



Кучко А.М., Ефремова И.Н.

Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, Минск, Беларусь

Программа предотвращения беременности: вальпроатсодержащие лекарственные препараты

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кучко А.М. – анализ и обобщение данных литературы, сбор и систематизация данных; Ефремова И.Н. – план написания статьи, редактирование статьи, анализ и систематизация данных.

Подана: 09.10.2022

Принята: 20.10.2022

Контакты: rcpl@rceth.by

Резюме

Установлено, что применение лекарственных препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, беременными женщинами может привести к нарушениям развития и врожденным порокам плода. В Республике Беларусь в рамках функционирования системы фармаконадзора и мер минимизации рисков внедряются программы предотвращения беременности с целью устранения неблагоприятного воздействия лекарственного препарата на нерожденного ребенка. Программа контроля применения лекарственных препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, направлена на обеспечение соблюдения рекомендаций по их назначению женщинам репродуктивного возраста, определяет порядок их применения, надлежащее информирование пациентов.

Ключевые слова: программа предотвращения беременности, фармаконадзор, вальпроаты

Kuchko A., Yefremava I.

Center for Examinations and Tests in Health Service, Minsk, Belarus

Pregnancy Prevention Programme: Valproate-Containing Medicines

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kuchko A. – analysis and generalization of literature data, data collection and systematization; Yefremava I. – article writing plan, article editing, analysis and generalization data.

Submitted: 09.10.2022

Accepted: 20.10.2022

Contacts: rcpl@rceth.by

Abstract

It is known that valproate-containing medicines use during pregnancy can cause congenital malformations in the baby and developmental disorder after birth. In order



to eliminate adverse effect on unborn child, pregnancy prevention programs have been implemented in the Republic of Belarus as part of the additional pharmacovigilance activities and risk minimization measures. The main purpose of pregnancy prevention programme for valproate-containing medicines are following set of recommendations on restriction of administration in women able to have children. Set of recommendations include proper awareness of patients and order of its use.

Keywords: pregnancy prevention programme, pharmacovigilance, valproate

Согласно Правилам надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 87, меры минимизации риска (risk minimization measure, risk minimisation activity) – комплекс мероприятий, направленных на предотвращение или уменьшение вероятности возникновения нежелательных реакций, связанных с воздействием лекарственного препарата, либо на уменьшение степени тяжести или влияния нежелательных реакций на пациента в случае их развития [1]. Иными словами, меры минимизации риска – это инструмент, способствующий применению лекарственного препарата пациентами при превышении пользы над рисками. Меры минимизации риска могут внедряться на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата.

Программа предотвращения беременности (ППБ) является одним из инструментов в арсенале дополнительных мер минимизации рисков. Целью ППБ является предотвращение воздействия лекарственного препарата на нерожденного ребенка путем обеспечения внедрения у пациентов женского пола такого механизма контроля, который позволяет гарантировать, что лекарственный препарат не будет назначен в период беременности и беременность не наступит на протяжении курса лечения и (или) определенного промежутка времени после прекращения терапии. Кроме того, можно считать целесообразными другие меры по минимизации риска, чтобы избежать неблагоприятных последствий применения лекарственных препаратов и сохранить здоровье как матери, так и ребенка. Введение ППБ следует рассматривать в ситуациях, когда лекарственный препарат имеет потенциал для тератогенного эффекта, оказывает неблагоприятное воздействие на развитие ребенка в результате воздействия внутриутробно. ППБ также может быть ориентирована на пациентов мужского пола в случае, если применение лекарственного препарата биологическим отцом может иметь негативные последствия для исхода беременности. ППБ должна быть полностью отделена от рекламной кампании лекарственного препарата.

В настоящее время в Республике Беларусь внедрены две ППБ: Программа контроля применения лекарственных препаратов, содержащих вальпроовую кислоту, и лекарственного препарата изотретиноин и Программа контроля применения иммуномодулирующих имидных препаратов, структурных аналогов талидомида. В рамках вышеперечисленных программ медицинские работники несут ответственность за безопасное назначение лекарственных препаратов, дополнительные мероприятия по ведению пациентов и первичной медицинской документации. Данной статьей мы начинаем цикл публикаций, посвященных проведению ППБ.

Основанием для внедрения ППБ в отношении вальпроатсодержащих лекарственных препаратов явились результаты крупных пострегистрационных обсервационных исследований по изучению исходов приема лекарственных препаратов, содержащих вальпроаты, в период беременности, когда был достоверно установлен более высокий риск неблагоприятного воздействия на плод по сравнению с альтернативными лекарственными препаратами.

Широкое применение препаратов вальпроевой кислоты обусловлено их высокой эффективностью при лечении эпилепсии и биполярных расстройств. Вместе с тем вальпроаты обладают известным тератогенным действием и их применение в период беременности может привести к нарушениям развития и врожденным порокам плода.

Данные метаанализов (включая регистры беременных и когортные исследования) [2, 3] свидетельствуют о том, что от 10,73% (95% ДИ 8,16–13,29%) до 10,93% (95% ДИ 8,91–13,13%) детей, которые были рождены женщинами, страдающими эпилепсией и получавшими монотерапию вальпроатсодержащими лекарственными препаратами во время беременности, страдают от врожденных пороков развития. Это отражает наличие более высокого риска развития серьезных врожденных аномалий по сравнению с общей популяцией, где риск соответствует приблизительно 2–3%. Доступные данные демонстрируют, что риск зависит от принимаемой дозы лекарственного препарата. Наибольший риск связан с применением высоких доз (свыше 1 грамма ежедневно). Определение пороговой дозы (дозы, ниже которой применение препарата не будет связано с риском) на основании существующих данных не представляется возможным.

Наиболее часто встречающиеся типы пороков развития включают пороки развития нервной трубки, лицевой дисморфизм, расщелину губы и нёба, краниостеноз, пороки развития сердца, почек и мочеполовой системы, дефекты конечностей (включая билатеральную аплазию лучевой кости) и множественные аномалии других систем организма. Воздействие вальпроатов на плод в период внутриутробного развития может также вызвать одностороннее или двустороннее ухудшение слуха вплоть до глухоты, которая может оказаться необратимой [4].

При внутриутробном воздействии вальпроаты могут вызывать нежелательные реакции в виде нарушений умственного и физического развития детей, подвергшихся такому воздействию. Риск зависит от дозы, однако на основе имеющихся данных невозможно установить пороговую дозу, ниже которой риск будет отсутствовать. Точный гестационный период, во время которого существует риск данных эффектов, не определен, при этом не может быть исключена вероятность риска независимо от периода воздействия препарата во время беременности.

Исследования детей дошкольного возраста, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроатов, свидетельствуют о том, что до 30–40% этих детей имели признаки задержки раннего развития, такие как задержка развития речи и/или ходьбы, сниженный уровень умственных способностей, слабые языковые навыки (речь и понимание), проблемы с памятью [5–8].

Коэффициент умственного развития (IQ), измеренный у шестилетних детей, в анамнезе которых внутриутробное воздействие вальпроатов, был в среднем на 7–10 баллов ниже, чем у детей, подвергшихся воздействию других противоэпилептических лекарственных препаратов [9]. Хотя роль сопутствующих факторов исключить



нельзя, имеются доказательства того, что у детей, которые подверглись воздействию вальпроатов, риск снижения умственных способностей может быть независимым от IQ матери. Следует отметить наличие ограниченных данных по отдаленным исходам.

Результаты, полученные в одном из популяционных исследований, свидетельствуют о том, что дети, которые подверглись воздействию вальпроатов внутриутробно, подвержены повышенному риску развития расстройств аутистического спектра (примерно в 3 раза) и детского аутизма (примерно в 5 раз) по сравнению с общей популяцией, не подвергавшейся воздействию препарата [10]. Данные другого популяционного исследования указывают на повышение риска развития синдрома дефицита внимания / гиперактивных расстройств (примерно в 1,5 раза) по сравнению с популяцией, не подвергавшейся воздействию препарата [11].

В 2014 году были ужесточены предостережения и ограничения по применению вальпроатов у женщин репродуктивного возраста и девочек с целью минимизации рисков возникновения врожденных пороков и нарушений развития у младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроатов. Выполненная Европейским медицинским агентством оценка данных мер минимизации риска показала их низкую эффективность ввиду недостаточного соблюдения рекомендаций со стороны медицинских работников и пациентов.

В связи с доказанным высоким риском серьезных нарушений внутриутробного развития при применении вальпроатов в период беременности и определением неэффективности ранее принятых мер по снижению данного риска Министерством здравоохранения Республики Беларусь было принято решение о необходимости введения дополнительных ограничений при назначении вальпроатсодержащих лекарственных препаратов и внедрения усиленного плана предотвращения беременности. Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.04.2021 № 358 внедрена Программа контроля применения лекарственных препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, и лекарственного препарата изотретиноин (Программа) [12]. Программа направлена на обеспечение соблюдения рекомендаций по назначению лекарственных препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, у женщин репродуктивного возраста, определяет порядок их применения, надлежащее информирование пациентов. Ограничения включают противопоказание при эпилепсии и биполярном расстройстве при беременности, у девочек и женщин репродуктивного возраста в случае наличия возможности назначения иного лечения, а также если не реализуются условия Программы.

Вальпроаты не следует назначать девочкам и женщинам репродуктивного возраста, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или невозможны по причине непереносимости лекарственных препаратов. Вальпроаты противопоказаны женщинам репродуктивного возраста, если перед началом лечения не исключена беременность. В обязательном порядке до начала терапии вальпроатами женщинам репродуктивного возраста медицинским работником в организации здравоохранения проводится тест на беременность (на основании анализа плазмы крови). Лечение следует начинать только у женщин с отрицательным результатом теста на беременность.

Женщинам репродуктивного возраста, получающим вальпроаты, следует выполнить пересмотр терапии с рассмотрением возможности назначения альтернативного лечения (в том числе когда вальпроаты используются не по утвержденным

показаниям, например, профилактика мигрени). Требование касается также женщин, которые не являются сексуально активными, за исключением случаев наличия веских оснований, указывающих на отсутствие риска наступления беременности. Переход на альтернативную терапию осуществляется в соответствии с действующими клиническими протоколами лечения пациентов с эпилепсией или биполярными расстройствами. Для пациентов с эпилепсией обеспечивается переход на альтернативное лечение с постепенным введением нового препарата в схему лечения путем добавления к препаратам вальпроевой кислоты. Для достижения потенциально эффективной дозы нового препарата может потребоваться до 6 недель, после чего предпринимается попытка постепенного снижения дозы вальпроата.

В отношении девочек и женщин репродуктивного возраста, которым назначаются вальпроаты по причине невозможности назначения альтернативного лечения, должны быть реализованы следующие мероприятия по предотвращению беременности:

1. Информирование врачом пациента о рисках возникновения врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития у детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроатов, и необходимых мерах по предотвращению беременности во время лечения.
2. Заполнение и подписание Формы ознакомления с рисками (согласно приложению 1 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.04.2021 № 358), которая включается в первичную медицинскую документацию пациента и предоставляется пациенту или его законным представителям.
3. Предоставление Брошюры для пациентов всем девочкам и женщинам репродуктивного возраста, принимающим вальпроаты, или их законным представителям.
4. Проведение разъяснительной работы по вопросам эффективной контрацепции в течение всего времени приема вальпроатов. В этом случае пациентам предоставляется всесторонняя информация о предупреждении беременности и выдается направление на консультацию профильных специалистов по контрацепции, если женщиной на момент назначения не используются эффективные методы контрацепции. Необходимо применять как минимум один эффективный метод контрацепции (предпочтительно независимые от пациента формы контрацепции, такие как внутриматочное устройство или имплантат) или два дополнительных метода контрацепции, включая барьерный метод. При обсуждении выбора метода контрацепции с участием пациента в каждом случае следует оценивать индивидуальные обстоятельства, чтобы убедиться в вовлеченности пациента и вероятности соблюдения выбранных мер. Требования по обеспечению эффективной контрацепции также распространяются на женщин репродуктивного возраста с аменореей.
5. На протяжении лечения вальпроатами регулярная, как минимум ежегодная, оценка соответствия лечения клиническим протоколам и повторная оценка возможности назначения альтернативной терапии с заполнением и подписанием Формы ознакомления с рисками, которая включается в первичную медицинскую документацию пациента и предоставляется пациенту или его законному представителю.



6. Пересмотр лечения вальпроатами и рассмотрение альтернативных методов лечения в случае, если женщина с эпилепсией планирует беременность. Необходимо приложить все усилия для перехода на соответствующее альтернативное лечение до зачатия и до прекращения контрацепции. Если переход на альтернативное лечение невозможен, женщина должна получить дополнительную консультацию относительно рисков для ее будущего ребенка, связанных с приемом вальпроатов, с тем чтобы помочь ей принять осознанное решение относительно планирования семьи.
7. Прекращение лечения вальпроатами и, при необходимости, предложение альтернативных методов лечения в случае, если женщина с биполярным расстройством планирует беременность.
8. При назначении вальпроатов девочкам информирование родителей девочек или законных представителей о необходимости обращения к врачу, как только у девочки, принимающей вальпроаты, произошла первая менструация.
9. Информирование родителей или законных представителей девочки, у которой произошла первая менструация, о рисках возникновения врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития, включая степень выраженности рисков, для детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроатами.
10. Ежегодная оценка необходимости приема вальпроатов с рассмотрением альтернативных методов лечения у пациенток, у которых наступила первая менструация, заполнением и подписанием Формы ознакомления с рисками, которая включается в первичную медицинскую документацию пациента и предоставляется пациенту или законным представителям пациента. Если прием вальпроатов является единственным возможным методом лечения, следует обсудить необходимость использования эффективных средств контрацепции, а также все другие условия Программы. Врачу необходимо приложить усилия для перевода девочек на альтернативную терапию до достижения ими совершеннолетия.
11. В случае назначения вальпроатов пациентам с ограниченными возможностями или неспособным принять информированное решение информация по использованию препаратов вальпрооевой кислоты во время беременности и методам контрацепции предоставляется их родителям, или лицам, осуществляющим уход, или законным представителям.

Пациенты должны быть проинформированы о необходимости незамедлительного обращения к врачу в случае наступления беременности с целью пересмотра схемы лечения вальпроатами и рассмотрения альтернативных методов лечения.

Вальпроаты противопоказаны при беременности для лечения биполярного расстройства.

Вальпроаты противопоказаны при беременности для лечения эпилепсии, за исключением случаев отсутствия подходящих альтернативных методов лечения.

В случае выявления беременности иными специалистами системы здравоохранения (врачами общей практики, гинекологами, акушерами-гинекологами) пациент направляется для выполнения незамедлительной консультации и пересмотра лечения соответствующими врачами – неврологами или психиатрами.

В случае если, несмотря на известные риски, связанные с приемом вальпроатов при беременности, после тщательного рассмотрения альтернативных методов

лечения беременная женщина с эпилепсией вынуждена принимать вальпроаты, должны быть реализованы следующие мероприятия:

- наблюдение за течением беременности осуществляется в женской консультации по месту проживания (пребывания);
- заполнение Формы ознакомления с рисками, которая включается в первичную медицинскую документацию пациента и предоставляется пациенту или законному представителю пациента;
- рассмотрение возможности применения минимальной эффективной дозы;
- рассмотрение рекомендации по делению суточной дозы на несколько небольших доз, принимаемых на протяжении всего дня. По сравнению с другими формами более предпочтительным может быть использование препаратов с пролонгированным высвобождением, так как это позволяет избежать высоких пиковых концентраций лекарственного препарата в плазме крови;
- информирование пациента или его законного представителя о рисках, возникающих при отсутствии лечения судорожных приступов или биполярного расстройства;
- при ухудшении состояния пациента осуществляется консультация врача-специалиста по профилю заболевания, ультразвуковое исследование плода, при необходимости проводится консилиум и составляется план наблюдения за пациентом. Устанавливается специализированный пренатальный мониторинг за развитием плода с целью своевременного выявления дефектов нервной трубки и других врожденных пороков.

При отпуске вальпроатов из аптек фармацевтический работник при каждом отпуске препарата предоставляет Карту пациента (согласно приложению 2 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.04.2021 № 358), а также информирует о возможных нежелательных реакциях при применении вальпроатов и необходимости незамедлительного обращения к лечащему врачу или врачу-специалисту по профилю заболевания в случае наступления беременности.

Таким образом, применение вальпроатсодержащих лекарственных препаратов женщинами во время беременности представляет значительный риск врожденных дефектов и нарушений развития плода. В Республике Беларусь внедрена программа предотвращения беременности (Программа контроля применения лекарственных препаратов, содержащих вальпроовую кислоту, и лекарственного препарата изотретиноин) с целью предотвращения назначения вальпроатов девочкам и женщинам репродуктивного возраста, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или невозможны по причине непереносимости лекарственных препаратов. Благодаря совместной работе всех заинтересованных специалистов системы здравоохранения эти меры помогут свести к абсолютному минимуму число беременных, подвергающихся воздействию вальпроатсодержащих препаратов, и обеспечат осведомленность всех девочек и женщин детородного возраста о существующих рисках.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Legal Portal of the Eurasian Economic Union [Electronic resource]. Eurasian Economic Commission. Moscow, 2022. Available at: <https://docs.eaeunion.org/> (accessed 18 October 2022).
2. Meador K., Reynolds M.W., Crean S., Fahrbach K., Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1–13.
3. Weston J., Bromley R., Jackson C.F., Adab N., Clayton-Smith J., Greenhalgh J., Hounscome J., McKay A.J., Tudur Smith C., Marson A.G. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.
4. Bromley R.L., Mawer G., Love J., Kelly J., Purdy L., McEwan L. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia*. 2010;51(10):2058–65.
5. Cummings C. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child*. 2011;96:643–647.
6. Meador K. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM*. 2009;360(16):1597–1605.
7. Thomas S.V. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour*. 2008;13:229–236.
8. Meador K.J., Baker G.A., Browning N., Cohen M.J., Bromley R.L., Clayton-Smith J., Kalayjian L.A., Kanner A., Liporace J.D., Pennell P.B., Privitera M., Loring D.W.; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12(3):244–52.
9. Christensen J. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA*. 2013;309(16):1696–1703.
10. Cohen M.J. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011;22(2):240–246.
11. Jentink J., Bakker M.K., Nijenhuis C.M., Wilffert B., de Jong-van den Berg L.T. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(8):803–7.
12. About the approval of the Program for the control of the use of medicines containing valproic acid and the drug isotretinoin in women of reproductive age. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 358 dated 05.04.2021. Available at: <http://www.rceth.by>. (in Russian)