



Кучко А.М., Ефремова И.Н.✉, Федосеева И.И.
Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, Минск, Беларусь

Дополнительные ограничения применения для предотвращения внутриутробного воздействия на плод лекарственных препаратов, содержащих топирамат

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кучко А.М. – сбор, анализ, обобщение и систематизация данных; Ефремова И.Н. – план написания статьи, редактирование статьи, анализ и систематизация данных; Федосеева И.Н. – сбор и анализ данных литературы.

Подана: 01.10.2023
Принята: 06.11.2023
Контакты: rcpl@rceth.by

Резюме

Существуют свидетельства о связи между применением топираматсодержащих лекарственных препаратов беременными женщинами и развитием серьезных нарушений внутриутробного развития плода (например, черепно-лицевыми дефектами, такими как заячья губа / волчья пасть, гипоспазией и аномалиями развития различных систем организма). В настоящее время также установлено, что лекарственные препараты, содержащие топирамат, при применении беременной женщиной могут повышать риск нарушений нейropsychического развития ребенка. В рамках функционирования системы фармаконадзора с целью минимизации риска неблагоприятного воздействия на плод в Республике Беларусь планируется внедрение дополнительной меры минимизации рисков – программы по предотвращению беременности для топираматсодержащих лекарственных препаратов.

Ключевые слова: топирамат, программа предотвращения беременности, фармаконадзор

Kuchko A., Yefremava I., Fedaseyeva I.
Center For Examinations and Tests in Health Service, Minsk, Belarus

Further Restrictions on Use to Avoid Topiramate Exposure in Pregnancy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kuchko A. – collection, analysis, generalization and systematization of data; Yefremava I. – plan for writing an article, editing an article, analysis and systematization of data; Fedaseyeva I. – collection and analysis of literature data.

Submitted: 01.10.2023
Accepted: 06.11.2023
Contacts: rcpl@rceth.by

Abstract

Topiramate-containing medicines is known to be associated with an increased risk of congenital fetal malformations (particularly cleft lip/palate, hypospadias, and anomalies involving various body



systems) if used during pregnancy. It has been additionally established that topiramate-contained medicines used by woman during pregnancy may increase the risk of neurodevelopmental disorders in children. As part of the pharmacovigilance system functioning in order to minimize adverse effects on an unborn child, in the Republic of Belarus it is planned implementation of Pregnancy Prevention Program for topiramate-containing medicines.

Keywords: topiramate, pregnancy prevention programme, pharmacovigilance

Современный уровень развития медицины, включая фармакотерапию, позволяет добиться стойкой ремиссии в клиническом проявлении ряда заболеваний. В связи с этим аспекты планирования и ведения беременности при сопутствующей хронической патологии являются чрезвычайно актуальными.

Одним из хронических неврологических заболеваний является эпилепсия, проявляющаяся в предрасположенности организма к внезапному возникновению судорожных приступов [1, 2]. По оценкам, доля общего населения с активной формой эпилепсии (то есть с продолжающимися приступами или потребностью в лечении) на данный момент времени составляет от 4 до 10 на 1000 человек [4]. С целью медикаментозного лечения данного заболевания применяются противоэпилептические лекарственные препараты (ПЭП) в течение длительного времени. Важно отметить, что применительно к отдельным ПЭП существуют риски врожденных пороков развития и когнитивных последствий для ребенка в более позднем возрасте.

К заболеваниям, при которых применяются ПЭП с целью профилактики, относится мигрень – хроническое заболевание, проявляющееся приступами интенсивной головной боли пульсирующего характера, длящимися от 4 до 72 часов, при этом боль преимущественно односторонняя, в большей степени в глазнично-лобно-височной области [3]. Распространенность этого заболевания среди пациентов женского пола выше, чем среди пациентов мужского пола (19% и 11% соответственно). Частота встречаемости мигрени в России – около 20%, в США риск развития мигрени в течение всей жизни составляет около до 43%, в Европе мигрень проявляется хотя бы раз в жизни у 12–28% населения, из которых около 6–15% мужчин и 14–35% женщин испытывают не менее одного приступа мигрени в год [5]. Таким образом, в случае установленного диагноза у женщин, учитывая их возможное материнство, возникает множество вопросов, которые необходимо решить еще до зачатия, в части ограничения применения определенных ПЭП.

Топирамат – противоэпилептический препарат, впервые был одобрен к медицинскому применению в 1995 году в Великобритании. Механизм действия топирамата заключается в блокировке натриевых каналов и подавлении возникновения повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона. Топирамат повышает активность γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов (в том числе ГАМК_A-рецепторов). Он также модулирует активность самих ГАМК_A-рецепторов, препятствует активации каинатом чувствительности подтипа каинат/АМПК (α -амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота)-рецепторов к глутамату, не влияет на активность N-метил-Э-аспартата (NMDA) в отношении подтипа NMDA-рецепторов. Кроме того, топирамат угнетает активность некоторых изоферментов карбоангидразы, однако это свойство топирамата не считается основным компонентом его противоэпилептического действия [6].

В соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата топирамат применяется для лечения эпилепсии как самостоятельно, так и в составе комплексной терапии парциальных приступов, генерализованных тонико-клонических приступов, приступов, связанных

с синдромом Леннокса – Гасто, а также для профилактики головных болей при мигрени [6]. На сегодняшний день в Республике Беларусь зарегистрированы топираматсодержащие препараты в лекарственных формах для приема внутрь (капсулы, таблетки).

В исследованиях на животных было доказано наличие репродуктивной токсичности у топирамата. У крыс он проникает через плацентарный барьер. В клинической практике выявлено, что топирамат проникает через плаценту. Сравнимые концентрации были зарегистрированы в пуповинной и материнской крови.

Специальных контролируемых исследований, в которых топирамат использовался бы для лечения беременных женщин, не проводилось [6]. Однако по данным регистров беременностей было установлено, что при внутриутробном воздействии топирамата на плод повышался риск развития врожденных пороков развития (например, черепно-лицевых дефектов, таких как заячья губа / волчья пасть, гипоспадии и аномалии развития различных систем организма). Указанные пороки развития были зафиксированы как при монотерапии топираматом, так и при его применении в рамках комбинированной терапии. В совокупности данные регистров беременных и результаты других исследований указывали на то, что риск развития тератогенных эффектов при комбинированном лечении противоэпилептическими препаратами может быть выше, чем при монотерапии. Риск наблюдался при приеме всех доз, и сообщалось, что эффекты зависят от дозы. У женщин, получавших топирамат, у которых был ребенок с врожденным пороком развития, предполагается существование повышенного риска развития мальформации при последующих беременностях при приеме топирамата. Также существует повышенный риск преждевременных родов и преждевременного родоразрешения, связанный с использованием противоэпилептических препаратов, включая топирамат [6].

Опубликованные в 2022 году результаты фармакоэпидемиологического исследования Bjork et al. о выявленных нарушениях развития нервной системы плода, связанных с внутриутробным воздействием нескольких ПЭП (10 наиболее часто используемых в качестве монотерапии и 5 комбинаций двух ПЭП), включая вальпроат и топирамат, были основаны на данных регистров Швеции, Норвегии, Финляндии, Дании, Исландии за период 1996–2017 гг. с охватом почти 4,5 миллиона пар мать – ребенок, включая 24 825 детей, подвергшихся внутриутробному воздействию хотя бы одного ПЭП и наблюдаемых в среднем до восьмилетнего возраста.

В вышеуказанном исследовании результаты монотерапии топираматом были следующими:

- отмечался повышенный риск развития расстройств аутистического спектра (отношение рисков* – 2,77; доверительный интервал – 95% [1,35; 5,65]) у детей, чьи матери страдали эпилепсией и во время беременности получали монотерапию топираматом (общее количество детей n=246), в сравнении с детьми, чьи матери с эпилепсией не подвергались воздействию ПЭП (n=21 634);
- отмечался повышенный риск умственной отсталости (отношение рисков – 3,47; доверительный интервал – 95% [1,40; 8,63]) у детей, чьи матери страдали эпилепсией и во время беременности получали монотерапию топираматом (общее количество детей n=246), в сравнении с детьми, чьи матери с эпилепсией не подвергались воздействию ПЭП (n=21 634).

* Отношение рисков – отношение риска события в определенный момент времени t в одной группе по сравнению с другой группой.



По совокупности результатов вышеуказанного исследования и второго проспективного популяционного регистрового исследования [7–9] было высказано предположение, что дети, матери которых для лечения эпилепсии принимали топирамат во время беременности, могут иметь в 2–3 раза выше риск развития нарушений нервно-психического развития, в частности расстройства аутистического спектра, умственной отсталости и синдрома гиперактивности с дефицитом внимания по сравнению с детьми, рожденными от матерей с эпилепсией, не принимающих противосудорожные препараты.

Третье когортное исследование, включавшее наблюдение за 2063 беременностями женщин, которые принимали топирамат во время беременности, не выявило повышенного риска неблагоприятных исходов у этих детей, по сравнению с детьми, которые были рождены женщинами с эпилепсией, не принимающими противосудорожные препараты [7, 10].

На основании обобщенного анализа описанных выше доступных результатов трех обсервационных исследований Комитетом по оценке рисков Европейского медицинского агентства (PRAC EMA) [7] были рекомендованы новые меры предотвращения внутриутробного воздействия на плод лекарственных препаратов, содержащих топирамат, поскольку данные препараты могут повышать риск нарушений нервно-психического развития при их применении во время беременности. В своем обзоре PRAC подтвердил известный повышенный риск развития врожденных дефектов и задержку роста плода, когда женщины принимают топирамат во время беременности. Врожденные дефекты возникают у 4–9 на каждые 100 детей, матери которых принимали топирамат во время беременности, по сравнению с 1–3 на каждые 100 детей, матери которых не принимали топирамат во время беременности. Кроме того, около 18 на каждые 100 детей имели массу тела и рост меньше ожидаемого при рождении, если женщина принимала топирамат во время беременности, по сравнению с 5 на каждые 100 детей, рожденных от матерей без эпилепсии и не принимавших другие противосудорожные препараты.

В настоящее время для топираматсодержащих лекарственных препаратов разрабатываются дополнительные ограничения применения. Не рекомендуется использовать топирамат для профилактики мигрени при беременности, а пациентам репродуктивного возраста при применении топирамата необходимо использовать эффективные методы контрацепции. Не следует применять топирамат для лечения эпилепсии при беременности, за исключением случаев, когда отсутствует иное лечение.

PRAC также рекомендует внедрение дополнительных мер минимизации рисков в виде программы по предотвращению беременности (далее – программа) для минимизации риска воздействия лекарственного препарата на плод в период беременности. Программа направлена на обеспечение соблюдения рекомендаций по назначению (при беременности и у женщин репродуктивного возраста) и надлежащее информирование пациентов о рисках применения топирамата во время беременности и необходимости предупреждения беременности во время лечения топираматом.

Специалистам системы здравоохранения необходимо проинформировать всех пациентов репродуктивного возраста о рисках применения топирамата в период беременности. Следует рассмотреть альтернативные варианты лечения и пересматривать необходимость лечения топираматом не реже одного раза в год.

Общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) лекарственных препаратов, содержащих топирамат, будет обновлена, чтобы дополнительно подчеркнуть риски и меры, которые необходимо предпринять. Со стороны держателей регистрационных удостоверений топираматсодержащих лекарственных препаратов пациентам и специалистам системы здравоохранения будут предоставлены специальные образовательные материалы о рисках применения топирамата во время беременности, а вместе с каждой упаковкой препарата пациентке будет предоставлена карта пациента.

Информация для пациентов

Применение топирамата во время беременности может вызвать развитие врожденных дефектов развития плода, а новорожденные могут иметь меньший рост и вес, чем ожидалось при рождении. Внутриутробное воздействие топирамата также может повышать риск возникновения нарушений умственного развития, таких как расстройства аутистического спектра, синдром гиперактивности с дефицитом внимания.

Если вы беременны или планируете беременность, необходимо знать о важных ограничениях применения топирамата:

- если вы беременны, вы не должны применять топирамат для профилактики мигрени. Если вы можете забеременеть, вам не следует принимать топирамат, если вы не используете высокоэффективные методы контрацепции;
- если у вас эпилепсия и вы беременны, вам не следует применять топирамат, за исключением случаев, когда нет других методов лечения для контроля приступов эпилепсии;
- если у вас эпилепсия и вы можете забеременеть, вам не следует принимать топирамат, если вы не используете высокоэффективные методы контрацепции. Если вы планируете беременность или уже беременны, а топирамат является единственным методом лечения, позволяющим вам в достаточной степени контролировать приступы эпилепсии, вам следует обсудить это с врачом, который предоставит вам информацию о рисках приема топирамата во время беременности и о рисках возникновения судорог во время беременности.

Если вы пациентка, которая может забеременеть, врач предоставит вам информацию о рисках применения топирамата во время беременности до начала терапии и не реже одного раза в год во время лечения.

Если вы можете забеременеть, вам всегда следует использовать эффективный метод контрацепции при приеме топирамата. Следует обсудить с врачом, какой метод контрацепции подойдет вам, если вы принимаете топирамат.

Обсудите с врачом, если вы планируете беременность. Не прекращайте использовать эффективную контрацепцию, пока не обсудите альтернативное лечение со своим врачом. Если вы принимаете топирамат для лечения эпилепсии, не прекращайте прием без консультации с врачом, поскольку это может нанести вред вам или вашему будущему ребенку.

Немедленно сообщите врачу, если вы забеременели или думаете, что могли забеременеть.

Женщинам следует обсудить с врачом все вопросы или опасения по поводу лечения топираматом.

Рекомендации для специалистов системы здравоохранения

В настоящее время хорошо известно, что применение топирамата во время беременности может вызывать серьезные врожденные пороки развития. Последние данные также предполагают возможный повышенный риск развития нарушений нервно-психического развития при применении топирамата во время беременности.

Мигрень. Топирамат противопоказан во время беременности для профилактики мигрени и женщинам репродуктивного возраста, не использующим высокоэффективные методы контрацепции. Прием топирамата следует прекратить, если пациентка забеременела или планирует беременность. Пациентам репродуктивного возраста следует использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение как минимум 4 недель после прекращения лечения топираматом.

Эпилепсия. Топирамат противопоказан для лечения эпилепсии во время беременности, за исключением случаев, когда отсутствует подходящее альтернативное лечение. Топирамат также противопоказан женщинам репродуктивного возраста с эпилепсией, не использующим высокоэффективные методы контрацепции. Единственным исключением являются женщины, для которых нет подходящего альтернативного лечения, но которые планируют беременность и полностью информированы о рисках приема топирамата во время беременности.



Независимо от показаний у женщин репродуктивного возраста топирамат следует применять только при соблюдении следующих условий программы по предотвращению беременности:

- обязательный достоверный контроль беременности до начала терапии;
- информирование о рисках лечения топираматом и необходимости применения высокоэффективных методов контрацепции на протяжении всего курса лечения;
- пересмотр лечения не реже одного раза в год путем заполнения формы ознакомления с рисками. Пациенты и врачи, назначающие препарат, заполняют эту форму в начале лечения, при каждом ежегодном визите, а также если пациентка планирует беременность или забеременела, чтобы подтвердить, что были приняты соответствующие меры. Следует убедиться, что пациент полностью информирован и понимает риски и меры, которые необходимо принять.

Лечение пациентов репродуктивного возраста должен начинать и контролировать врач, имеющий опыт лечения эпилепсии или мигрени. Следует рассмотреть альтернативные методы лечения, а необходимость продолжения лечения следует пересматривать вместе с пациентом не реже одного раза в год. Текущее лечение необходимо пересматривать, чтобы подтвердить, что меры, изложенные выше, были приняты.

Также планируется внесение изменений во вторичную упаковку с включением специальных предостерегающих символов о недопустимости применения в период беременности.

Таким образом, применение топираматсодержащих лекарственных препаратов женщинами во время беременности сопровождается риском серьезных нарушений внутриутробного развития плода. Министерством здравоохранения Республики Беларусь было принято решение о необходимости повышения осведомленности о возможных рисках и усилении мер по предотвращению беременности для минимизации неблагоприятных последствий, связанных с применением топирамата. Непосредственное обращение к специалистам системы здравоохранения будет в установленном порядке согласовано и распространено в учреждениях здравоохранения Республики Беларусь. Планируется внедрение дополнительной меры минимизации рисков – программы по предотвращению беременности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia: journal*. 1993;34(4):592–596.
2. Blume W., Liders H., Mizrahi E. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia: journal*. 2001;42(9):1212–1218.
3. Silberstein S.D. *Migraine. MSD MANUAL*. 2023 [Electronic resource]. Available at: <https://www.msdmanuals.com/professional/neurologic-disorders/headache/migraine> (accessed 25.09.2023).
4. World Health Organization. *Epilepsy*. 2023 [Electronic resource]. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> (accessed 25.09.2023).
5. Wikipedia. *Migraine*. 2023 [Electronic resource]. Available at: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Мигрень> (accessed 25.09.2023).
6. *State Register of Medicines of the Republic of Belarus* [Electronic resource]. Available at: https://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv/results (accessed 25.09.2023).
7. PRAC recommends new measures to avoid topiramate exposure in pregnancy. Further restrictions on use; pregnancy prevention programme to be put in place. 1 September 2023 EMA/384677/2023
8. Björk M., Zoega H., Leinonen M.K. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol*. 2022;79(7):672–681.
9. Dreier J.W., Björk M., Alvestad S. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol*. 2023;80(6):568–577.
10. Hernandez-Diaz S., Straub L., Bateman B. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. In: ABSTRACTS of ICPE 2022, the 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Copenhagen, Denmark, 26–28 August, 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2022;31 Suppl 2:3–678, abstract 47.