

**РУКОВОДСТВО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

**Информация о рисках применения
вальпроата для пациенток и
беременных женщин.**

**Контрацепция и предупреждение
беременности**

Внимательно ознакомьтесь с данной брошюрой перед назначением вальпроата пациенткам.

Настоящая брошюра представляет собой часть мер по минимизации рисков в рамках программы предупреждения беременности при использовании вальпроата, направленной на минимизацию воздействия при беременности лечения вальпроатом.

СОДЕРЖАНИЕ

Цель настоящего руководства

Краткий обзор

- 1. Информация о врожденных пороках развития и нарушениях развития**
 - Врожденные пороки
 - Нарушения развития
- 2. Роль различных специалистов здравоохранения (СЗ)**
- 3. Условия назначения вальпроата: программа предупреждения беременности**
- 4. Лечение пациенток вальпроатом**
 - Пациентка - первое назначение
 - Женщины с детородным потенциалом, которые не планируют беременность
 - Женщины с детородным потенциалом, планирующие беременность
 - Женщины с незапланированной беременностью
- 5. Переход или прекращение лечения вальпроатом**
 - Пациентки с биполярным расстройством
 - Пациентки с эпилепсией

ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕГО РУКОВОДСТВА

Настоящее руководство для специалистов здравоохранения (СЗ) является частью образовательного инструмента **Программы предупреждения беременности при лечении вальпроатом**, предназначенной как для специалистов здравоохранения, так и для пациентов.

Цель - предоставить информацию о тератогенных рисках, связанных с применением вальпроата в период беременности, о действиях, необходимых для минимизации рисков для пациентов, и обеспечить достаточный уровень понимания рисков пациенткой.

Оно предоставляет обновленную информацию о рисках **развития врожденных пороков и нарушениях неврологического развития** у детей, подвергшихся воздействию вальпроата в период беременности.

Характер рисков для детей, подвергающихся воздействию вальпроата в период беременности, одинаковый, независимо от показаний, по которым вальпроат был предписан. Следовательно, меры по минимизации рисков, описанные в данном руководстве, относятся к использованию вальпроата независимо от показаний к применению.

СЗ, кому предназначено данное руководство, включает, но не ограничивается: Специалист, занимающийся лечением эпилепсии или биполярного расстройства, врачи общей практики, акушеры/гинекологи.

К образовательным инструментам по вальпроату, разработанным специально для девочек и женщин с детородным потенциалом, которые лечились вальпроатом, относятся:

- Руководство для пациентов
- Ежегодная форма ознакомления с рисками
- Карта пациента.

Используйте данную брошюру вместе с Руководством для пациентов.

Вы должны предоставить копию **Руководства для пациентов** всем вашим пациенткам, которые лечатся вальпроатом - девочкам и женщинам с детородным потенциалом (или их родителям/законным опекунам или попечителям для пациентов, которые являются несовершеннолетними или не могут самостоятельно принять обоснованное решение).

Вы должны использовать **Ежегодную форму ознакомления с рисками** и правильно документировать каждое ознакомление, как в начале лечения вальпроатом, так и во время каждого ежегодного пересмотра лечения вальпроатом и в случае наступления беременности, которая может возникнуть во время лечения.

Вы должны предоставлять **Карту пациента** своим пациенткам каждый раз при назначении вальпроата.

Для пациентов, которые являются несовершеннолетними или не могут самостоятельно принять обоснованное решение, информация и рекомендации об эффективных методах контрацепции и об использовании вальпроата во время беременности предоставляются их родителям/законному опекуну/ попечителю, и необходимо убедиться, что они четко понимают содержание.

Пожалуйста, ознакомьтесь с самой последней версией инструкции по медицинскому применению перед назначением вальпроата.

КРАТКИЙ ОБЗОР

Вальпроат содержит вальпроевую кислоту, которая при назначении во время беременности может привести к:

- Повышенному риску развития врожденных пороков
- Повышенному риску нарушений развития.

СПЕЦИАЛИСТЫ И ВРАЧИ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ*:

Вальпроат может назначаться девочкам только в том случае, если другие методы лечения неэффективны или не переносятся.

Беременность должна быть исключена до начала лечения вальпроатом. Лечение вальпроатом не должно инициироваться у женщин с детородным потенциалом без отрицательного теста на беременность (т.е. тест на беременность по плазме крови), подтвержденного поставщиком медицинских услуг, чтобы исключить непреднамеренное использование при беременности.

Если вы решите лечить вальпроатом девочек, подростков или женщин с детородным потенциалом, лечение следует регулярно пересматривать, по крайней мере, раз в год.

Пациентки - первое назначение

1. Лечение вальпроатом назначается только в том случае, если нет подходящего альтернативного лечения,
2. Объясните вашей пациентке риски, связанные с использованием вальпроата при применении его во время беременности,
3. Объясните вашей пациентке, что использование эффективного метода контрацепции непрерывно в течение всего периода лечения вальпроатом является обязательным,
4. Проинформируйте свою пациентку, чтобы она немедленно связалась с Вами, если она думает, что беременна или у нее наступила беременность.

Женщины с детородным потенциалом - не планирующие беременность

1. Оценивайте при каждом посещении подходит ли лечение вальпроата по-прежнему для Вашей пациентки,
2. Напомните пациентке при каждом посещении о рисках, связанных с вальпроатом, когда применяется во время беременности,
3. Напоминайте Вашей пациентке при каждом посещении, что использование эффективного метода контрацепции непрерывно в течение всего периода лечения вальпроатом является обязательным,
4. Напоминайте Вашей пациентке при каждом посещении немедленно связаться с Вами, если она думает, что может быть беременной или стала беременной.

Женщины с детородным потенциалом - планирующие беременность

1. Напомните Вашей пациентке о рисках, связанных с использованием вальпроата при применении его во время беременности,
2. Прекратите лечение вальпроатом и переходите на другое альтернативное лечение, если оно подходит для Вашего пациента (см. Раздел 5 настоящего руководства),
3. Напомните пациентке, что для перехода требуется время,
4. Объясните пациентке, что контрацепция может быть прекращена только после полного прекращения лечения вальпроатом.

Женщины с незапланированной беременностью

1. Организовать срочную консультацию с пациенткой,
2. Объясните, почему она должна продолжать лечение до даты назначения визита к врачу,

3. Убедитесь, что пациентка и ее партнер полностью понимают риски, связанные с применением вальпроата, и направьте их к специалисту для дальнейшего консультирования,
4. Прекратите лечение вальпроатом и переходите на другое альтернативное лечение, если оно подходит для Вашего пациента (см. Раздел 5 настоящего руководства).

ГИНЕКОЛОГИ/АКУШЕРЫ *

1. Предоставьте консультации по методам контрацепции и планированию беременности,
2. Предоставьте информацию о рисках применения вальпроата во время беременности,
3. В случае возникновения у пациентки вопросов о беременности, направьте пациентку и ее партнера к специалисту с достаточным опытом в *<тератологии>* для оценки и консультирования касательно беременности во время приема препарата.

*Более подробную информацию можно найти в разделе 2 данного руководства.

1. ИНФОРМАЦИЯ О ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ И НАРУШЕНИЯХ РАЗВИТИЯ

Вальпроат содержит вальпроевую кислоту, активный ингредиент с известными тератогенными эффектами, которые могут стать причиной возникновения врожденных пороков развития. Имеющиеся данные также показывают, что внутриутробное воздействие вальпроата может быть связано с повышенным риском нарушений развития. Эти риски кратко описаны ниже.

1. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ

Данные, полученные из двух метаанализов (включая регистры и когортные исследования), показали, что 10,73% (95% доверительный интервал: 8,16-13,29%)¹ до 10,93% (95% доверительный интервал: 8,91-13,13%)² детей женщин с эпилепсией, принимавших вальпроат в монотерапии во время беременности, страдают от врожденных пороков). Это представляет собой больший риск возникновения серьезных дефектов в развитии, чем в общей популяции, для которой риск равен примерно 2-3%¹. Имеющиеся данные показывают, что риск является дозозависимым. Риск является наибольшим при высоких дозах (выше 1 г ежедневно). Пороговая доза, ниже которой не существует риска, не может быть установлена на основании имеющихся данных.

Наиболее распространенные типы пороков включают дефекты нервной трубки, лицевой дисморфизм, расщелина губы и неба, краниостеноз, сердечные, почечные и урогенитальные дефекты, дефекты конечностей (включая двустороннюю аплазию лучевой кости) и многочисленные аномалии в различных системах организма.

2. НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ

Внутриутробное воздействие вальпроата может отрицательно сказаться на психическом и физическом развитии детей. Риск, по-видимому, является дозозависимым, но пороговая доза, ниже которой не выявлено рисков, не может быть установлена на основании имеющихся данных. Точный гестационный период риска для этих эффектов неясен, и нельзя исключать возможность возникновения риска, независимо от того, в какой период беременности оказано воздействие.

Исследования³⁻⁶ у детей дошкольного возраста показывают, что у детей до 30-40% при *внутриутробном* воздействии вальпроата в анамнезе наблюдаются задержки в раннем развитии, такие как поздняя речь и ходьба, более низкие интеллектуальные способности, плохие языковые навыки (речь и понимание) и проблемы с памятью.

Коэффициент интеллекта (IQ), рассчитанный у детей школьного возраста (возраста 6 лет) с *внутриутробным* воздействием вальпроата в анамнезе, был в среднем на 7-10 баллов ниже, чем у детей, подвергшихся воздействию других противоэпилептических препаратов⁷. Хотя, нельзя исключать роль отягощающих факторов, есть доказательства того, что у детей, после применения вальпроата, риск развития умственного нарушения может быть независимым от материнского IQ.

Имеются ограниченные данные об отдаленных результатах.

Имеющиеся данные показывают, что дети, с *внутриутробным* воздействием вальпроата в анамнезе, подвержены повышенному риску развития расстройств аутистического спектра (примерно в три раза) и детского аутизма (примерно в пять раз) по сравнению с общей популяцией исследования⁸.

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что у детей с *внутриутробным* воздействием вальпроата в анамнезе, риск развития симптомов синдрома дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) может быть более вероятным⁹.

2. РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ СЗ*

СПЕЦИАЛИСТ:

- Диагноз
- Старт терапии после отрицательного результата теста на беременность (например, тест на беременность по плазме крови)
- Объясните риски развития врожденных пороков и нарушений неврологического развития при использовании вальпроата во время беременности и убедитесь, что пациентка понимает все изложенное
- Предоставьте Руководство для пациентов
- Предоставьте консультацию по методам эффективной контрацепции и предупреждению беременности
- Ежегодный пересмотр лечения и пересмотр лечения по ситуации при необходимости
- Переход и прекращение
- Заполните и подпишите ежегодную форму ознакомления с рисками с пациентом, при:
 - старте терапии,
 - каждом ежегодном посещении,
 - когда пациентка консультируется по поводу планируемой или незапланированной беременности
- В случае приема препарата во время беременности, направьте пациентку к специалисту для наблюдения за беременностью и к специалисту, имеющему опыт в **тератологии** для оценки и консультирования в отношении беременности.

ВРАЧ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ:

- Направьте пациентку к соответствующему специалисту для подтверждения диагноза эпилепсии или биполярного расстройства и начала лечения
- Убедитесь, что соответствующее лечение продолжается
- Напомните пациентке об ежегодном визите к специалисту
- Предоставьте полную информацию о рисках применения вальпроата во время беременности и убедитесь, что пациентка все поняла
- Проконсультируйте по методам эффективной контрацепции и предупреждению беременности
- Направьте пациентку к специалисту в случае консультации пациентки по поводу беременности
- Направьте пациентку к их специалисту в случае перехода и прекращения лечения, или если ее состояние ухудшается
- Предоставьте руководство для пациентов

АКУШЕР/ГИНЕКОЛОГ*:

- Проконсультируйте по методам эффективной контрацепции и предупреждению беременности
- Предоставьте полную информацию о рисках применения вальпроата во время беременности и убедитесь, что пациентка все поняла

- Направьте пациентку к специалисту в случае консультации по поводу беременности
- *Когда пациентка консультируется по вопросам беременности, направьте пациентку и ее партнера к специалисту с достаточным опытом в <тератологии> для оценки и консультирования по поводу беременности во время приема препарата.*

*см. также рекомендации в разделе 4 данного руководства.

3-УСЛОВИЯ НАЗНАЧЕНИЯ ВАЛЬПРОАТА: ПРОГРАММА ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Вальпроат является эффективным средством в лечении эпилепсии и биполярного расстройства.

Девочкам и женщинам с детородным потенциалом вальпроат должен назначаться и контролироваться специалистом, имеющим опыт ведения эпилепсии или биполярного расстройства.

Вальпроат не следует принимать девочкам и женщинам с детородным потенциалом, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или непереносимы.

Вальпроат может быть назначен **девочкам и женщинам с детородным потенциалом** только, если выполняются условия программы предупреждения беременности (описанной ниже).

Условия программы предупреждения беременности

Назначающее лицо обязано убедиться, что:

- В каждом случае должны быть оценены все индивидуальные обстоятельства, включая участие пациента в обсуждении, чтобы гарантировать ее вовлеченность, обсуждение вариантов лечения и понимания рисков и мер, необходимых для минимизации этих рисков.
- Вероятность беременности оценивается для всех пациенток.
- Пациентка понимает и признает риски развития врожденных пороков и нарушений неврологического развития, включая величину этих рисков для детей, подвергшихся воздействию вальпроата внутриутробно.
- Пациентка понимает необходимость прохождения теста на беременность до начала лечения и во время лечения, в случае необходимости.
- Пациентка консультируется по поводу контрацепции, и ее способности соблюдать условия с необходимостью применения эффективной контрацепции* непрерывно в течение всего периода лечения вальпроатом.
- Пациентка понимает необходимость регулярного (по крайней мере, раз в год) пересмотра лечения специалистом, имеющим опыт ведения эпилепсии или биполярных расстройств.
- Пациентка понимает необходимость консультаций со своим врачом, если она планирует беременность, чтобы своевременно обсудить и обеспечить переход на альтернативное лечение до зачатия, и до того, как применение контрацепции будет прекращено.
- Пациентка понимает необходимость немедленного обращения к врачу в случае наступления беременности.
- Пациентка получила руководство для пациента.
- Пациентка признает, что понимает риски, а также необходимые меры предосторожности, связанные с применением вальпроата (ежегодная форма ознакомления с рисками).

Эти условия также касаются женщин, которые не являются сексуально активными в настоящее время, за исключением случаев, когда назначающее лицо считает, что имеются веские причины для указания отсутствия риска беременности.

* Следует применять по меньшей мере один эффективный метод контрацепции (предпочтительно независимый от пациента тип, такой как внутриматочное средство или имплантат) или две дополнительные формы контрацепции, включая барьерный метод. Индивидуальные особенности должны оцениваться в каждом случае при выборе метода контрацепции с участием пациентки в обсуждении, чтобы гарантировать ее вовлеченность и соблюдение выбранных мер. Даже если у нее аменорея, она должна следовать всем советам согласно выбранному методу эффективной контрацепции.

4-ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОК ВАЛЬПРОАТОМ

А. ПАЦИЕНТ ЖЕНСКОГО ПОЛА - ПЕРВОЕ НАЗНАЧЕНИЕ

Действия, которых Вам следует придерживаться, если после медицинского осмотра Вы впервые рассматриваете возможность назначения вальпроата Вашей пациентке. Вам следует:

Прежде всего,

1. **Убедиться, что лечение вальпроатом подходит для Вашей пациентки**
 1. Вы должны убедиться, что другие методы лечения неэффективны или непереносимы.
2. **Объясните и убедитесь, что пациентка или ее родители/законный опекун/ попечитель прекрасно поняли следующее:**
 - Перед первым назначением беременность должна быть исключена посредством отрицательного результата теста на беременность (т.е. тест на беременность по плазме крови), а затем, по мере необходимости
 - Риск беременности, связанный с основным заболеванием
 - Особые риски, связанные с приемом вальпроата в период беременности
 - Необходимость соблюдения мер эффективной контрацепции непрерывно в течение всей продолжительности лечения вальпроатом, во избежание незапланированной беременности
 - Необходимость регулярного (по крайней мере, раз в год) пересмотра лечения специалистом
 - Необходимость срочной консультации с лечащим врачом в случае наступления беременности.
3. **Рекомендации при назначении вальпроата девочкам:**
 - Оцените наиболее подходящее время для консультирования по вопросам контрацепции и предупреждения беременности (направьте пациентку к специалисту для консультации, если это необходимо)
 - Объясните риск развития врожденных пороков и нарушений неврологического развития родителям/законному опекуну/ попечителю (и ребенку в зависимости от ее возраста)
 - Объясните родителям/ законному опекуну/ попечителю (и ребенку в зависимости от ее возраста) важность обращения к специалисту, как только у девочки в ходе лечения вальпроатом наступает менархе
 - Проводите переоценку необходимости в терапии вальпроатом не реже одного раза в год и рассмотрите альтернативные варианты лечения у девочек, у которых наступило менархе
 - Оцените все варианты перехода на альтернативное лечение у девочек, прежде чем они достигнут периода полового созревания.

Во-вторых, Вы должны предоставить вашей пациентке дополнительную информацию:

4. **Назначающие лица: предоставьте пациентке или ее родителям / законному опекуну / попечителю копию Руководства для пациента**

И в заключение,

5. Для специалиста:

- Заполните и подпишите ежегодную форму ознакомления с рисками с Вашей пациенткой или ее родителями / законным опекуном / попечителем:
- Эта форма предназначена для того, чтобы пациентка полностью понимала риски и рекомендации, связанные с использованием вальпроата во время беременности
- Сохраните копию подписанной ежегодной формы ознакомления с рисками в медицинских документах пациентки и выдайте копию пациентке или ее родителям / законному опекуну / попечителю.

6. Помните о необходимости пересмотра лечения в случае наступления беременности или планирования беременности Вашей пациенткой.

В. ЖЕНЩИНЫ С ДЕТОРОДНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ, НЕ ПЛАНИРУЮЩИЕ БЕРЕМЕННОСТЬ

Это то, что Вы должны сделать, если после медицинского осмотра - Вы рассматриваете возобновление назначения вальпроата Вашей пациентке. Вы должны:

Во-первых,

1. Удостоверьтесь, что лечение вальпроатом подходит для Вашей пациентки

- Вы должны убедиться, что другие методы лечения неэффективны или непереносимы.
- Обеспечить регулярный (по крайней мере раз в год) пересмотр лечения.

2. Объяснить и убедиться, что пациентка понимает

- Риски беременности, связанные с основным заболеванием
- 2. Риски, связанные с приемом вальпроата в период беременности
- 3. Необходимость соблюдения методов эффективной контрацепции непрерывно в течение всего периода лечения вальпроатом, чтобы избежать незапланированной беременности, и пройти тест на беременность (тест на беременность по плазме крови), в случае необходимости
- Необходимость срочного обращения к лечащему врачу в случае наступления беременности.
- Необходимость регулярного (не реже одного раза в год) пересмотра лечения.

3. Обсудите методы контрацепции и при необходимости направьте их на прегравидарную консультацию.

Во-вторых, Вы должны предоставить пациентке дополнительную информацию:

4. Назначающие лица: предоставьте пациентке или ее родителям / законному опекуну / попечителю копию Руководства для пациента

И в заключение,

5. Для специалиста:

- Заполните и подпишите ежегодную форму ознакомления с рисками с пациенткой или ее родителями / законным опекуном / попечителем:
- Эта форма предназначена для того, чтобы пациентка полностью понимала риски и рекомендации, связанные с использованием вальпроата во время беременности
- Сохраните копию подписанной ежегодной формы ознакомления с рисками в медицинских документах пациентки и выдайте копию пациентке или ее родителям / законному опекуну / попечителю.

6. Запланируйте необходимость пересмотра лечения вальпроатом, если пациентка планирует беременность.

С. ЖЕНЩИНЫ С ДЕТОРОДНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ, ПЛАНИРУЮЩИЕ БЕРЕМЕННОСТЬ

Прежде всего,

- 1. Напомните и убедитесь, что пациентка полностью понимает риски, связанные с врожденными дефектами и нарушениями развития**
 - Сообщите пациентке, что прием вальпроата во время беременности может нанести серьезный вред
 - Назначение добавок фолатов до беременности может снизить риск развития дефектов нервной трубки, которые могут возникать при любой беременности. Однако имеющиеся данные не свидетельствуют о том, что фолаты предотвращают врожденные дефекты или пороки развития вследствие воздействия вальпроата¹⁰
 - Но также сообщите пациентке о рисках нелеченых приступов или биполярном расстройстве.
- 2. Прекратите применение вальпроата и переходите на другое альтернативное лечение, если применимо:**
 - Прочитайте раздел 5 данного руководства по переходу или прекращению лечения вальпроатом
 - Сообщите пациентке, чтобы она не прекращала применение контрацепции до тех пор, пока происходит переход на иную терапию
 - Врачи общей практики должны направлять своего пациента специалисту для перехода и отмены.
- 3. Направьте пациентку к специалисту для прегравидарной консультации.**
- 4. Проинструктируйте пациентку, чтобы она проконсультировалась со своим семейным врачом и специалистом, как только возникнет подозрение или подтвердится ее беременность.**
 - Это необходимо для начала надлежащего мониторинга беременности
 - Это включает пренатальный мониторинг для выявления возникновения возможных дефектов нервной трубки или других пороков развития.
 - В случае возникновения у пациентки вопросов о беременности, направьте пациентку и ее партнера к специалисту с достаточным опытом в *тератологии* для оценки и консультирования касательно беременности во время приема препарата.

Во-вторых, Вы должны предоставить пациентке дополнительную информацию:

- 5. Назначающие лица: предоставьте пациентке или ее родителям / законному опекуну / попечителю копию Руководства для пациента.**

И в заключение,

- 6. Для специалиста:**
 - Заполните и подпишите ежегодную форму ознакомления с рисками с Вашей пациенткой или ее родителями / законным опекуном / попечителем:
 - Эта форма предназначена для того, чтобы пациентка полностью понимала риски и рекомендации, связанные с использованием вальпроата во время беременности
 - Сохраните копию подписанной ежегодной формы ознакомления с рисками в медицинских документах пациентки (если возможно, и электронную копию) и выдайте копию пациентке или ее родителям / законному опекуну / попечителю.

D. ЖЕНЩИНА С НЕЗАПЛАНИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Во-первых,

1. **Договоритесь о срочной консультации с пациенткой, чтобы как можно скорее пересмотреть ее лечение**
2. **Объясните, почему она должна продолжать лечение до тех пор, пока Вы не осмотрите ее**
 - до тех пор, пока Вы не сможете дать другие рекомендации, основанные на вашей оценке ситуации.
3. **Прекратите применение вальпроата и переходите на другую альтернативную терапию, если допустимо**
 - Прочитайте раздел 5 данного руководства по переходу или прекращению лечения вальпроатом.
4. **Убедитесь, что пациентка:**
 - Полностью понимает риски, связанные с применением вальпроата, и
 - Рассмотрите возможность дополнительных консультаций.
5. **Начните специализированный пренатальный мониторинг.**
 - Это необходимо для начала надлежащего мониторинга беременности
 - Это включает пренатальный мониторинг для выявления возможных дефектов нервной трубки или других пороков развития.
 - Пациентке и ее партнеру следует обратиться к специалисту, имеющему опыт в *тератологии* для оценки и консультирования касательно беременности в ходе лечения вальпроатом.
6. **Врачи общей практики должны направить своего пациента специалисту для перехода и отмены**

Во-вторых, Вы должны предоставить пациентке дополнительную информацию:

7. **Назначающие лица:** предоставьте пациентке или ее родителям / законному опекуну / попечителю копию Руководства для пациента

И в заключение,

8. **Для специалиста:**
 - Заполните и подпишите ежегодную форму ознакомления с рисками с Вашей пациенткой или ее родителями / законным опекуном / попечителем:
 - Эта форма предназначена для того, чтобы пациентка полностью понимала риски и рекомендации, связанные с использованием вальпроата во время беременности
 - Сохраните копию подписанной ежегодной формы ознакомления с рисками в медицинских документах пациентки и выдайте копию пациентке или ее родителям / законному опекуну / попечителю.

5. ПЕРЕХОД ИЛИ ПРЕКРАЩЕНИЕ ТЕРАПИИ ВАЛЬПРОАТОМ

Пациентки с биполярным расстройством

Вальпроат противопоказан в период беременности.

Вальпроат противопоказан женщинам с детородным потенциалом, если условия программы предупреждения беременности не выполняются (см. раздел 3 настоящего руководства).

Если женщина планирует беременность, назначающее лицо должно перевести пациента на другое лечение. Переход должен быть осуществлен до зачатия и до прекращения использования контрацепции.

Если у женщины наступила беременность, лечение вальпроатом необходимо прекратить и перейти на другое лечение.

Общие положения для пациенток с биполярным расстройством:

"Если необходима отмена нормотимиков, рекомендуется, чтобы доза уменьшалась медленно, поскольку так снижается риск рецидива".¹¹

"Поэтому прием вальпроата следует прекращать постепенно в течение нескольких недель, чтобы свести к минимуму ранние повторные проявления. В случае острого маниакального эпизода у беременной женщины, принимающей вальпроат, рекомендуется гораздо более быстрое перекрестное титрование при переходе на альтернативную терапию".¹²

Пациентки с эпилепсией

Вальпроат противопоказан в период беременности, за исключением случаев, когда нет подходящего альтернативного лечения.

Вальпроат противопоказан женщинам с детородным потенциалом, если условия программы предупреждения беременности не выполняются (см. раздел 3 настоящего руководства).

Если женщина планирует беременность, специалист, имеющий опыт в ведении эпилепсии, должен провести переоценку терапии вальпроатом и рассмотреть альтернативные варианты лечения. Необходимо приложить все усилия для перехода к соответствующему альтернативному лечению до зачатия и до прекращения контрацепции.

Если у женщины наступает беременность в период лечения вальпроатом, она должна немедленно обратиться к специалисту для рассмотрения альтернативных вариантов лечения.

Общие положения для пациенток с эпилепсией:

Опубликовано рабочей группой Комиссии по европейским делам Международной противоэпилептической лиги (СЕА-ИЛАЕ) и Европейской академией неврологии (ЕАН):

- "Отмена препарата обычно проводится постепенно в течение нескольких недель и месяцев, что позволяет выявить вероятную минимально требуемую дозу, если при отмене препарата произойдет приступ".
- "Переход вальпроата на альтернативное лечение обычно происходит в течение не менее 2-3 месяцев. Новое лекарство, во-первых, обычно вводится постепенно, как дополнительное к вальпроату. Это может занять до 6 недель для достижения потенциально эффективной дозы при новом лечении; после этого может быть предпринята попытка постепенной отмены вальпроата".

Если, несмотря на известные риски применения вальпроата во время беременности и после подробного рассмотрения альтернативного лечения, в исключительных случаях, беременная женщина (или женщина, планирующая беременность) должна получать вальпроат при эпилепсии:

- Не существует пороговой дозы, при которой риск отсутствует. Однако риск врожденных дефектов и нарушений развития выше при больших дозах
- Используйте самую низкую эффективную дозу и делите суточную дозу вальпроата на несколько малых доз, которые нужно принимать в течение дня
- Применение лекарственной формы пролонгированного высвобождения может быть предпочтительнее других лекарственных форм, во избежание высоких пиковых концентраций в плазме
- Всех пациенток, подверженных воздействию вальпроата во время беременности и их партнеров следует направлять к специалисту, имеющему опыт в *тератологии для оценки и консультирования в отношении беременности в ходе лечения вальпроатом*.

Ссылки на литературу

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. 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.
4. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011; 96: 643-647
5. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16): 1597- 1605
6. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
7. 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
8. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703
9. Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246
10. 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.
11. 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.
12. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017