

Механизмы повреждающего действия лекарств на плод и значение фармакогенетики для безопасности лекарств у беременных*

Загородникова К.А.^{1,2}, Бурбелло А.Т.^{1,2}, Покладова М.В.^{1,2}

- ¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41
² — Северо-западный медицинский центр безопасности лекарств при беременности и лактации (Babyrisk), 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д.47, e-mail: ksenia.zagorodnikova@gmail.com

В статье описаны предполагаемые механизмы повреждающего действия лекарственных средств на плод и приведены данные о возможной роли генетических особенностей матери и плода в реализации этих воздействий.

Ключевые слова: беременность, плод, фармакогенетика, побочные эффекты лекарств

Введение

При применении лекарств у беременных существует немало сложностей. Большая часть лекарственных средств (ЛС) не одобрена для использования во время беременности, так как клинических исследований по безопасности их применения у беременных не проводилось по этическим соображениям. Однако в современном мире повсеместно увеличивается возраст беременных. Так, согласно данным статистического ежегодника России доля женщин, рожаящих в возрасте старше 30 лет, увеличилась более чем вдвое за период с 2003 по 2013 гг. [2], с этим закономерно связано возможное увеличение числа хронических заболеваний у беременных, и возрастающая потребность в лекарственной терапии, о чем свидетельствуют современные исследования [30].

Опасения при использовании лекарственных средств во время беременности вызывает возможное негативное воздействие ЛС на развивающийся плод. Среди таких воздействий наиболее опасным является возникновение врожденного уродства (аномалии) — стойкого морфологического, биохимического и функционального нарушения у плода, обусловленного экзогенным или эндогенным повреждающим действием во время беременности (ВОЗ, 1965). На сегодняшний день мы можем судить о негативном влиянии лекарств только по данным, полученным в экспериментах на животных, а также по данным, полученным вне эксперимента — в результате наблюдения беременных женщин, принимавшим то или иное ЛС по экстренным показаниям, либо не зная о беременности. Для изучения безопасности лекарственного воздействия при беременности такие наблюдения аккумулируются и систематизируются благодаря существованию регистров, организуемых производителем

ЛС, либо благодаря работе центров безопасности лекарств, или информационных лекарственных центров (тератологических информационных служб), которые также используют их для индивидуальной оценки рисков лекарственного воздействия в практическом консультировании, и позволяют как избежать случаев рождения ребенка с аномалией развития, так и предотвратить ненужные прерывания беременности [1, 24, 42].

При использовании ЛС во время беременности нельзя забывать о том, что существует так называемый общепопуляционный риск появления ребенка с аномалиями развития, не связанными с какими-либо известными внешними воздействиями. Этот риск оценивается в 2–5%, по данным большинства эпидемиологических исследований [43]. Исходя из этих предпосылок, ЛС, на фоне применения которых частота рождения детей с аномалиями развития не превышает общепопуляционного риска, расцениваются как безопасные, а те, при применении которых этот риск возрастает, вызывают опасения. В то же время не все ЛС могут быть одинаково тератогенными, т.к. негативное воздействие на плод во время болезни могут оказать и происходящие в организме матери патологические процессы. Так, известно повреждающее воздействие на плод температуры выше 38°C, аутоиммунных процессов, а также сахарного диабета [5, 10, 12, 31, 33]. Влияние на плод многих других состояний до сих пор не изучено.

Аномалии развития являются ведущей причиной младенческой смертности во всем мире, и многое в этой области остается неизученным. Пути реализации тератогенного эффекта могут быть разными — многие из них хорошо представлены в научной литературе. Так, многие ЛС могут проявлять антагонизм по отношению

* Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов при написании данной статьи.

к фолатам, которые участвуют в синтезе нуклеиновых кислот и в процессах метилирования ДНК. Такие ЛС, как карбамазепин, холестирамин, фенобарбитал, уменьшают всасывание фолатов; сульфасалазин, триамтерен, триметоприм — ингибируют фермент дигидрофолатредуктазу; вальпроевая кислота, метотрексат — являются прямыми антагонистами фолатов. Таким образом, эти ЛС могут увеличивать риск развития дефектов нервной трубки, а также других аномалий развития плода [13]. Такие ЛС, как босентан и ретиноиды, способны нарушать дифференцировку клеток нервного гребня, которые являются плюрипотентными и дают начало костной, хрящевой, нервной, мышечной тканям и частично тканям сердца и сосудов [27]. Еще с 70-х годов XX века известно повреждающее действие аналогов гормонов на плод — наиболее известный пример — диэтилстилбэстрол, вызывающий аденокарциному влагалища у дочерей женщин, принимавших этот препарат во время беременности [19]. Ряд ЛС, провоцирующих оксидативный стресс, может вызывать различные пороки развития костной и нервной систем, задержку внутриутробного развития и даже гибель плода — по такому механизму действуют талидомид, фенитоин, вальпроевая кислота, антиаритмики 3-го класса и другие ЛС [13]. Другой механизм тератогенного действия характерен для воздействия вазоконстрикторов, таких, как мизопропрост, эрготамин, псевдоэфедрин, аспирин — он состоит в нарушении формирования сосудов. В первую очередь страдают дистальные части конечностей и кишечник (гастрошизис, атрезия кишки и т.д.). Специфические рецепторные воздействия таких лекарственных средств, как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), гамма-метил-глутарил-коэнзим-а-редуктазы (статины), которые изменяют физиологические процессы, также могут вызывать необратимые изменения в организме развивающегося плода [13].

Тем не менее, важно помнить, что даже для тех ЛС и других типов воздействия, с которыми связано значительное увеличение риска возникновения аномалий развития, тератогенный эффект не развивается в 100% случаев. Таким образом, большой интерес представляют различные факторы, определяющие реализацию негативного воздействия ЛС на плод.

Факторы, предрасполагающие к повреждающему воздействию лекарств на плод

Универсальных тератогенов среди ЛС, судя по накапливаемым в мире данным, не так много, если они существуют в принципе, поэтому в науке и практической консультации много внимания уделяется оценке индивидуальных факторов, предрасполагающих, или защищающих от тератогенного воздействия. В основе тератогенеза лежит способность вещества неблагоприятно воздействовать на те или иные ткани и

структуры развивающегося плода, для чего, как правило, необходимо взаимодействие вещества с этими структурами в критические периоды [44].

Фармакокинетические факторы

Способность вещества создавать высокие концентрации в организме матери и проникать к организму плода определяется его фармакокинетикой и размерами молекулы. Известно, что вещества с размером молекулы более 500 дальтон не способны проникать через плаценту, и, следовательно, не могут оказать прямого повреждающего воздействия на плод. Поэтому без опасений тератогенного действия при беременности применяются нефракционированные гепарины и инсулин. Известно, что во время беременности в организме женщины происходит ряд физиологических изменений, в целом направленных на уменьшение внешних воздействий и влияющих на фармакокинетику принимаемых ЛС. Увеличивается объем плазмы крови, что приводит к уменьшению концентраций веществ, ускоряется клубочковая фильтрация в почках, повышается активность большей части ферментов системы цитохрома P450 (CYP450), что приводит к ускорению деградации и снижению концентраций метаболизируемых ими ЛС [23]. Такие изменения могут приводить как к снижению риска взаимодействия вещества с организмом ребенка, с одной стороны, так и к ухудшению эффективности фармакотерапии, с другой, что необходимо учитывать, и порой назначать более высокие дозы ЛС во время беременности, чем до или после нее.

Временные факторы

Не менее важен период воздействия вещества. Еще в 1960 г П.Г.Светловым была сформирована теория критических периодов в развитии зародыша, когда включается в действие определенная часть наследственной информации, программирующая с помощью специфических информационных сигналов развитие зачатков органов от одного морфофункционального состояния до другого, вплоть до рождения. Были выделены 2 основных периода: период имплантации и плацентации. В первые две недели эмбрионального развития, когда у плода еще не сформировался общий с матерью кровоток, и все клетки, составляющие эмбрион, плюрипотентны, любое внешнее воздействие либо приведет к прерыванию беременности, о которой женщина может даже не узнать, либо к развитию плода без каких-либо следов неблагоприятного воздействия. Эта концепция широко используется в консультировании беременных, а сам период называется периодом «все или ничего» [3]. В последующие периоды развития могут реализовываться только те виды повреждений, которые направлены на формирующиеся или уже сформированные в момент воздействия органы и ткани. Например, токсическое воздействие на почки не может быть реализовано, если этот орган еще не сформирован, поэтому применение

ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) в первом триместре беременности не может вызвать типичные для этой группы тубулярный дисгенез почек и олигогидрамнион.

Факторы, связанные с состоянием организма матери

Состояние организма матери — третий, но не менее важный фактор, определяющий возможность вредного воздействия ЛС на плод. Так, при токсическом воздействии ЛС на печень или почки матери, эндогенная интоксикация обязательно скажется и на развитии плода, так же как материнские аллергические реакции, синдром гипо- или гиперкоагуляции или повышение артериального давления, которые приведут к изменениям в организме плода и нарушат функционирование главного органа его жизнеобеспечения — плаценты. Также следует помнить, что организм матери не защищен от типичных для ЛС побочных эффектов. Так, например, гепарин-индуцированная тромбоцитопения может спровоцировать микрокровоизлияния в тканях, ухудшить функционирование плаценты и развитие органов и систем плода. Так будет реализовано не прямое повреждающее действие ЛС, которые принято считать не тератогенными.

Все описанные факторы относятся в основном к модифицируемым, т.е. потенциально предотвратимым. Но существуют и предрасполагающие факторы, определяющие особую уязвимость человека к повреждающему воздействию ЛС.

Роль генетических факторов в реализации повреждающего действия ЛС

Синтез и функции всех компонентов транспорта, метаболизма, выведения ЛС, а также их мишеней определяются генетическим аппаратом и факторами, регулирующими экспрессию его компонентов.

Генетические факторы в механизмах тератогенеза

Генетические особенности могут изменять чувствительность к тератогенным воздействиям, описанных выше. Полиморфизмы в генах ферментов, участвующих в метаболизме фолатов, включая метилен-тетрагидрофолатредуктазу, метионин синтазу редуктазу, и метилентетрагидрофолатдегидрогеназу, могут приводить к различной восприимчивости к тератогенному действию антагонистов фолатов — исследования последних 15 лет показали, что определенные мутации в указанных генах могут являться факторами риска специфических для дефицита фолатов врожденных дефектов, таких, как *spina bifida* [7, 29, 38]. Результаты исследования, проведенного в Сибири, показали, что гомозиготное носительство делеции в гене глутатион S-трансферазы T1 — фермента, регулирующего окислительно-восстановительные реакции — может быть фактором, предрасполагающим к развитию различных врожденных аномалий у потомства [14]. Не-

смотря на то, что в этом исследовании авторы не изучали связь проявления этих аномалий с воздействием ЛС или других внешних факторов, затрагивающих окислительно-восстановительные процессы, эта мутация может быть фактором, предрасполагающим к более выраженному тератогенному действию ЛС, провоцирующих оксидативный стресс.

Генетические факторы в транспорте ЛС

На клетках синцитиотрофобласта плаценты экспрессируются белки-переносчики. Таким образом, любое вещество, поступающее из кровотока матери к организму плода, должно пройти через два слоя таких белков на апикальной и на базальной мембранах клеток синцитиотрофобласта. Два основных вида переносчиков, экспрессируемых на этих клетках, — ABC (ATP-Binding Cassette) и SLC (Solute Carrier). Они могут переносить нутриенты, эндо- и экзогенные вещества как из кровотока матери в кровоток плода, так и обратно. Одновременно они играют роль защитного барьера для плода против повреждающего эффекта лекарств, принимаемых матерью. Поскольку синцитиотрофобласт является тканью плодного происхождения, наиболее важную роль в функционировании белков-переносчиков играет генотип плода, но определенное значение имеет и генотип матери [9].

P-гликопротеин (pgr) относится к семейству ABC переносчиков и кодируется геном *ABCB1*. Он располагается на апикальной мембране синцитиотрофобласта, обращенной к матери, и в основном отвечает за эффлюкс различных веществ, включая целый ряд ЛС [45]. Известно, что он экспрессируется в большом количестве на ранних сроках гестации и в меньшем в поздних сроках, что подтверждает его защитную роль в критические периоды тератогенеза, к которым относится 1-й триместр беременности [35]. Наиболее изученным генетическим полиморфизмом в этом гене, определяющим индивидуальные различия, является нуклеотидная замена 3435C>T. Исследования показали, что экспрессия pgr в плаценте зависит как от генотипа плода, так и матери. В экспериментах, проведенных на модели плацентарной перфузии, было обнаружено, что полиморфизм 3435C>T вызывает увеличение активности эффлюкса паклитаксела [18], но не саквинавира [40]. С другой стороны, Rahi с соавторами было обнаружено, что при наличии этой мутации трансплацентарный перенос кветиапина возрастает, а не снижается [39]. Однако исследования на экспериментальных моделях имеют ряд ограничений, связанных с тем, что экспрессия pgr регулируется многими внешними факторами — сроком гестации, а также воздействием внешних субстратов на активность переносчика.

Другой переносчик, обладающий некоторым сходством в субстратной специфичности с pgr, и экспрессируемый на апикальной мембране человеческой плаценты, это BCRP, кодируемый геном *ABCG2*. Только одно ис-

следование, проведенное Kobayashi с соавторами, показало, что генетический полиморфизм 421C>A ассоциирован с количеством в плаценте соответствующего белка, которое было максимальным при гомозиготном носительстве аллеля С [21].

В плаценте человека также экспрессируются как минимум 4 белка семейства множественной лекарственной устойчивости (MRP — Multidrug Resistant Proteins), из них только MRP2, кодируемый геном *ABCC2*, является белком с известными функциональными полиморфизмами, которые изучены на моделях плаценты [34].

Еще одним семейством транспортных белков, экспрессируемых в плаценте человека, являются органические переносчики анионов (OATP — Organic Anion Transporter Proteins), которые кодируются семейством генов *SLCO*. Эти переносчики важны для транспорта путем захвата различных субстратов, включая желчные кислоты, стероиды и гормоны щитовидной железы. В основном в плаценте экспрессируются OATP2B1 и OATP4B1, и в значительно меньшем количестве — 1A2, 1B1 и 1B3 [9]. Значение полиморфизмов в этих белках для плацентарного транспорта изучено мало. Только одно исследование посвящено изучению роли этих переносчиков в транспорте через плаценту репаглинида, однако его результаты не достигли статистической достоверности [48].

В плацентарной ткани также экспрессируются такие переносчики как органические переносчики катионов (OCT), органические переносчики катионов и карнитина (OCTN2), и переносчики вытеснения лекарств и токсинов (MATE — Multidrug And Toxin Extrusion) [9]. Из семейства OCT специфичным для плаценты является белок OCT3, кодируемый геном *SLC22A3* и локализованный на базолатеральной мембране синцитиотрофобласта, вместе с OCT1 (*SLC22A1*), который в основном экспрессируется в тканях печени и почек [20]. Экспрессия MATE1 и MATE2 отмечается только в незрелой плаценте на апикальной мембране синцитиотрофобласта, где они отвечают за эффлюкс органических катионов в кровотоки матери из кровотока плода [4].

Клиническое значение этих генетических полиморфизмов изучено мало. Имеющиеся исследования касаются полиморфизма в гене *ppg*. Существуют исследования, проведенные на мышах, в которых была показана защитная роль *ppg* от тератогенного эффекта ксенобiotиков в кровотоке матери. При этом важную роль играл генотип плода [26, 41]. У мышей, лишенных гена *ppg*, наблюдалась повышенная чувствительность к развитию расщелины нёба при введении фенитоина беременным самкам [41]. Только два клинических исследования посвящены этому вопросу. Так, в исследовании Bliек с соавторами было показано, что генотип матери 3435ТТ ассоциирован с шестикратным увеличением риска развития расщелины губы и нёба у детей в случае приема матерью любых лекарственных средств в раннем периоде после зачатия. Этот риск возрастал до 19

раз в случае, если мать не принимала фолиевую кислоту [6]. Второе исследование продемонстрировало связь врожденных дефектов сердца у потомства матерей, которые принимали различные ЛС и были носительницами генотипа 3435СТ или ТТ, хотя эта находка достигла статистической значимости только для тех матерей, которые не принимали фолиевую кислоту. Когда авторы учли генотип и матери, и плода, риск оказался значительно выше [36].

Несмотря на то, что возможно применение фармакогенетического тестирования матери для выявления риска тератогенного эффекта лекарственных средств для плода в будущем, требуется проведение большего числа исследований и накопление доказательной базы. При этом предстоит еще уточнить влияние совокупности генотипа матери, влияющего на концентрации ЛС в ее кровотоке, и генотипа плода, влияющего на распределение ЛС в его организме, а также влияние внешних факторов (например, срок гестации) на активность плацентарных белков-переносчиков и восприимчивость к тератогенному эффекту ЛС.

Генетические факторы в метаболизме ЛС

Фармакогенетика метаболизма ЛС исторически развивалась наиболее рано и наиболее активно. Собственно, первой наследуемой особенностью метаболизма, для которой был описан генетический механизм возникновения, была мутация в гене, кодирующем CYP2D6 [49]. Ферменты системы цитохрома P450 отвечают за метаболизм большого количества ЛС, а также других эндо- и экзогенных субстратов. Они локализованы в основном в печени, где реализуют реакции метаболизма ЛС первой, окислительно-восстановительной, фазы, но также обнаруживаются в других органах и тканях, где участвуют в основном в биохимических процессах. В настоящее время выявление единичных нуклеотидных полиморфизмов в генах, кодирующих различные подсемейства CYP450, широко внедряется в клиническую практику, и редкое ЛС проходит изучение без детального описания изоформ этого фермента, отвечающих за его метаболизм. Так, широко известна роль CYP2C9 в предсказании индивидуального эффекта варфарина, CYP2C19 — клопидогрела, CYP3A5 — такролимуса и других ЛС, важных для сохранения жизни пациентов. Применение ЛС при беременности должно быть максимально прицельным и персонализированным для того, чтобы оказать помощь матери в нужном объеме, и не навредить развивающемуся плоду. Несмотря на то, что во время беременности активность большей части цитохромов возрастает, генетические факторы играют более важную роль в определении интенсивности их работы. Вот некоторые примеры, показывающие значимость генетически predetermined активности цитохромов во время беременности.

Изофермент CYP2D6 метаболизирует кодеин — ЛС, входившее в состав многих обезболивающих и противорвотных препаратов. С помощью CYP2D6 происходит превращение кодеина в активный метаболит морфин. В случаях, когда женщина является носителем мутации, определяющей отсутствие активности CYP2D6, она не получит должного облегчения от терапии, но еще более опасна ситуация, когда женщина является носителем дополнительных аллелей — мутации, приводящей к повышенной активности фермента. В этом случае из обычной дозы кодеина в организме синтезируется в несколько раз большее количество морфина, что может привести к угнетению дыхательных центров матери и ребенка. В случаях, когда такие женщины применяли кодеин во время кормления грудью, было зарегистрировано несколько детских смертей [32]. Исследования показали, что риск для ребенка становится максимальным в том случае, когда мутация, приводящая к ультрабыстрому метаболизму кодеина, сочетается с мутацией в гене, кодирующем уридил-глюкуронид-трансферазу (UGT) — фермент 2-й фазы метаболизма, одна из изоформ которого — *UGT1A7*2* — отвечает за выведение морфина из организма. Эти трагедии повлекли за собой ряд запретов на использование кодеинсодержащих продуктов кормящими женщинами [15].

Этот же цитохром (CYP2D6) является ключевым ферментом метаболизма большинства бета-адреноблокаторов, используемых как один из вариантов лечения гипертонии у беременных. В тех случаях, когда женщина является носителем мутаций, вызывающих медленный метаболизм, реакцией на среднюю терапевтическую дозу препарата может быть брадикардия и нарушение атрио-вентрикулярной проводимости как у нее самой, так и у плода. В противоположных случаях ускоренного метаболизма женщина не получит пользы от проводимой антигипертензивной терапии, что может ухудшить течение беременности и, следовательно, негативно повлиять на состояние плода.

Не менее важной, чем артериальная гипертония, проблемой во время беременности являются депрессивные расстройства. Общественности известны трагические случаи гибели беременных и недавно родивших женщин вместе со своими детьми по причине суицида.

На сегодняшний день известно, что антидепрессанты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются препаратами выбора для поддерживающей терапии депрессии у беременных, так как информация о возможных связанных с их применением рисках неубедительна, а польза лечения депрессии несомненна. Большинство представителей группы СИОЗС метаболизируются CYP2D6, и в случае генетически предопределенного ультрабыстрого метаболизма эффективность лечения может оказаться существенно ниже ожидаемой [47].

Еще одной важной проблемой, возникающей при беременности, является проблема лечения тошноты и рвоты, или раннего токсикоза, в разной степени проявляющегося у 80% женщин. CYP2D6 является ферментом, метаболизирующим противорвотные ЛС, такие, как ондансетрон. В исследовании Candiotti с соавторами описана зависимость эффективности ондансетрона от генетических полиморфизмов в этом гене. В частности, увеличение числа копий гена было связано авторами с ухудшением терапевтического эффекта [8]. Можно предположить, что замедленный метаболизм может быть связан с повышенным риском побочных эффектов фармакотерапии и увеличением потенциального воздействия на плод. Несмотря на то, что ондансетрон считается одним из безопасных вариантов фармакотерапии при беременности, его повреждающее действие на плод до сих пор не исключено [11].

Фармакогенетические особенности могут лежать в основе индивидуальной восприимчивости к препаратам, используемым для лечения угрозы прерывания беременности. Поскольку сегодня в мире наиболее безопасным и эффективным считается применение блокаторов кальциевых каналов, в частности нифедипина, для успешного лечения этого состояния, клинически важным становится предсказание его эффекта в каждом отдельно взятом случае. Концентрация нифедипина в плазме крови матери зависит от активности ферментов CYP3A4 и CYP3A5, обладающих субстратным сходством [16]. Первый из них подвержен многим угнетающим и стимулирующим влияниям — так, увеличить концентрацию нифедипина в крови и увеличить риск гипотензии, может употребление грейпфрута, а уменьшить концентрацию и, соответственно, привести к неэффективности терапии, может применение травы зверобоя, а также генетический фактор — гомозиготное носительство генотипа *CYP3A5*1*. С давних времен для токолизиса применяли препараты, относящиеся к группе нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС), которые подавляют активность маточных сокращений, блокируя синтез простагландинов. Чаще других для этой цели использовался индометацин, в эффектах которого также возможны индивидуальные различия, поскольку его концентрация в крови зависит от активности ферментов печеночного метаболизма CYP2C19 и CYP2C9 [15].

Ферменты метаболизма второй фазы, например, глутатион-S-трансфераза, также подвержены генетическому полиморфизму, который, как показало исследование Oretti и соавт., может предсказать эффективность использования бетаметазона для профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных [37]. Фетальный генотип *CYP3A7*1E* был ассоциирован в исследованиях с развитием респираторного дистресс-синдрома новорожденных, а также с развитием бронхолегочной дисплазии [17].

Генетические варианты, имеющие потенциальное значение в фармакотерапии при беременности и лактации

| Ген или генетический вариант | Продукт синтеза | Научные данные | Ссылка на источник |
|---|---|--|--------------------|
| ABCB1 3435C>T | P-гликопротеин — переносчик ЛС в плаценте | Исследования <i>in vitro</i> : увеличение активности эффлюкса паклитакселя, отсутствие влияния на перенос саквинавира, повышение проницаемости плаценты для кветиапина | 18; 39; 40 |
| | | Исследования у животных: защитное действие от тератогенного эффекта ксенобиотиков; защитное действие от расщелины неба при введении фенитоина | 26; 41 |
| | | Клинические данные: 6-кратное повышение риска расщелины губы и неба у потомства матерей с генотипом 3435TT, принимавших различные ЛС; врожденные дефекты сердца у потомства матерей с генотипом 3435TC и 3435TT, принимавших различные ЛС | 6; 36 |
| ABCG2 421C>A | BCRP — переносчик ЛС в плаценте | Увеличение количества белка, обладающего субстратным сродством с р-гликопротеином | 47 |
| ABCC2 3972C>T | Белок множественной лекарственной устойчивости MRP2 | Увеличение количества белка в плаценте | 34 |
| SLCO1B3 334T>G, 699G>A, 767G>C, 1309G>A | Переносчик ЛС в плаценте — органические переносчики анионов | Влияние на трансплацентарный транспорт репаглинида <i>in vitro</i> | 50 |
| SLC22A1 SLC22A3 SLC22A4 | Переносчики ЛС в плаценте — органический переносчик катионов OCT1, OCT3 и OCTN1 | Специфичны для плаценты, клиническое значение еще не изучено | 20, 22 |
| SLC47A1 SLC47A2 | переносчики вытеснения лекарств и токсинов MATE1 и MATE2 | Присутствуют в незрелой плаценте, отвечают за эффлюкс ЛС из кровотока плода в кровоток матери. Клиническое значение не изучено | 4 |
| CYP2D6 <i>xn</i> | CYP2D6 — фермент 1-й фазы метаболизма ЛС в печени | Ускоренная работа фермента приводит к увеличению количества морфина, образующегося из кодеина, что приводит к угнетению дыхательных центров матери и ребенка при грудном вскармливании; мутация приводит к снижению эффективности субстратов фермента — антигипертензивных средств группы бета-адреноблокаторов, антидепрессантов группы СИОЗС, антиэметика ондансетрона | 8; 32; 47 |
| CYP2D6*3 CYP2D6*4 CYP2D6*5 | | Мутации вызывают блокаду синтеза фермента, что приводит к побочным эффектам его субстратов: бета-адреноблокаторов, антидепрессантов группы СИОЗС | 47 |
| CYP3A5*1 | CYP3A5 — фермент 1-й фазы метаболизма ЛС | Мутация связана с ускоренной работой фермента и снижением эффективности субстратов — антигипертензивного и токолитического ЛС нифедипина. | 16 |
| CYP2C9*2,*3; CYP2C19*2,*3 | CYP2C9; CYP2C19 — ферменты 1-й фазы метаболизма ЛС | Мутации связаны с замедлением работы фермента и увеличением риска побочных эффектов субстратов — например, индометацина как токолитика | 15 |
| UGT7*2 | Уридил-глюкоронид-трансфераза — фермент 2-й фазы метаболизма ЛС | В сочетании с мутацией <i>CYP2D6xn</i> вызывает накопление морфина в организме женщины, принявшей кодеин-содержащее ЛС | 15 |
| GST-P1 1105V | Глутатион-S-трансфераза — фермент 2-й фазы метаболизма ЛС | Прогнозирование эффективности использования бетаметазона для профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных | 37 |
| CYP3A7*1E | CYP3A7 — фермент метаболизма ЛС у плода | Генетический вариант ассоциирован с развитием респираторного дистресс-синдрома новорожденных, а также бронхолегочной дисплазии | 17 |
| Beta2AR Arg16/Gly | Бета2-адренергический рецептор | Более высокая эффективность лечения угрозы прерывания беременности бета2-адреномиметиками у матерей носительниц мутации Arg16 | 25 |
| GR | Глюкокортикоидный рецептор | Некоторые гаплотипы могут быть связаны с повышенной чувствительностью к глюкокортикоидам. Клиническое значение в акушерстве еще не установлено. | 46 |
| 5HT3 | Серотониновый рецептор | Вариант 5HT3A ассоциирован с большей, а 5HT3B — меньшей эффективностью терапии тошноты и рвоты беременных ондансетроном | 28 |

Фармакогенетика мишеней лекарственного воздействия

Помимо блокаторов кальциевых каналов для ослабления маточной мускулатуры и предотвращения преждевременного прерывания беременности используются бета2-адреномиметики, ограничениями в использовании которых являются трудно переносимые матерью побочные эффекты. На эффективность такой терапии может повлиять генетически обусловленная чувствительность бета2-адренорецепторов, являющихся мишенью для их воздействия. На настоящий момент опубликовано только одно исследование, в котором продемонстрировано улучшение прогноза при беременности у матерей, являющихся гомозиготными носительницами варианта Arg16 в гене бета2-адренорецептора [25].

Генетическому полиморфизму подвержены и мишени воздействия глюкокортикостероидов, используемых в акушерстве, к примеру, для ускорения созревания легких плода и профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных. В исследовании Stevens с соавторами были описаны определенные гаплотипы гена *GR*, определяющие чувствительность глюкокортикоидных рецепторов [46].

Полиморфизмы в генах, кодирующих серотониновые рецепторы (5HT), ассоциированы в исследованиях с варибельным ответом на терапию тошноты и рвоты ондансетроном. Так, вариант 5HT3A ассоциирован с большей эффективностью терапии и улучшением качества жизни, а вариант 5HT3B — с меньшей эффективностью [28].

Представленные выше сведения о фармакогенетических особенностях, имеющих доказанное или потенциальное значение в фармакотерапии при беременности и лактации, суммированы в таблице.

Заключение

Многие из факторов, предрасполагающих к повреждающему влиянию ЛС на плод и беременную, изучены в эксперименте, многие являются предотвратимыми в случаях, когда фармакотерапию осуществляет врач, знакомый с особенностями фармакокинетики ЛС при беременности, и типичными проявлениями их побочных эффектов. Имеющиеся научные данные говорят о том, что в будущем возможно использовать генетические факторы для выявления индивидуальной предрасположенности к развитию неблагоприятных эффектов ЛС. При этом количество экспериментальных данных становится значительным, а клинические пока практически отсутствуют, что говорит о несомненной актуальности проведения таких исследований. Необходимо помнить о том, что только наличие убедительной доказательной базы может позволить использовать данные о генетических факторах для принятия клинических решений, а накопление такой базы в сложной области фармакотерапии при беременности — вопрос не одного года, а возможно, и не одного десятилетия.

Список литературы

1. Загородникова К.А., Бурбелло А.Т., Покладова М.В. Безопасность лекарств и фармаконадзор у беременных — от «талидомидовой трагедии» до наших дней // Ремедиум. — 2012. — № 8. — С. 15—22.
2. Российский статистический ежегодник. 2014: Стат. сб. — М., 2014.
3. Adam M. The all-or-none phenomenon revisited // Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology. — 2012. — Vol. 94, № 8. — P. 664—669.
4. Ahmadi Moghaddam D. et al. Synchronized activity of organic cation transporter 3 (OCT3/Slc22a3) and multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1/Slc47a1) transporter in transplacental passage of MPP+ in rat // Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology. — 2012. — Vol. 128, № 2. — P. 471—481.
5. Ajslev T.A., Sorensen T.I.A., Jess T. Maternal inflammatory bowel disease and offspring body size: a prospective cohort study // Inflammatory bowel diseases. — 2012. — Vol. 18, № 4. — P. 709—717.
6. Blik B.J.B. et al. Maternal medication use, carriage of the ABCB1 3435C > T polymorphism and the risk of a child with cleft lip with or without cleft palate // American journal of medical genetics. Part A. — 2009. — Vol. 149A, № 10. — P. 2088—2092.
7. Botto L.D., Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review // American journal of epidemiology. — 2000. — Vol. 151, № 9. — P. 862—877.
8. Candiotti K.A. et al. The impact of pharmacogenomics on postoperative nausea and vomiting: do CYP2D6 allele copy number and polymorphisms affect the success or failure of ondansetron prophylaxis? // Anesthesiology. — 2005. — Vol. 102, № 3. — P. 543—549.
9. Daud A.N.A. et al. Pharmacogenetics of drug-induced birth defects: the role of polymorphisms of placental transporter proteins // Pharmacogenomics. — 2014. — Vol. 15, № 7. — P. 1029—1041.
10. Dreier J.W., Andersen A.-M.N., Berg-Beckhoff G. Systematic review and meta-analysis: fever in pregnancy and health impacts in the offspring // Pediatrics. — 2014. — Vol. 133, № 3. — P. e674-88.
11. Fejzo M.S., MacGibbon K., Mullin P. Intestinal obstruction is a rare complication of ondansetron exposure in hyperemesis gravidarum // Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.). — 2015.
12. Gabbay-Benziv R. et al. Birth defects in pregestational diabetes: Defect range, glycemic threshold and pathogenesis // World journal of diabetes. — 2015. — Vol. 6, № 3. — P. 481—488.
13. Gelder M.M.H.J. van et al. Teratogenic mechanisms of medical drugs // Human reproduction update. — Vol. 16, № 4. — P. 378—394.
14. Gordeeva L.A. et al. Association GSTT1, GSTM1 and GSTP1 (Ile105Val) genetic polymorphisms in mothers with risk of congenital malformations in their children in Western Siberia: a case-control study // Prenatal diagnosis. — 2013. — Vol. 33, № 11. — P. 1095—1101.
15. Haas D. Pharmacogenetics and individualizing drug treatment during pregnancy // Pharmacogenomics. — 2014. — Vol. 15. — P. 69—78.
16. Haas D.M. et al. A pilot study of the impact of genotype on nifedipine pharmacokinetics when used as a tocolytic // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. — 2012. — Vol. 25, № 4. — P. 419—423.
17. Haas D.M. et al. The impact of glucocorticoid polymorphisms on markers of neonatal respiratory disease after antenatal beta-methasone administration // American journal of obstetrics and gynecology. — 2013. — Vol. 208, № 3. — P. 215.e1-6.
18. Hemaier S.J. et al. Modulation of human placental P-glycoprotein expression and activity by MDR1 gene polymorphisms // Biochemical pharmacology. — 2010. — Vol. 79, № 6. — P. 921—925.
19. Herbst A.L., Ulfelder H., Poskanzer D.C. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women // The New England journal of medicine. — 1971. — Vol. 284, № 15. — P. 878—881.

20. Klaassen C.D., Aleksunes L.M. Xenobiotic, bile acid, and cholesterol transporters: function and regulation // *Pharmacological reviews*. — 2010. — Vol. 62, № 1. — P. 1–96.
21. Kobayashi D. et al. Functional assessment of ABCG2 (BCRP) gene polymorphisms to protein expression in human placenta // *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. — 2005. — Vol. 33, № 1. — P. 94–101.
22. Koepsell H., Endou H. The SLC22 drug transporter family // *Pflügers Archiv: European journal of physiology*. — 2004. — Vol. 447, № 5. — P. 666–676.
23. Koren G. Pharmacokinetics in pregnancy; clinical significance // *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology* // *Journal de la thérapeutique des populations et de la pharmacologie clinique*. — 2011. — Vol. 18, № 3. — P. e523-7.
24. Koren G., Bozzo P. Cost effectiveness of teratology counseling — the Motherisk experience // *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology* // *Journal de la thérapeutique des populations et de la pharmacologie clinique*. — 2014. — Vol. 21, № 2. — P. e266-70.
25. Landau R. et al. Arg16 homozygosity of the beta2-adrenergic receptor improves the outcome after beta2-agonist tocolysis for preterm labor // *Clinical pharmacology and therapeutics*. — 2005. — Vol. 78, № 6. — P. 656–663.
26. Lankas G.R. et al. Placental P-glycoprotein deficiency enhances susceptibility to chemically induced birth defects in mice // *Reproductive toxicology* (Elmsford, N.Y.). — Vol. 12, № 4. — P. 457–463.
27. Larsen W. Human embryology. — Philadelphia: Churchill Livingstone. — 2001. — 3rd editio.
28. Lehmann A.S. et al. Pharmacogenetic predictors of nausea and vomiting of pregnancy severity and response to antiemetic therapy: a pilot study // *BMC pregnancy and childbirth*. — 2013. — Vol. 13. — P. 132.
29. Linden I.J.M. van der et al. The methionine synthase reductase 66A>G polymorphism is a maternal risk factor for spina bifida // *Journal of molecular medicine* (Berlin, Germany). — 2006. — Vol. 84, № 12. — P. 1047–1054.
30. Lupattelli A. et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study // *BMJ open*. — 2014. — Vol. 4, № 2. — P. e004365.
31. Luteijn J., Brown M., Dolk H. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis // *Human reproduction*. — 2014. — Vol. 29 № 4. — P. 809–823.
32. Madadi P. et al. Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: a case-control study // *Clinical pharmacology and therapeutics*. — 2009. — Vol. 85, № 1. — P. 31–35.
33. Mazor-Dray E. et al. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. — 2009. — Vol. 22, № 2. — P. 124–128.
34. Meyer zu Schwabedissen H.E. et al. Variable expression of MRP2 (ABCC2) in human placenta: influence of gestational age and cellular differentiation // *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. — 2005. — Vol. 33, № 7. — P. 896–904.
35. Ni Z., Mao Q. ATP-binding cassette efflux transporters in human placenta // *Current pharmaceutical biotechnology*. — 2011. — Vol. 12, № 4. — P. 674–685.
36. Obermann-Borst S.A. et al. General maternal medication use, folic acid, the MDR1 C3435T polymorphism, and the risk of a child with a congenital heart defect // *American journal of obstetrics and gynecology*. — 2011. — Vol. 204, № 3. — P. 236.e1-8.
37. Oretti C. et al. Glutathione-S-transferase-P1 I105V polymorphism and response to antenatal betamethasone in the prevention of respiratory distress syndrome // *European journal of clinical pharmacology*. — 2009. — Vol. 65, № 5. — P. 483–491.
38. Parle-McDermott A. et al. Confirmation of the R653Q polymorphism of the trifunctional C1-synthase enzyme as a maternal risk for neural tube defects in the Irish population // *European journal of human genetics: EJHG*. — 2006. — Vol. 14, № 6. — P. 768–772.
39. Rahi M. et al. Placental transfer of quetiapine in relation to P-glycoprotein activity // *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England). — 2007. — Vol. 21, № 7. — P. 751–756.
40. Rahi M. et al. Influence of adenosine triphosphate and ABCB1 (MDR1) genotype on the P-glycoprotein-dependent transfer of saquinavir in the dually perfused human placenta // *Human & experimental toxicology*. — 2008. — Vol. 27, № 1. — P. 65–71.
41. Rawles L.A., Acuna D., Erickson R.P. The role of multiple drug resistance proteins in fetal and/or placental protection against teratogen-induced orofacial clefting // *Molecular reproduction and development*. — 2007. — Vol. 74, № 11. — P. 1483–1489.
42. Schaefer C. Drug safety in pregnancy: utopia or achievable prospect? Risk information, risk research and advocacy in Teratology Information Services // *Congenital anomalies*. — 2011. — Vol. 51, № 1. — P. 6–11.
43. Shapira S., Dolan S. Genetic risks to the mother and the infant: assessment, counseling, and management // *Maternal and child health journal*. — 2006. — Vol. 10, №5. — P. S143-6.
44. Shepard T.H., Lemire R.J. Catalog of teratogenic agents. 11th ed. // *The John Hopkins University Press*, Baltimore. — 2004. — 487 p.
45. Staud F., Cerveny L., Ceckova M. Pharmacotherapy in pregnancy; effect of ABC and SLC transporters on drug transport across the placenta and fetal drug exposure // *Journal of drug targeting*. — 2012. — Vol. 20, № 9. — P. 736–763.
46. Stevens A. et al. Glucocorticoid sensitivity is determined by a specific glucocorticoid receptor haplotype // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. — 2004. — Vol. 89, № 2. — P. 892–897.
47. Teh L.K., Bertilsson L. Pharmacogenomics of CYP2D6: molecular genetics, interethnic differences and clinical importance // *Drug metabolism and pharmacokinetics*. — 2012. — Vol. 27, № 1. — P. 55–67.
48. Terti K. et al. Transfer of repaglinide in the dually perfused human placenta and the role of organic anion transporting polypeptides (OATPs) // *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. — 2011. — Vol. 44, № 3. — P. 181–186.
- Ugele B. et al. Characterization and identification of steroid sulfate transporters of human placenta // *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. — 2003. — Vol. 284, № 2. — P. E390-8.

Mechanisms of fetal adverse drug effects and importance of pharmacogenetics for safe medication use in pregnancy

Zagorodnikova K.A.^{1,2}, Burbello A.T.^{1,2}, Pokladova M.V.^{1,2}

¹ — North-Western State medical university named after I.I. Mechnikov, 191015, Saint-Petersburg, Kirochnaya st., 47

² — North-western medical center for drug safety in pregnancy and lactation (Babyrisk), 195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky prospect, 41; e-mail: ksenia.zagorodnikova@gmail.com

The paper presents review of the mechanisms of adverse effects of medications on human fetus, as well as available data illuminating possible role of maternal and fetal genomes in response to adverse drug reactions induced by treatment of pregnancy-related health conditions.

Keywords: pregnancy, fetus, pharmacogenetics, adverse drug reactions