Депакин (лиофилизат)



Код АТХ:

- N03AG01

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Вальпроевая кислота

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения в виде спрессованной пористой массы от белого до почти белого цвета; допускается наличие отдельных фрагментов массы; приложенный растворитель - бесцветная прозрачная жидкость.

	1 фл.
вальпроат натрия	400 мг

Растворитель: вода д/и - 4 мл.

400 мг - флаконы стеклянные (1) в комплекте с растворителем (амп. 1 шт.) - упаковки ячейковые контурные пластиковые без покрытия (поддоны) (1) - пачки картонные внутренние (4) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Нейротропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противосудорожный препарат. Обладает противосудорожным действием, эффективен при различных формах эпилепсии.

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о существовании двух механизмов противосудорожного действия препарата Депакин. Первый - это прямое фармакологическое действие, связанное с концентрацией вальпроевой кислоты в плазме крови и тканях головного мозга, которая воздействует на GABA-ергическую систему, вызывая повышение концентрации GABA в ЦНС и активируя GABA-ергическую передачу. Второй - по-видимому, является непрямым фармакологическим действием, связанным с остающимися в головном мозге метаболитами вальпроевой кислоты, либо с изменениями в нейротрансмиттерах или прямым воздействием на клеточные мембраны.

Фармакокинетика

Всасывание

Биодоступность вальпроевой кислоты при в/в введении составляет 100%. Обычно эффективными являются сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л) (определяются перед приемом первой в течение суток дозы препарата). При обоснованной необходимости достижения более высоких концентраций вальпроевой кислоты в плазме крови следует тщательно взвешивать соотношение ожидаемой пользы и риска возникновения побочных эффектов, в особенности дозозависимых, т.к. при концентрациях вальпроевой кислоты более 100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации.

При плазменной концентрации вальпроевой кислоты более 150 мг/л требуется снижение дозы препарата.

При курсовом приеме препарата C_{ss} в сыворотке крови достигается в течение 3-14 дней.

Распределение

Связывание с белками плазмы (преимущественно с альбумином) высокое (90-95%), дозозависимое и насыщаемое.

V_d зависит от возраста и обычно составляет 0.13-0.23 л/кг массы тела или у людей молодого возраста 0.13-0.19 л/кг массы тела.

Вальпроевая кислота проникает в цереброспинальную жидкость и в головной мозг. Концентрация вальпроевой кислоты в ликворе составляет 10% от соответствующей концентрации в плазме.

Вальпроевая кислота проникает в грудное молоко у кормящих матерей. В равновесном состоянии концентрация вальпроевой кислоты в грудном молоке составляет 1-10% от ее концентрации в плазме.

Метаболизм

Метаболизируется путем бета-, омега- и омега-1-окисления и конъюгации с глюкуроновой кислотой. Выделено более 20 метаболитов, метаболиты после омега-окисления обладают гепатотоксическим действием.

Вальпроевая кислота не обладает индуцирующим эффектом на изоферменты системы цитохрома P450: в отличие от большинства других противоэпилептических препаратов, вальпроевая кислота не влияет на степень, как собственного метаболизма, так и на степень метаболизм других лекарственных средств, таких как эстрогены, прогестагены и непрямые антикоагулянты.

Выведение

Выводится в основном с мочой после бета-окисления и конъюгации. $T_{1/2}$ составляет 15-17 ч. Плазменный клиренс вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией составляет 12.7 мл/мин.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью связывание с белками плазмы крови уменьшается. При тяжелой почечной недостаточности концентрация свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты может повышаться до 8.5-20%.

При гипопротеинемии общая концентрации вальпроевой кислоты (свободная + связанная с белками плазмы крови фракции) может не изменяться, но может и уменьшаться из-за увеличения метаболизма свободной (не связанной с белками плазмы крови) фракции вальпроевой кислоты.

При комбинации с противоэпилептическими препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается, а $T_{1/2}$ уменьшается, степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противоэпилептическими препаратами.

Значения $T_{1/2}$ у детей в возрасте старше 2 месяцев близки к таковым у взрослых.

У пациентов с заболеваниями печени $T_{1/2}$ вальпроевой кислоты увеличивается.

При передозировке наблюдалось увеличение $T_{1/2}$ до 30 ч.

Гемодиализу подвергается только свободная фракция вальпроевой кислоты в крови (10%).

Особенности фармакокинетики при беременности

При увеличении V_d вальпроевой кислоты в III триместре беременности, увеличиваются ее почечный и печеночный клиренс. При этом, несмотря на прием препарата в постоянной дозе, возможно снижение концентрации вальпроевой кислоты в плазме. Кроме этого при беременности возможно изменение степени связывания вальпроевой кислоты с белками плазмы крови, что может приводить к увеличению содержания в сыворотке крови свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты.

Показания к применению:

Инъекционная лекарственная форма вальпроевой кислоты показана для временного замещения ее пероральных лекарственных форм, применение которых временно невозможно.

У **взрослых** в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами:

— лечение генерализованных эпилептических приступов (клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические);

— синдром Леннокса-Гасто;

— лечение парциальных эпилептических приступов (парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее);

— лечение и профилактика биполярных аффективных расстройств.

У **детей** в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами:

— лечение генерализованных эпилептических приступов (клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические);

— синдром Леннокса-Гасто;

— лечение парциальных эпилептических приступов (парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее).

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к вальпроату натрия, вальпроевой кислоте, вальпроату семинатрия, вальпромиду или к какому-либо из вспомогательных компонентов препарата;

— острый гепатит;

— хронический гепатит;

— тяжелые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и его близких кровных родственников;

— тяжелые поражения печени с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента;

— печеночная порфирия;

— геморрагический диатез, тромбоцитопения;

— комбинация с мефлохином, с препаратами зверобоя продырявленного.

С осторожностью

— у детей в возрасте до 3 лет из-за повышенного риска поражения печени;

— почечная недостаточность (требуется коррекция доз);

— пациенты, получающие несколько противосудорожных препаратов (из-за повышенного риска поражения печени);

— одновременный прием препаратов, провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; производные фенотиазина, производные бутерофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков);

— одновременный прием нейролептиков, ингибиторов МАО, антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов);

— одновременный прием фенобарбитала, примидона, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, ацетилсалициловой кислоты, непрямых антикоагулянтов, циметидина, эритромицина, карбапенемов, рифампицина, нимодипина (в связи с фармакокинетическим взаимодействием на уровне метаболизма или связывания с белками плазмы крови возможно изменение плазменных концентраций или этих препаратов и/или вальпроевой кислоты);

— одновременный прием с карбамазепином (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты);

— одновременный прием с топираматом (риск развития энцефалопатии).

Способ применения и дозы:

Простая замещающая терапия (например, перед хирургическим вмешательством)

Через 4-6 ч после последней пероральной дозы проводится в/в введение препарата, разведенного раствором натрия хлорида для инъекций (0.9%):

-или в виде непрерывной инфузии ранее применявшейся дозы в течение суток;

-или в виде 4 инфузий, продолжительность по 1 ч (в этом случае с каждой инфузией вводится 1/4 ранее применявшейся суточной дозы). Обычная средняя доза составляет 20-30 мг/кг/сут.

Ситуации, требующие быстрого достижения и поддержания эффективной концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови

В/в болюсное введение препарата в дозе 15 мг/кг в течение 5 мин; затем введение продолжают в виде постоянной в/в инфузии со скоростью 1 мг/кг/ч, с постепенной коррекцией скорости введения для обеспечения концентрации вальпроевой кислоты в крови около 75 мг/л. Далее скорость введения изменяют в зависимости от клинической картины.

После прекращения инфузии переход на лечение пероральными формами препарата Депакин может происходить с применением прежней дозы или дозы, скорректированной с учетом клинического состояния пациента

Побочное действие:

Определение частоты побочных реакций (ВОЗ): очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (≥0.01% и <0.1%), очень редко (<0.01%), частота неизвестна (невозможно определить по имеющимся данным).

Со стороны системы кроветворения: часто - анемия, тромбоцитопения; нечасто - панцитопения, лейкопения. После отмены препарата картина крови возвращается к норме. Редко - нарушения костномозгового кроветворения (включая изолированную аплазию клеток красного кровяного ростка, агранулоцитоз), макроцитарная анемия, макроцитоз.

Со стороны свертывающей системы крови: часто - кровотечения и кровоизлияния; редко - снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум одного), таких как увеличение протромбинового времени, увеличение АЧТВ, увеличение тромбинового времени, увеличение МНО. Появление спонтанных синяков и кровотечения требуют отмены препарата и проведения клинического и лабораторного обследования.

Со стороны нервной системы: очень часто - тремор; часто - экстрапирамидные расстройства, ступор*, сонливость, судороги*, нарушения памяти, головная боль, нистагм, головокружение (может возникать через несколько минут после в/в инъекции и исчезать спонтанно в течение нескольких минут); нечасто - кома*, энцефалопатия*, летаргия*, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезия; редко - обратимая деменция, сочетающаяся с обратимой атрофией головного мозга, когнитивные расстройства; частота неизвестна - седативный эффект, настороженность.

*ступор и летаргия иногда приводили к преходящей коме/энцефалопатии и были или изолированными, или сочетались с учащением судорожных приступов на фоне лечения, а также уменьшались при отмене препарата или при уменьшении его дозы. Большая часть подобных случаев была описана на фоне комбинированной терапии, особенно при одновременном применении фенобарбитала или топирамата, или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты.

Со стороны психики: нечасто - состояние спутанности сознания, агрессивность, ажитация, нарушение внимания (агрессивность, ажитация, нарушение внимания в основном наблюдались у пациентов детского возраста); редко - поведенческие расстройства, психомоторная гиперактивность, нарушения способности к обучению (эти нежелательные реакции в основном наблюдались у пациентов детского возраста).

Со стороны органа слуха: часто - глухота.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота (в т.ч. может возникать через несколько минут после в/в введения препарата и спонтанно исчезать через несколько минут); часто - боли в эпигастрии, диарея (которые часто возникают у некоторых больных в начале лечения, но, как правило, исчезают через несколько дней и не требуют прекращения терапии); нечасто - панкреатит, иногда с летальным исходом.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - поражения печени, что сопровождается отклонением от нормы показателей функционального состояния печения, таких как снижение протромбинового индекса, особенно в сочетании со значительным снижением содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличением концентрации билирубина и повышением активности печеночных трансаминаз в крови; печеночная недостаточность, в исключительных случаях с летальным исходом.

Со стороны дыхательной системы: нечасто - плевральный выпот.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко - энурез, обратимый синдром Фанкони (комплекс биохимических и клинических проявлений поражения почечных канальцев с нарушением канальцевой реабсорбции фосфата, глюкозы, аминокислот и бикарбоната), механизм развития которого пока неясен.

Со стороны иммунной системы: часто - реакции гиперчувствительности, например, крапивница; нечасто - ангионевротический отек; редко - синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), системная красная волчанка.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - уменьшение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, длительно принимающих Депакин (механизм влияния препарата Депакин на метаболизм костной ткани не установлен).

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - преходящая или дозозависимая алопеция (включая андрогенную алопецию на фоне развившихся гиперандрогении, поликистоза яичников, а также алопецию на фоне развившегося гипотиреоза); нечасто - сыпь; редко - токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема; очень редко - гирсутизм, акне.

Со стороны эндокринной системы: нечасто - синдром неадекватной секреции АДГ, гиперандрогения; редко - гипотиреоз.

Со стороны обмена веществ: часто - гипонатриемия, увеличение массы тела (т.к. увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию синдрома поликистоза яичников); редко - гипераммониемия (случаи изолированной и умеренной гипераммониемии без изменения показателей функции печени и необходимости прекращения лечения; случаи гипераммониемии, сопровождающейся появлением неврологических симптомов, в т.ч. развитие энцефалопатии, рвоты, атаксии), которая требовала прекращения приема вальпроевой кислоты и проведения дополнительного обследования.

Со стороны сосудов: нечасто - васкулит.

Со стороны половой системы: часто - дисменорея; нечасто - аменорея; редко - мужское бесплодие.

Общие расстройства: нечасто - нетяжелые периферические отеки.

Передозировка:

Симптомы: кома с мышечной гипотонией, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхания, метаболическим ацидозом; описаны случаи внутричерепной гипертензии, связанной с отеком мозга. Симптомы могут варьировать, сообщалось о развитии судорожных припадков при очень высоких плазменных концентрациях вальпроевой кислоты.

При значительной передозировке возможен летальный исход, однако обычно прогноз благоприятный.

Лечение: в стационаре - промывание желудка, которое эффективно в течение 10-12 ч после приема внутрь содержимого флакона с лиофилизатом или раствора для в/в введения; мониторинг и коррекция функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, поддержание эффективного диуреза. В отдельных случаях с успехом применяли налоксон. В очень тяжелых случаях значительной передозировки были эффективны гемодиализ и гемоперфузия.

Применение при беременности и кормлении грудью:

При беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических припадков, эпилептического статуса с развитием гипоксии может являться фактором риска летального исхода как для матери, так и для плода.

В *экспериментальных исследованиях* репродуктивной токсичности, проведенных на мышах, крысах и кроликах, показано тератогенное действие вальпроевой кислоты.

Имеющиеся клинические данные подтверждают, что у детей, родившихся от матерей с эпилепсией, получавших вальпроевую кислоту, наблюдается повышенная частота встречаемости нарушений внутриутробного развития различной степени тяжести (пороки развития нервной трубки; черепно-лицевые деформации; пороки развития конечностей, сердечно-сосудистой системы; а также множественные пороки внутриутробного развития, затрагивающие разные системы органов) по сравнению с частотой их встречаемости при приеме беременными женщинами некоторых других противоэпилептических препаратов.

Данные мета-анализа, включавшего регистровые и когортные исследования, показали, что частота врожденных пороков развития у детей, рожденных матерями, получавшими при беременности вальпроевую кислоту в качестве монотерапии, составляла 10.73%. Имеющиеся данные указывают на дозозависимость неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на плод.

На основании имеющихся данных предполагается существование причинно-следственной связи между внутриутробным воздействием вальпроевой кислоты и риском задержки развития, в частности снижения вербального IQ у детей, родившихся от матерей с эпилепсией, принимавших вальпроевую кислоту. Задержка развития часто сочетается с пороками развития и явлениями дисморфизма. Однако в случаях задержки развития у таких детей трудно точно установить причинно-следственную связь с приемом вальпроевой кислоты из-за возможности одновременного воздействия других факторов, таких как низкий уровень интеллекта матери или обоих родителей; генетические, социальные факторы, факторы внешней среды; недостаточная эффективность лечения, направленного на предотвращение эпилептических приступов у матери при беременности.

Также сообщалось о развитии различных аутистических расстройств у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты.

Как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты, ассоциируются с неблагоприятным исходом беременности, но по имеющимся данным комбинированная противоэпилептическая терапия, включающая вальпроевую кислоту, ассоциируется с более высоким риском неблагоприятного исхода беременности по сравнению с монотерапией вальпроевой кислотой (т.е. риск развития нарушений у плода меньше при применении вальпроевой кислоты в качестве монотерапии).

Факторами риска возникновения пороков развития плода являются: доза более 1000 мг/сут (но меньшая доза не исключает этого риска) и сочетание вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами.

В связи с вышеизложенным, Депакин не следует применять при беременности и у женщин детородного возраста без крайней необходимости. Его применение возможно, например, в ситуациях, когда другие противоэпилептические препараты неэффективны или пациентка их не переносит.

Вопрос о необходимости применения препарата Депакин или возможности отказа от его применения следует решить до начала применения препарата или пересмотреть в случае, если женщина, получающая Депакин, планирует беременность.

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения препаратом Депакин. Женщины детородного возраста должны быть проинформированы о риске и пользе от применения вальпроевой кислоты при беременности.

Перед назначением препарата следует исключить беременность.

Если женщина планирует беременность или у нее диагностирована беременность, то следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой. Если после переоценки соотношения пользы и риска принято решение о продолжении лечения препаратом Депакин при беременности, то рекомендуется применять его в минимальной эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приемов. Следует отметить, что при беременности предпочтительным является применение лекарственных форм препарата пролонгированного высвобождения.

До наступления беременности к противоэпилептическому лечению следует добавить фолиевую кислоту (в дозе 5 мг/сут) для уменьшения риска возникновения пороков развития нервной трубки.

Следует осуществлять постоянный специальный пренатальный контроль для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода.

Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у *новорожденных*, матери которых принимали вальпроевую кислоту при беременности. Этот геморрагический синдром, связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и/или снижением содержания факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии с летальным исходом. Этот геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенобарбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени.

Поэтому у новорожденных, рожденных матерями, получавшими вальпроевую кислоту при беременности, следует обязательно определять количество тромбоцитов в крови, плазменную концентрацию фибриногена, факторы свертывания крови и коагулограмму.

Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, матери которых принимали в III триместре беременности вальпроевую кислоту.

Сообщалось о случаях развития гипотиреоза у новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту при беременности.

Экскреция вальпроевой кислоты с грудным молоком низкая, ее концентрация в грудном молоке составляет 1-10% от ее концентрации в плазме. Исходя из данных литературы и небольшого клинического опыта, при монотерапии препаратом Депакин можно планировать грудное вскармливание, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения.

Фертильность

У мужчин вальпроевая кислота может уменьшать подвижность сперматозоидов и вызывать мужское бесплодие. Кроме этого, в связи с возможностью развития нежелательных эффектов со стороны эндокринной системы и половых органов у женщин (таких как дисменорея, аменорея, поликистоз яичников, гиперандрогения) возможно снижение фертильности у женщин.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты

Вальпроевая кислота может потенцировать действие других *психотропных препаратов, таких как нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты, бензодиазепины* (рекомендуется клинический мониторинг и, при необходимости, коррекция дозы соответствующего препарата).

Вальпроевая кислота не влияет на сывороточную концентрацию *лития*.

Вальпроевая кислота увеличивает концентрацию *фенобарбитала* в плазме (вследствие уменьшения его печеночного метаболизма), в связи с чем возможно развитие седативного действия последнего, особенно у детей. Поэтому рекомендуется тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение первых 15 дней комбинированной терапии с немедленным снижением дозы фенобарбитала в случае развития седативного действия и, при необходимости, определение плазменной концентрации фенобарбитала.

Вальпроевая кислота увеличивает концентрацию *примидона* в плазме, что приводит к усилению его побочных эффектов (таких как седативное действие); при длительном лечении эти симптомы исчезают. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией дозы примидона при необходимости.

Вальпроевая кислота снижает общую концентрацию *фенитоина* в плазме. Кроме того, вальпроевая кислота повышает концентрацию свободной фракции фенитоина с возможностью развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы крови и замедляет его печеночный метаболизм). Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом и определение концентрации фенитоина и его свободной фракции в крови.

При одновременном применении вальпроевой кислоты и *карбамазепина* сообщалось о возникновении клинических проявлений токсичности карбамазепина, т.к. вальпроевая кислота может потенцировать токсические эффекты карбамазепина. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за такими пациентами, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией, при необходимости, дозы карбамазепина.

Вальпроевая кислота замедляет метаболизм *ламотриджина* в печени и увеличивает $T_{1/2}$ ламотриджина почти в 2 раза. Это взаимодействие может приводить к повышению токсичности ламотриджина, в частности к развитию тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз. Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и, при необходимости, коррекция (снижение) дозы ламотриджина.

Вальпроевая кислота может повышать плазменные концентрации *зидовудина,* что приводит к увеличению токсичности зидовудина.

Вальпроевая кислота может снижать средние значения клиренса *фелбамата* на 16%.

Усиление гипотензивного эффекта *нимодипина* (для приема внутрь и, по экстраполяции, для парентерального введения) в связи с повышением его плазменной концентрации (ингибирование метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой).

Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту

Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные ферменты печени (включая фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) снижают плазменную концентрацию вальпроевой кислоты. В случае комбинированной терапии дозу вальпроевой кислоты следует корректировать в зависимости от клинической реакции и концентрации вальпроевой кислоты в крови.

При сочетании *фелбамата* и вальпроевой кислоты клиренс вальпроевой кислоты снижается на 22-50% и соответственно увеличивается плазменная концентрация вальпроевой кислоты. Следует контролировать плазменную концентрацию вальпроевой кислоты.

Мефлохин ускоряет метаболизм вальпроевой кислоты и сам способен вызывать судороги, поэтому при их одновременном применении возможно развитие эпилептического припадка.

При одновременном применении вальпроевой кислоты и *препаратов зверобоя продырявленного* возможно снижение противосудорожной эффективности вальпроевой кислоты.

В случае одновременного применения вальпроевой кислоты и *препаратов, имеющих высокую и сильную связь с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота)* возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты.

При одновременном применении вальпроевой кислоты и *непрямых антикоагулянтов* требуется тщательный контроль протромбинового индекса.

Концентрация вальпроевой кислоты в плазме крови может увеличиваться при одновременном применении *циметидина или эритромицина* (в результате замедления ее печеночного метаболизма).

Снижение концентраций вальпроевой кислоты в крови при ее одновременном применении с *карбапенемами (панипенем, меропенем, имипенем),* приводящее к 60-100% снижению концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови за 2 дня совместной терапии, которое иногда сочеталось с возникновением судорог. Следует избегать одновременного применения карбапенемов у пациентов с подобранной дозой вальпроевой кислоты в связи с их способностью быстро и интенсивно снижать концентрацию вальпроевой кислоты в плазме. Если нельзя избежать лечения карбапенемами, следует проводить тщательный мониторинг концентраций вальпроевой кислоты в крови.

Рифампицин может снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови, что приводит к потере терапевтического действия препарата Депакин. Поэтому может потребоваться увеличение дозы препарата Депакин при одновременном применении рифампицина.

Другое взаимодействие

Одновременное применение вальпроевой кислоты и *топирамата* сопровождалось энцефалопатией и/или гипераммониемией. Пациентам, получающим данную комбинацию необходимо тщательное медицинское наблюдение на предмет развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии.

Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени и вследствие этого вальпроевая кислота не уменьшает эффективность *эстроген-прогестагенных* препаратов у женщин, применяющих гормональную контрацепцию.

При приеме *этанолом и других потенциально гепатотоксичных препаратов* одновременно с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты.

Одновременное применение *клоназепама* с вальпроевой кислотой может приводить в единичных случаях к усилению выраженности абсансного статуса.

При одновременном применении *лекарственных средств, обладающих миелотоксическим действием*, с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения.

Особые указания и меры предосторожности:

Перед началом применения препарата Депакин и периодически в течение первых 6 месяцев лечения, особенно у пациентов из группы риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени.

Как и при применении большинства противоэпилептических препаратов, при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности печеночных ферментов, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У этих пациентов необходимо проведение более подробного исследования биологических показателей, включая протромбиновый индекс, и может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости и повторное клиническое и лабораторное обследование.

Перед началом терапии или хирургической операции, в случае спонтанного возникновения подкожных гематом или кровотечений рекомендуется провести гематологический анализ крови (определить лейкоцитарную формулу крови, включая количество тромбоцитов; время кровотечения и коагулограмму).

Тяжелое поражение печени

Клинический опыт показывает, что пациентами группы риска являются пациенты, получающие одновременно несколько противоэпилептических препаратов, дети младше 3 лет с тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний; пациенты, одновременно принимающие салицилаты (т.к. салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота).

У детей старше 3 лет риск поражения печени значительно снижается и прогрессивно уменьшается по мере

увеличения возраста пациента. В большинстве случаев поражение печени возникает в течение первых 6 месяцев лечения, чаще всего между 2 и 12 неделями лечения и обычно при применении вальпроевой кислоты в составе комбинированной противоэпилептической терапии.

Для ранней диагностики поражения печени обязательно клиническое наблюдение за пациентами. В частности следует обращать внимание на появление следующих симптомов, которые могут предшествовать возникновению желтухи, особенно у пациентов группы риска:

- неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются повторяющейся рвотой и болями в животе;

- возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией.

Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата детьми) о том, что они должны немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. В случае появления данных симптомов пациентам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени.

Определение функциональных проб печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6 месяцев лечения. Среди обычных исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени, особенно протромбиновый индекс. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности трансаминаз), а также появление других симптомов, указывающих на поражение печени, требует прекращения терапии.

Панкреатит

Дети находятся в группе повышенного риска развития панкреатита, с увеличением возраста ребенка риск уменьшается. Тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия могут быть факторами риска развития панкреатита. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск летального исхода.

Пациенты, у которых возникают сильные боли в животе, тошнота, рвота и/или анорексия, должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения панкреатита, в частности, при повышенной активности ферментов поджелудочной железы в крови, применение вальпроевой кислоты должно быть прекращено и начато соответствующее лечение.

Суицидальные мысли и попытки

Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей или попыток у пациентов, получающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал небольшое увеличение риска суицидальных мыслей и попыток. Механизм этого эффекта неизвестен. Поэтому пациентов, получающих Депакин, следует постоянно контролировать на предмет суицидальных мыслей или попыток, а в случае их возникновения необходимо проводить соответствующее лечение. Пациентам и ухаживающим за ними лицам рекомендуется при появлении у пациента суицидальных мыслей или попыток немедленно обратиться к врачу.

Почечная недостаточность

Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. В случае невозможности мониторинга плазменных концентраций вальпроевой кислоты, дозу препарата следует корректировать на основании клинического наблюдения за пациентом.

Недостаточность ферментов карбамидного цикла

При подозрении на недостаточность ферментов карбамидного цикла, применение вальпроевой кислоты не рекомендуется. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой.

У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота, случаи цитолиза), летаргией или комой в анамнезе, с задержкой умственного развития или при семейном анамнезе гибели новорожденного или ребенка, до начала лечения вальпроевой кислотой должны быть проведены исследования метаболизма, в частности определение аммониемии (присутствия аммиака и его соединений в крови) натощак и после приема пищи.

Пациенты с системной красной волчанкой

Хотя показано, что в процессе лечения препаратом Депакин нарушения функций иммунной системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от его применения необходимо сравнить с потенциальным риском при назначении препарата пациентам с системной красной волчанкой.

Увеличение массы тела

Пациентов следует предупредить о риске повышения массы тела в начале лечения, и необходимо принять меры, в

основном коррекция диеты, для сведения этого явления к минимуму.

Пациенты с сахарным диабетом

Учитывая возможность неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на поджелудочную железу, при применении препарата у пациентов с сахарным диабетом следует тщательно мониторировать концентрацию глюкозы в крови. При исследовании мочи на наличие кетоновых тел у пациентов с сахарным диабетом возможно получение ложноположительных результатов, т.к. вальпроевая кислота выводится почками, частично в виде кетоновых тел.

Использование в педиатрии

У детей в возрасте до 3 лет в случае необходимости применения вальпроевой кислоты рекомендуется применение препарата в качестве монотерапии. При этом перед началом лечения следует оценить соотношение потенциальной пользы от применения вальпроевой кислоты и риска поражения печени и развития панкреатита при ее применении.

У детей в возрасте до 3 лет следует избегать одновременного применения салицилатов в связи с риском гепатотоксичности и кровотечений.

Этанол

Во время лечения не рекомендуется употребление алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациенты должны быть предупреждены о риске развития сонливости, особенно в случае проведения комбинированной противосудорожной терапии или при сочетании препарата Депакин с бензодиазепинами.

При нарушениях функции печени

Противопоказания: острый гепатит; хронический гепатит; тяжелые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и его близких кровных родственников; тяжелые поражения печени с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента; печеночная порфирия.

Применение в детском возрасте

С осторожностью: у детей в возрасте до 3 лет из-за повышенного риска поражения печени.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C.

Срок годности:

5 лет.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Depakin_liofilizat