акушеру-гинекологу/гинекологу/ акушеру;
- специалисту, имеющему опыт в тератологии для оценки и дальнейшей консультации.

ГИНЕКОЛОГИ, АКУШЕРЫ-ГИНЕКОЛОГИ, АКУШЕРКИ, МЕДСЕСТРЫ, вовлеченные в лечение девочек и женщин с репродуктивным потенциалом, принимающих вальпроевую кислоту.....

ДЕВОЧКИ и НЕБЕРЕМЕННЫЕ ЖЕНЩИНЫ, принимающие вальпроевую кислоту

Объясните/напомните и убедитесь, что пациентка понимает

- I. Риски врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию
- II. Обязательное использование **эффективных средств контрацепции** (предпочтительно внутриматочная спираль, или имплант, или 2 взаимодополняющие формы, включая барьерный метод):
 - даже если у пациентки аменорея;
 - без перерыва в течение всего времени лечения вальпроевой кислотой;
 - независимо от статуса сексуальной активности;
- III. **Необходимость:**
 - делать тест на беременность при необходимости во время лечения;
 - **планирования** беременности;
 - **ежегодного пересмотра** лечения эпилепсии вместе с ее лечащим врачом-специалистом

Предоставьте руководство для пациенток

Объясните, что в случае подозрения на беременность или беременности, **она не должна прерывать прием вальпроевой кислоты, и ей следует незамедлительно связаться с лечащим врачом-специалистом.**

ДЛЯ ВСЕХ ПАЦИЕНТОК: предоставьте и обсудите руководство для пациенток

При эпилепсии вальпроевая кислота противопоказана во время беременности, за исключением случаев, когда нет подходящей альтернативы.

При биполярном расстройстве вальпроевая кислота противопоказана во время беременности.

Если женщина обращается по поводу **БЕРЕМЕННОСТИ: НАПРАВЬТЕ ЕЕ К 2 СПЕЦИАЛИСТАМ**

Специалист №1

Один специалист по заболеванию, в отношении которого назначена вальпроевая к-та, для оценки и консультирования по поводу перехода на другой препарат и прекращения лечения, если это для нее подходит.

Специалист №2

Один специалист по тератологии, чтобы начать ведение беременности (включая пренатальный мониторинг для выявления возможного возникновения дефектов нервной трубки или других пороков развития) для оценки и консультирования.

Предоставьте руководство для пациенток

ФАРМАЦЕВТЫ, отпускающие вальпроевую кислоту девочкам и женщинам с репродуктивным потенциалом.....



Объясните/напомните и убедитесь, что пациентка понимает

- I. Риски врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию
- II. Обязательное использование **эффективных средств контрацепции** (предпочтительно внутриматочная спираль, или имплант, или 2 взаимодополняющие формы, включая барьерный метод):
 - даже если у пациентки аменорея;
 - без перерыва в течение всего времени лечения вальпроевой кислотой;
 - независимо от статуса сексуальной активности;
- III. **Необходимость:**
 - делать тест на беременность при необходимости во время лечения;
 - **планирования** беременности;
 - **ежегодного пересмотра** лечения эпилепсии вместе с ее лечащим врачом-специалистом.



Объясните, что в случае подозрения на беременность или беременности, **она не должна прерывать прием вальпроевой кислоты, и ей следует незамедлительно связаться с лечащим врачом-специалистом.**

ДЛЯ ВСЕХ ПАЦИЕНТОК: предоставьте карту пациента

При эпилепсии вальпроевая кислота противопоказана во время беременности, за исключением случаев, когда нет подходящей альтернативы.

При биполярном расстройстве вальпроевая кислота противопоказана во время беременности.



Об образовательных материалах

КАРТА ПАЦИЕНТА

- Убедитесь, что она предоставлена пациенткам.
- Обсуждайте ее каждый раз при выдаче вальпроевой кислоты.
- Посоветуйте пациентке всегда носить ее с собой.

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПАЦИЕНТОК

- Убедитесь, что пациентка получила его.

- Выдавайте вальпроевую кислоту в оригинальной упаковке с внешним предупреждением.
- Следует избегать распаковки. Если этого нельзя избежать, всегда предоставляйте копию листка-вкладыша, карту пациента и внешнюю коробку, если таковая имеется.

3

Каковы риски применения вальпроевой кислоты во время беременности?

Применение вальпроевой к-ты во время беременности вредно для будущего ребенка. Дети, подвергшиеся внутриутробному воздействию вальпроевой к-ты, имеют высокий риск:

- врожденных пороков развития,
- нарушений нервно-психического развития.

Риски зависят от дозы. Не существует пороговой дозы, ниже которой нет риска. Любая доза вальпроевой к-ты во время беременности может быть вредной для будущего ребенка. Характер рисков для детей, подвергавшихся воздействию вальпроевой к-ты во время беременности, одинаков, независимо от показаний, по которым была назначена вальпроевая к-та.

Как монотерапия вальпроевой к-той, так и политерапия вальпроевой к-той, включающая другие противосудорожные препараты, часто связаны с аномальными исходами беременности.

Воздействие вальпроевой к-ты внутриутробно также может привести к:

- одностороннему или двустороннему нарушению слуха или глухоте, которые могут быть необратимыми ⁴,
- Порокам развития глаз (включая колобомы, микрофтальмы), о которых сообщалось в сочетании с другими врожденными пороками развития. Эти пороки развития глаз могут повлиять на зрение.

Имеющиеся данные показывают, что фолиевая кислота в качестве добавки не предотвращает врожденные дефекты, вызванные воздействием вальпроевой кислоты⁵.

1. Врожденные пороки развития

Примерно 11%³ детей женщин с эпилепсией, получавших монотерапию вальпроевой кислотой во время беременности, имели серьезные врожденные пороки развития.

Этот риск выше, чем риск в общей популяции (около 2-3%).

Имеющиеся данные показывают повышенную частоту возникновения незначительных и серьезных пороков развития. К наиболее частым типам пороков развития относятся:

- Дефекты нервной трубки;
- Дисторфизм лица;
- Расщелина губы и неба;
- Краниостеноз;
- Сердечные, почечные и урогенитальные пороки;
- Дефекты конечностей (включая двустороннюю аплазию лучевой кости);
- Множественные аномалии, затрагивающие различные системы организма.

Риск врожденных пороков развития



2. Нарушения нервно-психического развития

- Воздействие вальпроевой к-ты на детей внутриутробно может иметь неблагоприятные последствия для их умственного и физического развития.
- Точный гестационный период риска неизвестен, **и нельзя исключать возможность риска на протяжении всей беременности.**
- До 30–40% детей дошкольного возраста, подвергшихся воздействию внутриутробно, могут испытывать задержки в раннем развитии, такие как:⁶⁻⁹
 - Позднее развитие речи и ходьбы.
 - Снижение интеллектуальных способностей
 - Плохие языковые навыки (говорение и понимание)
 - Проблемы с памятью.
- У детей школьного возраста (6 лет), подвергнувшихся воздействию вальпроевой кислоты внутриутробно, измеренный коэффициент интеллекта был в среднем на 7-10 баллов ниже, чем у детей, подвергшихся воздействию других противосудорожных препаратов¹⁰. Имеются ограниченные данные о долгосрочных последствиях.
- Повышенный риск у детей после воздействия вальпроевой кислоты внутриутробно в анамнезе по сравнению с популяцией, не подвергавшейся воздействию:
 - Синдрома дефицита внимания и гиперактивности¹¹: примерно в 1,5 раза,
 - Расстройства аутистического спектра¹²: примерно в 3 раза,
 - Детского аутизма¹²: примерно в 5 раз.

Риски повышены у детей, подвергшихся воздействию вальпроевой кислоты внутриутробно

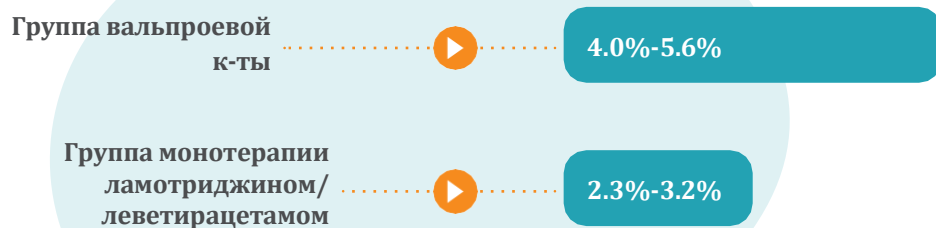


1

Что необходимо знать о потенциальном риске для детей отцов, получавших вальпроевую к-ту за 3 месяца до зачатия

Ретроспективное обсервационное исследование электронных медицинских историй болезни в 3 европейских странах Северной Европы указывает на повышенный риск развития ННПР у детей (от 0 до 11 лет), рожденных от мужчин, принимавших вальпроевую кислоту за 3 месяца до зачатия, по сравнению с мужчинами, принимавшими ламотриджин или леветирацетам.

Сравнение риска развития ННПР у детей, рожденных от мужчин, принимавших вальпроевую к-ту за 3 месяца до зачатия, с детьми, рожденными от мужчин, принимавших ламотриджин или леветирацетам



Объединенное скорректированное отношение рисков для случаев ННПР, полученное в результате мета-анализа наборов данных, составило 1,50 (95% доверительный интервал: 1,09, 2,07).

Из-за ограничений исследования невозможно определить, какой из изученных подтипов ННПР (расстройство аутистического спектра, умственная отсталость, расстройство общения, синдром дефицита внимания/гиперактивности, двигательные расстройства) способствует общему повышенному риску развития ННПР.

Риск для детей, рожденных от мужчин, прекративших прием вальпроевой кислоты по крайней мере за 3 месяца до зачатия (т. е. с новым циклом сперматогенеза без воздействия вальпроевой к-ты), неизвестен.

2

Какова Ваша роль при ведении, лечении или уходе за пациентами мужского пола с репродуктивным потенциалом с эпилепсией или биполярным расстройством?

СПЕЦИАЛИСТ и ВРАЧ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

Объясните/напомните и убедитесь, что пациент знает следующее:

- Потенциальный риск развития ННПР у детей, рожденных от мужчин, принимавших вальпроевую к-ту за 3 месяца до зачатия.
- Нет данных о потенциальном риске для детей, рожденных от мужчин, прекративших прием вальпроевой к-ты более, чем за 3 месяца до зачатия (т. е. с новым циклом сперматогенеза без воздействия вальпроевой к-ты)
- В качестве меры предосторожности не реже одного раза в год обсуждайте с пациентом **необходимость**:
 - **эффективной контрацепции**, в том числе для партнерши, во время приема вальпроевой к-ты и в течение 3 месяцев после прекращения лечения
 - **не следует быть донором спермы** во время лечения и в течение 3 месяцев после прекращения лечения
 - консультации с врачом **для обсуждения альтернативных вариантов лечения**, как только он планирует завести ребенка и до прекращения использования средств контрацепции
 - для него и его партнерши обращаться к своему врачу за консультацией **в случае беременности**, если он принимал вальпроевую к-ту в течение последних 3 месяцев до зачатия

Предоставьте руководство для пациентов

- Только для специалистов: Заполните и подпишите форму ежегодного ознакомления с риском в начале лечения и при каждом ежегодном посещении

ФАРМАЦЕВТ

- Убедитесь, что пациент получил Руководство для пациента и Карту пациента
- Обсудите с ним необходимость эффективной контрацепции

ССЫЛКИ НА ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

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

БР: Биполярное Расстройство;
ВОП: Врач Общей Практики;
ЖРП: Женщины с репродуктивным потенциалом;
МР: Медицинский Работник;
ННПР: Нарушения нервно-психического развития;
К-та: кислота

ПРИМЕЧАНИЯ

ПРИМЕЧАНИЯ



Представитель на территории Республики Казахстан:

ТОО "Swixx Biopharma (Свикс Биофарма)"

050012 г. Алматы, улица Жамбыла, дом 100

Тел.: +7 727 355 8505

e-mail: kazakhstan.info@swixxbiopharma.com

Утверждено уполномоченным органом в области здравоохранения РК 11 августа 2025 года.