

Заключение Совета экспертов по применению вальпроатов у пациенток с эпилепсией

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1S-63-64>

На основании собственного клинического опыта экспертов, обзора данных литературы следует выделить, прежде всего, следующие свойства вальпроевой кислоты (ВК):

- широта действия – эффективность в отношении различных типов припадков и форм эпилепсии;
- хорошая переносимость;
- минимальный риск аггравации;
- высокий процент удержания на монотерапии;
- благоприятный фармакокинетический и фармакодинамический профиль.

Полученные данные об эффективности, безопасности и переносимости препарата относятся к оригинальному препарату ВК, который в настоящее время представлен разнообразными лекарственными формами: Депакин Хроно, Депакин Хроносфера, Депакин лиофилизат для внутривенного введения, Депакин сироп, Депакин таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Наличие различных лекарственных форм позволяет врачу сделать выбор наиболее удобной формы ВК в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и течения заболевания, что делает этот препарат незаменимым для терапии эпилепсии у детей и взрослых, женщин и мужчин. ВК эффективна также для терапии маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах.

Однако у ВК существуют определенные ограничения по применению: препарат противопоказан в некоторых случаях митохондриальных энцефалопатий.

Назначение ВК женщинам репродуктивного возраста требует исходной всесторонней оценки возможных последствий данного шага в связи с повышенным риском развития врожденных мальформаций у плода (в среднем 10% в сравнении с общепопуляционным 2–3%) и наличием данных о возможном снижении IQ у детей, рожденных матерями, принимавшими вальпроаты во время беременности. Следует отметить, что назначение всех противоэпилептических препаратов (ПЭП) женщинам, планиующим беременность, по данным FDA Approved Drug Products, должно проводиться с учетом пользы для матери и потенциального риска для плода, так как все препараты указанной группы

*Оценка риска применения ПЭП при беременности (категории FDA, 2014)**

ПЭП (МНН)	Категория FDA
Нет	A, B
Ламотриджин, этосуксимид, леветирacetам, окскарбазепин, эсикарбазепин, лакосамид, зонисамид, перампанел	C
ВК, карбамазепин, примидон, фенитоин, клоназепам, топирамат	D

*По данным FDA Approved Drug Products <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>; дата обращения 14.01.2015.

имеют риск тератогенности уровня «С» или «D» (см. таблицу). В ситуации, когда женщина не планирует беременность в ближайшие несколько лет, терапия ПЭП возможна при условии эффективной контрацепции.

Так как ВК вот уже на протяжении 50 лет эффективно применяется для лечения всех типов приступов и форм эпилепсий у пациентов различных возрастных групп, в том числе у женщин детородного возраста, группой экспертов разработаны рекомендации по использованию вальпроатов у женщин с учетом реалий российской клинической практики.

Отдельного упоминания заслуживает роль вальпроатов у пациентов с эпилептическими энцефалопатиями, часто называемыми катастрофическими эпилепсиями, так как это наиболее тяжелый контингент пациентов детского возраста. Особую проблему представляют формы, протекающие без эпилептических припадков и характеризующиеся только прогрессирующими когнитивными, речевыми, поведенческими, социальными и другими расстройствами, при которых применение психотропных препаратов абсолютно неэффективно. Именно своевременное применение препаратов ВК может не только остановить прогрессирование эпилептического процесса, но и способствовать развитию когнитивных, речевых и других психических функций. Критерием успеха, помимо положительного влияния на клинические проявления, является динамика показателей электроэнцефалограммы (ЭЭГ) – устранение персистирующей эпилептиформной активности. Таким образом, в данной ситуации немедленный успех применения препаратов ВК не сопоставим с риском возможных негативных отдаленных последствий.

Стартовая терапия посредством ВК у женщин

В ситуации, когда женщина не планирует беременность в ближайшие несколько лет, терапия ВК возможна при условии эффективной контрацепции и хорошей переносимости препарата.

В случае **планирования беременности** в ближайшее время вальпроат может быть применен только при неэффективности и плохой переносимости монотерапии другими ПЭП, в соответствии с рекомендациями по применению ПЭП при определенных типах припадков и формах эпилепсии. В данной ситуации врач должен сам четко представлять возможные последствия такой терапии, информировать пациентку, ее супруга, родственников относительно возможных последствий. В случае же планирования беременности препарат рекомендуется применять с исключительной осторожностью в I триместре. При коррекции дозы ВК беременным с эпилепсией в стандартных ситуациях рекомендована суточная доза 750–800 мг пролонгированной формы ВК при 2-кратном приеме. Для профилактики пороков развития плода назначается фолиевая кислота 5 мг/сут на этапе планирования и до 13 нед беременности.

Применение ВК у беременных. Ведение беременности на фоне приема ПЭП основано на предположении о том,

что повторные припадки, особенно генерализованные судорожные (ГСП), являются более опасными для матери и плода, чем тератогенное действие ПЭП.

Неблагоприятное влияние ГСП во время беременности многофакторное:

- возможность получения травмы во время приступа;
- аноксиишемические изменения плода в связи с нарушением фетоплацентарного кровоснабжения;
- риск внезапной смерти при эпилепсии (SUDEP) на фоне сохраняющихся генерализованных тонико-клонических приступов.

Кроме того, на практике в большинстве случаев приходится сталкиваться с *незапланированной беременностью на фоне приема ВК*. В этом случае, особенно при исходном нерегулярном менструальном цикле, женщина узнает о своей беременности только при сроке 5–8 нед. К этому времени основной гистоорганогенез уже произошел и обычно нет смысла в коррекции суточной дозы, если она не исключительно высока. При высоких суточных дозах ВК (более 1000 мг/сут) в ранние сроки беременности и в конкретной клинической ситуации длительной (более 9 мес) клинко-ЭЭГ-медикаментозной ремиссии по рекомендации невролога-эпилептолога суточная доза ВК может быть снижена до 800 мг на период до 12 нед беременности (до окончания I триместра беременности). Доза 800 мг ВК приводится клиническим руководством NICE (2012) в качестве относительно безопасной в тератогенном отношении, однако насколько обоснованно будет данное снижение дозы ВК, неизвестно и требует дальнейших исследований.

В родах пациентка обязана продолжить регулярный прием ПЭП в эффективной суточной дозе. В послеродовом периоде следует добиваться достаточной длительности ночного сна (исключить депривацию сна), продолжить регулярный прием ВК. Грудное вскармливание ребенка при приеме ВК возможно, так как в молоко проникает минимальное количество препарата (до 10%).

В свете требования Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека ЮНЕСКО особое значение приобретает старт терапии. В частности, в статье 6 этой декларации подчеркивается: «Любое вмешательство в профилактических, диагностических или терапевтических целях должно осуществляться только с предварительного, свободного и информированного согласия соответствующего лица на основе надлежащей информации. Согласие в соответствующих случаях должно быть явно выраженным и может быть отозвано соответствующим лицом в любое время и по любой причине без негативных последствий или ущерба». Именно на этапе старта терапии всех женщин детородного возраста следует информировать об оригинальных и воспроизведенных препаратах, их достоинствах и недостатках, о том, что терапия ВК возможна, если женщина не планирует беременность в ближайшие несколько лет и при условии эффективной контрацепции.

Таким образом, Совет экспертов рекомендует:

1. Создать методические рекомендации по лечению пациенток с эпилепсией с обязательным включением информации о лекарственном лечении, а также обсуждением вопросов биомедицинской этики.
2. Разъяснять практическим врачам важность своевременной и адекватной терапии эпилептических энцефалопатий.

3. Рассматривать проблему эпилепсии в контексте всей семьи, а не только самой пациентки, страдающей этим заболеванием.

4. В ежедневной работе прилагать все усилия для внедрения договорной модели во взаимоотношения между врачом и пациентом – женщиной репродуктивного возраста.

5. В случае принятия решения об отмене противоэпилептической терапии помнить о том, что срыв медикаментозной ремиссии может быть опасным в связи с возможной травматичностью приступов (особенно при симптоматической эпилепсии), а также риском утяжеления течения эпилепсии и ухудшения контроля приступов в последующем.

6. Считать целесообразным разграничение рекомендаций по ведению пациенток с планируемой беременностью при фокальных и генерализованных эпилепсиях.

7. Считать возможным естественное вскармливание, так как при кормлении грудью проникновение ВК в молоко матери составляет менее 10%.

Авакян Гагик Норайрович, профессор, доктор медицинских наук, заведующий курсом ФУВ кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, председатель Противозэпилептической лиги России

Власов Павел Николаевич, профессор, доктор медицинских наук, ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра нервных болезней лечебного факультета

Жидкова Ирина Александровна, профессор, доктор медицинских наук, ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра нервных болезней лечебного факультета

Карлов Владимир Алексеевич, профессор, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, ветеран Великой Отечественной войны, ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра нервных болезней лечебного факультета

Лебедева Анна Валерьяновна, профессор, доктор медицинских наук, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра неврологии и нейрохирургии

Михаловска-Карлова Екатерина Петровна, профессор, доктор философских наук, Научно-исследовательский институт истории медицины

Рудакова Ирина Геннадьевна, профессор, доктор медицинских наук, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей