

А.А. Иванова¹, А.В. Михайлов^{2, 3}, А.С. Колбин⁴

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский ГБУЗ «Родильный дом № 17», Российская Федерация

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Региональный центр мониторинга и безопасности лекарственных средств, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Тератогенные свойства лекарств. История вопроса

Контактная информация:

Иванова Анна Александровна, аспирант медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

Адрес: 199026, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8 а, тел.: (921) 759-04-49

Статья поступила: 10.09.2012 г., принята к печати: 15.01.2013 г.

В статье приведены наиболее значимые шаги развития представлений о воздействии лекарственных средств на плод. Описана история талидомидной трагедии, особенности тератогенных свойств талидомида, представлены данные об актуальности профилактики талидомидного синдрома уже в XXI веке. Освещены принципы тератогенеза. Дана информация об открытии тератогенных свойств и их проявлении у некоторых других важнейших тератогенов: ретиноидов, карбамазепина, вальпроевой кислоты, диэтилстильбэстрола.

Ключевые слова: беременные женщины, тератогенные свойства, лекарственные средства, принципы тератогенеза, талидомид, ретиноиды, карбамазепин, вальпроевая кислота, диэтилстильбэстрол.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (1): 46–53)

Накоплен значимый опыт, свидетельствующий о возможности негативного влияния ряда лекарств в перинатальном периоде развития человека. Любые неблагоприятные последствия, вызванные приемом лекарств в развивающемся организме вплоть до его полового созревания, относят к онтогенетической токсичности (Developmental toxicity) [1]. Изучение подобных неблагоприятных эффектов различных факторов, в том числе лекарственных средств (ЛС), является задачей токсикологии развития [2]. В онтогенетической токсичности выделяют эмбрио- и фетотоксичность, к которым, соответственно, относят любые токсичные эффекты на эмбрион или плод, возникающие в результате пренатального влияния на них конкретных неблагоприятных

факторов [3]. Существуют 4 основных класса проявлений онтогенетической токсичности у неродившегося ребенка: смерть (в том числе в результате спонтанного аборта), дизморфогенез (структурные аномалии), нарушения роста (обычно задержка внутриутробного развития, хотя при этом неродившийся ребенок может быть крупным) и функциональные нарушения (любые отклонения от нормы физиологических или биохимических параметров, психомоторного развития, обучаемости и памяти, особенностей поведения, а также обратимые функциональные постнатальные эффекты — седативный, синдром отмены, брадикардия, гипогликемия) [1, 3]. В ряде случаев к онтогенетической токсичности также относят хромосомные и генетические нарушения, недоношен-

А.А. Ivanova¹, A.V. Mikhailov^{2, 3}, A.S. Kolbin⁴

¹ St. Petersburg State University, Russian Federation

² SFHI «Maternity Hospital № 17», St. Petersburg, Russian Federation

³ Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Regional Centre for Drug Monitoring and Safety, St. Petersburg, Russian Federation

Teratogenic properties of drugs. Background information

The article presents the most significant steps in the development of ideas about drugs' effects on fetus. It features the thalidomide tragedy and features of thalidomide teratogenic properties, as well as data on thalidomide syndrome prevention relevance in the 21st century. The article covers teratogenesis principles and gives information about the discovery of teratogenic properties and their manifestation in several other major teratogens: retinoids, carbamazepine, valproic acid, diethylstilbestrol.

Key words: pregnant women, teratogenic properties, drugs, teratogenesis principles, thalidomide, retinoids, carbamazepine, valproic acid, diethylstilbestrol.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (1): 46–53)

ность, канцерогенез. Тератогенность — это одно из проявлений онтогенетической токсичности, частный случай эмбрио- и фетотоксичности, выражающийся в возникновении структурных аномалий [3]. Тератогенный эффект является важным, но не единственно возможным проявлением неблагоприятных свойств от приема лекарств в отношении неродившегося ребенка, мать которого употребляла их во время беременности [2, 4]. В последние годы в литературе утвердился термин «функциональный тератогенез», который определяет возникшие функциональные нарушения состояния органов и систем под воздействием тератогена на фетальном этапе онтогенеза при отсутствии в них морфологических изменений [5].

Врожденные аномалии развития и причины их возникновения (как у животных, так и у людей) издавна были предметом интереса человека. Существуют свидетельства того, что уже в древнем мире предполагали возможность влияния различных химических веществ на развитие плода. Например, в Карфагене было запрещено принимать алкоголь новобрачным из-за его неблагоприятного воздействия на зачатие и развитие плода [6]. До появления эмбриологии и сравнительной анатомии происхождение врожденных пороков объяснялось широким разнообразием причин: сверхъестественными силами, соитием с животными (гибридная теория), совокуплением во время менструации, «материнскими впечатлениями», т.е. неожиданными и сильными впечатлениями беременной женщины. Подобные объяснения использовались многими исследователями не только древнего мира, но и эпохи Возрождения, в том числе Парацельсом и Амбрузом Папе [7]. Например, Себастьян Мюнстер (Munster) следующим образом описал в известной хронике мира «Космография» (Cosmography, 1544) этиологию сенсационного рождения близнецов-краниопагов Wormer: «Две женщины прогуливались, одна из них была беременной, затем пришел человек и ударил их головами друг о друга, беременная женщина испугалась, и в конце истории она родила девочек, чьи головы срослись вместе» [8].

Значительно расширились знания по тератологии с началом систематического использования морфологического метода при исследовании трупов и плодов (W. Harvey, 1651; T. Bartholinus, 1654; C. Woll, 1759; L. Morgagni, 1761; J. Meckel, 1812). Эти исследования позволили описать многие аномалии развития, определяемые лишь морфологически, что наряду с результатами использования методов сравнительной анатомии легло в основу теории остановки развития [7]. В этот период знаменитые анатомы, такие как Ф. Рюйш (Ruysch, 1638–1731) в Амстердаме, К. Бартолин-младший (Bartholin, 1655–1738) в Копенгагене, И. Либеркюн (Lieberkuhn, 1711–1756) и И. Меккель-старший (Meckel, 1724–1774) в Берлине, занимались описанием врожденных аномалий у плодов и новорожденных и собирали уникальные коллекции препаратов [8]. На смену «золотого века описательной тератологии» в середине XIX века пришел период экспериментальной тератологии, и акценты исследований сместились с описания и классификации врожденных пороков на попытки их экспериментального воспроизведения у лабораторных животных [8, 9]. Многие вопросы этиологии и патогенеза врожденных

пороков были исследованы при помощи экспериментального метода на куриных эмбрионах: отец и сын Этьен и Изидор Жоффруа Сент-Илер (Sent-Hilaire), изучали воздействие механических факторов на куриные яйца (1822, 1832–1837), Ш. Дарест (Dareste) — влияние встряхивания, температурного фактора и химических веществ (1855), а П.И. Митрофанова — влияние кислородного голодания у тех же объектов (1894) [7, 9]. В. Болдуин в 1919 г. впервые получил врожденные пороки воздействием ионизирующего излучения [7]. Это были одни из первых доказательств, что внешние факторы способны нарушать эмбриональное развитие [9]. Одним из важнейших результатов развития экспериментального метода в тератологии стало формулирование принципов тератогенеза — положений, которые определяют понимание основных закономерностей влияния внешних факторов, в том числе и лекарств, на неродившегося ребенка. Первым исследователем, сформулировавшим эти положения, был Ш. Дарест, который основывался на результатах собственных экспериментов. Основы научной тератологии были заложены во времена Грегора Иоганна Менделя (Mendel, 1822–1884), «отца» генетики, и были, несомненно, подвержены влиянию его идей [10]. В публикации 1871 г. «Recherches sur la Production Artificielle des Monstrosités; ou, Essais de Teratogenie Experimentale» Дарест сформулировал первые принципы научной тератологии [11].

Эти пять принципов, адаптированные к современной терминологии, следующие:

1. Идентичные аномалии могут быть вызваны воздействием различных агентов.
2. Развитие конкретных эмбрионов может нарушаться индивидуально под воздействием неблагоприятного фактора.
3. Различия обусловлены уникальной комбинацией наследственных способностей и экзогенного воздействия.
4. Тип дефекта зависит от силы и времени активности неблагоприятного импульса.
5. Чем меньше дефект, тем позже он становится заметен [10].

Несмотря на то, что Дарест подчеркивал: «Не продлевайте мои исследования бесконечно, я ограничил себя только одним видом. Куриные яйца, которые каждый может получить в таких больших количествах, сколько захочет, являются легким [объектом] для изучения нормального и аномального развития... Время покажет, могут ли быть результаты, которые я получил, изучая один единственный вид, действительно применимы для всей ветви позвоночных млекопитающих» [цит. по: 11], эти принципы не утратили своей ценности даже сегодня. Кроме того, они безоговорочно приняли и вместили в себя и открытую позже (в 1921 г.) концепцию о критических периодах Ц. Стоккарда (Stockard) и взаимоотношения доза-эффект [10].

Со времен Средневековья и вплоть до середины XX века было распространено мнение, что плацента не позволяет токсичным веществам проникать к плоду, хотя уже в конце XIX века были доказательства того, что плацента человека проницаема для ряда химических веществ [12]. В 1874 г. Б. Цвайфель (Zweifel) провел

исследование, показавшее, что хлороформ проникает через плаценту человека [13]. В 1912 г. в экспериментах на собаках было подтверждено, что при применении хлороформа во время родов в крови плода содержится такое же его количество, как и в материнской крови [14]. В 1878 г. был опубликован случай обнаружения салицилата натрия в моче ребенка, который назначили матери за 30 мин до родов. Это были первые предположения в научной литературе о возможности проникновения химических веществ через плаценту. Позже появились свидетельства прохождения через плаценту и воздействия на плод алкоголя, морфина, применявшегося для родостимуляции хинина [13]. К 1930-м годам было достаточно доказательств, которые могли опровергнуть миф о плаценте как о надежном барьере. С 1955 г. было известно, что любое вещество с молекулярной массой менее 1000 атомных единиц может проникать через плаценту в кровь плода [12]. Однако, эти знания и достижения тератологии часто не выходили за пределы узкого круга специалистов лабораторий академий и исследовательских институтов [15]. Работы тератологов публиковались в основном в журналах для ограниченной, узко специализированной аудитории, что могло быть одной из причин, почему широкий круг медицинских работников не задумывался о возможной опасности применения лекарств во время беременности. Именно поэтому до середины XX века большая часть медицинского сообщества была убеждена в том, что плацента надежно защищает плод от воздействий внешней среды и является непроницаемой для токсичных веществ, за исключением их больших доз, которые способны привести к смерти матери. Рекомендации врачей не содержали советы пациентам об осторожном использовании алкоголя, лекарств и других химических веществ [6]. Достижения тератологии не принимались во внимание организациями здравоохранения, которые должны были следить за общественным здоровьем и безопасностью; не существовало стандартизированных методик проверки безопасности применения лекарств в эксперименте на беременных животных [15]. Известно, что хотя подобные исследования проводились в больших фармацевтических компаниях, однако, они не носили обязательный характер [12].

Событием, заставившим медицинское сообщество пересмотреть взгляды на плаценту и по-новому оценить данные, накопленные экспериментальной тератологией, стала талидомидная трагедия [6, 7].

ТАЛИДОМИДНАЯ ТРАГЕДИЯ

Талидомид — ЛС, которое стало причиной одной из самых драматичных катастроф в истории медицины [6]. Оно было одним из первых лекарств, которое четко показало свою тератогенность у человека. Его применение привело к возникновению большого числа тяжелых аномалий у новорожденных, чем любое другое средство [16]. Талидомид был синтезирован в 1954 г. в Западной Германии в качестве антиконвульсанта, однако, при исследованиях противосудорожного действия у него выявлено не было, зато был обнаружен выраженный седативный эффект [12, 17]. Впервые

талидомид был выведен на рынок в составе комбинированного лекарства Гриппекс для лечения респираторных инфекций в ноябре 1956 г., а через год был представлен в виде седативного препарата Контегран. Появление Контеграна на рынке сопровождалось массовой рекламой, основной упор которой делался на его безопасность [12]. Представление о безопасности ЛС основывалось на том, что с помощью этого лекарства почти невозможно совершить суицид [6]. Его считали настолько безопасным, что широко применяли даже в педиатрии, и к 1961 г. Контегран стал самым продаваемым седативным средством в Германии [12, 18]. Талидомид был эффективен также для лечения утренней тошноты у беременных [6]. Впоследствии он был зарегистрирован под разными торговыми названиями в 46 странах по всему миру [17].

До сих пор ведутся споры, проводил ли производитель адекватные экспериментальные исследования на беременных животных [12]. Из-за того, что записи компании «Grünenthal» были уничтожены, мы никогда точно не узнаем, как исследовали безопасность талидомида [13]. Известно, что эксперты Управления по контролю за продуктами и лекарствами (Food and Drug Administration, FDA; США) сочли данные по безопасности на животных, представленные производителем, недостаточными и необеспечивающими. Лекарство не было разрешено для продажи в США [19]. В то же время выявленные впоследствии особенности действия талидомида на животных разных видов показывают, что даже если были проведены такие испытания в полном объеме, они не выявили бы неблагоприятных эффектов на плод. Более того, существует вероятность, что эти эффекты не были бы заподозрены и в случае, если бы препарат в наше время проходил все принятые современные доклинические исследования.

Вскоре в Европе начала разворачиваться странная «эпидемия» — с беспрецедентной частотой рождались дети с тяжелыми редукционными аномалиями конечностей, которые раньше регистрировались многократно реже. Появилось много теорий, объяснявших причину возникновения этого явления. Подозревали, что оно было связано с загрязнением воды, ядерными испытаниями или неизвестным токсином. Так как большинство случаев произошло в Западной Германии и практически отсутствовали в Восточной ее части, возникали даже предположения, что они были последствием применения тайного химического оружия со стороны Советского блока [19].

В декабре 1961 г. в журнале «The Lancet» было опубликовано письмо австралийского акушера-гинеколога У. МакБрайда (McBride), сообщавшего об увеличении числа случаев врожденных аномалий, связанных с применением талидомида. Он написал, что в последние месяцы наблюдает случаи множественных тяжелых аномалий (полидактилии, синдактилии, редукционные пороки конечностей из-за аномально коротких бедренных и лучевых костей) у детей, рожденных женщинами, принимавших талидомид, на уровне почти 20% [20]. В январе 1962 г. в «The Lancet» был опубликован ответ на заметку МакБрайда, автором которого был доктор В. Ленц (Lenz). Ленц сообщил, что он тоже наблюдал подобные пороки,

а также получал информацию о них от других врачей из разных мест. Ленц предположил, что с 1959 г. в Западной Германии было рождено 2000–3000 детей, пострадавших от талидомида [21]. Впоследствии, помимо редукционных пороков конечностей, была также зафиксирована взаимосвязь талидомида с развитием таких пороков, как анотия, микротия, анофтальмия, микрофтальмия, а также аномалии сердца, мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта [17]. На основании этих фактов талидомид был изъят с рынка Германии и некоторых других стран в период 1961 и 1962 годов. Сложность заключалась в том, что талидомид продавали по всему миру под 37 торговыми наименованиями. Поскольку в то время еще не было международного сотрудничества в области безопасности ЛС, то были отозваны упоминавшиеся в статьях Ленца и МакБрайда Контегран и Диставаль (с рынка Западной Германии и Австралии, соответственно), но еще некоторое время в других странах продолжали продаваться другие препараты талидомида [19]. К тому времени в мире было рождено уже около 10 000 детей, пострадавших от этого лекарства [17].

Впоследствии было проведено множество исследований, пытавшихся смоделировать возникновение пороков у животных и объяснить механизм тератогенного действия талидомида [22]. Однако, врожденные пороки при его применении наблюдались у эмбрионов крыс, мышей, кроликов, собак, хомяков, приматов, кошек, морских свинок, свиней и хорьков исключительно редко. На основании этих исследований было сложно поверить, что талидомид опасен в отношении эмбрионального периода развития человека [13, 22]. Только у новозеландских кроликов талидомид вызвал редукционные пороки конечностей, однако для выявления у него тератогенного действия потребовались дозы, превышающие терапевтические в 150 раз. Позднее стало известно, что некоторые виды приматов также чувствительны к талидомиду [12]. Результаты подобных исследований привели к появлению положения о некорректности прямого переноса данных о безопасности лекарств, полученных в эксперименте на животных, на людей [22]. Кроме того, были выявлены две особенности, связанные с тератогенными свойствами талидомида. Первая заключалась в том, что тератогенное воздействие талидомида имело место при его приеме в чрезвычайно короткий период беременности. Аномалии развития возникали только при применении с 35 по 50-й день от первого дня последней менструации — в период 21–36 дней эмбрионального развития. Прием талидомида вне этого 2-недельного интервала не вызывал никаких тератогенных последствий у плода человека. Другой особенностью тератогенного действия талидомида является необычайно малые дозы лекарства, которые способны привести к возникновению нарушений развития плода. Установлено, что типичные аномалии возникали при приеме 25 мг 3 раза в день или 100 мг в день на протяжении 3 дней в течение периода чувствительности, что эквивалентно исключительно малой дозе 1 мг/кг веса матери. Заслуживает внимания факт, что дозы, приводящие к появлению нарушения развития, были многократно ниже у человека, чем у чувствительных к талидомиду экспериментальных животных [18].

История с возникновением талидомидных эмбриопатий не закончилась в XX веке. Через несколько лет после разыгравшейся талидомидной трагедии были открыты новые свойства этого лекарства. В 1965 г. израильский дерматолог Sheskin сообщил об эффективности талидомида в лечении лепрозной узловой эритемы (erythema nodosum leprosum, ENL) [17]. Оказалось, что талидомид является ингибитором фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) α , содержание которого чрезвычайно высоко у больных с ENL, и который значительно снижался при применении этого лекарства [23]. Доказанная эффективность по этим показаниям повысила общий интерес к возможности терапевтического применения талидомида для лечения других состояний, особенно после выявления его новых свойств — противовоспалительного, иммуномодулирующего и антиангиогенного [17]. Серии клинических исследований показали эффективность талидомида при лечении синдрома истощения при ВИЧ-инфекции, наследственной геморрагической телеангиэктазии, ENL, множественной миеломы и болезни Бехчета [23]. В настоящее время талидомид одобрен во многих странах для лечения главным образом ENL, заболеваний кожи и нескольких типов рака со строгим противопоказанием к использованию во время беременности [17]. Бразилия является одной из стран, эндемичных по лепре, и с 1965 г. талидомид в ней применяют для лечения ENL. В 2011 г. было опубликовано исследование, анализировавшее случаи возникновения талидомидного синдрома в 2000–2008 гг. в этой стране. Несмотря на то, что в настоящее время лекарство коммерчески не доступно и распространяется только через специальные программы министерства здравоохранения, ученые выявили, что данных мер недостаточно. В 2000–2008 гг. увеличилась частота рождения детей с фенотипом талидомидной эмбриопатии по сравнению с периодом 1982–1999 гг. Так, с 1982 по 1999 гг. из 793 177 оцененных родов у 152 новорожденных были признаки талидомидного синдрома (1,92 на 10 000 родов (95% доверительный интервал [ДИ] 1,60–2,20), а в период 2000–2008 гг. из 352 037 родов признаки талидомидной эмбриопатии были у 109 новорожденных (3,10 на 10 000 родов (95% ДИ 2,50–3,70) [17]. Это свидетельствует об актуальности профилактики возникновения талидомидного синдрома и в наше время.

В заключение можно отметить, что до настоящего времени неизвестно лекарство, которое по своему тератогенному действию превосходило бы талидомид [2].

УРОКИ ТАЛИДОМИДНОЙ ТРАГЕДИИ. ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВ В НАШЕ ВРЕМЯ

После талидомидной трагедии было изменено господствующее в медицинском сообществе представление о надежности маточно-плацентарного барьера в качестве защиты плода от токсичных веществ, и стала очевидна необходимость обязательного испытания лекарств на безопасность для плода до разрешения применения их во время беременности. Во многих странах сформировались регулирующие органы, контролирующие безопасность лекарств, а в 1968 г. была начата Программа

по мониторингу ЛС Всемирной организацией здравоохранения. В соответствии с существующими в настоящее время требованиями, все новые фармакологические средства до их разрешения для применения в клинической практике проходят исследования на тератогенность в экспериментах на животных [4]. Тератогенные свойства изучают не менее чем на 2 видах животных [24], но идеального вида для этой цели пока не определено. Наиболее часто тератогенное воздействие лекарств изучают на беременных крысах и мышах, из животных других отрядов — на кроликах. Вероятно, оптимальными экспериментальными животными могут быть приматы из-за их анатомической и физиологической схожести с человеком, однако, высокая стоимость подобных исследований является препятствием к использованию приматов в лабораторных исследованиях [25]. Кроме того, и их проведение далеко не всегда являются гарантией безопасности испытуемого средства для человека [4]. Подтверждением является тот факт, что действие большинства тератогенов было выявлено сначала у человека, а не в экспериментах на животных. Исключение представляют только андрогены, некоторые антимитотические лекарства, вальпроат натрия и ретиноиды [3]. Выявление тератогенного действия ЛС в клинике затруднено в связи с тем, что имеется определенный естественный фон аномалий развития плода, связанных с другими причинами (вирусные инфекции, экология, алкоголизм родителей и др.). Очевидно, что выявление тератогенных свойств у лекарств наиболее вероятно тогда, когда вызываемые ими врожденные аномалии возникают часто, когда они необычны или тяжелы. Гораздо сложнее обнаружить такого рода аномалии, если они возникают редко и проявляются незначительными нарушениями. В результате тератогенное действие некоторых лекарств может оставаться незамеченным и неучтенным долгое время [4]. W. Y. Lo и J. M. Friedman в 2002 г. выявили, что тератогенные риски не были определены для 91,2% ЛС, одобренных в США с 1980 по 2000 гг. Не было адекватной информации для определения, превышает ли польза большинства лекарств, внедренных за последние 20 лет, тератогенные риски их применения [26]. Беременные женщины принципиально исключаются из клинических исследований, проводимых до регистрации лекарств (I–III фаза), по этическим соображениям, за исключением случаев исследования ЛС, предназначенных для беременных женщин, когда необходимая информация может быть получена только при клинических исследованиях у беременных женщин и при условии принятия всех необходимых мер по исключению риска нанесения вреда женщине в период беременности и неродившемуся ребенку [27, 28]. Основной объем информации о безопасности ЛС получают только после выхода на фармацевтических рынок. Обычно тератогенные свойства и связь между воздействием и исходом беременности обнаруживают в ходе фармакоэпидемиологических проспективных когортных исследований и ретроспективных исследований по методу «случай-контроль», в некоторых странах ведутся регистры по факту применения лекарств во время беременности и регистры врожденных пороков [2, 27, 29]. К сожалению, в отечественном законодатель-

стве на данный момент отсутствует описание механизмов получения информации о безопасности ЛС, включая регистры [30].

Помимо выводов, сделанных после талидомидной трагедии, в наблюдениях за возможным тератогенным влиянием других лекарств были отмечены и другие особенности. Постепенно накопление данных привело к тому, что спустя век после того, как Дарест впервые описал общие закономерности действия тератогенного фактора на эмбрион, принципы тератогенеза были переформулированы. Автором законов, ставших классическими для современной тератологии, стал Джеймс Уилсон (James Wilson), опубликовав в 1977 г. их в соавторстве с Ф. Фразером в «Руководстве по тератологии» (Handbook of Teratology) [10]. Было сформулировано 6 принципов тератогенеза, описывающих типичные случаи [31].

1. Чувствительность к тератогенезу зависит от генотипа плода и того, каким образом он взаимодействует с неблагоприятными факторами окружающей среды. Это правило, с одной стороны, объясняет различное действие лекарств на организм человека и животных (видоспецифичное действие определяется генотипом данного вида, примером может послужить изучение тератогенных свойств талидомида), с другой стороны, свидетельствует о том, что генетически обусловленная чувствительность к тератогенам у разных людей различна [2]. Например, при одинаковом внутриутробном воздействии фенитоина более половины детей не поражены, у 1/3 возникают некоторые врожденные аномалии и только у 5–10% развивается фетальный гидантоиновый синдром (пороки сердца, расщелины губы/челюсти/неба и пороки мочеполовой системы) [2, 29]. На реализацию тератогенного эффекта может влиять как генотип матери, так и плода, что может приводить к различиям в клеточной чувствительности, транспорте через плаценту, метаболизме, связывании с белками и распределении лекарства в организме. Даже при воздействии одинаковых доз в одинаковые периоды беременности возможен диапазон различных исходов [29].

2. Чувствительность к тератогенным агентам изменяется в зависимости от стадии развития в момент воздействия неблагоприятного фактора. Этот принцип основывается на теории о критических периодах развития в онтогенезе Ц. Стоккарда (1921), он также связан с понятием о тератогенных терминационных периодах, впервые обозначенным Г. Швальбе (Schwalbe) в 1909 г. [32]. Во время первого критического периода внутриутробного развития, соответствующего концу 1-й началу 2-й нед беременности (с момента оплодотворения до образования бластоцисты), наблюдается максимальный риск эмбриотоксического действия лекарств, который проявляется чаще всего в гибели зародыша до установления беременности [5]. Период максимальной чувствительности к тератогенам — второй критический период — приходится на 15–56-е сут (3–8-ю нед) пренатального развития, во время которого происходит формирование органов и тканей — органогенез [29, 32]. В этот период аномалии органов и систем возникают наиболее часто [2]. Начиная с 9-й нед, отмечается заметное снижение чувствительности развивающегося плода к воз-

действию ЛС [32]. Неблагоприятные факторы, воздействующие на плод в течение фетального периода, когда происходит тонкая дифференцировка органов и тканей и быстрый рост будущего ребенка, провоцируют развитие фетопатий, для которых характерны не морфологические аномалии, а заболевания и функциональные нарушения органов и систем, поведенческие расстройства [5].

Тератогенный терминационный период — тот временной предел, до которого в пренатальном онтогенезе тератоген способен вызвать определенную аномалию развития того или иного органа. В связи с этим следует считать, что каждый орган имеет свой терминационный период, после которого врожденная аномалия уже развиться не может. Например, тератогенный терминационный период для двухкамерного сердца ограничен 34-м днем пренатального развития, для дефекта межжелудочковой перегородки — 44-м днем, межпредсердной перегородки — 55-м днем и т. д. [32].

3. Тератогенные агенты действуют специфическими путями (механизмами) на развивающиеся клетки и ткани, чтобы инициировать последовательность аномальных событий в развитии (патогенез). Когда С. Вильсон (Wilson) сформулировал принципы тератогенеза, молекулярные механизмы действия в токсикологии еще не были известны [2]. Современные достижения науки позволили углубить представления о механизмах тератогенеза — эпигенетический контроль экспрессии генов, повреждение цитоскелета, нарушения внеклеточного матрикса, эффекты небольших регуляторных молекул РНК и др. [10]. Понимание механизма действия способствует разработке мер профилактики пороков. Так, например, выявленная связь дефицита фолатов с развитием дефектов нервной трубки (ДНТ) и подтвержденное защитное действие дополнительного приема фолиевой кислоты позволяет проводить популяционную профилактику ДНТ назначением фолиевой кислоты по 400 мкг/сут при планировании беременности и в ее первые 8 нед. Установлено, что некоторые лекарства (вальпроевая кислота, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, колестирамин и др.) являются антагонистами фолата, влияя на его абсорбцию и метаболизм, поэтому при их применении дозу фолиевой кислоты следует увеличивать до 4–5 мг/сут [2, 33].

4. Четыре проявления нарушения развития: смерть, порок развития, замедление роста и функциональные нарушения. Помимо указанных С. Вильсоном вариантов позднее были открыты другие исходы. Один из этих исходов — трансплацентарный канцерогенез. Для тканей плода характерна повышенная уязвимость к действию канцерогенных факторов из-за их высокого уровня клеточной пролиферации. Этот феномен был продемонстрирован в исследованиях на крысах, мышах, хомяках, кроликах, свиньях, собаках и приматах [3]. Однако, у человека единственный доказанный случай трансплацентарного канцерогенеза связан с действием на плод диэтилстильбэстрола (ДЭС), который представляет собой синтетическое нестероидное ЛС с эстрогенной активностью. Диэтилстильбэстрол был предложен для лечения угрожающих аборт, а также с целью ограничения чрезмерного роста у девочек [2]. За период между

1948 и 1971 гг. только в США ДЭС получили примерно 2–3 млн беременных женщин. Агрессивная реклама лекарства способствовала широкому его использованию по всей Северной Америке, Европе, Латинской Америке, Африке, Среднему Востоку и Азии [34]. В 1971 г. А. Хербст (Herbst) обнаружил, что у дочерей, матери которых получали во время беременности ДЭС, в подростковом возрасте с повышенной частотой развивалась светлоклеточная аденокарцинома влагалища [2, 34, 35]. Одно из названий, которое получил ДЭС, — «токсическая бомба с часовым механизмом» [34]. Однако, у потомства мужского пола повышенной частоты малигнизации выявлено не было [35].

Другим исходом неблагоприятного воздействия, о котором стало известно позднее и который не описан Вильсоном, являются мутации половых клеток, вызывающие дефекты через поколение. Это действие было установлено на животных и не исключено у человека. Мутации половых клеток связаны с тем, что яйцеклетки развиваются уже на ранних стадиях эмбриогенеза и завершают рост до рождения, поэтому в ранние сроки беременности чужеродные вещества способны нарушить их созревание, отрицательно влияя на фертильность следующего поколения [2].

5. Доступ неблагоприятных воздействий к развивающимся тканям зависит от природы воздействия (агента). Воздействие на развивающийся зародыш (эмбрион или плод, а также внезародышевые ткани эмбрионального происхождения) неблагоприятных факторов возможно двумя путями — прямым и косвенным. Примером первых являются ионизирующее излучение, микроволны, ультразвук, которые распространяются непосредственно через материнские ткани без изменения и взаимодействуют с зародышем. Наиболее известные вещества, влияющие на развитие зародыша (в том числе ЛС), поступают к нему косвенным путем. В организме матери они подвержены метаболическим изменениям (например, биотрансформации в печени), распределению, накоплению и экскреции, что либо усиливает, либо ослабляет их поражающий потенциал [36].

6. Проявления отклонений в развитии повышаются в частоте и степени (тяжести) вместе с повышением дозы — от отсутствия эффекта до полностью летального уровня [31]. Действие ЛС также зависит от дозы, частоты и длительности его применения. Все тератогены имеют порог, до достижения которого неблагоприятные реакции не возникают [29]. Примером действия этого принципа являются ретиноиды. Изучение влияния дефицита витамина А на животных в 30–40-х годах XX века привело к пониманию важности этого нутриента для нормального эмбриогенеза [18]. Ретиноевая кислота выполняет в организме функцию фактора роста, присутствует во всех клетках и связывается со специфическими рецепторами ретиноидов. Особенно важна роль ретиноевой кислоты во время эмбриональной фазы развития, поскольку наряду с другими эффектами она регулирует развитие мозга и позвоночника. Однако позднее в экспериментах на животных были обнаружены и выраженные тератогенные свойства ретиноидов. К счастью, это произошло до введения этих

веществ в практику лечения людей. В настоящее время ретиноиды считаются наиболее сильными тератогенами человека после талидомида [2]. Первое предположение о том, что большие количества витамина А могут приводить к аномалиям развития у человека, сделала Gal в 1968 г. Она с коллегами провела ретроспективное исследование содержания витамина А в плазме матерей детей с ДНТ. Было обнаружено, что у них уровень витамина был выше по сравнению с матерями здоровых детей. В последующие годы наблюдались разрозненные случаи рождения детей с различными черепно-лицевыми, сердечно-сосудистыми, мочеполовыми и другими аномалиями от матерей, принимавших гигантские дозы витамина А во время беременности (до 60 000 МЕ и выше). Эти сообщения привели к тому, что в 1986 г. Shepard опубликовал предупреждение о потенциальной тератогенной опасности мегадоз витамина А [18]. К настоящему времени накоплена уже значительная информация о рисках, связанных с применением ретиноидов и мегадоз (более 25 000 МЕ/сут) витамина А во время беременности: повышение риска спонтанных аборт, возникновение характерного ретиноидного синдрома (дефекты закладок ушей, включая агенезию и стеноз слухового прохода, нарушение формирования лица и неба, микрогнатия, дефекты сердечно-сосудистой системы, нарушения развития тимуса и центральной нервной системы — от неврологических расстройств с вовлечением глаз и внутреннего уха до гидроцефалии) [2]. Таким образом, даже вещество, необходимое для нормального формирования плода, в больших дозировках может способствовать нарушению его развития.

Дозозависимый эффект наблюдается и при приеме алкоголя. В низких дозах употребление алкоголя во время беременности связано с небольшим снижением массы тела при рождении. В высоких дозах он действует на неврологическое развитие плода, а в постоянно высоких дозах он вызывает микроцефалию и другие видимые анатомические дефекты [29].

Накопленный опыт выявления неблагоприятных эффектов на развитие плода свидетельствует, что необходимо продолжать собирать информацию даже о лекарствах с большим опытом применения. Примером этого является история обнаружения тератогенного действия у карбамазепина и вальпроевой кислоты.

Карбамазепин в качестве противосудорожного средства применяют с 1962 г. Позднее, считаясь безопасным, он стал лекарством выбора в различных областях медицины [16, 18]. Первое подозрение о возможном наличии у карбамазепина тератогенных свойств возникло в 1986 г. после случайно обнаруженных малых черепно-мозговых аномалий и изменений пальцев у детей в neonatalном возрасте. Другие исследования значительно расширили список возможных малых аномалий после применения этого ЛС [18]. Был предложен определение специфического карбамазепинового синдрома, который состоит из малых черепно-мозговых аномалий, гипоплазии концевых фаланг и задержки развития [2, 16]. Возможность более серьезных эффектов карбамазепина была открыта Rosa в 1991, выявившим риск возникновения 1% *spina bifida* [18].

Вальпроевая кислота, антиконвульсивные свойства которой были открыты в 1963 г., до 1981 г. считалась безопасной при применении у беременных женщин [2, 16]. В 1981 г. было рекомендовано применять вальпроат натрия или карбамазепин как лекарства выбора при определенных типах эпилепсии для женщин, которые могут забеременеть. Хотя с 1980 г. результаты исследований на животных позволили заподозрить, что вальпроевая кислота может быть потенциальным тератогеном, в период с 1969 по 1976 гг. было опубликовано описание единственного неподтвержденного случая ее тератогенности у человека — у неродившегося ребенка, на которого во время беременности действовали, по крайней мере, еще два других антиконвульсанта. В других опубликованных случаях внутриутробного воздействия вальпроевой кислоты, как до, так и после 1980 г., были описаны случаи успешного рождения здоровых доношенных новорожденных. Более того, комитет Американской академии педиатрии в 1982 г. постановил, что данные о тератогенном потенциале вальпроевой кислоты для человека были неадекватными и что не могут быть даны рекомендации за или против ее применения во время беременности. Первое подтвержденное сообщение о ребенке с врожденными пороками после воздействия вальпроевой кислоты появилось в 1980 г. У матери, принимавшей по 1000 мг вальпроевой кислоты в сутки на протяжении всей беременности, родился ребенок с признаками задержки внутриутробного развития, лицевым дизморфизмом, пороками сердца и конечностей. Ребенок умер в возрасте 19 дней. После этого первого сообщения появился ряд исследований и описания случаев рождения детей с аномалиями развития вследствие лечения вальпроевой кислотой в монотерапии или комбинации с другими противосудорожными средствами [16]. Видно, что и карбамазепином, и вальпроатом, а также упомянутым выше диэтилстильбэстролом долгое время лечили беременных, считая безопасными.

Диэтилстильбэстрол также является примером лекарства, действие которого проявилось не сразу после рождения, а через многие годы. Не сразу после рождения могут быть заметны и функциональные, а особенно психозомоциональные нарушения и поведенческие расстройства. Последними занимается отдельная ветвь токсикологии развития — тератология поведения. Так, например, с применением матерью вальпроатов, талидомида, мизопростала, алкоголя связывают возникновение у ребенка аутизма [2].

На сегодняшний день достоверно выявлен лишь ограниченный спектр лекарств, обладающих тератогенным действием. К важнейшим из них относят талидомид, ретиноиды, витамин А (в дозе более 25 000 МЕ/сут), диэтилстильбэстрол, карбамазепин, андрогены, антиметаболиты, литий, мизопростол, пеницилламин, производные кумарина, фенитоин, фенobarбитал/примидон, триметадон. Монотерапия с применением одного из перечисленных ЛС в I триместре не обязательно ведет к повреждению эмбриона. Риск развития дефектов составляет менее 10% (за исключением двух сильнейших тератогенов — талидомида и ретиноидов). Также к группе повышенного риска относятся женщины, получающие

комбинированное лечение по поводу тяжелой эпилепсии. В то же время до сих пор не установлена безопасность применения во время беременности подавляющего количества лекарств [2, 3, 37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение уже значительного периода наблюдений за воздействием лекарств на плод накоплен достаточный объем фактических данных, что позволило пересмотреть концепцию надежной защиты плода от вредных веществ непроницаемой плацентой, установлена необходимость проверки лекарств на безопасность для плода, сформу-

лированы принципы тератогенеза, развиваются представления о механизмах тератогенеза и вариантах действия ЛС на плод.

Очевидна необходимость продолжения совершенствования методов исследования тератогенных свойств лекарств, отслеживание разнообразных эффектов не только у плода и новорожденного ребенка, но и возможных отдаленных последствий для развития человека в виде фармакоэпидемиологических проспективных когортных и ретроспективных исследований. Важным представляется ведение регистров по факту применения лекарств во время беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guidance for industry reproductive and developmental toxicities — integrating study results to assess concerns. U.S. Department of health and human services, food and drug administration, center for drug evaluation and research (CDER). *Pharmacology and Toxicology*. 2011 Sept. 20 p.
2. Шефер К., Шпильманн Х., Феттер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации. Пер. с нем. под ред. Б.К. Романова. М.: Логосфера. 2010. 768 с.
3. Shaefer C., Peters P., Miller R.C. Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment. Second edition. Elsevier. 2007. 875 p.
4. Астахова А.В., Лепехин В.К. Беременность и лекарства. В кн.: Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. *Безопасность лекарств и фармаконадзор*. 2009; 2: 3–20.
5. Шер С.А. Тератогенное воздействие лекарственных средств на организм будущего ребенка на этапе внутриутробного развития. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (6): 57–60.
6. Dally A. Thalidomide: was the tragedy preventable? *Lancet*. 1998; 351: 1197–9.
7. Кириллова И.А., Кравцова Г.И., Кручинский Г.В. и др. Тератология человека. Руководство для врачей. Под ред. Г.И. Лазюка. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина. 1991. 480 с.: ил.
8. Schumacher G.H. Teratology in cultural documents and today. *Ann Anat*. 2004; 186 (5–6): 539–46.
9. Garfield E. Teratology literature and the thalidomide controversy. *Essays of an Information Scientist*. 1986; 9: 404–412.
10. Friedman J.M. The principles of teratology: are they still true? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010; 88 (10): 766–8.
11. Squier S.M. Poultry science, chicken culture: a partial alphabet. *Rutgers University Press*. 2011. P. 84.
12. Stephens T., Brynner R. Dark remedy: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine. USA: Basic Books. 2001. 240 p.
13. Greek R., Shanks N., Rice M.J. The history and implications of testing thalidomide on animals. *The Journal of Philosophy, Science & Law*. 2011; 11. URL: <http://www.miami.edu/ethics/jpsl>
14. Whipple G.H. Pregnancy and chloroform anesthesia: a study of the maternal, placental, and fetal tissues. *J Exp Med*. 1912; 15 (3): 246–258.
15. Wilson J.G. The evolution of teratological testing. *Teratology*. 1979; 20 (2): 205–211.
16. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffee S.J. Drugs in pregnancy and lactation. Eight edition. Philadelphia: LippincottWilliams & Wilkins. 2008. 2217 p.
17. Vianna F.S., Lopez-Camelo J.S., Leite J.C. et al. Epidemiological surveillance of birth defects compatible with thalidomide embryopathy in Brazil. *PLoS One*. 2011; 6 (7): e21735.
18. Kalter H. Teratology in the 20th century: environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established. *Neurotoxicol Teratol*. 2003; 25 (2): 131–282.
19. Avorn J. Learning about the safety of drugs — a half-century of evolution. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2151–2153.
20. McBride W.G. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*. 1961; 2: 358.
21. Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*. 1962; 1: 45.
22. Klingberg M.A. An epidemiologist's journey from typhus to thalidomide, and from the Soviet Union to Seveso. *JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation* (www.jameslindlibrary.org). 2010.
23. Zheng C.F., Xu J.H., Huang Y. et al. Treatment of pediatric refractory Crohn's disease with thalidomide. *World J Gastroenterol*. 2011; 17 (10): 1286–1291.
24. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических средств. Утверждены Управлением государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники Минздрава России 29 декабря 1997 г.
25. Ryon M.G., Sawhney D.S. Scientific rationale for the selection of toxicity testing methods II. Teratology, immunotoxicology, and inhalation toxicology. *United States Environmental Protection Agency. Washington DC*. 1985. 253 p.
26. Lo W.Y., Friedman J.M. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002; 100 (3): 465–73.
27. Стриженов Е.А., Гудков И.В., Страчунский Л.С. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер*. 2007; 9 (2): 162–175.
28. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Ст. 43, п. 6.
29. 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 p.
30. Загородникова К.А., Бурбелло А.Т., Покладова М.В. Безопасность лекарств и фармаконадзор у беременных — от «талидомидовой трагедии» до наших дней. *Ремедиум*. 2012; 8 (186): 15–22.
31. Jelinek R. The contribution of new findings and ideas to the old principles of teratology. *Reprod Toxicol*. 2005; 20 (3): 295–300.
32. Валькович Э.И. Тератогенез и тератогенность. *Педиатр*. 2010; 1: 13–15.
33. van Gelder M.M., van Rooij I.A., Miller R.K. et al. Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Hum Reprod Update*. 2010; 16 (4): 378–94.
34. Эндрю Четли. Проблемные лекарства. *Landmark Ltd*. 1998. 256 с. (электронная версия книги на официальном сайте www.antibiotic.ru).
35. Hormonally active agents in the environment. Committee on hormonally active agents in the environment, board on environmental studies and toxicology, commission on life sciences, national research council. *National academy press*. 1999. 435 p.
36. Scientific frontiers in developmental toxicology and risk assessment. Committee on developmental toxicology, board on environmental studies and toxicology, national research council. *Washington, DC: National Academies Press*. 2000. 354 p.
37. Завидова С.С., Намазова-Баранова Л.С., Тополянская С.В. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7 (1): 6–14.