

МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОСТИ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БЕРЕМЕННЫХ: ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Сокова Е.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме. В статье рассматриваются новые фармакогенетические подходы в оценке безопасности применения зарегистрированных лекарственных средств при беременности, позволяющие прогнозировать риски фармакотерапии как для беременной женщины, так и для плода при проведении фармаконадзора.

Ключевые слова: беременность, лекарственное средство, безопасность, фармакогенетика, фармаконадзор.

Библиографическое описание: Сокова ЕА. Мониторинг безопасности зарегистрированных лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты. Безопасность и риск фармакотерапии. 2015; (3): 30-35.

MONITORING POST-APPROVAL DRUG SAFETY IN PREGNANCY: PHARMACOGENETIC ASPECTS

Sokova E.A.

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»,
Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow

Abstract. The purpose of this article is to describe and to examine the utility of new pharmacogenetic approaches in monitoring post-approval drug safety in pregnancy. Data on gene expression in pregnancy and metabolic variation may, in specific instances, help to predict adverse drug reactions in the mother-placenta-fetus complex and to identify individuals at a higher risk.

Key words: pregnancy, drugs, safety, pharmacogenetics, pharmacovigilance.

Bibliographic description: Sokova EA, Monitoring post-approval drug safety in pregnancy: pharmacogenetic aspects. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2015; (3): 30-35.

Надлежащая практика фармаконадзора диктует необходимость сбора информации по безопасности лекарственных средств (ЛС) при фармакотерапии беременных.

Это особенно важно при применении ЛС, для которых тератогенные, эмбриотоксические, фетотоксические или мутагенные эффекты у людей ожидаемы на основании данных наблюдательных и экспериментальных разработок ЛС или в отношении которых эти эффекты у людей были уже установлены [1-7].

В этих случаях очень важно монитори- ровать безопасность воздействия любо-

го ЛС при диагностировании беременности и оценивать надежность примененных методов контрацепции [7-16].

При проведении фармакотерапии во время беременности основному воздействию ЛС подвергается материнский организм, а эмбрион или плод по существу оказывается невольным реципиентом, который обладает уникальной специфической чувствительностью к лекарственным препаратам (ЛП).

Известно, что практически любое ЛС, назначенное беременной, в той или иной степени проникает через плаценту, и многие из них могут оказывать неблагоприят-

ное воздействие на развивающийся плод и новорожденного [17, 18, 19, 20, 21].

Сложность оценки влияния ЛС на беременность и плод предопределена отсутствием подробных данных по фармакокинетике и фармакодинамике для большинства ЛС по этическим соображениям, а также особенностями клинической фармакологии в материнско-плацентарно-плодном комплексе [3, 20].

Беременные женщины потенциально исключены из предрегистрационных КИ (за исключением тех случаев, когда ЛС предназначено для их лечения), поэтому основной объем информации о безопасности ЛС собирается после выхода ЛП на фармацевтический рынок [14].

Несмотря на то, что ни одно ЛС не внедряется в клинику без экспериментальной оценки его тератогенности, не менее 3% всех врожденных пороков развития (ВПР) связано с приемом ЛС [13].

Это обусловлено тем, что тератогенные эффекты ЛС у человека трудно предсказать на основании экспериментальных данных, полученных на животных. Известно, что эти эффекты тесно связаны с дозой ЛС и продолжительностью воздействия, а наибольший риск приходится на 3–6 неделю гестационного периода, когда формируются все важнейшие органы и системы. ЛС могут оказывать фетотоксические эффекты во II триместре беременности, вызывать психические и функциональные расстройства, которые намного труднее выявить, в виду их комплексной, многофакторной природы и, зачастую, отсроченного проявления.

Кроме того, выявление этих серьезных осложнений ЛС затруднено наличием других возможных причин аномалий развития плода (например, вирусные инфекции, профессиональные вредности, политоксикомания и др.).

На самом деле тератогенная опасность осложняется возможностью случайной передозировки, особенностями индивидуальной чувствительности и взаимодействиями ЛП, наличием сопутствующих заболеваний.

Известно, что чувствительность к тератогену зависит от генотипа матери и плода и взаимодействий между генотипом и факторами окружающей среды.

Тератогенная дифференциация основывается на генетической чувствительно-

сти и может быть результатом полигенного или моногенного наследования, поэтому при одних и тех же воздействиях на беременных женщин не у всех наступают тератогенные дефекты плода [15, 18].

На сегодняшний день систем мониторинга безопасности ЛС основана на использовании метода спонтанных сообщений.

Однако, для выявления нежелательных реакций (НР) типа D (отсроченные эффекты), к которым относится тератогенность, использование метода спонтанных сообщений представляет определенные трудности.

Поэтому, оценка безопасности применения ЛП при беременности возможна лишь с использованием всего арсенала методов фармаконадзора, включая исследование «случай–контроль», метод проспективного неинтервенционного наблюдения, метод регистров (например, регистры пороков развития), пострегистрационные исследования (наблюдательные и ретроспективные), активный мониторинг и др.

К сожалению, в настоящее время в России не установлен системный подход к пострегистрационной оценке рисков и безопасности применения ЛС при беременности [12].

В руководстве ЕМА по изучению воздействия ЛС во время беременности в пострегистрационном периоде («Guideline on the exposure to medical products during pregnancy: need for post-authorisation data») подробно представлены рекомендации по надлежащей практике фармаконадзора при беременности [6, 11].

Наряду с клиническими исследованиями, в Руководстве обсуждаются исследования, представляющие специальный интерес.

Это исследования безопасности фармакотерапии у плода, фармакокинетические и фармакогенетические исследования у беременных женщин.

Следует отметить, что в настоящее время исследования в области фармакогенетики приобретают важное значение в изучении факторов риска НР.

Инициативы FDA также уделяют большое внимание изучению роли фармакогенетики в предрасположенности к развитию НР [1].

Для этого выделяются гранты и выполняются совместные с научно-исследовательскими центрами проекты,

нацеленные на изучение безопасности лекарственной терапии через фармакогеномику (т.е. «персонализированную медицину»), в том числе и у беременных.

Понимание генетической variability лекарственного ответа открывает путь к персонализированной медицине путем идентификации пациентов, склонных к развитию НР и пациентов, которым необходима индивидуальная терапия.

Так, например, «сверхбыстрые метаболизаторы», являющиеся носителями копий функциональных аллелей изофермента CYP2D6, под действием которого из кодеина образуется активный метаболит морфин.

У кормящих матерей, которые принимают кодеин и являются «сверхбыстрыми метаболизаторами» по CYP2D6, концентрация морфина в грудном молоке может быть высокой, что увеличивает риск его передозировки у новорожденного.

В этом случае кодеин должен быть назначен в более низкой дозе и на более короткий период времени для облегчения боли, а состояние новорожденного при этом необходимо тщательно мониторировать [1].

Другой пример касается прогнозирования побочного действия антидепрессантов в зависимости от генотипа по CYP2D6.

В клинической практике в связи с депрессией беременным нередко назначают антидепрессант флуоксетин, который метаболизируется изоферментом CYP2D6, ген которого обладает полиморфизмом.

Было установлено, что у «медленных метаболизаторов» по CYP2D6 нежелательные реакции при лечении флуоксетином (седативный эффект, кардиотоксичность, аритмии и др.) возникают чаще, что объясняется высокими концентрациями препарата в крови [10]. Поэтому перед назначением беременным женщинам антидепрессантов необходимо провести генотипирование для выявления носительства аллельных вариантов гена CYP2D6.

В настоящее время является очевидным, что понимание и знание метаболизма и транспорта ЛС в материнско-плацентарно-плодном комплексе, факторов, оказывающих влияние на эти процессы, имеет огромное значение в определении ожидаемой пользы к возможному риску как для материнского организма,

так и для плода на протяжении всей беременности и особенно в I триместре, когда идет бурный органогенез и чувствительность к тератогенам (ЛС) максимальна [9,19]. При этом главным вопросом, определяющим индивидуальный фармакологический ответ и матери и плода являются особенности функционирования системы биотрансформации и транспортеров в материнско-плацентарно-плодном комплексе. С позиции фармакогенетики, индивидуальная variability генов, влияющих или предопределяющих исход лечения (гены, кодирующие транспортеры, изоферменты и мишени ЛС) изучается в отношении эффективности и нежелательных реакций ЛС.

На сегодняшний день известно, что целями функционирования системы биотрансформации и транспортеров ЛС в материнско-плацентарно-плодном комплексе являются: предотвращение проникновения ксенобиотиков (в том числе и ЛС) в организм матери и плода (в системный кровоток, органы и ткани); снижение их биологической (фармакологической активности), уменьшение липофильности и повышение гидрофильности для «облегчения их выведения и, наконец, выведение из организма матери и плода.

Было показано, что плацента морфологически и функционально выполняет для плода роль органа, ответственного за транспорт, метаболизм и экскрецию ЛС.

Существовавшее ранее предположение о том, что «плацентарный барьер» обеспечивает естественную защиту плода от воздействия экзогенных веществ, справедливо лишь в ограниченной степени.

В физиологических и патологических условиях плацентарный обмен веществ – это активная функция плацентарной мембраны, которая осуществляет избирательный контроль над прохождением через нее ксенобиотиков.

Для некоторых соединений плацента служит протективным барьером для развивающегося плода, препятствуя попаданию различных ксенобиотиков от матери к плоду, в то время как для других она облегчает их прохождение как к плоду, так и из плодного компартмента, в целом функционируя как система детоксикации ксенобиотиков [4].

Активный транспорт ЛС через плацентарную мембрану характерен для ЛС,

имеющих структурное сходство с эндогенными веществами и зависит не только от размера молекулы, но также и от наличия вещества-носителя (транспортёра).

Субстратами этих транспортёров является широкий спектр ЛС: некоторые цитостатики, противовирусные препараты, кардиоваскулярные средства и др.

Гликопротеин Р – первый из открытых и наиболее изученный транспортер ЛС экспрессирован на материнской стороне плацентарной мембраны синцитиотрофобласта, удаляет ксенобиотики и ЛС из системы кровообращения плода в систему кровообращения матери.

Например, при проведении антиретровирусной терапии у беременной женщины для профилактики ВИЧ-инфицирования плода крайне важно учитывать, что ингибиторы протеаз ВИЧ (например, саквинавир), являясь субстратом гликопротеина Р, не проникают через плаценту и таким образом не обеспечивают защиту новорожденного.

Генетический полиморфизм гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р (наиболее изучены полиморфные маркеры *C1236T* и *C3435T*) вносит определенный вклад в межиндивидуальную вариабельность концентрации его ЛС-субстратов.

Полагают, что тип транспортеров в плаценте и изменение их активности и экспрессии во время беременности может иметь значение для модуляции эффективности и токсичности воздействия ЛС на плод [3, 5, 7, 9].

Подобная генетическая предрасположенность в первую очередь стала предметом обсуждения в отношении противоэпилептических препаратов, которые потенциально могут вызывать ВПР.

По данным Британского регистра «Эпилепсия и беременность» частота больших ВПР у детей, матери которых получали во время беременности противоэпилептические препараты, составляет 4%.

Результаты мультицентрового исследования, проведенного в Англии и США показали, что частота гибели плода варьирует у женщин, получавших карбамазепин, ламотриджин, фенитоин и вальпроевую кислоту – 3,6%, 0%, 3,6% и 2,9% соответственно [2].

К настоящему времени накопилось достаточно фактов, свидетельствующих о возможном взаимоотношении между про-

тективной функцией плаценты и чувствительностью к порокам развития у некоторых плодов, матери которых получали противоэпилептических ЛС во время беременности.

Генетический полиморфизм гена *ABCB1* и других транспортных белков может изменять степень воздействия противоэпилептических ЛС и, таким образом, риск тератогенности [2].

Несмотря на то, что генетические полиморфизмы ряда изоферментов системы Р450, транспортеров и рецепторов уже описаны, их практическое значение остается мало исследованным.

Фактически же рекомендации для применения ЛС в соответствии с генотипом установлены для небольшого количества препаратов (например, психотропные, противоопухолевые) и только у беременных женщин.

По мнению ряда авторов, хотя еще слишком рано предвидеть немедленные результаты использования фармакогеномики в акушерстве, достижения же в этой области будут иметь применение в оценке индивидуального лекарственного ответа и определении токсичности у беременных, и в настоящее время исследовательские работы в этом направлении активно проводятся [3, 8, 9].

Не исключено, что в будущем применение фармакогенетического тестирования позволит «избегать» тератогенного действия соответствующих ЛС у «чувствительных» пациенток, назначая им другие препараты, если необходимо сохранить беременность.

Таким образом, проблема мониторинга безопасности зарегистрированных ЛС у беременных, обусловленная особенностями клинической фармакологии в материнско-плацентарно-плодном комплексе, отсутствием данных по фармакокинетике, фармакодинамике и режиму дозирования для большинства ЛС по этическим соображениям, диктует необходимость внедрения в практику фармаконадзора новых, персонализированных подходов к изучению рисков фармакотерапии, реализация которых возможна, в том числе, и через фармакогеномику.

Эти подходы могут быть систематизированы в руководстве или рекомендациях по применению зарегистрированных ЛС у беременных.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Advances in FDA's Safety Program for Marketed Drugs. Drug Safety Report April 2012. Center for Drug Evaluation and Research U.S. Food and Drug Administration U.S. Health and Human Services A.
2. Atkinson D, Brice-Bennet S, D'souza SW. Antiepileptic medication during pregnancy: does fetal genotype affect outcome? *Pediatric research* 2007; 62(2): 120-127.
3. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. A reference guide to fetal and neonatal risk. *Drugs in pregnancy and lactation*. Lippincott Williams&Wilkins 2011; (9).
4. Ceckova-Novatna M, Pavec P, Staud F. P-glycoprotein in the placenta: Expression, localization, regulation and function. *Reproductive Toxicology* 2006; 22(3): 400-410.
5. Fromm MF. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25(8): 423-9.
6. EMEA. Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation. CHMP Rep; 2005; 313666.
7. Isoherranen N, Kenneth E. Drug metabolism and transport during pregnancy: how does drug disposition change during pregnancy and what are the mechanisms that cause such changes? *Drug Metab Dispos* 2013; 41: 256-262.
8. Landau R. Pharmacogenetics and obstetric anesthesia. *Anesthesiol Clin* 2008; 26 (1):183-95.
9. Mattison DR. *Clinical Pharmacology during pregnancy*. ELSEVIER 2013; 471.
10. Sim SC, Ingelman-Sundberg V. Pharmacogenomic biomarkers: new tools in current and future drug therapy. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 72-81.
11. Меркулов ВА, Бунятян НД, Сакаева ИВ, Лепяхин ВК, Романов БК, Ефремова ТА. Новые законодательные инициативы по повышению безопасности лекарственных средств в европейском союзе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2013. № 3. С. 45-48.
12. Кутехова ГВ, Лепяхин ВК, Романов БК. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (OFF-LABEL) в педиатрической практике. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2012. № 3. С. 23-27.
13. Шеффер К, Шпильман Х, Феттер К. *Лекарственная терапия в период беременности и лактации*. М.: Логосфера; 2010.
14. Лепяхин ВК, Романов БК, Торопова ИА. Анализ сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2012. № 1. С. 22-25.
15. Аляутдин РН, Зацепилова ТА, Романов БК. Антиангинальные лекарственные средства. *Российский медицинский журнал*. 2007. № 4. С. 35-40.
16. Reviewer guidance evaluating the risk of drug exposure in human pregnancies. U. S. Department of health and human services, food and drug administration, center for drug evaluation and research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) 2005; 28.
17. Лепяхин ВК, Романов БК, Никитина ТН, Снегирева ИИ. Экспертиза оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2012; 2: 19-21.
18. Ryon MG, Sawhney DS. Scientific rationale for the selection of toxicity testing methods II. *Teratology, immunotoxicology, and inhalation toxicology*. United States Environmental Protection Agency 1985; 253.
19. Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100 (3): 465-73.
20. Романов Б.К. Кальциевая регуляция активности лизосомальных ферментов миокарда. *Биомедицинская химия* 2005; 51 (6): 634-642.
21. Шер СА. Тератогенное воздействие лекарственных средств на организм будущего ребенка на этапе внутриутробного развития. *Педиатрическая фармакология* 2011; 8 (6): 57-60.

REFERENCES:

1. Advances in FDA's Safety Program for Marketed Drugs. Drug Safety Report April 2012. Center for Drug Evaluation and Research U.S. Food and Drug Administration U.S. Health and Human Services A.
2. Atkinson D, Brice-Bennet S, D'souza SW. Antiepileptic medication during pregnancy: does fetal genotype affect outcome? *Pediatric research* 2007; 62(2): 120-127.
3. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. A reference guide to fetal and neonatal risk. *Drugs in pregnancy and lactation*. Lippincott Williams&Wilkins 2011; (9).
4. Ceckova-Novatna M, Pavec P, Staud F. P-glycoprotein in the placenta: Expression, localization, regulation and function. *Reproductive Toxicology* 2006; 22(3): 400-410.
5. Fromm MF. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25(8): 423-9.

6. EMEA. Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation. CHMP Rep; 2005; 313666.
7. Isoherranen N, Kenneth E. Drug metabolism and transport during pregnancy: how does drug disposition change during pregnancy and what are the mechanisms that cause such changes? *Drug Metab Dispos* 2013; 41: 256-262.
8. Landau R. Pharmacogenetics and obstetric anesthesia. *Anesthesiol Clin* 2008; 26 (1):183-95.
9. Mattison DR. Clinical Pharmacology during pregnancy. *ELSEVIER* 2013; 471.
10. Sim SC, Ingelman-Sundberg V. Pharmacogenomic biomarkers: new tools in current and future drug therapy. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 72-81.
11. Merkulov VA, Bunyatyan ND, Sakaeva IV, Lepakhin VK, Romanov BK, Efremova TA. Novye zakonodatel'nye initsiativy po povysheniyu bezopasnosti lekarstvennykh sredstv v evropejskom soyuze. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ehkspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2013. № 3. S. 45-48.
12. Kutekhova GV, Lepakhin VK, Romanov BK. Vyyavlenie naznacheniya lekarstvennykh sredstv s narusheniyami predpisaniy instruksii (OFF-LABEL) v pediatricheskoj praktike. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ehkspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2012. № 3. S. 23-27.
13. Sheffer K, Shpilman KH, Fetter K. Drug therapy during pregnancy and lactation. Moscow: Logosfera; 2010 (in Russian).
14. Lepakhin VK, Romanov BK, Toropova IA. Analiz soobshhenij o nezhelatel'nykh reaktsiyakh na lekarstvennye sredstva. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ehkspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2012. № 1. S. 22-25.
15. Alyautdin RN, Zatsepilova TA, Romanov BK. Antianginal'nye lekarstvennye sredstva. *Rossijskij meditsinskij zhurnal*. 2007. № 4. S. 35-40.
16. Reviewer guidance evaluating the risk of drug exposure in human pregnancies. U. S. Department of health and human services, food and drug administration, center for drug evaluation and research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) 2005; 28.
17. Lepakhin VK, Romanov BK, Nikitina TN, Snegireva II. Expertise assess the relationship between the expected benefit and possible risk from the use of medicines. *Scientific centre for expert evaluation of medical products bulletin*. 2012; 2: 19-21.
18. Ryon MG, Sawhney DS. Scientific rationale for the selection of toxicity testing methods II. Teratology, immunotoxicology, and inhalation toxicology. United States Environmental Protection Agency 1985; 253.
19. Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100 (3): 465-73.
20. Romanov BK. Calcium regulation of activity of lysosomal enzymes of the myocardium // *Bio-medical chemistry* 2005; 51 (6): 634-642.
21. Sher SA. Teratogenic effects of drugs on the body of the unborn child at the stage of fetal development. *Pediatric pharmacology* 2011; 8 (6): 57-60.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Сокова Елена Александровна. Ведущий научный сотрудник отдела взаимодействия ЛС и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia.

Sokova EA. Research scientist of Department of interaction of drugs and rational drug therapy of Center of clinical pharmacology, Candidate of Medical Sciences.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Сокова Елена Александровна,
Sokova2@rambler.ru

Статья поступила 16.07.2015 г.

Принята к печати 17.07.2015 г.