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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2021 Том 13 №3

EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2021 Vol. 13 №3

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Регуляторные ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин с репродуктивным потенциалом: новые сведения

Блинов Д.В.^{1,2,3}, Акарачкова Е.С.^{4,5}, Цибизова В.И.⁶,
Корабельников Д.И.³, Павлова Н.В.⁷, Кукес И.В.⁸, Петренко Д.А.⁵

¹ Институт Превентивной и Социальной Медицины (ул. Садовая-Триумфальная, д. 4/10, Москва 127006, Россия)

² Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (1-е Успенское ш., д. 111, Московская обл., Одинцовский р-н, Лапино 143081, Россия)

³ Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Газа» (ул. 2-я Брестская, д. 5, стр. 1-1а, Москва 123056, Россия)

⁴ Автономная некоммерческая организация «Международное общество “Стресс под контролем”» (ул. Мусы Джалиля, д. 40, Москва 115573, Россия)

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

⁶ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург 197341, Россия)

⁷ 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 Автономная некоммерческая организация «Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов» (ул. Яузская, д. 11, корп. 10, Москва 109240, Россия)

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

РЕЗЮМЕ

В 2019 г. были введены основанные на результатах исследований в реальной клинической практике ограничительные действия со стороны регуляторных органов и производителя оригинального препарата в отношении применения вальпроевой кислоты у женщин с репродуктивным потенциалом. В течение 2019–2021 гг. происходило дальнейшее накопление данных и в инструкции по медицинскому применению периодически вносились изменения. В обзоре представлен их критический анализ. Отмечено, что проходит долгое время от момента, когда данные о безопасности становятся известны, до момента внесения изменений в инструкции по медицинскому применению и брошюры для

пациентов. Часть изменений, включая необходимость применения высоких доз фолиевой кислоты для предупреждения дефектов нервной трубки, являются дискуссионными. Отмена положения об обязательном хранении форм информированного согласия на использование вальпроевой кислоты у девочек и женщин повышает юридические риски. Необходимо совершенствование программ предупреждения беременности и дальнейшие исследования безопасности вальпроевой кислоты в условиях реальной клинической практики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Эпилепсия, беременность, тератогенность, серьезные врожденные пороки развития, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, СДВГ, аутизм, расстройства аутистического спектра, РАС, вальпроевая кислота, вальпроат, нарушения слуха, нарушения фертильности у мужчин, программа предупреждения беременности.

Статья поступила: 15.09.2021 г.; **в доработанном виде:** 05.10.2021 г.; **принята к печати:** 05.10.2021 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Цибизова В.И., Корабельников Д.И., Павлова Н.В., Кукес И.В., Петренко Д.А. Регуляторные ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин с репродуктивным потенциалом: новые сведения. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13 (3): 254–263. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.101>

Regulatory restrictions on the use of valproate in girls and women of childbearing potential: status update

Blinov D.V.^{1,2,3}, Akarachkova E.S.^{4,5}, Tsibizova E.I.⁶, Korabelnikov D.I.³, Pavlova N.V.⁷, Kukes I.V.⁸, Petrenko D.A.⁵

¹ Institute for Preventive and Social Medicine (4/10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow 127006, Russia)

² Lapino Clinic Hospital, MD Medical Group (111 1st Uspenskoye Hwy, Moscow Region, Odintsovo District, Lapino 143081, Russia)

³ Moscow Haass Medical Social Institute (5 bld. 1-1a 2nd Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia)

⁴ International Society "Stress Under Control" (40 Musa Dzhali Str., Moscow 115573, Russia)

⁵ Sechenov University (8/2 Trubetskaya Str., Moscow 119991, Russia)

⁶ Almazov National Medical Research Centre (2 Akkuratov Str., Saint Petersburg 197341, Russia)

⁷ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (20/1 Delegatskaya Str., Moscow 127473, Russia)

⁸ International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists (11 corp. 10 Yauzskaya Str., Moscow 109240, Russia)

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

SUMMARY

In 2019, some restrictions for use of valproic acid in women with reproductive potential by regulatory authorities and the original drug manufacturer based on the results of studies in real clinical practice were introduced. During 2019–2021, there were a further clinical data accumulation and labeling changes. The review presents a critical analysis of the changes in prescribing information and product label. There is a long lead time from the moment when safety data become known to the moment when changes are made to the medicinal product label and patient brochures. Some of the changes, including the need for high doses of folic acid to prevent neural tube defects, are debatable. Repealing the provision for mandatory archiving of informed consent forms for valproic acid use in girls and women raises legal risks. Improvements in pregnancy prevention programs and further research on the safety of valproic acid in real-world clinical settings are needed.

KEYWORDS

Epilepsy, pregnancy, teratogenicity, serious birth defects, attention deficit and hyperactivity disorder, ADHD, autism, autism spectrum disorders, ASDs, valproic acid, valproate, hearing impairment, hearing loss, male fertility disorders, pregnancy prevention program.

Received: 15.09.2021; **in the revised form:** 05.10.2021; **accepted:** 05.10.2021

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

Authors' contribution

All authors contributed equally to this article.

For citation

Blinov D.V., Akarachkova E.S., Tsbizova E.I., Korabelnikov D.I., Pavlova N.V., Kukes I.V., Petrenko D.A. Regulatory restrictions on the use of valproate in girls and women of childbearing potential: status update. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021; 13 (3): 254–263 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.101>

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

При планировании зачатия и беременности вальпроевая кислота может быть назначена только в случае неэффективности и/или неудовлетворительной переносимости других противоэпилептических средств [1, 2]. Исследования в реальной клинической практике детей, рожденных от матерей, использующих вальпроевую кислоту, доказали повышенный риск появления серьезных врожденных пороков развития, обусловленных дефектами формирования нервной трубки, а также нарушения когнитивных функций, развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), аутизма и расстройств аутистического спектра [3–8]. На основании этого в 2018–2019 гг. во всем мире регуляторными органами были введены ограничения на использование вальпроевой кислоты пациентками с детородным потенциалом [9–13]. Были внесены изменения в инструкции по медицинскому применению препаратов, содержащих вальпроевую кислоту. Также была предложена программа предупреждения беременности для женщин, которым назначена вальпроевая кислота, включающая руководство для врача, информационную брошюру для пациенток и форму информированного согласия, заполняя и подписывая которую пациентка (или ее опекун) подтверждает, что ознакомлена с рисками.

В частности, в России под эгидой Российской Противоэпилептической Лиги (РПЭЛ) и Института превентивной и социальной медицины была реализована программа ПРЕВЕНТ, разработанная на основе аналогичных западноевропейских программ, а также документов Департамента государственного регулирования обращения лекарственных средств Минздрава России, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России и компании – производителя оригинального препарата вальпроевой кислоты Депакин® (Sanofi, Франция) [14].

В 2019–2021 гг. в Инструкцию по медицинскому применению оригинального препарата были введены новые сведения [15–17]. Также среди медицинских работников распространено письмо от компании Sanofi (Франция), в котором производитель информирует об обновлении брошюр для специалистов здравоохранения и пациентов по применению вальпроевой кислоты в соответствии с обновлением Инструкции по медицинскому применению [18].

В связи с этим представляется важным выполнить краткий обзор данных изменений и дополнений, а так-

же ознакомить с ними эпилептологов, неврологов, акушеров-гинекологов и врачей других специальностей, вовлеченных в ведение как использующих вальпроаты женщин с репродуктивным потенциалом, так и детей, родившихся у матерей, применяющих вальпроевую кислоту во время беременности.

ИЗМЕНЕНИЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ / CHANGES IN THE INSTRUCTION FOR MEDICAL USE

Несмотря на то что в сопроводительном письме специалистам здравоохранения [18] компания-производитель ссылается на обновленные инструкции по медицинскому применению препаратов вальпроевой кислоты Депакин® Хроносфера и Депакин® Хроно, утвержденные Минздравом РФ 5 июля 2021 г., наиболее заслуживающие внимания изменения были внесены существенно раньше, однако нет никакой информации, обновлялись ли прежде брошюры для пациентов соответственно этим изменениям.

Размещенные на официальном сайте Государственного реестра лекарственных средств инструкции к обоим пролонгированным формам оригинального препарата вальпроевой кислоты содержат по четыре обновления с разными датами внесения изменений.

В Изменении № 1 (дата внесения 28 августа 2019 г.) Инструкция по медицинскому применению препарата Депакин® Хроносфера в раздел «Фармакологические свойства» была добавлена информация об особенностях фармакокинетики при беременности: вальпроевая кислота проникает через плацентарный барьер. В некоторых публикациях оценивалась концентрация вальпроата в пуповине новорожденных детей при родах. Сывороточная концентрация вальпроата в пуповине, отражающая концентрацию вальпроата в крови у плода, была такой же или несколько выше, чем в сыровотке крови у матери. Также информация о том, что вальпроевая кислота проникает через плацентарный барьер как животных, так и людей, была добавлена в раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания» [19]. Кроме того, был существенно расширен раздел «Тератогенность и врожденные пороки развития». Он был пополнен информацией о том, что доступные данные подтверждают увеличение количества случаев пороков развития. Наиболее распространенные типы пороков развития включают дефекты нервной трубки, дисморфизм лица, расщели-

ны неба, краниостеноз, пороки развития сердца, почек и мочеполовой системы, дефекты конечностей (включая двустороннюю аплазию радиуса и множественные аномалии различных систем организма). Наконец, была добавлена очень важная информация: «Вальпроевая кислота при внутриутробном воздействии может также приводить к ухудшению или потере слуха вследствие пороков развития ушей и/или носа (вторичный эффект) и/или прямого токсического воздействия на органы слуха» [19]. Хотя указания о частых ($\geq 1/100$ и $< 1/10$) нарушениях со стороны органа слуха и лабиринтных нарушениях у использующих вальпроевую кислоту больных и приводились в более ранних версиях Инструкции [15], детали о внутриутробном воздействии содержатся только в данном Изменении.

В Изменении № 2 (дата внесения 30 июня 2020 г.) информация по нарушению слуховой функции была снова расширена с добавлением ряда деталей и рекомендаций: указано, что описаны случаи развития односторонней и двусторонней глухоты или нарушения слуха [20]. Исходы известны не для всех наблюдений. Статус большинства случаев с известным исходом – отсутствие выздоровления. Рекомендуется проводить мониторинг признаков симптомов, связанных с ототоксичностью. Также, если в предыдущей версии говорилось об ограниченных данных по большей вероятности развития СДВГ у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, то в версии от 30 июня 2020 г. уточнено, что по данным, полученным на основании исследования, проведенного с использованием реестров пациентов Дании, у таких детей имеется приблизительно в 1,5 раза большая вероятность развития СДВГ по сравнению с популяцией пациентов, которые не подвергались воздействию вальпроевой кислоты [20].

Если ранее в Инструкции указывалось на обратимость нарушения фертильности у мужчин после прекращения лечения вальпроевой кислотой, то в Изменении № 3 (дата внесения 4 июня 2021 г.) были внесены дополнения в следующей формулировке: «В большинстве тех немногих случаев (но не во всех случаях), когда вальпроевая кислота была заменена другим противосудорожным препаратом, или отменена, или суточная доза была снижена, сообщалось об обратимости снижения мужской фертильности; также отмечались успешные зачатия» [21]. Данная фраза представляется немного запутанной, а также отсылающей к известному факту: «Для пессимиста стакан наполовину пуст, для оптимиста – наполовину полон». Вполне правомерно сделать вывод: если ранее Инструкция гласила, что нарушения фертильной функции у мужчин, использующих вальпроевую кислоту, обратимы, то новая версия утверждает, что они являются *необратимыми* в части случаев. Это может открыть дискуссию среди специалистов здравоохранения и регуляторных органов о необходимости наложения ограничений на использование вальпроатов и у мужчин с репродуктивным потенциалом, аналогичных таковым у лиц женского пола.

В Изменении № 4 (дата внесения 5 июля 2021 г.) раздел «Фармакологические свойства» дополнен сведениями об увеличении клиренса вальпроевой кислоты у некоторых пациенток, принимающих эстрогенсодержащие препараты, что может привести к уменьшению ее концентрации в сыворотке крови, а также о более низком, чем у взрослых, клиренсе вальпроевой кислоты у новорожденных детей и детей в возрасте до 2 мес. У детей 2–10 лет клиренс, напротив, на 50% больше, чем у детей старше 10 лет и взрослых [22]. Также в данном Изменении расширен раздел, посвященный профилю безопасности у детей. Там указано, что, хотя профиль безопасности вальпроата при применении у детей сопоставим с таковым у взрослых, некоторые нежелательные реакции наблюдаются только у детей либо степень их проявления более тяжелая в сравнении с популяцией взрослых пациентов. Существует повышенный риск развития тяжелого поражения печени у детей первого года жизни и младшего возраста (особенно младше 3 лет). Дети младшего возраста также подвержены повышенному риску развития панкреатита. Эти риски снижаются с возрастом. Такие психические расстройства, как агрессия, ажитация, нарушение внимания, поведенческие расстройства, психомоторная гиперактивность и нарушение способности к обучению, наблюдаются преимущественно у детей [22]. Кроме того, в данной версии Инструкции появилась информация о необходимости продолжать лечение вальпроевой кислотой детей и подростков женского пола, женщин с детородным потенциалом и беременных женщин только под наблюдением специалиста с опытом лечения эпилепсии и биполярных расстройств, о потенциальной способности метамизола (Баралгин® (Sanofi, Франция), Анальгин® разных производителей и пр.) снижать клиническую эффективность вальпроевой кислоты, а также ряд других изменений.

В Инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата Депакин® Хроно были внесены в целом те же изменения (дата внесения Изменения № 1 – 12 ноября 2019 г., Изменения № 2 – 6 июля 2020 г., Изменения № 3 – 21 июня 2021 г., Изменения № 4 – 5 июля 2021 г.) [23–26]. Интересно, что сопоставимые изменения были внесены в Инструкции по медицинскому применению препаратов Депакин® Энтерик [17] и Депакин® в форме сиропа [27], но не в Инструкцию к препарату Депакин® в форме лиофилизата [28]. Наряду с отсутствием лиофилизата в доступе в сетевых аптеках по состоянию на 14 сентября 2021 г. это может указывать на то, что производитель больше не планирует импортировать данную форму в Россию.

Указанные изменения в инструкциях по медицинскому применению оригинальных препаратов вальпроевой кислоты отсутствуют в таковых у воспроизведенных лекарственных средств, главным образом уже давно находящихся в обороте. Так, в Инструкции по медицинскому применению воспроизведенного лекарственного препарата вальпроевой кислоты Вальправан® (АО «АВВА-Рус», Россия), зарегистрированного 30 июля 2021 г., содержится большинство приведенных выше

новых сведений [29]. В Инструкциях по медицинскому применению разных форм воспроизведенного лекарственного препарата вальпроевой кислоты Конвулекс® (Bausch Health, США), напротив, новая информация по безопасности и рискам указана не в полной мере. Например, в Инструкции по медицинскому применению препарата Конвулекс® в форме раствора для внутривенного введения (датированной 2 сентября 2021 г.) [30] говорится об обратимости нарушений фертильности у мужчин после прекращения лечения, что противоречит Инструкциям по применению препарата Конвулекс® в форме капель (датированной 9 сентября 2021 г.) [31], в форме сиропа (датированной 10 сентября 2021 г.) [32], как и утвержденным ранее версиям Инструкции по медицинскому применению оригинального препарата (см. выше). Также в Инструкции по медицинскому применению препарата Конвулекс® в форме раствора для внутривенного введения (датированной 2 сентября 2021 г.) [30] указано: «Сообщались случаи шума в ушах и потери слуха (обратимой и необратимой), однако причинно-следственная связь не была установлена». Данная Инструкция не содержит информации о возможности ухудшения или потери слуха при внутриутробном воздействии вальпроевой кислоты, что не соответствует утвержденным ранее версиям Инструкции по медицинскому применению оригинального препарата (см. выше). Наконец, Инструкции по медицинскому применению препарата Конвулекс® в форме таблеток пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, и кишечнорастворимых капсул (находящиеся в открытом доступе на сайте Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на 14 сентября 2021 г.) содержат только изменения, касающиеся смены держателей регистрационных удостоверений, производителей готовой лекарственной формы, описания лекарственных форм и т.п., но не безопасности, нежелательных эффектов и рисков для пациентов [33, 34]. Учитывая, что как минимум одна из данных лекарственных форм доступна для пациентов в маркетплейсах Apteka.ru [35] и Яндекс.Маркет [36], отсутствие там новых сведений о безопасности, в частности об ограничениях использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин с репродуктивным потенциалом, по нашему мнению, может негативным образом сказаться на пациентах.

ОБНОВЛЕНИЕ БРОШЮР ПО ПРИМЕНЕНИЮ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ / UPDATING BROCHURES ON THE USE OF VALPROIC ACID

Подготовленная в 2019 г. компанией-производителем информация о рисках применения препаратов вальпроевой кислоты у пациенток женского пола и беременных женщин содержала три документа:

- 1) руководство для специалистов здравоохранения [37];
- 2) брошюра для пациенток «Препарат вальпроевой кислоты. Контрацепция и беременность: что Вы должны знать» [38];

3) ежегодно заполняемая форма информированного согласия о рисках [39].

Несмотря на то что сопроводительное письмо компании-производителя оригинального препарата [18] информирует об обновлении брошюр для специалистов здравоохранения и пациентов, по ссылкам для скачивания доступны только два документа:

1) брошюра для пациенток «Вальпроевая кислота. Контрацепция и беременность: что Вам нужно знать» [40];

2) ежегодно заполняемая форма информированного согласия о рисках [41].

Таким образом, изменения в «Руководстве для специалистов здравоохранения» мы в рамках данной публикации не рассматриваем. Возможно, оно будет доступно для анализа позднее.

Брошюры для пациенток содержат стилистические различия, по-видимому, обусловленные адаптацией на русский язык зарубежных материалов. В разделе «Ключевая информация, которую нужно запомнить» усилен акцент на роль врача: используемое в брошюре 2019 г. словосочетание «рекомендации врача» заменено словосочетанием «указания врача». Также рекомендация «во время визита к врачу обсудите форму ознакомления с рисками, чтобы убедиться, что Вы хорошо осведомлены о рисках использования препарата вальпроевой кислоты во время беременности» [38] заменена на «на приеме врач предложит вам обсудить форму информированного согласия с рисками, чтобы убедиться, что Вы хорошо ознакомлены с рисками применения вальпроевой кислоты при беременности и полностью их осознаете» [40]. Т.е. в редакции 2021 г. продемонстрировано, что инициативу должен проявить врач, он же (а не сам пациент) должен убедиться в осведомленности пациента об имеющихся рисках.

В раздел «Врожденные пороки развития» добавлена отсутствовавшая ранее информация о возможности ухудшения слуха у детей вплоть до глухоты при приеме вальпроевой кислоты в период беременности матери [40]. Хорошо, что данная информация была наконец добавлена в брошюру для пациентов, хотя и весьма поздно – ведь первые сообщения о развитии нарушений слуха у детей, чьи матери использовали вальпроевую кислоту во время беременности, появились еще в первой декаде XXI в. [42], а в Инструкцию по медицинскому применению информация о данных побочных эффектах вальпроевой кислоты была введена еще в 2019 г. [19].

В раздел «Я начинаю лечение вальпроевой кислотой» добавлена информация о необходимости направления пациентки назначившим вальпроевую кислоту врачом на консультацию к гинекологу для подбора оптимального метода контрацепции [40]. В версии 2019 г. эта информация в явном виде отсутствовала.

В раздел «Я принимаю вальпроевую кислоту и планирую рождение ребенка» добавлен отсутствовавший ранее пункт: «Планируя рождение ребенка, обсудите со своим врачом необходимость приема фолиевой кислоты. Фолиевая кислота может уменьшить риск расщепления позвоночника и выкидыша на ранней

стадии беременности. Тем не менее маловероятно, что это может снизить риск врожденных пороков развития, связанных с приемом вальпроевой кислоты» [40]. Следует отметить, что в Инструкции по медицинскому применению вальпроевой кислоты указано, что по возможности еще до наступления беременности дополнительно следует начать прием фолиевой кислоты (в дозе 5 мг/сут), так как она может уменьшать риск формирования пороков развития нервной трубки, однако имеющиеся в настоящее время данные не подтверждают ее профилактического действия в отношении врожденных пороков развития, формирующихся под воздействием вальпроевой кислоты [15–17]. Однако дозировка фолиевой кислоты 5 мг/сут представляется чрезмерно высокой. В клинических рекомендациях дозировка фолиевой кислоты 5 мг/сут не рассматривается в качестве профилактической для предотвращения дефектов нервной трубки – обычно рекомендуют на порядок меньшие дозы (400 мкг/сут, или 0,4 мг/сут) [43]. Более того, недавно были получены результаты исследования, продемонстрировавшие, что исходно высокая концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови (более 33,0 нг/мл) ассоциируется с худшими результатами вспомогательных репродуктивных технологий, включая биохимическую и клиническую беременность и роды живым плодом [44–46]. Поэтому мы призываем пересмотреть данную информацию как в материалах для пациентов, так и в Инструкциях по медицинскому применению вальпроевой кислоты. При назначении фолиевой кислоты женщинам следует проводить мониторинг содержания фолатов в сыворотке, где они должны находиться на оптимальном эффективном уровне, и прекращать прием, как только их уровень достигнет максимального значения референсного диапазона [47].

Ключевое отличие в версиях формы информированного согласия 2019 и 2021 гг. – в отмене обязательности ее хранения. В версии 2019 г. в части, заполняемой специалистом здравоохранения, присутствует фраза: «Копия этой заполненной формы должна быть сохранена/записана специалистом», а в части, заполняемой пациенткой (или ее опекуном): «Специалист должен сохранить/зарегистрировать копию этой заполненной формы. Врачу, назначившему лечение, рекомендуется сохранить электронную версию в досье пациента. Копия этой заполненной и подписанной формы должна быть сохранена пациентом» [39]. В обновленной же версии 2021 г. уже представлена следующая редакция. В части, заполняемой специалистом здравоохранения: «Форма информированного согласия с рисками может быть сохранена специалистом здравоохранения», а в части, заполняемой пациенткой (или ее опекуном): «Форма информированного согласия с рисками может быть сохранена специалистом здравоохранения. Копия формы выдается пациентке или ее родителям/законному представителю/опекуну» [41]. Таким образом, снят тезис об обязательном хранении подписанных форм, включая рекомендацию хранить их в медицинских записях (карточка, история болезни,

файл в электронной истории болезни и т.п.) как специалистам здравоохранения, так и пациентам.

С нашей точки зрения, это весьма опрометчиво, принимая во внимание усилившийся в последнее время тренд на вовлечение органов правопорядка и Следственного комитета к разбору имевших место и мнимых врачебных ошибок и усиление юридической ответственности врача. При этом именно сфера женского здоровья, репродуктологии и перинатологии является одной из лидирующих по количеству таких кейсов [48, 49]. Поэтому с целью укрепления юридической защищенности специалистов здравоохранения считаем правильным оставить в документах тезис об обязательности хранения заполненных и подписанных форм информированного согласия на использование вальпроевой кислоты лицами женского пола с детородным потенциалом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

За 2 года, прошедшие с момента расширения противопоказаний по использованию вальпроевой кислоты у девочек и женщин, накоплены новые данные. Ключевыми являются дополнения в Инструкциях по медицинскому применению содержащих вальпроевую кислоту препаратов о ее проникновении через плацентарный барьер и способности приводить к нарушениям слуха вследствие как пороков развития ушей и/или носа ребенка, так и прямого токсического воздействия. Получено больше данных о вероятности развития СДВГ у детей, чьи матери использовали вальпроевую кислоту. Наконец, Инструкция дополнена информацией о необратимых в части случаев нарушениях фертильности у мужчин.

Следует отметить, что практика ведения регуляторных документов оставляет простор для совершенствования у производителей как оригинального (референтного) препарата, так и воспроизведенных препаратов. Долгие сроки от момента получения доказательств в клинической практике до внесения изменений в Инструкции по медицинскому применению, а также от момента внесения изменений в Инструкции до внесения таковых в брошюры для пациентов могут иметь серьезные негативные последствия.

Предлагаемое в рассмотренных документах использование высоких доз фолиевой кислоты для снижения риска формирования пороков развития нервной трубки с одновременным признанием того, что отсутствует подтверждение ее профилактического действия в отношении врожденных пороков развития, формирующихся под воздействием вальпроевой кислоты, а также отмена обязательного хранения в медицинской документации форм информированного согласия на использование вальпроевой кислоты женщинами с репродуктивным потенциалом могут привести к негативным последствиям и поэтому нуждаются в дальнейшей проработке.

Профессиональному сообществу специалистов здравоохранения следует продолжить работу над дальнейшим совершенствованием программы ПРЕВЕНТ

на мультидисциплинарной основе, принимая во внимание накопившиеся в 2019–2021 гг. новые данные. Также необходимы дальнейшие масштабные исследования

безопасности применения вальпроевой кислоты в различных популяциях пациентов в условиях реальной клинической практики.

ЛИТЕРАТУРА:

- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: БИНОМ; 2019: 896 с.
- Власов П.Н., Карлов В.А., Петрухин В.А. Эпилепсия и беременность: современная терапевтическая тактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013; 1: 13–7.
- Pennell P.B. Use of antiepileptic drugs during pregnancy: evolving concepts. *Neurotherapeutics*. 2016; 13 (4): 811–20. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0464-0>.
- Bromley R.L., Mawer G., Clayton-Smith J., Baker G.A. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology*. 2008; 71 (23): 1923–4. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000339399.64213.1a>.
- Thomas S.V., Sukumaran S., Lukose N., et al. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia*. 2007; 48 (12): 2234–40. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01376.x>.
- Meador K., Baker G.A., Browning N., et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013; 12 (3): 244–52. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70323-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70323-X).
- Christensen J., Grønberg T.K., Sørensen M.J., et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013; 309 (16): 1696–703. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2270>.
- Cohen M.J., Meador K.J., Browning N., et al. Fetal antiepileptic drug exposure: adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav*. 2013; 29 (2): 308–15. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.08.001>.
- Valproate and developmental disorders: new alert asking for patient review and further consideration of risk minimisation measures. Drug Safety Update. 24 April 2017. URL: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-and-developmental-disorders-new-alert-asking-for-patient-review-and-further-consideration-of-risk-minimisation-measures> (дата обращения 14.09.2021).
- Valproate medicines (Epilem, Depakote): contraindicated in women and girls of childbearing potential unless conditions of Pregnancy Prevention Programme are met. URL: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-medicines-epilem-depakote-contraindicated-in-women-and-girls-of-childbearing-potential-unless-conditions-of-pregnancy-prevention-programme-are-met> (дата обращения 14.09.2021).
- Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Письмо от 24 декабря 2018 г. № 01И-3049/18 «О новых данных по безопасности лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества вальпроевую кислоту». URL: http://farmcom.info/site/doclist/9076_pismo_ot_24122018_no_01i-304918 (дата обращения 14.09.2021).
- Письмо Минздрава России от 21 мая 2019 г. № 20-3/830 «О необходимости внесения изменений в инструкции по применению зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных препаратов для медицинского применения». URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=382966#Q3cFdISwXSAB4YrB> (дата обращения 14.09.2021).
- Информационное письмо ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России от 15 мая 2019 г. № 10073. URL: <https://docs.cntd.ru/document/560829842> (дата обращения 14.09.2021).
- Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Авакян Г.Г. и др. Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019; 11 (2): 110–23. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123>.
- Депакин Хроносфера. Инструкция по медицинскому применению. ЛСР-005197/08. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 14.09.2021).
- Депакин Хроно. Инструкция по медицинскому применению. П N013004/01. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 14.09.2021).
- Депакин Энтерик 300. Инструкция по медицинскому применению. П N013995/01. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 14.09.2021).
- Вальпроевая кислота: обновление брошюры для специалистов здравоохранения и пациентов. АО «Санофи Россия»; 2021: MAT-RU-2104090.
- Депакин Хроносфера. Инструкция по медицинскому применению. Изменение № 1. ЛСР-005197/08-280819. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 14.09.2021).
- Депакин Хроносфера. Инструкция по медицинскому применению. Изменение № 2. ЛСР-005197/08-300620. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 14.09.2021).
- Депакин Хроносфера. Инструкция по медицинскому применению. Изменение № 3. ЛСР-005197/08-04062021. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 14.09.2021).
- Депакин Хроносфера. Инструкция по медицинскому применению. Изменение № 4. ЛСР-005197/08-050721. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 14.09.2021).
- Депакин Хроно. Инструкция по медицинскому применению. Изменение № 1. П N013004/01-121119. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 14.09.2021).
- Депакин Хроно. Инструкция по медицинскому применению. Изменение № 2. П N013004/01-060720. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 14.09.2021).
- Депакин Хроно. Инструкция по медицинскому применению. Изменение № 3. П N013004/01-210621. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 14.09.2021).
- Депакин Хроно. Инструкция по медицинскому применению. Изменение № 4. П N013004/01-050721. <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 14.09.2021).
- Депакин. Инструкция по медицинскому применению. П N012595/01. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 14.09.2021).
- Депакин. Инструкция по медицинскому применению. ЛП-001530. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 14.09.2021).
- Вальправан. Инструкция по медицинскому применению. ЛП-007240. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 14.09.2021).
- Конвулекс. Инструкция по медицинскому применению. ЛС-002567. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 14.09.2021).
- Конвулекс. Инструкция по медицинскому применению. П N011170/02. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 14.09.2021).
- Конвулекс. Инструкция по медицинскому применению. П N011170/01. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 14.09.2021).
- Конвулекс. Инструкция по медицинскому применению. П N015315/01. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 14.09.2021).
- Конвулекс. Инструкция по медицинскому применению. П N011170/03. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 14.09.2021).
- Конвулекс 0,3 N50 табл. пролонг. п/плен/оболоч. Apteka.ru. URL: <https://apteka.ru/product/konvuleks-03-n50-tabl-prolong-pplenoboloch-5e327a80f5a9ae000141121f/> (дата обращения 14.09.2021).
- Конвулекс таб. пролонг. п/о плен. Яндекс.Маркет. URL: <https://market.yandex.ru/product--konvuleks-tab-prolong-p-o-plen/1404748671?сра=1> (дата обращения 14.09.2021).
- Информация о рисках применения препаратов вальпроевой кислоты у пациенток женского пола и у беременных женщин.

- Руководство для специалистов здравоохранения. Sanofi; 2019: SARU.VPA.18.12.2217(1).
38. Препарат вальпроевой кислоты. Контрацепция и беременность: что Вы должны знать. Sanofi; 2019: SARU.VPA.18.12.2216(1).
 39. Ежегодно заполняемая форма информированного согласия о рисках. Sanofi; 2019: SARU.VPA.18.12.2210(1).
 40. Вальпроевая кислота. Контрацепция и беременность: что Вам нужно знать. Sanofi; 2021: MAT-RU-2104088.
 41. Ежегодно заполняемая форма информированного согласия о рисках. Sanofi; 2021: MAT-RU-2104089.
 42. Alsdorf R., Wyszynski D.F. Teratogenicity of sodium valproate. *Expert Opin Drug Saf.* 2005; 4 (2): 345–53. <https://doi.org/10.1517/14740338.4.2.345>.
 43. Gomes S., Lopes C., Pinto E. Folate and folic acid in the periconceptional period: recommendations from official health organizations in thirty-six countries worldwide and WHO. *Public Health Nutr.* 2016; 19 (1): 176–89. <https://doi.org/10.1017/S1368980015000555>.
 44. Ползиков М.А., Блинов Д.В., Ушакова Т.И. и др. Влияет ли высокий уровень фолиевой кислоты в крови женщин на эффективность программ ЭКО? Результаты проспективного исследования. Материалы XXIX Ежегодной Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» (4–7 сентября 2019 г., Ростов-на-Дону). 2019: 133–4.
 45. Polzikov M., Blinov D., Ushakova T., et al. Does higher level of serum folate before ovarian stimulation worsen outcomes of assisted reproductive technologies in normogonadotropic women? *Hum Reprod.* 2020; 35 (Suppl. 1): i83. https://doi.org/10.1093/humrep/35.Supplement_1.1.
 46. Ползиков М.А., Блинов Д.В., Ушакова Т.И. и др. Влияет ли высокий уровень фолиевой кислоты в крови женщин на эффективность программ ЭКО? *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2019; 13 (4): 313–25. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.4.313-325>.
 47. Abdulhameed W.A., Hasan N.A., Rahim A.I., Mohammed A.H. The association between plasma and follicular fluid folate levels and the pregnancy rate in women enrolled in ICSI cycles. *EurAsian J Biosci.* 2020; 14 (2): 2601–8.
 48. Володин Н.Н. Открытое письмо по делу Элины Сушкевич. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020; 14 (6): 704–9. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.191>.
 49. Ди Ренцо Дж.К. Заключение эксперта по делу Элины Сушкевич. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020; 14 (6): 710–4. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.1912>.

REFERENCES:

1. Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. 2nd ed. Moscow: BINOM; 2019: 896 p. (in Russ.).
2. Vlasov P.N., Karlov V.A., Petrukhin V.A. Epilepsy and pregnancy: current therapeutic tactics. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2013; 1: 13–7 (in Russ.).
3. Pennell P.B. Use of antiepileptic drugs during pregnancy: evolving concepts. *Neurotherapeutics.* 2016; 13 (4): 811–20. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0464-0>.
4. Bromley R.L., Mawer G., Clayton-Smith J., Baker G.A. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008; 71 (23): 1923–4. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000339399.64213.1a>.
5. Thomas S.V., Sukumaran S., Lukose N., et al. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007; 48 (12): 2234–40. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01376.x>.
6. Meador K., Baker G.A., Browning N., et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013; 12 (3): 244–52. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70323-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70323-X).
7. Christensen J., Grønborg T.K., Sørensen M.J., et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013; 309 (16): 1696–703. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2270>.
8. Cohen M.J., Meador K.J., Browning N., et al. Fetal antiepileptic drug exposure: adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav.* 2013; 29 (2): 308–15. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.08.001>.
9. Valproate and developmental disorders: new alert asking for patient review and further consideration of risk minimisation measures. Drug Safety Update. 24 April 2017. Available at: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-and-developmental-disorders-new-alert-asking-for-patient-review-and-further-consideration-of-risk-minimisation-measures> (accessed 14.09.2021).
10. Valproate medicines (Epilim, Depakote): contraindicated in women and girls of childbearing potential unless conditions of Pregnancy Prevention Programme are met. Available at: <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 14.09.2021).
11. Federal Service for Supervision of Healthcare (Roszdravnadzor). Letter dated December 24, 2018 No. 011-3049/18 “On new data on the safety of medicines containing valproic acid as an active substance”. Available at: http://farmcom.info/site/doclist/9076_pismo_ot_24122018_no_011-304918 (in Russ.) (accessed 14.09.2021).
12. Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated May 21, 2019 No. 20-3/830 “On the need to amend the Instructions for the Use of Medicines registered in the Russian Federation for medical use”. Available at: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&ase=EXP&n=382966#Q3cFdISwXSAB4YrB> (in Russ.) (accessed 14.09.2021).
13. Information letter of the Federal State Budgetary Institution “Scientific Center for the Examination of Medical Products” of the Ministry of Health of the Russian Federation dated May 15, 2019 No. 10073. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/560829842> (in Russ.) (accessed 14.09.2021).
14. Avakyan G.N., Blinov D.V., Avakyan G.G., et al. Restrictions on the use of valproate in female patients of reproductive age: the updated recommendations based on recent clinical data. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoaniia / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2019; 11 (2): 110–23 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123>.
15. Depakine Chronosphere. Instruction for medical use. LSR-005197/08. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.) (accessed 14.09.2021).
16. Depakine Chrono. Instruction for medical use. P N013004/01. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.) (accessed 14.09.2021).
17. Depakine Enteric 300. Instruction for medical use. P N013995/01. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.) (accessed 14.09.2021).
18. Valproic acid: brochure update for healthcare professionals and patients. Sanofi Russia; 2021: MAT-RU-2104090 (in Russ.).
19. Depakine Chronosphere. Instruction for medical use. Change No. 1. LSR-005197/08-280819. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.) (accessed 14.09.2021).
20. Depakine Chronosphere. Instruction for medical use. Change No. 2. LSR-005197/08-300620. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.) (accessed 14.09.2021).
21. Depakine Chronosphere. Instruction for medical use. Change No. 3. LSR-005197/08-04062021. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.) (accessed 14.09.2021).
22. Depakine Chronosphere. Instruction for medical use. Change No. 4. LSR-005197/08-050721. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.) (accessed 14.09.2021).
23. Depakine Chrono. Instruction for medical use. Change No. 1. P N013004/01-121119. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.) (accessed 14.09.2021).
24. Depakine Chrono. Instruction for medical use. Change No. 2. N N013004/01-060720. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.) (accessed 14.09.2021).
25. Depakine Chrono. Instruction for medical use. Change No. 3. N N013004/01-210621. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.) (accessed 14.09.2021).

26. Depakine Chrono. Instruction for medical use. Change No. 4. P N013004/01-050721. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.) (accessed 14.09.2021).
27. Depakine. Instruction for medical use. P N012595/01. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.) (accessed 14.09.2021).
28. Depakine. Instruction for medical use. LP-001530. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.) (accessed 14.09.2021).
29. Valpravvan. Instruction for medical use. LP-007240. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.) (accessed 14.09.2021).
30. Convulex. Instruction for medical use. LS-002567. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.) (accessed 14.09.2021).
31. Convulex. Instruction for medical use. P N011170/02. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.) (accessed 14.09.2021).
32. Convulex. Instruction for medical use. P N011170/01. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.) (accessed 14.09.2021).
33. Convulex. Instruction for medical use. P N015315/01. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.) (accessed 14.09.2021).
34. Convulex. Instruction for medical use. P N011170/03. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.) (accessed 14.09.2021).
35. Convulex 0.3 N50 tabl. prolong. film-coat. Apteka.ru. Available at: <https://apteka.ru/product/konvuleks-03-n50-tabl-prolong-pplenoboloch-5e327a80f5a9ae000141121f/> (in Russ.) (accessed 14.09.2021).
36. Convulex tab. prolong. film-coat. Yandex.Market. Available at: <https://market.yandex.ru/product--konvuleks-tab-prolong-p-o-plen/1404748671?cpa=1> (in Russ.) (accessed 14.09.2021).
37. Information about the risks of using valproic acid drugs in female patients and pregnant women. A guide for healthcare professionals. Sanofi; 2019: SARU.VPA.18.12.2217(1) (in Russ.).
38. The medication of valproic acid. Contraception and pregnancy: what you should know. Sanofi; 2019: SARU.VPA.18.12.2216(1) (in Russ.).
39. A risk informed consent form to be filled out annually. Sanofi; 2019: SARU.VPA.18.12.2210(1) (in Russ.).
40. Valproic acid. Contraception and pregnancy: what you need to know. Sanofi; 2021: MAT-RU-2104088 (in Russ.).
41. A risk informed consent form to be filled out annually. Sanofi; 2021: MAT-RU-2104089 (in Russ.).
42. Alsdorf R., Wyszynski D.F. Teratogenicity of sodium valproate. *Expert Opin Drug Saf.* 2005; 4 (2): 345–53. <https://doi.org/10.1517/14740338.4.2.345>.
43. Gomes S., Lopes C., Pinto E. Folate and folic acid in the periconceptional period: recommendations from official health organizations in thirty-six countries worldwide and WHO. *Public Health Nutr.* 2016; 19 (1): 176–89. <https://doi.org/10.1017/S1368890015000555>.
44. Polzikov M.A., Blinov D.V., Ushakova T.I., et al. Does the high blood level of folic acid in women affect the effectiveness of IVF programs? The results of a prospective study. Materials of the 29th Annual International Conference of Russian Association of Human Reproduction "Reproductive Technologies today and Tomorrow" (September 4–7, 2019, Rostov-on-Don). 2019: 133–4 (in Russ.).
45. Polzikov M., Blinov D., Ushakova T., et al. Does higher level of serum folate before ovarian stimulation worsen outcomes of assisted reproductive technologies in normogonadotropic women? *Hum Reprod.* 2020; 35 (Suppl. 1): i83. https://doi.org/10.1093/humrep/35.Supplement_1.1.
46. Polzikov M.A., Blinov D.V., Ushakova T.I., et al. Do high levels of folic acid in women's blood impact the outcome of IVF? *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2019; 13 (4): 313–25 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.4.313-325>.
47. Abdulhameed W.A., Hasan N.A., Rahim A.I., Mohammed A.H. The association between plasma and follicular fluid folate levels and the pregnancy rate in women enrolled in ICSI cycles. *EurAsian J Biosci.* 2020; 14 (2): 2601–8.
48. Volodin N.N. Open Letter regarding the Elina Sushkevich case. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020; 14 (6): 704–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.191>.
49. Di Renzo G.C. Expert report on the Elina Sushkevich case. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020; 14 (6): 710–4 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.1912>.

Сведения об авторах

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., руководитель по научным и медицинским вопросам Института Превентивной и Социальной Медицины, врач-невролог Клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя», преподаватель кафедры неврологии, психиатрии и наркологии АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Гааза» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>; WoS ResearcherID: E-8906-2017; Scopus Author ID: 6701744871; РИНЦ SPIN-код: 9779-8290. E-mail: blinov2010@googlemail.com.

Акарачкова Елена Сергеевна – д.м.н., президент АНО «Международное общество "Стресс под контролем"» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7629-3773>; РИНЦ SPIN-код: 8481-7947.

Цибизова Валентина Ивановна – к.м.н., врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>; РИНЦ SPIN-код: 8272-5074.

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» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0459-0488>, РИНЦ SPIN-код: 7380-7790.

Павлова Надежда Викторовна – к.м.н., ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия).

Кукес Илья Владимирович – к.м.н., врач – клинический фармаколог, врач-иммунолог, руководитель научно-клинического отдела АНО «Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>; РИНЦ SPIN-код: 1166-3569.

Петренко Дарья Андреевна – студентка 6-го курса Международной школы «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5849-5585>.

About the authors

Dmitry V. Blinov – MD, PhD, MBA, Head of Medical and Scientific Affairs, Institute for Preventive and Social Medicine; Neurologist, Lapino Clinic Hospital, MD Medical Group; Faculty Member, Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Moscow Haass Medical Social Institute (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>; WoS ResearcherID: E-8906-2017; Scopus Author ID: 6701744871; RSCI SPIN-code: 9779-8290. E-mail: blinov2010@googlemail.com.

Elena S. Akarachkova – Dr. Med. Sc., Neurologist, President of International Society “Stress Under Control” (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7629-3773>; RSCI SPIN-code: 8481-7947.

Valentina I. Tsibizova – MD, PhD, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>; RSCI SPIN-code: 8272-5074.

Daniil I. Korabelnikov – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Diseases, General Practice, Functional Diagnostics and Infectious Diseases, Rector, Moscow Haass Medical Social Institute (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0459-0488>; RSCI SPIN-code: 7380-7790.

Nadezhda V. Pavlova – MD, PhD, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia).

Ilya V. Kukes – MD, PhD, Clinical Pharmacologist, Immunologist, Head of Medical and Scientific Affairs, International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>; RSCI SPIN-code: 1166-3569.

Daria A. Petrenko – 6th-year Student, International School “Medicine of the Future”, Sechenov University (Moscow, Russia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5849-5585>.