

# 丙戊酸（德巴金®）在女性患者和孕妇中使用的风险信息

## 避孕和预防怀孕

对女性患者开具任何丙戊酸盐处方前，请仔细阅读本指南。

本指南是丙戊酸盐妊娠预防计划中的一项风险最小化措施，旨在将丙戊酸盐治疗期间的妊娠暴露降至最低。

您也可在<http://www.sanofi.cn>上在线阅读有关丙戊酸盐使用的信息。

< 建议在全国范围内开展对服用丙戊酸的孕妇进行登记并记录妊娠期间使用抗癫痫药物或者任何类似的数据收集工作 >

## 主要内容

本指南的目的

概要

1. 先天性畸形和发育障碍相关信息
  - 先天性畸形
  - 发育障碍
2. 不同医疗卫生专业人士的角色
3. 丙戊酸盐处方条件：妊娠预防计划
4. 女性患者使用丙戊酸盐治疗
  - 女性患者首次处方
  - 未计划怀孕的育龄期女性
  - 计划怀孕的育龄期女性
  - 意外怀孕女性
5. 更换或停用丙戊酸盐
  - 双相情感障碍患者
  - 癫痫患者

## 本指南的目的

本医疗卫生专业人士（HCPs）指南是**丙戊酸盐妊娠预防计划**中的一项教育工具，该方案受众为医疗卫生专业人士和患者。

其目的是提供怀孕期间使用丙戊酸盐有关的致畸风险信息，以及尽量减少患者风险所需的措施，并确保您的患者对风险有充分的了解。

本指南包含怀孕期间母亲使用丙戊酸盐的儿童中**先天性畸形**和**神经发育障碍**风险的最新信息。

无论处方中丙戊酸盐的适应症如何，母亲孕期使用丙戊酸盐会为其后代带来相同性质的风险。因此，无论适应症如何，本指南中所述的风险最小化措施适用于任何使用丙戊酸盐的场景。

本指南面向的医疗卫生专业人士包括但不限于：参与治疗癫痫或双相情感障碍的专科医生，全科医生，妇科医生/产科医生，助产士，护士和药剂师。

针对使用丙戊酸盐进行治疗的女童和育龄期女性专门制定的丙戊酸盐教育工具包括：

- 患者指南
- 年度风险确认书，以及
- 患者卡。

请将此指南与患者指南一同使用。

您应该向所有接受丙戊酸盐治疗的女性患者，包括女童和育龄期女性（若对象是未成年人或无法做出明智决定的患者，则向其父母/法定监护人或看护人），提供一份**患者指南**。

您应在丙戊酸盐治疗开始时、专科医生进行丙戊酸盐年度治疗评估时和治疗过程中发生任何可能的怀孕情况时，使用年度风险确认书正确记录该等使用。

每次发放丙戊酸盐时，应将**患者卡**发给女性患者。

对于未成年或无法做出明智决定的女性患者，请向其父母/法定监护人/看护人员提供有效的避孕方法和怀孕期间使用丙戊酸盐的相关信息和建议，并确保他们清楚地了解其内容。

开具丙戊酸盐处方前，请先阅读最新版本的产品特征摘要。

## 概要

丙戊酸盐含有丙戊酸，怀孕期间服用会造成以下情况：

- 先天性畸形的风险增加
- 发育障碍的风险增加。

### 专科医生和全科医生\*：

只有在其他治疗方案无效或不耐受的情况下，才可为女童进行丙戊酸盐治疗。

开始使用丙戊酸盐治疗前必须排除怀孕可能。仅在医务人员确认育龄期女性验孕（如血浆验孕）结果为阴性，排除怀孕期间用药可能性的情况下，才能开始使用丙戊酸盐进行治疗。

若您决定用丙戊酸盐治疗任何女童、青春期女孩或育龄期女性，则应定期（至少每年一次）对治疗进行一次审查。

### 女性患者-首次处方

1. 仅在无合适替代治疗方案时才开始使用丙戊酸盐，
2. 向您的患者说明怀孕期间使用丙戊酸盐的相关风险，
3. 向您的患者说明，在丙戊酸盐治疗的整个过程中必须持续不间断地使用有效的避孕手段，
4. 告诉患者如果认为自己可能怀孕或已怀孕，应立即与您联系。

### 育龄期女性-未计划怀孕

1. 每次就诊时都要重新评估丙戊酸盐治疗是否仍然适合患者，
2. 每次就诊时提醒患者怀孕期间使用丙戊酸盐的相关风险，
3. 每次就诊时提醒患者，在丙戊酸盐治疗的整个过程中必须持续不间断地使用有效的避孕手段，
4. 提醒患者如果认为自己可能怀孕或已怀孕，应立即与您联系。

### 育龄期女性-计划怀孕

1. 提醒患者怀孕期间使用丙戊酸盐的相关风险，
2. 若患者情况允许，停用丙戊酸盐，并改用其他替代治疗方案（请参阅本指南第 5 章节），
3. 提醒患者更换治疗方案需要时间，
4. 向患者说明，仅在完全停止丙戊酸盐后才可停止避孕。

### 意外怀孕的女性

1. 为患者安排紧急咨询，
2. 解释为什么在紧急咨询之前都需要继续原有治疗，
3. 确保患者及其伴侣了解与丙戊酸盐相关的风险，并将其推荐给一位专科医生进行进一步的咨询，
4. 若患者情况允许，停用丙戊酸盐，并改用其他替代治疗方案（请参阅本指南第 5 章节）。

### **妇科/产科医生，助产士，护士\***

1. 提供避孕方法和怀孕计划相关的咨询，
2. 提供与怀孕期间使用丙戊酸盐有关的风险信息，
3. 若患者进行怀孕咨询，将患者及其伴侣转诊至<畸形学>专家，以进行孕期暴露相关的评估和咨询。

### **药剂师\*:**

1. 确保每次分发丙戊酸盐时都提供患者卡，且患者了解其内容，
2. 提醒患者注意安全信息，包括有效避孕的必要性，
3. 建议患者在计划怀孕或可能怀孕时不要自行停用丙戊酸盐并紧急联系医生。

\*更多详细信息参见本指南第2章节。

## 1. 先天性畸形和发育障碍的有关信息

丙戊酸盐含有丙戊酸，而丙戊酸是一种具有已知致畸作用的活性成分，可能导致先天性畸形。现有数据还表明，宫内丙戊酸盐暴露可能与发育障碍风险的增加有关。下面对这些风险进行简要描述。

### 1. 先天性畸形

两项荟萃分析（包括注册研究和队列研究）的数据显示，怀孕期间接受丙戊酸单药治疗的癫痫女性患者的胎儿中，有 10.73%（95%置信区间：8.16-13.29%）<sup>1</sup>至 10.93%（95%置信区间：8.91-13.13%）<sup>2</sup>有先天性畸形。对普通人群而言，该比例约为 2-3%<sup>1</sup>，相比之下，丙戊酸盐带来了较大的严重畸形风险。现有数据表明该风险具有剂量依赖性。高剂量（每日 1g 以上）的风险最大。根据现有数据无法确定没有风险的阈值剂量。

最常见的畸形类型包括神经管缺陷，面部畸形，唇裂，颅骨狭窄，腭、心脏、肾脏、泌尿生殖、肢体缺陷（包括桡骨双侧发育不全），及不同身体系统的多处异常。宫内丙戊酸盐暴露也可能导致单侧或双侧不可逆性听力障碍或耳聋<sup>3</sup>。

### 2. 发育障碍

宫内丙戊酸盐暴露可能会对儿童的身心发育产生不利影响。该风险似乎具有剂量依赖性，但根据现有数据无法确定没有风险的阈值剂量。造成这些影响的确切妊娠期间尚不确定，并且暴露无论发生在何具体怀孕期间，都不能排除发生这种风险的可能。

学龄前儿童研究<sup>4-7</sup>显示，母亲有宫内丙戊酸盐暴露史的儿童中，有多达 30-40%经历过早期发育迟缓，如较晚学会说话和走路，智力较低，语言技能（口语和理解能力）低下和记忆问题。

母亲有宫内丙戊酸盐暴露史的学龄儿童（6岁）智商（IQ）测验比母亲有其他抗癫痫药物暴露史的儿童平均低 7-10分<sup>8</sup>。尽管不能排除其他因素的作用，但有证据表明，在母亲有宫内丙戊酸盐暴露史的儿童中，智力障碍的风险可能与母亲的智商无关。

关于长期试验结果的数据非常有限。

一项基于人群研究的可用数据表明，与未暴露人群相比，研究中母亲有宫内丙戊酸盐暴露史的儿童患自闭症谱系障碍（约三倍）和儿童自闭症（约五倍）的风险增加<sup>9</sup>。另一项基于人群研究的可用数据表明，母亲有宫内丙戊酸盐暴露史的儿童与未暴露人群相比，发生注意力缺陷/多动症（ADHD）<sup>9</sup>症状的风险增加（约 1.5 倍）<sup>10</sup>。

## 2. 不同医疗卫生专业人士的角色\*

### 专科医生：

- 诊断
- 妊娠试验结果阴性（即血浆妊娠试验）后开始治疗
- 说明孕期使用丙戊酸盐的先天性畸形和神经发育障碍风险，并确保患者理解
- 提供患者指南，以及提醒患者有关育龄期女性及妊娠期间使用丙戊酸的风险信息也可在 <http://www.sanofi.cn> 上找到
- 提供有关有效避孕和预防怀孕的咨询
- 年度治疗评估，并根据需要进行临时治疗评估
- 更换和停止药物
- 在以下时间点与患者一起填写并签署年度风险确认书：
  - 开始治疗时，
  - 每次就诊时，
  - 患者咨询计划怀孕或意外怀孕时
- 如果给药期间怀孕，请咨询专家进行妊娠监测，并咨询有关<畸形学>的专家，以获得有关妊娠暴露的评估和咨询。

### 全科医生：

- 将患者转诊至相关专科医生处，以确诊癫痫或双相情感障碍并开始治疗
- 确保继续进行适当的治疗
- 提醒患者每年去看专科医生
- 提供与孕期使用丙戊酸盐风险有关的完整信息，并确保患者理解
- 提供有效避孕和预防怀孕相关的咨询
- 患者进行怀孕咨询时，将患者转诊至相关专科医生处
- 若患者需要更换或中断治疗，或患者病情恶化，将患者转到专科医生处
- 提供患者指南，以及提醒患者有关育龄期女性及妊娠期间使用丙戊酸的风险信息也可在 <http://www.sanofi.cn> 上找到

### 妇科/产科医生；助产士；护士：

- 提供有效避孕方法和预防怀孕相关的咨询
- 提供与孕期使用丙戊酸盐风险有关的完整信息，并确保患者理解
- 若患者进行怀孕咨询，将患者转诊至专科医生处
- 当患者进行怀孕咨询，将患者及其伴侣转诊至有经验的<畸形学>专家，以进行有关妊娠暴露的评估和咨询

**药剂师\*：**

- 确保每次分发丙戊酸盐时都提供患者卡，且患者了解其内容
- 提醒患者注意安全信息，包括有效避孕的必要性
- 确认患者收到患者指南，以及提醒患者有关育龄期女性及妊娠期间使用丙戊酸的风险信息也可在 <http://www.sanofi.cn> 上找到。
- 建议患者在计划怀孕或可能怀孕时不要自行停用丙戊酸盐并立即联系医生。
- 分发丙戊酸盐时使用带有警告标识的原始包装。应避免开封。如确实无法避免，请尽可能提供包装说明书、患者卡及外包装盒的副本。

\*更多建议参见本指南第 4 章节。

### 3- 丙戊酸盐处方的条件：妊娠预防计划

丙戊酸盐是治疗癫痫和双相情感障碍的一种有效方法。

对女童和育龄期女性，丙戊酸盐治疗必须由在治疗癫痫或双相情感障碍方面经验丰富的专科医生来启动和监督。

只有在其他治疗方法无效或不耐受的情况下，才可为女童和育龄期女性进行丙戊酸盐治疗。

只有在符合丙戊酸盐妊娠预防计划条件（如下）的情况下，才可为**女童和育龄期女性**开始使用丙戊酸盐。

#### 妊娠预防计划的条件

处方医生必须确保：

- 每个案例都必须评估个人情况，让患者参与讨论，以确保患者参与、讨论治疗方案，并确保其了解治疗风险及将风险最小化所需的措施。
- 对所有女性患者的怀孕可能性进行评估。
- 患者已了解并认识到子宫内暴露于丙戊酸的儿童有先天性畸形和神经发育障碍的风险，包括这些风险的严重程度。
- 患者了解在治疗开始前和治疗期间根据需要进行妊娠试验的必要性。
- 为患者提供避孕相关咨询，确保患者能够使用有效的避孕方法\*，并在丙戊酸盐治疗的整个过程中不会中断。
- 患者了解由具有癫痫或双相情感障碍治疗经验的专科医生进行定期（至少每年一次）治疗评估的必要性。
- 患者了解若其计划怀孕，应必须立即咨询医生，以确保在受孕和中止避孕之前及时进行讨论并更换治疗方案。
- 患者了解若其怀孕应紧急咨询医生。
- 患者已收到患者指南。
- 患者已确认其已了解与丙戊酸盐使用有关的危害和必要的预防措施（年度风险确认书）。

这些条件也适用于目前性行为不活跃的女性，除非处方医生有充分的理由表明其无怀孕风险。

\*应使用至少一种有效的避孕方法（最好选用不依赖于使用者的避孕方法，例如宫内节育器或植入物）或两种互补形式的避孕方法，包括屏障法。在患者参与讨论避孕方法选择时，应评估每例患者的个体情况，以确保患者充分参与讨论并遵守所选择的避孕方法。即使患者已绝经，她也须遵循有效避孕的所有建议。

## 4- 女性患者使用丙戊酸盐治疗

### A. 女性患者-首次处方

若在医学评估后，如果您考虑给您的患者处方丙戊酸进行初始治疗。您应：

首先

#### 1. 确认丙戊酸盐治疗适合您的患者

1. 您必须已经确认其他治疗方案无效或不耐受。

#### 2. 向您的患者或其父母/法定监护人/护理人员说明并确保他们完全理解以下内容：

- 首次处方前以及之后如果需要的话，必须通过妊娠试验阴性结果（即血浆妊娠试验）排除妊娠与潜在疾病相关的怀孕风险
- 怀孕期间与使用丙戊酸盐有关的特定风险
- 在丙戊酸盐治疗的整个过程中必须持续不间断地使用有效的避孕手段，以避免意外怀孕
- 需要由专科医生定期（至少每年一次）评估患者的治疗情况
- 若怀孕需紧急咨询医生。

#### 3. 对女童服用丙戊酸盐的建议：

- 评估就避孕和预防怀孕提供建议的最佳时间（如需要，请将患者转诊至专科医生处咨询）
- 向父母/法定监护人/护理人员（及患者本人，视其年龄而定）说明先天性畸形和神经发育障碍的风险
- 向父母/法定监护人/护理人员（及患者本人，视其年龄而定）说明接受丙戊酸盐治疗的患者在月经初潮后立即联系专科医生的重要性
- 至少每年重新评估一次丙戊酸盐治疗的必要性，并为已月经初潮的女性患者考虑采取替代治疗方案
- 评估所有可选方案，以在患者成年以前更换为替代治疗方案。

其次，您应为患者提供更多信息：

#### 4. 处方医生：为患者或其父母/法定监护人/护理人员提供患者指南

#### 5. 药剂师：

- 确保每次分发丙戊酸盐时都提供患者卡，且患者了解其内容
- 提醒患者保存好患者卡
- 强调安全信息，包括有效避孕的必要性
- 确认患者收到患者指南，以及提醒患者有关育龄期女性及妊娠期间使用丙戊酸的风险信息也可在 <http://www.sanofi.cn> 上找到。
- 建议患者在计划怀孕或可能怀孕时不要自行停用丙戊酸盐并立即联系医生。
- 分发丙戊酸盐时使用带有警告标识的原始包装。应避免开封。如确实无法避免，请尽可能提供包装说明书、患者卡及外包装盒的副本。

## 最后

### 6. 对于专科医生：

- 与患者或其父母/法定监护人/护理人员一起填写并签署年度风险确认书：
- 此确认书的目的是确保您的患者已充分了解孕期使用丙戊酸盐的风险和建议
- 在患者病历中保留一份已签署的年度风险确认书副本（如果可能的话，还有电子副本），并将一份副本交由患者或其父母/法定监护人/护理人员留存。

### 7. 在患者计划怀孕或进入育龄期时，应重新评估丙戊酸治疗需求。

## B. 未计划怀孕的育龄期女性

若在医学评估后，您考虑应继续为患者开具丙戊酸盐处方。您应：

### 首先

#### 1. 确认丙戊酸盐治疗适合您的患者

- 您必须已经确认其他治疗方案无效或不耐受。
- 确保定期（至少每年一次）对治疗进行评估

#### 2. 说明并确保您的患者理解以下内容：

- 与潜在疾病相关的怀孕风险
- 怀孕期间与使用丙戊酸盐有关的特定风险
- 在丙戊酸盐治疗的整个过程中必须持续不间断地使用有效的避孕手段，以避免意外怀孕，若有必要考虑进行妊娠试验（血浆妊娠试验）
- 若怀孕需紧急咨询医生。
- 需要定期（至少每年一次）评估患者的治疗方法

#### 3. 与患者讨论避孕方法，并根据需要直接进行孕前咨询和建议

其次，您应为患者提供更多信息：

#### 4. 处方医生：为患者或其父母/法定监护人/护理人员提供患者指南

#### 5. 药剂师：

- 确保每次分发丙戊酸盐时都提供患者卡，且患者了解其内容
- 提醒患者保存好患者卡
- 强调安全信息，包括有效避孕的必要性
- 确保患者已收到患者指南，并且提醒患者有关育龄期女性及妊娠期间使用丙戊酸的风险信息也可在 <http://www.sanofi.cn> 上找到。
- 建议患者在计划怀孕或怀疑怀孕时不要自行停止丙戊酸盐治疗，并立即联系医生
- 分发丙戊酸盐时使用带有警告标识的原始包装。应避免开封。如确实无法避免，请尽可能提供包装说明书、患者卡及外包装盒的副本

### 最后

#### 6. 对于专科医生：

- 与患者或其父母/法定监护人/护理人员一起填写并签署年度风险确认书：
- 此确认书的目的是确保您的患者已充分了解孕期使用丙戊酸盐的风险和建议
- 在患者病历中保留一份已签署的年度风险确认书副本（如果可能的话，还有电子副本），并将一份副本交由患者或其父母/法定监护人/护理人员留存。

#### 7. 若患者计划怀孕，应重新评估丙戊酸治疗需求。

## C. 计划怀孕的育龄期女性

首先

### 1. 提醒并确保您的患者了解先天缺陷和发育障碍的风险

- 告知患者孕期服用丙戊酸盐会带来非常严重的后果
- 怀孕前补充叶酸会降低所有妊娠中可能发生的神经管畸形风险。但现有证据并不表明它可以预防由于丙戊酸盐暴露引起的先天缺陷或畸形<sup>11</sup>
- 但同时也告知患者未对癫痫发作或双相情感障碍进行治疗的风险

### 2. 若患者情况允许，停用丙戊酸盐，并改用其他替代治疗方案：

- 有关停用丙戊酸盐和更换其他治疗方案的信息请参阅本指南第5章节
- 告知患者在治疗方案完全改变之前不要停止避孕
- 全科医生应将患者转诊至专科医生处更换或中断治疗

### 3. 将患者转诊至专科医生处进行孕前咨询

### 4. 患者若怀疑或确认怀孕，应指导其尽快咨询其家庭医生和专科医生

- 为患者启动合适的妊娠监护
- 包括产前检查以监测神经管缺陷或其他畸形的发生

若患者进行妊娠咨询，应将其及其伴侣转诊至畸形学专家，以获得有关妊娠暴露的评估和咨询

其次，您应该为患者提供更多信息：

### 5. 处方医生：为患者或其父母/法定监护人/护理人员提供患者指南

### 6. 药剂师：

- 确保每次分发丙戊酸盐时都提供患者卡，且患者了解其内容
- 提醒患者保存好患者卡
- 强调安全信息，包括有效避孕的必要性
- 确保患者已收到患者指南，并且提醒患者有关育龄期女性及妊娠期间使用丙戊酸的风险信息也可在 <http://www.sanofi.cn> 上找到
- 若患者计划或怀疑怀孕，建议其不要自行停止丙戊酸盐治疗，并立即联系其专科医生
- 分发丙戊酸盐时使用带有警告标识的原始包装。应避免开封。如确实无法避免，请尽可能提供包装说明书、患者卡及外包装盒的副本

最后

### 7. 对于专科医生：

- 与患者或其父母/法定监护人/护理人员一起填写并签署年度风险确认书：
- 此确认书的目的是确保您的患者已充分了解孕期使用丙戊酸盐的风险和建议
- 在患者病历中保留一份已签署的年度风险确认书副本（如果可能的话，还有电子副本），并将一份副本交由患者或其父母/法定监护人/护理人员留存。

## D. 意外怀孕的女性

首先

1. 为您的患者安排紧急咨询，以尽快重新评估其治疗
2. 解释为什么她在与您见面前应继续原治疗
  - 除非您能在评估她目前状况的基础上给予其他适当的建议
3. 若可以，停止原有治疗并更换至其他治疗方案
  - 阅读本指南第 5 章节中有关更换或停用丙戊酸盐的信息
4. 确保您的患者：
  - 已充分了解与丙戊酸盐有关的风险
  - 考虑进行进一步咨询
5. 为患者启动专门的妊娠监护
  - 为了检测神经管缺陷或其他畸形产生的可能性，进行产前监测
  - 将患者及其伴侣应转诊至畸形学专家，以获得有关妊娠暴露的评估和咨询
6. 全科医师应将患者转诊至专科医生处更换或中断治疗

其次，您应为患者提供更多信息：

7. 处方医生：为患者或其父母/法定监护人/护理人员提供患者指南
8. 药剂师：
  - 确保每次分发丙戊酸盐时都提供患者卡，且患者了解其内容
  - 提醒患者保存好患者卡
  - 强调安全信息
  - 确保患者已收到患者指南，并且提醒患者有关育龄期女性及妊娠期间使用丙戊酸的风险信息也可在 <http://www.sanofi.cn> 上找到
  - 建议患者不要停止丙戊酸盐治疗，并立即联系其专科医生
  - 分发丙戊酸盐时使用带有警告标识的原始包装。应避免开封。如确实无法避免，请尽可能提供包装说明书、患者卡及外包装盒的副本

最后

9. 对于专科医生
  - 与患者或其父母/法定监护人/护理人员一起填写并签署年度风险确认书：
  - 此确认书的目的是确保您的患者已充分了解孕期使用丙戊酸盐的风险和建议
  - 在患者病历中保留一份已签署的年度风险确认书副本（如果可能的话，还有电子副本），并将一份副本交由患者或其父母/法定监护人/护理人员留存。

## 5. 更换或停用丙戊酸盐

### 双相情感障碍患者

孕妇禁用丙戊酸盐。

除非完全遵守妊娠预防计划，否则育龄期女性禁用丙戊酸盐（请参阅本指南第 3 章节）。

若患者计划怀孕，则处方医生必须为患者更换治疗方案。在受孕之前和停止避孕之前应完成治疗方案的更换。

若患者怀孕，则必须停止丙戊酸盐治疗，而改为其他治疗方案。

#### 双相情感障碍患者的一般注意事项：

“若要中止心境稳定剂治疗，建议缓慢降低剂量，因为这样可以减少复发的风险。”<sup>12</sup>

因此，丙戊酸盐应在几周内逐渐停药，以减少早期复发。如果孕妇服用丙戊酸盐出现急性躁狂发作，推荐快速的交叉换药成替代方案。”<sup>13</sup>

### 癫痫患者

除非没有合适的替代治疗方案，否则孕妇禁用丙戊酸盐。

除非完全遵守妊娠预防计划，否则育龄期女性禁用丙戊酸盐（请参阅本指南第 3 章节）。

若患者计划怀孕，必须由经验丰富的癫痫治疗专科医生重新评估丙戊酸盐治疗并考虑其他治疗方案。在怀孕和停止避孕之前，应尽一切努力转为其他适当的替代治疗。

若患者在服用丙戊酸盐后怀孕，则必须立即将其转诊至专科医生处以考虑其他治疗方案。

#### 癫痫患者的一般注意事项：

国际抗癫痫联盟欧洲事务委员会(CEA-ILAE)联合欧洲神经病学研究院(EAN)共同发布：

- “丙戊酸的停药通常在数周至数月内逐步进行，药物停药期间的癫痫发作可能有助于确定最低有效剂量”。
- “将丙戊酸转换为替代治疗方案通常至少需要 2-3 个月。通常先逐渐引入新药物作为丙戊酸的联用药物。这可能需要长达 6 周的时间才能达到新药物的潜在有效剂量；此后可以尝试逐步停用丙戊酸”。

若尽管已知孕期服用丙戊酸盐的风险且在仔细考虑替代治疗方案后，在特殊情况下孕妇（或计划怀孕的女性）必须服用丙戊酸盐治疗癫痫，则：

- 没有无任何风险的剂量阈值。但剂量越高，出生缺陷和发育障碍的风险越高
- 使用最低的有效剂量并将丙戊酸盐的每日剂量分成几个小剂量在当日分次服用
- 为避免高的血药峰浓度，使用缓释制剂可能优于其他治疗制剂

所有孕期暴露丙戊酸的患者及其伴侣均应转诊至畸形学专家，以获得有关妊娠暴露的评估和咨询

---

## References

1. Meador K, Reynolds MW, 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.
2. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224
3. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children A case-control study using the EFEMERIS database. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Oct;113: 192-7.
4. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058-65.
5. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643-647
6. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16): 1597- 1605
7. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
8. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar; 12(3):244-52
9. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703
10. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA New Open.* 2019;2(1): e186606
11. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Aug;19(8):803-7.
12. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand J. Psychiatry* 2015, Vol. 49(12) 1-185.
13. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017