

ТРАНСФОРМАЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ТЕРАТОГЕННОСТЬ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Пастернак Е.Ю., Аляутдин Р.Н., Романов Б.К.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Резюме: В статье представлена история развития взглядов на применение противосудорожных средств при беременности и нежелательные реакции у плода, рассматриваются причины снижения рождаемости у женщин, страдающих эпилепсией. Статистика разделяет пациентов на 3 условные группы: здоровые пациентки, женщины с эпилепсией без терапии и беременные с эпилепсией, принимающие противосудорожные препараты. Описаны случаи применения препаратов этой группы по другим показаниям. Эти данные помогают адекватно оценить тератогенность противосудорожных препаратов в современном мире и объяснить причины врожденных синдромов, которые связывали с применением этих лекарственных средств во второй половине прошлого века. При соблюдении определенных условий наиболее безопасным препаратом является ламотриджин. Наряду с этим, со временем взгляды изменились и в отношении одного из первых противосудорожных препаратов фенитоина, разработаны рекомендации по его применению у беременных женщин.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, беременность, противосудорожные средства, ламотриджин, тератогенность.

TRANSFORMATION OF VIEWS ON THE TERATOGENIC EFFECTS OF ANTI-EPILEPTIC DRUGS

Pasternak E.Y., Alyautdin R.N., Romanov B.K.

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»,
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract. This review presents information on pharmaceuticals that have the properties of inverse agonists. The article describes the features of the interaction of the ligand - receptor with constitutive conformational changes. Many of ligands, assumed to be neutral antagonists, behave as inverse agonists displaying negative efficacy in experimental systems. This suggests that their therapeutic actions may involve not only receptor blockade, but also the decrease of spontaneous receptor activity. Examples of inverse agonists that influence the processes of excitation of adrenergic, histaminergic, opioid and benzodiazepine receptors are presented. The existence of constitutive activity in vivo and its pathophysiological relevance are also discussed.

Key words: congenital malformations, pregnancy, antiepileptic drugs, lamotrigine, teratogenicity.

Эпилепсия относится к числу наиболее распространенных неврологических заболеваний и встречается у 1% взрослого населения (у детей этот показатель достигает 5%). Стандартные схемы лечения предусматривают ежедневный прием противоэпилептических лекарственных средств (ПЭС) в течение многих лет. В этой связи одной из важнейших проблем противоэпилептической терапии является оценка соотношения польза/риск применительно к беременным

пациенткам. Действительно, выбор ПЭС при беременности является одним из основных вызовов при противосудорожной терапии [1]. Эта проблема уходит в 60-е годы прошлого столетия, когда S. Meadow описал характерный врожденный синдром, включающий нарушения развития лицевого и мозгового черепа, возникающих на фоне приема фенитоина (рис.1) [2]. Эпилепсия является опасной как для матери, так и для плода [3].

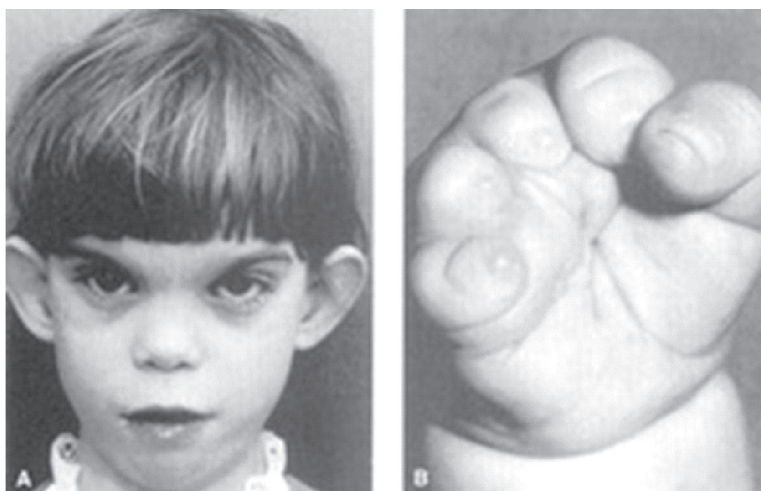


Рис. 1. Фетальный гидантоиновый синдром

Пациентки с эпилепсией решаются на беременность значительно реже (в среднем на 15–30%) [4–6], чем здоровые женщины. Причины снижения фертильности при эпилепсии многочисленны и неоднородны. Кроме психологических проблем к числу факторов, снижающих репродуктивную функцию относят снижение полового влечения, расстройства с признаками вагинизма [5]. У более, чем 50% пациенток, страдающих эпилепсией, отмечаются дисфункциональные нарушения, такие как аменорея, олигоменорея и поликистоз яичников [7–12]. В литературе отсутствует однозначное толкование влияния ПЭС на активность ферментов, контролирующих метаболизм гонадотропинов [13]. Вместе с тем, существует мнение,

что аномальные менструальные циклы связаны в большей степени с противосудорожной терапией, чем с самим заболеванием [14]. Так, Shmitz и соавт. отметили, что лечение фенитоином увеличивает уровень лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона [15], в то время как другие исследователи такие данные не подтвердили для фенитоина и карбамазепина [16]. У здоровых добровольцев прием карбамазепина и фенитоина в течение 7 дней приводил к повышению уровня пролактина в плазме крови [17]. Высокий уровень пролактина так же был выявлен у женщин при длительной терапии противоэпилептическими средствами [18]. Карбамазепин снижает уровень лютеинизирующего гормона [19].

Вместе с тем, учитывая распространенность эпилепсии, число беременных женщин с этой патологией достаточно велико. Так, в США при общей численности пациенток с эпилепсией в детородном возрасте около 1,3 миллиона в год рожают около 25 тысяч женщин [20]. В настоящее время проблема ведения беременности у пациенток, страдающих эпилепсией, по-прежнему актуальна. Действительно, анализ сообщений о врожденных пороках развития при приеме ПЭС показывает, что их вероятность в два-три раза выше, чем в нормальной популяции [21–27]. Различают большие и малые пороки. Большие пороки – поражения клапанного аппарата сердца, расщелина губы и неба, деформации скелета, диафрагмальные грыжи, пороки развития центральной нервной системы, атрезии желудочно-кишечного тракта, урогенитальные пороки в настоящее время встречаются редко [22]. Для того чтобы оценить реальный риск возникновения пороков развития, необходимо принимать во внимание уровень спонтанных пороков в общей популяции. По данным литературы их частота составляет от 0,4% до 6,4% [28]. Holmes и соавт. сообщают о показателе 1,8% [29], при этом в других исследованиях этот показатель около 2% [21, 30]. В то же время было показано, что частота пороков развития у детей, родившихся у женщин с эпилепсией, не принимавших противоэпилептическую терапию, составила 3,5%. Таким образом, увеличение частоты врожденных аномалий развития плода при эпилепсии может быть обусловлено не только проводимой специфической терапией, но также самим заболеванием [26, 29].

Однако терапия ПЭС вызывает увеличение частоты врожденных

аномалий. Это в значительной мере осложняет интерпретацию результатов исследований, посвященных тератогенному действию противоэпилептических средств [25]. У женщин с эпилепсией и соответствующей терапией риск врожденных больших пороков составляет от 4 до 14 % [25, 26]. Малые аномалии, такие как эпикант, гипертелоризм встречаются примерно в два раза чаще относительно здоровой популяции (28% и 14% соответственно) [31].

В настоящее время выделяют три поколения противоэпилептических средств. К первому поколению относятся препараты: фенобарбитал, примидон, клоназепам, диазепам, фенитоин, вальпроат; к препаратам второго поколения – этосуксимид, карбамазепин, лоразепам. И новое поколение – ламотриджин, вигабатрин, габапентин, тиагабин, оксакарбазепин, леветирацетам, руфинамид, стирипентол [32].

Среди препаратов первого поколения наибольший интерес вызывает фенитоин, в течение ряда лет считавшийся наиболее опасным в плане развития врожденных аномалий развития. Ранние сообщения содержали указания на тяжелые врожденные аномалии, что привело к возникновению термина фетальный гидантоиновый (фенитоиновый) синдром [33], при котором возникали характерные изменения лица и черепа ребенка [34]. Более поздний анализ показал, что полностью этот синдром развивался крайне редко [35]. Необходимо учитывать, что данный препарат проявляет антифолатные свойства [36]. Поэтому при его назначении беременным женщинам обычно рекомендуются большие дозы фолиевой кислоты (5 мг/сут), чтобы преодолеть ее возможный недостаток, обусловленный активацией ферментов

[14, 22]. Позже уменьшение дозы фенитоина до минимальной эффективной и назначение фолиевой кислоты привели к более толерантному отношению к этому препарату. Появились данные о примерно равной вероятности развития больших пороков в общей популяции и среди матерей, принимающих фенитоин [34]. Вместе с тем, в настоящее время фенитоин согласно классификации FDA сегодня относится к категории D риска при беременности [35–38].

Ламотриджин относится к числу наиболее эффективных и часто используемых в настоящее время противосудорожных средств. В связи с этим проблема безопасности при беременности является весьма актуальной.

Установлено, что среди ПЭС второго поколения ламотриджин, согласно соответствующему Реестру беременности, был причиной 2,9% врожденных пороков, что сравнимо с частотой возникновения аналогичных нарушений для здоровой популяцией [39]. Анализ 42 реестров беременности не выявил четкой связи между приемом ламотриджина беременными женщинами и врожденными пороками развития [40]. Однако Morrow и соавторы отметили, что тератогенность ламотриджина может возрастать при увеличении дозы [39]. В данном случае наблюдалась тенденция, аналогичная фенитоину. Реестр беременности Великобритании также содержит сведения о возможном влиянии от дозы нежелательном влиянии ламотриджина на плод при использовании в дозе выше 200 мг [39]. По классификации FDA ламотриджин отнесен к категории риска C [35].

В настоящее время препаратом с установленным выраженным действием на плод остается вальпроатная кислота. Согласно последним иссле-

дованиям риск развития врожденных пороков составляет 16,3% [41].

В 2013 в отношении вальпроата принято решение об изменении категории риска с D на X при лечении мигрени у беременных, однако при эпилепсии для него остается категория D [35].

Важнейшим фактором, увеличивающим риск тератогенного действия ПЭС, является политерапия. Так, согласно данным регуляторных органов Великобритании при политерапии частота врожденных пороков достигает 6%, в то время как при монотерапии и без терапии ПЭС этот показатель соответственно составляет 3,7% и 3,5% [39].

Таким образом, можно предположить, что причиной трансформации взглядов на риск возникновения врожденных пороков у беременных женщин на фоне ПЭС явились несколько неоднородных факторов:

- развитие методологии системного анализа, т.е. возможность оценки тератогенности ПЭС на большой выборке беременных пациенток, страдающих эпилепсией;

- несомненная взаимосвязь между наличием эпилепсии и развитием врожденных пороков. Предрасполагающими факторами могут быть нарушения плацентарного кровообращения во время судорог, а также генетические нарушения, обуславливающие само заболевание;

- дозозависимость, а именно повышение тератогенности фенитоина и ламотриджина при увеличении дозы и как следствие использование минимальной эффективной дозы;

- замена политерапии на монотерапию при беременности;

- применение ПЭС в комбинации с адекватной дозировкой фолиевой кислоты до и во время первого триместра беременности.

Литература

1. Prakash, Prabhu L V, Nasar M A, Rai R, Madhyastha S, Singh G. Lamotrigine in pregnancy: safety profile and the risk of malformations. *Singapore Med J* 2007; 48 (10) : 880.
2. Meadow, S.R. (1968) Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet* 292: 1296.
3. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: Management issues for women with epilepsy(summary statement). *Neurology* 1998;51:944-8.
4. Webber MP, Hauser WA, Ottmann R, Annegers JF. Fertility in persons with epilepsy: 1935-1974 . *Epilepsia*. 1986;27:746-752.
5. Dansky LV, Andermann E, Andermann F. Marriage and Fertility in epileptic patients. *Epilepsia*. 1980;21:261-271.
6. Schupf N, Ottman R. Reproduction among individuals with idiopathic/cryptogenic epilepsy; risk factors for reduced fertility in marriage. *Epilepsia*. 1996; 37: 833-840.
7. Cogen PH, Antunes JL, Correll JW. Reproductive function in temporal lobe epilepsy: the effect of temporal lobectomy. *Surg Neurol*. 1979; 12: 243-246.
8. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol*. 1986; 43: 347-350.
9. Bilo L, Meo L, Nappi C, et al. Reproductive endocrine disorders in women primary generalized epilepsy. *Epilepsia*. 1988; 29: 612-619.
10. Isojarvi JL, Laatikainen TJ, Pakarinen, Juntunen KT, Myllyla VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J* 1993;329: 1283-1388.
11. Morrell MJ, Springer E, Giudice L. Reproductive function in women with epilepsy on including and nonincluding antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1997; 38: 232.
12. Aull-Watschinger S. Fertilitat and Schwangerschaft. In: Baumgartner, C, ed., *Handbuch der Epilipsen*. Vienna, Austria; New York, NY: Springer; 2001: 971-977.
13. Penovich PE. The effect of epilepsy and its treatment on sexual and reproductive functions. *Epilepsia*. 2000; 41: 53-61.
14. Bauer J. *Epilepsie, Schwangerschaft und Sexualitat*. Darmstad, Germany: Steinkopff; 2005.
15. Schmitz I, Janzik HH, Mayer K. Persönlichkeitsstruktur und Sexualverhalten Anfallsranker unter Langzeitbehandlung mit DPH. *Bibl Psychiatr*. 1975; 151: 176-181.
16. Luhdorf K, Hareskov C, Lund M, Hansen JM, Christiansen P. A prospective study of the side-effects of antiepileptic drugs with special reference to excretion of androgens and cortisol. In: Penry JK, eds. *Epilepsy: The VIIIth International Symposium*, New York, NY: Paven Press; 1977: 209-213.
17. London DR, Loizou LA, Butt WR, Rovei V, Bianchetti G, Morselli PL. The effect of anto-convulsant drugs (AED) on hormonal responses in normal volunteers. In: Johanssen SI, Morselli PL, Pippenger CE, Richens A, Schmidt D, Meinardi H, eds. *Antiepileptic Therapy: Advances in Drug Monitoring*, New York, NY: Raven Press; 1980: 405-411.
18. Franceschi M, Perego L, Cavagnini F, et al. Effects of long-term antiepileptic therapy on the hypothalamic-pituitary axis in man. *Epilepsia* 1984; 25: 46-52.
19. Isojarvi JI. Serum steroid hormones and pituitary function in female epileptic during patients during carbamazepine therapy. *Epilepsia*. 1990; 31: 438-445.
20. Page B, Pennell. Antiepileptic drugs during pregnancy: What is known and which AEDs seem to be safest? *Epilepsia*. 2008 December ; 49 (09).
21. Bassi V, Yerby MS, Devinsky O. Epilepsy. In: Hainline B, Devinsky O, eds. *Neurological Complications of Pregnancy*, 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams& Williams; 2002: 185-212.
22. Froscher W. Antiepileptika- Therapie in der Schwangerschaft, Missbildungen, Wachstums- und Entwicklungsstörungen. In: Froscher W, Vasella F, Hufnagel A, eds. *Die Epilipsen. Grundlagen- Klinik- Behandlung*. 2. Stuttgart, Germany; New York, NY: Schattauer ; 2004; 657-667.
23. Crawford P. Epilepsy and pregnancy. *Seizure*. 2001; 10: 212-219.
24. Dean JCS, Hailey H, Moore SJ, Lloyd DJ, Turnpenny PD, Little J. Long term health and neurodevelopment in children exposed and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet*. 2002; 39 251-259.

25. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1132–1138.
26. Kaneko S, Battino D, Andermann E, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 1999; 33: 145–158.
27. Samren EB, van Duijn CM, Koch S, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenes associated with maternal epilepsy. *Epilepsia*. 1997; 38: 381–390.
28. Frosher W. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Drugs Today*. 1989; 25: 563–567.
29. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1132–1138.
30. Dolk, H McElhatton, P. Assessing epidemiological evidence for the teratogenic effects of anticonvulsant medication. *J Med Genet*. 2002, 39: 243–244.
31. Beyenburg S, Bauer J. Spezifische Aspekte der Beratung und Behandlung von Frauen mit Epilepsie. *Nervenheilkunde*. 2001; 20: 499–505.
32. Астахова А.В., Ушкалова Е.А. Побочные реакции, вызываемые противосудорожными средствами у детей. *Безопасность лекарств* 1997; 2: 5–12.
33. Kaplan PW. Reproductive health effects and teratogenicity of antiepileptic drugs. *Neurology* 2004; 63:S13–23.
34. Anonymus. Antiepileptics, pregnancy and the child. *Drug Ther Rul* 2005; 43:13–16.
35. Электронный ресурс регуляторного органа США (FDA) http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/010151s0371bl.pdf.
36. Электронный ресурс Medicines and Healthcare products Regulatory Agency <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/l-unit1/documents/websiteresources/con2024816.pdf>.
37. Лепяхин В.К., Романов Б.К., Торопова И.А. Анализ сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства / *Ведомости Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2012, №1. С. 22–26.
38. Лепяхин В.К., Романов Б.К., Никитина Т.Н., Снегирева И.И. Экспертиза оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных средств / *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2012. № 2. С. 19–21.
39. Morrow J Russel A. Guthrie E. et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 193–198.
40. Richens A. Safety of lamotrigine. *Epilepsia* 1994; 35 suppl 5: S37–40
41. Denise S Hill, Bogdan J Wlodarczyk, Ana M Palacios, Richard H Finnell Teratogenic effects of antiepileptic drugs *Exper Rev Neurother*. 2010 ; 10(6): 943–59.