ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2019 Tom 11 **Nº2**

EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2019 Vol. 11 №2

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

(cc) BY-NC-SA

DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123

ISSN 2077-8333 (print) ISSN 2311-4088 (online)

Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики

Авакян Г.Н.¹, Блинов Д.В.²⁻⁴, Авакян Г.Г.¹, Акарачкова Е.С.^{5,6}, Бурд С.Г.¹, Власов П.Н.⁷, Воронкова К.В.¹, Гузева В.И.⁸, Жидкова И.А.⁷, Катунина Е.А.¹, Корабельников Д.И.³, Лебедева А.В.¹, Липатова Л.В.⁹, Морозова Е.А.¹⁰, Олейникова О.М.¹, Рудакова И.Г.¹¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Россия)

² Институт Превентивной и Социальной Медицины (ул. Садовая-Триумфальная, д. 4-10, Москва, Россия)

³ Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт имени Ф.П.Гааза» (2-я Брестская улица, д. 5, с. 1-1a, Москва 123056, Россия)

⁴ Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя» (1-е Успенское шоссе, д. 111, Московская область, Одинцовский район, Лапино, Россия)

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва 119048, Россия)

⁶ Международное общество «Стресс под контролем»

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ул. Делегатская, д. 20-1, Москва 127473, Россия)

⁸ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург 194100, Россия)

- ⁹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург 192019, Россия)
- 10 Казанская государственная медицинская академия филиал федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (ул. Муштари, д. 11, г. Казань 420012, Россия)
- 11 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» (ул. Щепкина, д. 61/2, Москва 129110, Россия)

Для контактов: Блинов Дмитрий Владиславович, e-mail: blinov2010@googlemail.com.

Резюме

Вальпроевая кислота (ВК) более полувека является препаратом первой линии выбора для контроля эпилептических приступов при различных синдромах эпилепсии и эпилептическом статусе, применяется для лечения биполярных расстройств. Однако накоплены негативные данные об исходах беременностей женщин, получавших вальпроаты. Результаты обследований детей, рожденных от матерей, страдающих эпилепсией или биполярным расстройством и принимавших вальпроевую кислоту, продемонстрировали повышенный риск развития серьезных врожденных пороков развития. Также ВК влияет на развитие центральной нервной системы (ЦНС) ребенка в утробе матери, что с высокой вероятностью реализуется в синдром гиперактивности с дефицитом внимания (СДВГ), расстройства аутистического спектра (РАС), детский аутизм и др. Накопленные данные о тератогенных эффектах ВК повлекли ограничительные действия со стороны регуляторных органов и производителя референтного препарата в отношении применения ВК у женщин детородного возраста. Российская Противоэпилептическая Лига (РПЭЛ) настоящей статьей информирует профессиональное медицинское сообщество о последствиях применения вальпроевой кислоты при беременности и о необходимых мерах, направленных на их профилактику. В статье представлена доказательная база тератогенного риска ВК, нормативные документы регуляторных органов (ЕМА, МНКА, Росздравнадзора РФ), определяющих меры для предотвращения неблагоприятного влияния ВК при беременности. Согласно предписаниям, препараты, содержащие ВК, больше не должны использоваться женщинами или девочками с детородным потенциалом, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или противопоказаны. Представлены изменения, внесенные в официальную инструкцию производителем референтного препарата, и требования регуляторных органов РФ по унификации инструкций по медицинскому применению воспроизведенных (генерических) препаратов, содержащих ВК. Приведена Программа предотвращения беременности, целью которой является практическое решение вопросов минимизации индивидуальных рисков для каждой конкретной женщины в связи с применением ВК. Представлена зарубежная практика по предотвращению последствий применения ВК во время беременности, рекомендации РПЭЛ по альтернативной терапии эпилепсии для женщин препаратами с доказанной минимальной тератогенностью: ламотриджином, леветирацетамом, окскарбазепином.

Ключевые слова

Эпилепсия, беременность, тератогенность, серьезные врожденные пороки развития, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, СДВГ, аутизм, расстройства аутистического спектра, РАС, вальпроевая кислота, вальпроат, антиэпилептические препараты, АЭП, программа предупреждения беременности.

Статья поступила: 28.05.2019 г.; в доработанном виде: 13.06.2019 г.; принята к печати: 21.06.2019 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Авакян Г.Г., Акарачкова Е.С., Бурд С.Г., Власов П.Н., Воронкова К.В., Гузева В.И., Жидкова И.А., Катунина Е.А., Корабельников Д.И., Лебедева А.В., Липатова Л.В., Морозова Е.А., Олейникова О.М., Рудакова И.Г. Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (2): 110-123. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123.

Restrictions on the use of valproate in female patients of reproductive age: the updated recommendations based on recent clinical data

Avakyan G.N.¹, Blinov D.V.²-⁴, Avakyan G.G.¹, Akarachkova E.S.⁵-⁶, Burd S.G.¹, Vlasov P.N.⁻, Voronkova K.V.¹, Guzeva V.I.ঙ, Zhidkova I.A.⁻, Katunina E.A.¹, Korabelnikov D.I.³, Lebedeva A.V.¹, Lipatova L.V.ঙ, Morozova E.A.¹-⁰, Oleinikova O.M.¹, Rudakova I.G.¹-¹

- ¹ Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)
- ² Institute of Preventive and Social Medicine, (4-10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow, Russia)
- ³ Moscow Haass Medical Social Institute (5 p. 1-1a 2nd Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia)
- ⁴ Lapino Clinic Hospital, MD Medical Group (1st Uspenskoye Highway, 111, Moscow Region, Odintsovo District, Lapino, Russia)
- ⁵ Sechenov First Moscow State Medical University (8-2 Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russia)
- ⁶ International society of stress "Stress under control"
- ⁷ Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (20-1 Delegatskaya str., Moscow 127473, Russia)
- 8 Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (Litovskaya Str., 2, Saint Petersburg 194100, Russia)
- ⁹ Bechterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology (3 Bekhtereva Str., Saint Petersburg 192019, Russia)
- ¹⁰ Kazan State Medical Academy (11 Mushtari Str., Kazan 420012, Russian Federation)
- ¹¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) (61/2 Shchepkina Str., Moscow 129110, Russia)

Corresponding author: Dmitry V. Blinov, e-mail: blinov2010@googlemail.com

Summary

For more than half a century, valproic acid (VA) has been a first-line drug to control seizures in various forms of epilepsy and status epilepticus; VA is also used in bipolar disorders. However, the accumulated clinical evidence indicates negative outcomes of pregnancies in women receiving valproate. Thus, babies born to mothers receiving VA for their epilepsy or bipolar disorder had an increased risk of serious congenital malformations. In addition, VA was found to affect the development of the CNS in a fetus that may result in attention-deficit hyperactivity syndrome (ADHD), autism spectrum disorder (ASD), childhood autism, and other diseases. The data on teratogenic effects of VA have led the regulatory authorities and the manufacturer to adopt restrictive recommendations regarding the use of VA in female patients of reproductive age. The Russian League Against Epilepsy (RLAE) presents this article to inform the medical community about the consequences of using valproic acid in pregnancy and also recommends a number of preventive measures. The article elaborates on the evidence of teratogenic risks associated with VA and reviews documents from the regulatory authorities (EMA, MHRA, Roszdravnadzor of the Russian Federation), which specify the measures needed to prevent the adverse effects of VA during pregnancy. According to these documents, medications containing VA should no longer be used in female patients of childbearing potential, except in cases where other treatments for epilepsy are ineffective or contraindicated. The changes made by the manufacturer in the official instructions for using the reference drug, and the unified instructions of the RF regulatory bodies on the reproduced (generic) drugs containing VA are also presented. The Pregnancy Prevention Program is proposed to minimize individual risks for women using VA. The article also addresses the international clinical practice on the prevention of VA-associated adverse effects during pregnancy and the recommendations of RLAE on alternative anti-epileptic therapy using minimally teratogenic drugs: lamotrigine, levetiracetam, and oxcarbazepine.

Key words

Epilepsy, pregnancy, teratogenicity, serious congenital malformations, attention deficit hyperactivity disorder, ADHD, autism, autism spectrum disorders, ASD, valproic acid, valproate, anti-epileptic drugs, AEP, pregnancy prevention program.

Received: 28.05.2019; in the revised form: 13.06.2019; accepted: 21.06.2019.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Avakyan G.N., Blinov D.V., Avakyan G.G., Akarachkova E.S., Burd S.G., Vlasov P.N., Voronkova K.V., Guzeva V.I., Zhidkova I.A., Katunina E.A., Korabelnikov D.I., Lebedeva A.V., Lipatova L.V., Morozova E.A., Oleinikova O.M., Rudakova I.G. Restrictions on the use of valproate in female patients of reproductive age: the updated recommendations based on recent clinical data. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (2): 110-123 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123.

Введение / Introduction

Вальпроевая кислота сегодня является широко используемым лекарственным средством с длительным опытом применения в клинической практике. Основной механизм действия вальпроевой кислоты связан с увеличением содержания в головном мозге тормозного нейромедиатора - гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), преимущественно путем ингибирования фермента ГАМК-трансферазы, метаболизирующего ГАМК. Обладая расширенным спектром клинической эффективности при лечении различных синдромов эпилепсии, в т.ч. до сих пор непревзойденными параметрами эффективности при лечении синдромов идиопатической (генетической) генерализованной и фокальной эпилепсии, она хорошо переносится, не вызывает у пациента сонливости или иных серьезных побочных эффектов со стороны ЦНС, свойственных другим антиэпилептическим препаратам (АЭП), применяется в широком возрастном диапазоне, начиная с первых месяцев жизни, практически лишена способности аггравировать эпилептические приступы. Исходя из этого, вальпроевая кислота может применяться в качестве препарата первой линии выбора для контроля приступов при различных эпилептических синдромах. Также вальпроаты применяются в психиатрии в терапии биполярных расстройств [1-6].

Однако растущее количество сообщений в литературе о риске врожденных пороков развития на фоне применения вальпроевой кислоты больными эпилепсией женщинами в период беременности и повышенном риске так называемого «когнитивного тератогенеза» ограничительные действия со стороны регуляторных органов и компании-производителя оригинального (референтного) препарата по ее применению у женщин детородного возраста [7].

Нормативные документы / Regulatory documents

В марте 2017 г. в научном обзоре ЕМА (англ. – European Medicines Agency, европейское Агентство по лекарственным средствам) были обобщены имеющиеся данные, касающиеся эффективности предыдущих нормативных действий в отношении вальпроатов, и экспертное мнение специалистов здравоохранения и пациентов [7]. В обзоре были предложены новые меры для предотвращения неблагоприятного влияния вальпроевой кислоты при беременности больных эпилепсией женщин.

В апреле 2018 г. регуляторный орган Великобритании MHRA (англ. – Medicines and Healthcare Products regulatory Agency — Агентство по регулированию лекарственных средств и товаров медицинского назначения) выпустил руководство, ограничивающее использование вальпроевой кислоты [8]. Согласно данному документу, препараты вальпроевой кислоты больше не должны использоваться лицами женского пола с детородным потенциалом, если они не принимают участие в так называемой Программе предупреждения беременности (за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или противопоказаны). Применение вальпроатов при беременности

противопоказано при биполярном расстройстве и допустимо только при эпилепсии, если нет подходящего альтернативного лечения. Врачам и фармацевтам, как специалистам, предоставляющим пациенту вальпроевую кислоту, необходимо убедиться, что женщины и девочки (а также их родители, опекуны или ответственные лица) полностью информированы о рисках, связанных с приемом вальпроевой кислоты, и о необходимости избегать применения вальпроатов во время беременности.

В нормативном документе МНРА указано, что врачи общей практики должны выявить и провести всестороннее обследование всех женщин и девочек с детородным потенциалом, использующих вальпроевую кислоту, предоставить им специальное Руководство для пациентов, регламентирующее регулярное посещение эпилептолога (не реже одного раза в год), и использование высокоэффективных средств контрацепции. Кроме этого, от пациенток требуется получить письменное подтверждение того, что они информированы о рисках, связанных с приемом вальпроатов, что должно быть отражено в так называемой «Форме подтверждения риска».

Важные обязательства налагаются и на фармацевтов. Они должны убедиться, что все препараты вальпроевой кислоты имеют предупреждающую надпись на упаковке, либо наклейку с предупреждающей надписью. Кроме того, фармацевты должны информировать о рисках применения вальпроатов при беременности всякий раз, когда предоставляют (отпускают) препараты вальпроевой кислоты женщинам фертильного возраста в аптеке. Фармацевты должны удостовериться, что у женщин имеется Руководство для пациентов и они обсуждали лечение и необходимость контрацепции с их лечащим врачом. При этом работники аптеки должны убедиться, что предоставили каждому пациенту установленную законом информацию, даже если препарат вальпроевой кислоты приобретается в отдельных блистерах, а не в цельной упаковке, имеющей предупреждающую информацию о рисках его применения.

В декабре 2018 г. компания-производитель референтного препарата распространила в РФ письмо, в котором проинформировала специалистов здравоохранения о новых противопоказаниях к применению вальпроевой кислоты и необходимости внедрения Программы предупреждения беременности для лиц женского пола с детородным потенциалом, которым показан препарат [9].

В письме указывается, что в 2014 г. противопоказания и ограничения к применению препаратов вальпроевой кислоты у женщин и девочек были расширены, чтобы свести к минимуму риск возникновения нарушений и врожденных пороков развития у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты. Эксперты по безопасности Европейского медицинского агентства (ЕМА), Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) в настоящее время рассмотрели влияние этих мер в связи с опасениями, что они не были достаточно эффективными в повышении осведомленности и снижении масштабов использования препаратов вальпроевой кислоты во время беременности. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора счел эти опасения обоснованными и поэтому внедрил новые меры. Они близки к мерам, предлагаемым EMA и MHRA: в частности, препараты вальпроевой кислоты не следует назначать девочкам, девушкам, женщинам с детородным потенциалом, за исключением случаев, когда другие виды лечения неэффективны или плохо переносятся пациенткой. Для категорий детей и подростков женского пола, фертильных и беременных женщин добавлены противопоказания: применение вальпроевой кислоты ПРОТИВОПОКАЗАНО в период беременности при эпилепсии (более ранняя версия гласила «применение С ОСТОРОЖНОСТЬЮ при беременности»), за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения; в период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств; у женщин с детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предупреждения беременности.

Тогда же были внесены изменения в инструкции по медицинскому применению референтных препаратов [10], однако не все производители воспроизведенных (генерических) лекарственных средств внесли соответствующие изменения в инструкции по медицинскому применению распространяемых ими вальпроатов.

21 мая 2019 г. Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств Минздрава России довел до сведения заявителей регистрации и производителей лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества вальпроевую кислоту, требование о необходимости внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению [13]. Основанием явилось письмо ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России от 16.05.2019 г. № 2-59899 [14].

Согласно этому предписанию, в ходе подготовки требований к безопасности, эффективности лекарственных средств, основанных на современной научно обоснованной информации об опыте клинического применения лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества вальпроевую кислоту, была установлена необходимость унификации инструкций по медицинскому применению и приведения их в соответствие требованиям Росздравнадзора. Ключевые требования, приведенные в письме регулятора, являются близкими к тем изменениям, которые уже внесены в инструкцию референтного препарата:

- 1. В разделе «Противопоказания» привести дополнительные противопоказания к применению в следующей редакции: «период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения; период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств; женщины с сохраненным детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предупреждения беременности».
- 2. В разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания» необходимо дополнительно

указать: «Применение вальпроевой кислоты противопо-казано:

- а. В период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения;
- b. В период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств;
- с. У женщин с детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предупреждения беременности».

Также предписывается значительно расширить подраздел «Беременность», в частности указать риск, связанный с развитием эпилептических приступов во время беременности, с применением препарата во время беременности, добавить данные по тератогенности и врожденным порокам развития, нарушениям психического и физического развития детей, сведения о межлекарственном взаимодействии с эстроген-содержащими препаратами, влиянии на фертильность, терапевтической тактике в период планирования беременности или наступившей беременности, риске для новорожденных, о правилах безопасности во время грудного вскармливания.

3. В раздел «Особые указания» необходимо добавить информацию о Программе предупреждения беременности, индивидуальной оценке обстоятельств при назначении вальпроевой кислоты, включая назначение пациентам детского возраста женского пола; информацию о необходимости исключения беременности и использования методов контрацепции перед началом лечения, необходимости ежегодного анализа назначенной терапии, мерах по планированию беременности и порядке действий в случае наступления беременности, а также информацию по одновременному применению с эстроген-содержащими препаратами.

Доказательства тератогенного риска вальпроевой кислоты / Evidence ofteratogenic risk of valproic acid

Вальпроевая кислота обладает высокой тератогенностью, и есть свидетельства того, что ее использование во время беременности приводит к серьезным врожденным порокам развития (англ. — major congenital malformations, MSM) у 10 из каждых 100 младенцев, в то время как в общей популяции этот показатель составляет от 2 до 3 на 100 младенцев. МСМ определяется как существенная аномалия анатомической структуры, которая мешает функционированию или требует серьезного вмешательства [15].

Также было отмечено, что использование вальпроевой кислоты приводит к нарушениям развития когнитивных функций примерно у 30-40 из каждых 100 детей, рожденных от матерей, принимающих вальпроевую кислоту во время беременности [16-24].

Согласно информации, предоставленной компаниейпроизводителем и Росздравнадзором, тератогенный эффект вальпроевой кислоты имеет дозозависимый характер как при применении в монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами. Имеющиеся данные указывают на то, что при применении препаратов вальпроевой кислоты при эпилепсии в комбинации с другими антиэпилептическими препаратами (АЭП), риск отклонений от нормы при разрешении беременности выше, чем при монотерапии [9].

Исследования, проведенные у детей дошкольного возраста, подвергавшихся внутриутробному воздействию препаратов вальпроевой кислоты, показали, что до 30-40% из них имели задержки в раннем развитии (такие как задержка речевого развития и/или задержка в овладении навыками ходьбы, низкие интеллектуальные возможности, плохие речевые навыки и проблемы с памятью) [21,25-28].

Коэффициент умственного развития (индекс IQ), определенный у детей в возрасте 6 лет, получивших внутриутробное воздействие препаратов вальпроевой кислоты, был в среднем на 7-10 пунктов ниже, чем у детей, подвергавшихся внутриутробной экспозиции другими противоэпилептическими препаратами. В рамках проспективного обсервационного слепого (эксперты не знали, какой АЭП был назначен матери) исследования влияния АЭП на развитие нервной системы NEAD (англ. – The Neurocognition and Emotion in Affective Disorders – Нейрокогнитивная сфера и эмоции при аффективных расстройствах) когнитивная функция детей оценивалась с интервалом в 6 лет от момента рождения. Результаты этого наблюдения показали, что воздействие вальпроата in utero было связано с более низкими показателями IQ, чем других обычно назначаемых АЭП (ламотриджин, карбамазепин и фенитоин). Об этом свидетельствуют показатели оценки вербальных способностей, невербальных способностей, памяти и исполнительной функции. Неблагоприятные эффекты на познавательную функцию были более заметными при назначении высоких доз вальпроевой кислоты, что не наблюдалось у других исследованных АЭП [16]. Группа детей, чьи матери в период беременности принимали вальпроевую кислоту, также продемонстрировала достоверно более низкие показатели при оценке способности к адаптации и наличие связи с развитием синдрома гиперактивности и дефицита внимания (СДВГ) [19]. В популяционном исследовании всех живорожденных в Дании за 1996-2006 гг. сопоставлялось воздействие вальпроата у матерей с диагностированными расстройствами аутистического спектра (РАС) у детей. Относительный риск диагностики РАС в этой популяции составил более 4% [17].

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о том, что дети, подвергавшиеся внутриутробному воздействию препаратов вальпроевой кислоты, имеют повышенный риск развития РАС (приблизительно трехкратный) детского аутизма (приблизительно пятикратный) по сравнению с общей изучаемой популяцией [16]. Ограниченные данные свидетельствуют в пользу того, что у детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию препаратов вальпроевой кислоты, выше вероятность развития СДВГ [17].

Как в отношении серьезных врожденных пороков развития, так и в отношении функциональных проблем развития нервной системы, существует определенная прямо пропорциональная зависимость между используемой дозой вальпроата и частотой развития системных аномалий и аномалий ЦНС [19,24,29,30].

Следовательно, детям женщин, которым назначают низкие дозы вальпроата, может грозить меньший риск, чем детям женщин, использующим высокие дозы этого препарата. Совокупность долгосрочных рисков, связанных с применением вальпроатов, остается неизвестной, поскольку регуляторные органы не прослеживают в долгосрочной перспективе показатели развития и здоровья всех детей, подвергшихся воздействию этого АЭП во время беременности [31].

Программа предупреждения беременности / Pregnancy prevention program

Условия «Программы предупреждения беременности» для больных эпилепсией женщин, получающих вальпроаты, соответствуют Программам, разработанным для других высокотератогенных препаратов, таких как талидомид и изотретиноин [32].

Женщины и девочки с детородным потенциалом / Female patients of reproductive age

Все женщины и девочки с детородным потенциалом, принимающие вальпроевую кислоту, должны получать поддержку в рамках Программы предупреждения беременности. Эти условия также применимы к фертильным пациенткам женского пола, которые не являются сексуально активными, за исключением случаев, когда лечащий врач убедился в отсутствии детородного потенциала и риска беременности.

Основная цель Программы предупреждения беременности – информировать всех больных эпилепсией женщин, принимающих препараты вальпроевой кислоты:

- о риске их использования во время беременности;
- о необходимости высокоэффективной контрацеп-
- о необходимости посещения медицинского специалиста хотя бы один раз в год.

Программа требует, чтобы пациентки подписали ознакомительную Форму подтверждения риска.

Программа предупреждения беременности предусматривает проведение индивидуальной оценки обстоятельств назначения препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, в каждом конкретном случае, обсуждение с больной возможных методов терапии и достижение пациенткой понимания потенциальных рисков и необходимости проведения мер по их минимизации. Необходимо также убедиться в том, что у всех пациенток проводится оценка детородного потенциала; что пациентка понимает природу и величину рисков применения вальпроевой кислоты во время беременности, в частности рисков тератогенного воздействия, а также рисков нарушений психического и физического развития ребенка. Специалист должен быть уверен, что больная понимает необходимость проведения теста на беременность перед началом и в процессе лечения вальпроатами. Лечащий врач должен информировать пациентку о возможности использования надежных методов контрацепции для предотвращения незапланированной беременности и направить ее на консультацию к гинекологу для индивидуального подбора приемлемого метода контрацепции, соответствующего ее образу жизни, потребностям и репродуктивным планам, с учетом взаимодействия с АЭП [33]. Кроме того, лечащий врач должен убедиться, что пациентка осознает необходимость регулярно (не реже 1 раза в год) обращаться к специалисту в области лечения эпилепсии и биполярных аффективных расстройств для контроля и коррекции назначенной терапии. Пациентка должна быть информирована о необходимости обращения к лечащему врачу в случае, если она планирует беременность, чтобы своевременно оценить возможность переключения на альтернативную терапию перед прекращением применения контрацепции. Женщине необходимо сообщить о необходимости незамедлительной консультации со своим лечащим врачом при подозрении на беременность. Наконец, необходимо убедиться, что пациентка получила все необходимые разъяснения о рисках и необходимых мерах предосторожности, о чем должна быть запись в медицинской документации [9,32].

Пациенты детского возраста женского пола и подростки / Female pediatric patients and adolescents

При назначении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, необходимо [9,32,33]:

- убедиться, что пациенты детского возраста женского пола / их законные представители понимают необходимость консультации с лечащим врачом при наступлении у пациентки менархе;
- убедиться, что пациенты детского возраста женского пола / их законные представители при наступлении у пациентки периода менархе получили подробную информацию о рисках врожденных пороков развития и нарушений развития ЦНС у плода;
- первичное консультирование гинекологом девушек с эпилепсией по поводу контрацепции должно осуществляться еще до наступления сексуальной активности. Это позволит снизить риск угрозы здоровью будущего ребенка, связанный с тератогенным эффектом вальпроатов.

Лечащий врач должен ежегодно проводить повторную оценку назначенной терапии препаратами вальпроевой кислоты и оценивать возможность назначения альтернативной терапии. В случае если препараты, содержащие вальпроевую кислоту, являются единственным возможным вариантом терапии, необходимо убедиться в применении надежных методов контрацепции и соблюдении условий Программы предупреждения беременности. До наступления половой зрелости необходимо регулярно рассматривать возможность переключения пациенток на альтернативные методы лечения [9,32].

Тест на беременность / Test for pregnancy

Перед началом лечения препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, необходимо исключить беременность. Терапия препаратами, содержащими вальпроевую

кислоту, не может быть назначена женщинам с детородным потенциалом в отсутствие подтвержденного работником здравоохранения отрицательного результата теста на беременность (анализ крови на беременность), чтобы исключить назначение препарата во время беременности [9,32].

Методы контрацепции / Contraception measures

Пациентки женского пола с детородным потенциалом, которым была назначена терапия препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, должны непрерывно использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего периода лечения. Должны оцениваться индивидуальные особенности в каждом случае во время подбора метода контрацепции, включая вовлечение женщины в обсуждение, чтобы гарантировать приверженность пациентки к выбранному методу. Если у пациентки наступила аменорея, она должна придерживаться всех рекомендаций по вопросам надежной контрацепции [9,32].

Надежная контрацепция означает вероятность неэффективности применения менее 1%. Методы контрацепции, считающиеся «надежными», включают обратимые контрацептивы длительного действия (англ. – long-acting reversible contraceptives, LARC): внутриматочную медьсодержащую спираль (англ. – copper intrauterine device, Cu-IUD), внутриматочную терапевтическую систему, выделяющую левоноргестрел (англ. – levonorgestrel intra uterine system, LNG-IUS) и противозачаточный имплант с прогестероном (англ. – intramuscular progesterone, IMP). К надежной контрацепции также относят стерилизацию мужчин и женщин [34-36]. Если такие, не зависящие от действий пользователя, методы контрацепции не применяются, следует использовать два взаимодополняющих метода контрацепции, включая барьерный метод, и рассмотреть возможность регулярного тестирования на беременность [32].

Выбор метода контрацепции необходимо определять с учетом индивидуальных особенностей женщины, вовлекая пациентку в обсуждение, чтобы добиться высокой комплаентности и деятельного участия. Индивидуальный метод контрацепции должен быть предложен гинекологом / гинекологом-эндокринологом.

Ежегодный анализ назначенной терапии / Annual analysis of prescribed therapy

Не реже одного раза в год лечащий врач должен проводить оценку, являются ли препараты, содержащие вальпроевую кислоту, терапией выбора. Необходимо обсуждать риски, связанные с терапией, при назначении препарата в ходе каждого ежегодного анализа назначенной терапии, а также убедиться, что пациентка понимает все риски [9.32].

Хорошей практикой является заполнение и подписание формы подтверждения риска с пациентом (или его родителем / опекуном / ответственным лицом). Это означает, что пациентки обсудили и поняли риски и были полностью проинформированы о необходимости использования надежных методов контрацепции в течение всего периода лечения вальпроевой кислотой [32].

Планирование беременности / Pregnancy planning

Если пациентка планирует беременность, специалист в области лечения эпилепсии и биполярных аффективных расстройств должен провести оценку терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Необходимо сделать все возможное, чтобы переключить пациентку с терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, перед зачатием и до момента прекращения применения контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). В случае отсутствия альтернативной терапии пациентке необходимо разъяснить все риски, связанные с применением препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, для будущего ребенка, чтобы помочь принять информированное решение о планировании семьи [9,32].

Что делать в случае наступления беременности? / What to do in case of pregnancy?

В случае наступления беременности необходимо незамедлительно обратиться к своему лечащему врачу, чтобы провести оценку терапии и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии [9,32].

Лучшая зарубежная практика / The best international practice

Дополнительно к мерам, описанным выше, в ряде стран на упаковке препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, размещается визуальный предупреждающий символ беременная женщина в красном круге с линией, проходящей через него, с предупреждением о рисках и информацией о новых мерах. В странах, где допускается распространение препаратов блистерами, фармацевтам рекомендовано, по возможности, предлагать пациентам целые упаковки. Это дает гарантию того, что пациенты всегда видят предупреждающий символ и получают установленную законом информацию. Если необходимо разделить упаковку или в случае отсутствия на коробке предупреждающего символа фармацевт сам должен разместить наклейку с данной информацией. При условии, что женщина или девочка с детородным потенциалом сообщает, что она не использует надежные методы контрацепции, фармацевт должен посоветовать ей немедленно обратиться к своему лечащему врачу за консультацией. Кроме этого, фармацевт должен выдавать так называемую «Карту пациента», принимающего вальпроевую кислоту - короткую памятку, содержащую основные рекомендации (см. дополнительные материалы к статье на официальном сайте журнала http://www.epilepsia.su).

NHS Digital – Информационный центр здравоохранения и социального обеспечения, являющийся национальным поставщиком информации, данных и информационных систем специалистов здравоохранения в Великобритании, обратился к производителям и операторам информационных систем для практикующих врачей с просьбой предоставить функцию поиска и аудита, которая позволит враобщей практики идентифицировать женщин, получающих вальпроат. Когда врач вносит информацию

о назначении пациенту вальпроевой кислоты в специализированную информационную систему, используемую лечебным учреждением, он видит напоминания о необходимых действиях, которые должны быть предприняты специалистами здравоохранения в соответствии с нормативными документами, описанными выше. NHS Digital также сотрудничает с производителями и операторами аптечных информационных систем, поэтому при поступлении электронного рецепта на выдачу вальпроевой кислоты фармацевт видит соответствующие предупреждения [32].

Антиэпилептические препараты, на которые следует переключать с вальпроевой кислоты / Anti-epileptic drugs to replace valproic acid

Если женщина или девочка с детородным потенциалом не использовала ранее АЭП, то следует рассмотреть возможность назначения препаратов, потенциально наиболее безопасных для женского организма. Если женщина уже использует вальпроевую кислоту, нужно принимать решение о дальнейшей тактике ее ведения с учетом ее репродуктивных планов. По современным данным, наименьшим тератогенным потенциалом обладают ламотриджин, леветирацетам и окскарбазепин [37,38].

Риск развития серьезных врожденных пороков развития у детей, чьи матери во время беременности применяли ламотриджин, леветирацетам и окскарбазепин, незначительно выше или находится в тех же пределах, что и у детей, не подвергшихся воздействию АЭП in utero, то есть в пределах популяционных значений.

В опубликованном недавно метанализе трех крупных проспективных регистров беременностей у больных эпилепсией (EURAP, North American AED Pregnancy Registry, UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registry) представлены данные по развитию врожденных мальформаций плода у новорожденных, матери которых принимали различные АЭП во время беременности. Согласно этим данным, наименьшее сопоставимое количество врожденных мальформаций имели новорожденные, подвергшиеся внутриутробному воздействию леветирацетама в диапазоне доз от 250 до 4000 мг, ламотриджина – в диапазоне доз менее 325 мг и окскарбазепина — в диапазоне доз от 75 до 4500 мг (puc. 1 u 2) [39].

Согласно крупнейшему Европейскому регистру эпилепсии и беременности (англ. – the European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy, EURAP), распространенность серьезных врожденных пороков развития была значительно выше для всех доз карбамазепина и вальпроата, применяемых в различных дозах, а также для фенобарбитала в дозах более 80 мг/сут., чем для ламотриджина в дозах до 325 мг/сут. Применение вальпроевой кислоты в дозе 650 мг/сут. или менее было также связано с повышенным риском серьезных врожденных пороков развития по сравнению с леветирацетамом в дозах 250-4000 мг/сут. Применение карбамазепина в дозах более 700 мг/сут. ассоциировалось с повышенным риском серьезных врожденных пороков развития по сравнению с приемом леве-

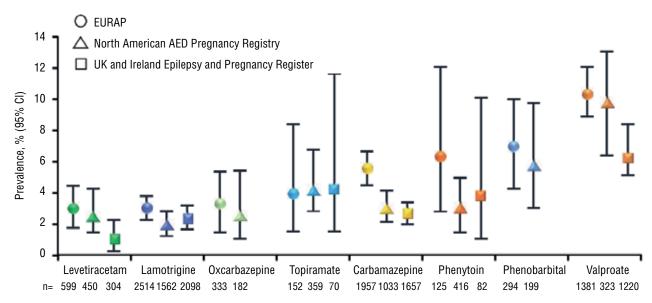


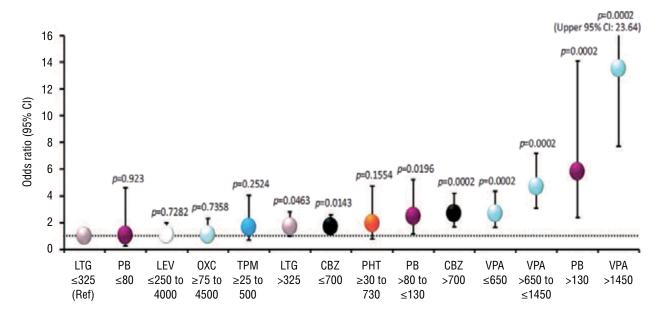
Рисунок 1. Распространенность (% и 95% ДИ, Cl) больших врожденных мальформаций для различных АЭП, использованных в монотерапии, по данным трех проспективных регистров [39].

Figure 1. Prevalence (% and 95% CI) of large congenital malformations for various AEDs used in monotherapy, according to three prospective registries [39].

тирацетама в дозах 250-4000 мг/сут. и окскарбазепина в дозах 75-4500 мг/сут. [37].

Основные выводы представленного анализа свидетельствуют о том, что риск неблагоприятных эффектов на плод различен в зависимости от типа АЭП, а для некото-

рых АЭП он дозозависим. Хотя риск в основном связан с первым триместром беременности, влияние на когнитивное и поведенческое развитие может распространяться на протяжении всей беременности. Имеющаяся информация в настоящее время позволяет более рационально



Antiepileptic drug and dose (mg/day)

----- Odds ratio=1

Рисунок 2. Риск больших врожденных мальформаций (% и 95% ДИ, Cl) для различных АЭП в зависимости от принимаемых доз (LTG – ламотриджин, PB – фенобарбитал, LEV – леветирацетам, ОХС – окскарбазепин, TPM – топирамат, CBZ – карбамазепин, PHT – фенитоин, VPA вальпроат) [39].

Figure 2. Risk of large congenital malformations (% and 95% CI) for different AEDs taken at different doses (LTG – lamotrigine, PB – phenobarbital, LEV – levetiracetam, OXC – oxcarbazepine, TPM – topiramate, CBZ – carbamazepine, PHT – phenytoin, VPA – valproate) [39].

выбирать АЭП у женщин с детородным потенциалом и проводить научно обоснованные консультации по оптимизации лечения АЭП до зачатия [39].

Эти данные говорят в пользу приоритетного выбора АЭП нового поколения, необходимости оценки достоверно более высоких рисков, связанных с альтернативным лечением вальпроевой кислотой. Сведения в отношении тератогенного риска при использовании топирамата и фенитоина следует интерпретировать осторожно из-за небольшого количества накопленных данных. Поэтому лучшей практикой следует считать стартовую терапию ламотриджином, леветирацетамом и окскарбазепином или переключение на эти АЭП женщин и девочек с детородным потенциалом, уже получающих лечение вальпроевой кислотой.

Вместе с тем открытым остается вопрос ведения пациенток, уже достигших контроля припадков с использованием вальпроевой кислоты и опасающихся перевода на другой препарат из-за боязни потенциально жизнеугрожающих последствий неконтролируемых приступов, поскольку их ответ на альтернативный препарат еще неизвестен. Вопрос переключения на альтернативный АЭП требует опыта врача, времени, оценки эффективности и переносимости, а также необходимо учитывать возможность неэффективности перевода.

Переключение с вальпроевой кислоты на альтернативный препарат женщины во время беременности недопустимо, так как связано с риском развития судорожных приступов и непосредственной угрозой жизни матери и будущего ребенка. Поскольку титрование АЭП требует продолжительно времени, при этом труднопрогнозируемыми являются последствия политерапии, такие как достижение (сохранение) контроля приступов и вероятность развития тератогенного эффекта [31].

Если нет возможности переключить на другой антиэпилептический препарат / If switching to another anti-epileptic drug is not possible

Принципиально важно при продолжении терапии вальпроатами женщин фертильного возраста в связи с отсутствием других эффективных АЭП в каждом индивидуальном случае использовать минимальные терапевтические дозы. Именно те дозы, которые контролируют приступы и не приводят к увеличению эпилептиформной активности на ЭЭГ. С этой целью обязателен контроль концентрации вальпроата в крови с частотой не реже одного раза в 6 мес., оцениваемой натощак до приема препарата и через 3 ч после приема, проведение ЭЭГ с включением эпизода сна и консультация пациентки с детальной оценкой ее состояния минимум один раз в год. В случае наступления беременности и при невозможности перевода беременной на другой АЭП в связи с риском развития/рецидива жизнеугрожающих состояний рекомендовано снижение дозы вальпроата до минимально эффективной под контролем концентрации его в крови, мониторировании ЭЭГ и консультации лечащего врача в период снижения дозы с частотой один раз в две недели при отсутствии экстренных показаний.

Нерешенные проблемы / Unsolved problems

Несмотря на то, что за рубежом об опасности применения вальпроевой кислоты девочками и женщинами с детородным потенциалом стали говорить с 2014 г., а начиная с 2017 г. введены масштабные ограничения в инструкции по медицинскому применению, в т.ч. необходимость использования контрацепции, накоплено достаточно данных о том, что эти меры мало повлияли на сложившуюся практику назначений. Данные анализа реальной клинической практики и исследований показывают, что беременные продолжают подвергаться воздействию вальпроевой кислоты. Кроме того, пациенты сообщили, что они все еще не получают необходимую информацию для принятия обоснованного решения при выборе АЭП [33,40]. В России такие статистические данные недоступны, но с большой долей вероятности можно отметить, что картина во многом схожа. Поэтому необходимы меры по информированию как специалистов здравоохранения, так и пациентов о рисках применения вальпроевой кислоты и о препаратах, на которые следует переводить все еще использующих вальпроевую кислоту девочек и женщин с детородным потенциалом.

В России компания-производитель референтного вальпроата проинформировала специалистов здравоохранения о том, что в целях оказания помощи медицинским работникам и пациентам в минимизации внутриутробного воздействия препаратов вальпроевой кислоты будут доступны следующие образовательные материалы:

- руководство для специалистов здравоохранения, принимающих участие в лечении девочек, девушек и женщин с детородным потенциалом;
- брошюра для пациенток, которая распространяется только через специалистов здравоохранения среди пациенток с детородным потенциалом, применяющих вальпроевую кислоту, при назначении препарата. Брошюра содержит информацию о рисках, связанных с приемом препаратов вальпроевой кислоты, и условиях их минимизации. Брошюра для пациенток должна предоставляться всем женщинам с детородным потенциалом, принимающим препарат вальпроевой кислоты.
- карта пациента, которая будет доступна всем пациентам в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Однако еще не все производители воспроизведенных лекарственных средств, содержащих вальпроевую кислоту, внесли изменения в инструкции препаратов. Также срок годности препаратов вальпроевой кислоты составляет до 5 лет, поэтому еще в течение нескольких лет пациенты могут получать препараты с предыдущей версией Инструкции по медицинскому применению. Поэтому представляется крайне важным проинформировать профессиональное медицинское сообщество об этом. В дополнительных материалах к данной публикации Российская Противоэпилептическая лига и редакция журнала «Эпилепсия и Пароксизмальные Состояния» приняли решение опубликовать эти документы.



Заключение / Conclusion

Данные меры позволят обеспечить безопасность терапии антиэпилептическими препаратами девочек и женщин фертильного возраста, минимизировать тератогенный риск в случае наступления беременности.

Литература:

- Карлов В.А. Депакин: 25 лет в России. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 11: 129-134. DOI: 10.17116/jnevro2017117111129-134.
- Hallworth M. Therapeutic drug monitoring (in Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects. Third Edition). 2014.
- 3. Докукина Т.В., Голубева Т.С., Матвейчук И.В., Махров М.В., Лосева В.М., Крупенькина Е.В., Марчук С.А. Результаты фармакоэпидемиологического исследования эпилепсии в Белоруссии. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2014; 7 (2): 33-37.
- Костылева М.Н., Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н., Постников С.С. Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2014; 7 (1): 27-32.
- Мкртчян В.Р., Сергеев А.М., Почигаева К.И., Шпак И.А. Влияние на бюджет добавления перампанела к терапии больных эпилепсией в возрасте 12 лет и старше при парциальных приступах с вторичной генерализацией и без нее и при первичногенерализованных тонико-клонических приступах в условиях Российской Федерации. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016; 9 (2): 28-37. DOI: https://doi.org/10.17749/2070-4909.2016.9.2.028-037.
- Пядушкина Е.А., Фролов М.Ю. Клинико-экономическое исследование препарата лакосамид у больных с парциальной эпилепсией. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016; 9 (3): 38-47.
 DOI: https://doi.org/10.17749/2070-4909.2016.9.3.038-047.
- Valproate and developmental disorders: new alert asking for patient review and further consideration of risk minimisation measures. Drug Safety Update. 24 April 2017. [Электронный ресурс] URL: https:// www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-and-developmentaldisorders-new-alert-asking-for-patient-review-and-further-consideration-of-risk-minimisation-measures. Дата доступа: 28.05.2019.
- Medicines and Healthcare Products regulatory Agency New Measures to Avoid Valproate Exposure in Pregnancy. 2018. [Электронный pecypc] URL: https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproatemedicines-epilim-depakote-contraindicated-in-women-and-girls-ofchildbearing-potential-unless-conditions-of-pregnancy-preventionprogramme-are-met. Дата доступа: 28.05.2019.
- О новых данных по безопасности лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества вальпроевую кислоту. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Исх. № 01л-3049/18 от 24.12.2018.
- Депакин Хроно. Инструкция по медицинскому применению. П N013004/01. [Электронный ресурс] URL: http://www.grls.rosminzdrav.ru. Дата доступа: 28.05.2019.
- Депакин Хроносфера. Инструкция по медицинскому применению. ЛСР-005197/08. [Электронный ресурс] URL: http://www.grls.rosminzdrav.ru. Дата доступа: 28.05.2019.
- 12. Депакин Энтерик 300. Инструкция по медицинскому применению. П N013995/01. [Электронный ресурс] URL: http://www.grls.rosminzdrav.ru. Дата доступа: 28.05.2019.
- Письмо заявителям регистрации и производителям лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества вальпроевую кислоту №20-3.830 от 21.05.2019. Минздрав России.
- 14. Письмо ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России от 15.05.2019 №10073.
- Pennell P.B. Use of antiepileptic drugs during pregnancy: evolving concepts. *Neurotherapeutics*. 2016; 13: 811-20. DOI: 10.1007/s13311-016-0464-0.
- Meador K., Baker G.A., Browning N., Cohen M.J., Bromley R.L., Clayton-Smith J. et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive

Дополнительная информация / Addition information

Дополнительные материалы к данной статье размещены онлайн на интернет-сайте журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» http://www.epilepsia.su.

- outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013; 12: 244-52.
- Christensen J, et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA*. 2013; 309: 1696-703
- Veiby G. et al. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia*. 2013; 54: 1462-72.
- Cohen M.J. et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav.* 2013; 29: 308-15.
- Bromley R.L. et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia*. 2010; 51: 2058-65.
- Cummings C., Stewart M., Stevenson M., Morrow J., Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. Arch Dis Child. 2011; 96: 643-47.
- Meador K.J. et al. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. NEJM. 2009; 360: 1597-605.
- 23. Thomas S.V., et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav.* 2008: 229-36.
- 24. Bromley R. et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; Issue 10.
- Meador K., Reynolds M.W., Crean S. et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and metaanalysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008; 81 (1): 1-13.
- Meador K.J., Penovich P., Baker G.A., Pennell P.B., Bromfield E., Pack A., Liporace J.D., Sam M., Kalayjian L.A., Thurman D.J., Moore E., Loring D.W. NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav*. 2009; 15 (3): 339-43.
- Bromley R.L., Mawer G., Clayton-Smith J., Baker G.A. Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology*. 2008; 71 (23): 1923-4.
- 28. Thomas S.V., Sukumaran S., Lukose N., George A., Sarma P.S. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia*. 2007 Dec; 48 (12): 2234-40.
- Vajda F.J., O'brien T.J., Graham J.E., Lander C.M., Eadie M.J. Dose dependence of fetal malformations associated with valproate. *Neurology*. 2013; 81: 10-212.
- Campbell E., Kennedy F., Russell A., Smithson W.H., Parsons L., Morrison P.J. et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014; 85: 1029-34. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306318.
- 31. Watkins L. et al. Valproate MHRA guidance: limitations and opportunities. *Frontiers in neurology*, 2019; 10: 139.
- 32. Valproate medicines (Epilim, Depakote): contraindicated in women and girls of childbearing potential unless conditions of Pregnancy Prevention Programme are met. Drug Safety Update. 24/04/2018 [Электронный ресурс] URL: https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-medicines-epilim-depakote-contraindicated-in-women-and-girls-of-childbearing-potential-unless-conditions-of-pregnancy-prevention-programme-are-met. Дата доступа: 28.05.2019.
- Epilepsy Action. Almost one-fifth of women taking sodium valproate for epilepsy still not aware of risks in pregnancy, survey shows. [Электронный ресурс] URL: https://www.epilepsy.org.uk/news/news/ almost-one-fifth-women-taking-sodium-valproate-epilepsy-still-notaware-risks-pregnancy. Дата доступа: 28.05.2019.
- Чернявская Г.И., Махмутходжаев А.Ш., Чернявский И.Я., Герасимов А.В. Кольцевидные клеммы с памятью формы для

Редакционная статья / Editorial

- хирургической контрацепции. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2014; 8 (4): 94.
- 35. Блинов Д.В., Ушакова Т.И., Макацария Н.А., Хамани Н.М., Бицадзе В.О., Дадак К. Гормональная контрацепция и дефицит магния: результаты субанализа исследования MAGYN. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2017; 11 (1): 36-48. DOI: https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.1.036-048.
- 36. Романенкова Ю.С., Кузьминова Т.И., Кызымко М.И. Влияние комбинированных оральных контрацептивов на женщин с мигренью. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2018; 12 (1): 86-92. DOI: https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.1.086-092.
- 37. Tomson T. et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. The Lancet Neurology. 2018; 17 (6): 530-538.
- 38. Tomson T. et al. Antiepileptic drugs and intrauterine death: a prospective observational study from EURAP. Neurology. 2015; 85
- 39. Tomson T., Battino D., Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. Curr Opin Neurol. 2019; 32 (2): 246-525.
- NHS England. Data for prescribing of sodium valproate. [Электронный pecypc] URL: https://www.nhsbsa.nhs.uk/prescription-data/ prescribing-data/sodium-valproate. Дата доступа: 28.05.2019.

References:

- Karlov V.A. Depakin: 25 years in Russia. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova (in Russ.). 2017; 11: 129-134. DOI: 10.17116/jnevro2017117111129-134.
- Hallworth M. Therapeutic drug monitoring (in Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects. Third Edition). 2014.
- Dokukina T.V., Golubeva T.S., Matveichuk I.V., Mahrov M.V., Loseva V.M., Krupenkina E.V., Marchuk S.A. Epidemiologic research on epilepsy in minsk. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology (In Russ.). 2014; 7 (2): 33-37.
- Kostyleva M.N., Belousov Y.B., Gratsianskaya A.N., Postnikov S.S. Evaluation of safety of drug therapy in clinical practice. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology (In Russ.). 2014; 7 (1): 27-32.
- Mkrtchyan V.R., Sergeev A.M., Pochigaeva K.I., Shpak I.A. The impact on the budget of adding perampanel to the treatment of patients with epilepsy at the age of 12 years and older with partial attacks with secondary generalization and without it, and with primary-generalized tonic-clonic attacks in the conditions of the Russian Federation. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology (In Russ.). 2016; 9 (2): 28-37. DOI: https://doi.org/10.17749/2070-4909.2016.9.2.028-037.
- 6. Pyadushkina E.A., Frolov M.Y. Clinical and economic evaluation of lacosamide in patients with partial epilepsy. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology (In Russ.). 2016; 9 (3): 38-47. https://doi.org/10.17749/2070-4909.2016.9.3.038-047.
- Valproate and developmental disorders: new alert asking for patient review and further consideration of risk minimisation measures. Drug Safety Update. 24 April 2017. [Electronic resource] URL: https://www. gov.uk/drug-safety-update/valproate-and-developmental-disordersnew-alert-asking-for-patient-review-and-further-consideration-ofrisk-minimisation-measures. Accessed: 28.05.2019.
- Medicines and Healthcare Products regulatory Agency New Measures to Avoid Valproate Exposure in Pregnancy. 2018. [Electronic resource] URL: https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-medicinesepilim-depakote-contraindicated-in-women-and-girls-of-childbearingpotential-unless-conditions-of-pregnancy-prevention-programmeare-met. Accessed: 28.05.2019.
- On new data on the safety of drugs containing as an active substance valproic acid. Federal Service for Health Supervision (Roszdravnadzor). Ex. № 01л-3049/18 dated 12.24.2018. (In Russ.).
- 10. Depakine Chrono. Instructions for medical use. Π N013004 / 01. [Electronic resource] URL: http://www.grls.rosminzdrav.ru. Accessed: 28.05.2019. (In Russ.).
- 11. Depakine Chronosphere. Instructions for medical use. LSR-005197/08. [Electronic resource] URL: http://www.grls.rosminzdrav.ru. Accessed: 28.05.2019. (In Russ.).
- 12. Depakine Enteric 300. Instructions for medical use, IT N013995 / 01. [Electronic resource] URL: http://www.grls.rosminzdrav.ru. Accessed: 28.05.2019. (In Russ.).

- 13. A letter to the applicants of registration and manufacturers of medicinal products containing valproic acid No. 20-3.830 dated 21.05.2019 as an active substance. Ministry of Health of Russia.
- 14. Letter of the Federal State Budgetary Institution "Scientific Center for Expert Evaluation of Medical Devices" of the Ministry of Health of Russia dated 05.15.2019 No. 10073.
- 15. Pennell P.B. Use of antiepileptic drugs during pregnancy: evolving concepts. Neurotherapeutics. 2016; 13: 811-20. DOI: 10.1007/s13311-016-0464-0.
- 16. Meador K., Baker G.A., Browning N., Cohen M.J., Bromley R.L., Clayton-Smith J. et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol. 2013: 12: 244-52.
- 17. Christensen J, et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. JAMA. 2013; 309: 1696-703.
- 18. Veiby G. et al. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. Epilepsia. 2013; 54: 1462-72.
- 19. Cohen M.J. et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. Epilepsy Behav. 2013;
- 20. Bromley R.L. et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. Epilepsia. 2010; 51: 2058-65
- 21. Cummings C., Stewart M., Stevenson M., Morrow J., Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. Arch Dis Child. 2011; 96: 643-47.
- 22. Meador K.J. et al. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. NEJM. 2009; 360: 1597-605.
- Thomas S.V., et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. Epilepsy Behav. 2008: 229-36.
- Bromley R. et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev. 2014; Issue 10
- 25. Meador K., Reynolds M.W., Crean S. et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and metaanalysis of published pregnancy registries and cohorts. Epilepsy Res. 2008; 81 (1): 1-13.
- 26. Meador K.J., Penovich P., Baker G.A., Pennell P.B., Bromfield E., Pack A., Liporace J.D., Sam M., Kalayjian L.A., Thurman D.J., Moore E., Loring D.W. NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. Epilepsy Behav. 2009; 15 (3): 339-43.
- 27. Bromley R.L., Mawer G., Clayton-Smith J., Baker G.A. Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. Neurology. 2008; 71 (23): 1923-4.
- Thomas S.V., Sukumaran S., Lukose N., George A., Sarma P.S. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. Epilepsia. 2007 Dec; 48 (12): 2234-40.
- 29. Vajda F.J., O'brien T.J., Graham J.E., Lander C.M., Eadie M.J. Dose dependence of fetal malformations associated with valproate. Neurology. 2013; 81: 10-212.
- Campbell E., Kennedy F., Russell A., Smithson W.H., Parsons L., Morrison P.J. et al. Malformation risks of antiepileptic drug monothera-

- pies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014; 85: 1029-34. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306318.
- 31. Watkins L. et al. Valproate MHRA guidance: limitations and opportunities. *Frontiers in neurology*. 2019; 10: 139.
- 32. Valproate medicines (Epilim, Depakote): contraindicated in women and girls of childbearing potential unless conditions of Pregnancy Prevention Programme are met. *Drug Safety Update*. 24/04/2018 [Electronic resource] URL: https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-medicines-epilim-depakote-contraindicated-in-women-and-girls-of-childbearing-potential-unless-conditions-of-pregnancy-prevention-programme-are-met. Accessed: 28.05.2019.
- 33. Epilepsy Action. Almost one-fifth of women taking sodium valproate for epilepsy still not aware of risks in pregnancy, survey shows. [Electronic resource] URL: https://www.epilepsy.org.uk/news/news/ almost-one-fifth-women-taking-sodium-valproate-epilepsy-still-not-aware-risks-pregnancy. Accessed: 28.05.2019.
- 34. Chernyavskaya G.I., Makhmutkhodzhaev A.Sh., Chernyavskii I.Ya., Gerasimov A.V. Ring-shaped terminals with shape memory for surgical contraception. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya]* (in Russ.). 2014; 8 (4): 94.

- Blinov D.V., Ushakova T.I., Makatsariya N.A., Khamani N.M., Bitsadze V.O., Dadak C. HORMONAL CONTRACEPTION AND MAGNESIUM DEFICIENCY: A SUBANALYSIS OF THE MAGYN STUDY. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsi-ya] (In Russ.). 2017; 11 (1): 36-48. https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.1.036-048.
- 36. Effect of combined oral contraceptives on women with migraine. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya].* 2018; 12 (1): 86-92 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.086-092.
- 37. Tomson T. et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *The Lancet Neurology*. 2018; 17 (6): 530-538.
- Tomson T. et al. Antiepileptic drugs and intrauterine death: a prospective observational study from EURAP. *Neurology*. 2015; 85 (7): 580-588.
- Tomson T., Battino D., Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. Curr Opin Neurol. 2019; 32 (2): 246-525.
- NHS England. Data for prescribing of sodium valproate. [Electronic resource] URL: https://www.nhsbsa.nhs.uk/prescription-data/ prescribing-data/sodium-valproate. Accessed: 28.05.2019.

Сведения об авторах:

Авакян Гагик Норайрович — д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8985-8227

Блинов Дмитрий Владиславович — к.м.н., руководитель по научным и медицинским вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины; преподаватель, кафедра неврологии, психиатрии и наркологии, АНО ДПО «Московский медикосоциальный институт им. Ф.П.Гааза»; врач-невролог, Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя». Researcher ID: E-8906-2017; ORCiD ID: https://orcid.org/0000-0002-3367-9844, RSCI: 9779-8290. E-mail: blinov2010@googlemail.com.

Авакян Георгий Гагикович — к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Акарачкова Елена Сергеевна – д.м.н., президент Международного общества «Стресс под контролем»; невролог, ведущий научный сотрудник НИО неврологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Власов Павел Николаевич — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Воронкова Кира Владимировна— д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Гузева Валентина Ивановна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нервных болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России, главный внештатный детский специалист-невролог Минздрава России.

Жидкова Ирина Александровна — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.

Катунина Елена Анатольевна— д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Корабельников Даниил Иванович – к.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсами семейной медицины, функциональной диагностики, инфекционных болезней, ректор АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Гааза». ORCiD ID: https://orcid.org/0000-0002-0459-0488, RSCI: 7380-7790.

Лебедева Анна Валерьевна — д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Липатова Людмила Валентиновна — д.м.н., профессор, научный руководитель 7-го отделения лечения больных эпилепсией НИПНИ им. Бехтерева.

Морозова Елена Александровна — д.м.н., профессор, кафедры детской неврологии КГМА; главный внештатный детский невролог Приволжского федерального округа. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3794-215X.

Олейникова Ольга Михайловна — к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0423-4106.

Рудакова Ирина Геннадьевна — д.м.н., профессор ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Редакционная статья / Editorial

About the authors:

Gagik N. Avakyan - MD, PhD, Honored Scientist of Russia, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8985-8227.

Dmitry V. Blinov - MD, PhD, MBA, Head of Medical and Scientific Affairs, Institute of Preventive and Social Medicine; Faculty Member, Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Moscow Haass Medical – Social Institute; Neurologist, Lapino Clinic Hospital, MD Medical Group. Researcher ID: E-8906-2017; ORCiD ID: https://orcid.org/0000-0002-3367-9844, RSCI: 9779-8290. E-mail: blinov2010@googlemail.com.

Georgii G. Avakyan - MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University.

Elena S. Akarachkova - MD, PhD, President of International society of stress "Stress under control"; Neurologist, Leading Researcher, Department of Neurology, Sechenov First Moscow National Medical University.

Sergey G. Burd - MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University.

Pavel N. Vlasov - MD, PhD, Professor of Neurology, Faculty of Medicine, Evdokimov Moscow National University of Medicine and Dentistry.

Kira V. Voronkova - MD, PhD, Professor of Neurology, Pirogov Russian National Research Medical University.

Valentina I. Guzeva - MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, St. Petersburg National Pediatric Medical University, Chief Consultant in Pediatric Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Irina A. Zhidkova – MD, PhD, Professor of the Department of Nervous Diseases, Evdokimov National University of Medicine and Dentistry in Moscow.

Elena A. Katunina – MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University.

Daniil I. Korabelnikov - M.D., Ph.D., Professor of The Department of Internal Diseases, General practice, Functional Diagnostics and Infectious Diseases, Rector, Moscow Haass Medical - Social Institute. ORCiD ID: https://orcid.org/0000-0002-0459-0488, RSCI: 7380-7790.

Anna V. Lebedeva - MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University.

Lyudmila V. Lipatova - MD, PhD, Professor, Scientific Director, Department of Epilepsy, Bechterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology.

Elena A. Morozova - MD, Professor at the Department of Pediatric Neurology, Kazan National Medical Academy; Consultant in Pediatric Neurology, Privolzhsky Federal District. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3794-215X.

Olga M. Oleinikova - MD, PhD, Associate Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0423-4106.

Irina G. Rudakova – MD, Professor, Moscow Regional Research and Clinical Institute.