Эффективность и безопасность противосеипептических лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты

* Е. А. Сокова¹, В. В. Архипов¹, Р. А. Чилова², О. А. Демидова¹, Г. Ф. Проклова², Т. В. Пикуза²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Резюме. Проведен обзор данных научной литературы по проблеме фармакотерапии эпилепсии у беременных с позиции клинической фармакологии. Рассмотрены общие принципы проведения противосеипептической терапии у беременных. Показано, что оптимальным условием лечения эпилепсии во время беременности является монотерапия с применением минимальной дозы антиконвульсантов. Приведены особенности фармакокинетики противосеипептических препаратов (вальпроовая кислота, карбамазепин, ламотриджин, фенитоин, фенобарбитал и др.), которые предопределяют необходимость изменения режима дозирования под контролем терапевтического лекарственного мониторинга. Продемонстрировано, что носительство «медленных» аллельных вариантов *CYP2C9* ассоциируется с замедлением биотрансформации вальпроовой кислоты, карбамазепина, топирамата, фенитоина, окскарбазепина, диазепама, фенобарбитала, примидона в печени, следовательно, более высокими их концентрациями в плазме крови и высоким риском развития нежелательных реакций. Учитывая полиморфизм генов, кодирующих изоферменты метаболизма традиционных противосеипептических препаратов, беременным с эпилепсией, а также планирующим беременность целесообразно рекомендовать генотипирование. Показано, что полиморфизм гена *ABCB1* и генов других транспортных белков может изменять степень воздействия противосеипептических лекарственных средств на плод и, таким образом, увеличивать риск тератогенности.

Ключевые слова: беременность; противосеипептический препарат; фармакокинетика; фармакогенетика; безопасность; эффективность; транспортеры лекарственных средств; терапевтический лекарственный мониторинг

Для цитирования: Сокова ЕА, Архипов ВВ, Чилова РА, Демидова ОА, Проклова ГФ, Пикуза ТВ. Эффективность и безопасность противосеипептических лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2018;8(2):72–76. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-72-76>

* **Контактное лицо:** Сокова Елена Андреевна; sokova2@rambler.ru

Efficacy and Safety of Antiepileptic Drugs During Pregnancy: Pharmacogenetic Aspects

* Е. А. Sokova¹, V. V. Arkhipov¹, R. A. Chilova², O. A. Demidova¹, G. F. Proklova², T. V. Pikuza²

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8/2 Trubetskaya Street, Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. This paper summarises scientific literature on pharmacotherapy of epilepsy in pregnant women from the perspective of clinical pharmacology. It analyses general principles of antiepileptic therapy in pregnant women. It was demonstrated that the optimal conditions for treating epilepsy during pregnancy involve the use of the minimum dose of an anticonvulsant. The article describes specific pharmacokinetic parameters of antiepileptic drugs (valproic acid, carbamazepine, lamotrigine, phenytoin, phenobarbital) that require adjustment of the dose regimen based on therapeutic drug monitoring. It was demonstrated that carriage of «slow» allelic variants of *CYP2C9* is associated with a slowdown in hepatic biotransformation of valproic acid, carbamazepine, topiramate, phenytoin, oxcarbazepine, diazepam, phenobarbital, and primidone, and, consequently, with increased drug concentrations in blood plasma and an increased risk of adverse reactions. Taking into account polymorphism of genes encoding metabolic isoenzymes of traditional antiepileptic drugs, it is recommended for pregnant women and women planning a pregnancy to undergo genotyping. It was demonstrated that polymorphism of the *ABCB1* gene and genes of other transport proteins can modify the effect of antiepileptic drugs on the foetus, thus increasing the teratogenic risk.

Key words: pregnancy; antiepileptic drugs; pharmacokinetics; pharmacogenetics; safety; efficacy; drug transporters; therapeutic drug monitoring

For citation: Sokova EA, Arkhipov VV, Chilova RA, Demidova OA, Proklova GF, Pikuza TV. Efficacy and Safety of Antiepileptic Drugs During Pregnancy: Pharmacogenetic Aspects. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2018;8(2):72–76. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-72-76>

* **Contact person:** Elena A. Sokova; sokova2@rambler.ru

Распространенность эпилепсии среди всего населения достигает 1 %, при этом до 40 % пациентов являются женщинами детородного возраста. Заболевание может впервые проявиться во время беременности у 13–15 % женщин. Согласно обобщенным данным, обострение эпилепсии во время беременности наблюдается приблизительно в 10 % случаев, в 5 % происходит снижение частоты припадков, а в 85 % существенного изменения частоты приступов не отмечается [1].

Лечение эпилепсии во время беременности представляет определенные терапевтические трудности. Цель фармакотерапии у беременных — отсутствие судорожных припадков и минимальное влияние противоэпилептических препаратов (ПЭП) на плод [1]. Судорожные припадки являются фактором риска угрозы прерывания беременности и потенциально могут оказывать физиологическое и травматическое воздействие как на плод/новорожденного, так и на беременную [2]. Внутриутробное воздействие судорожных припадков увеличивает в 1,3 раза риск рождения детей с малым гестационным сроком и ассоциируется с низким коэффициентом интеллекта (IQ) у детей в возрасте 6 лет [2, 3]. При этом существует мнение, что прекращение приема ПЭП во время беременности увеличивает в 10 раз показатели смертности у беременных с эпилепсией [3].

Эффективность противоэпилептической терапии в виде полного выздоровления или уменьшения частоты приступов более чем наполовину достигается в 60–70 % случаев. Частота побочных эффектов и осложнений при применении ПЭП, по данным разных исследователей, составляет 7–25 %. Пренатальное воздействие ПЭП значительно повышает риск больших врожденных пороков плода с фонового уровня 1–2 % у здоровых женщин до 4–9 % у женщин с эпилепсией. Причины, почему у остальных 91–96 % новорожденных, подвергшихся воздействию ПЭП внутриутробно, отсутствуют тератогенные эффекты, до конца не ясны. Данные эффекты тесно связаны с дозой лекарственного средства (ЛС) и продолжительностью воздействия. В то же время индивидуальная чувствительность к тератогену зависит от генотипа матери и плода, то есть фармакогенетических особенностей пациента, которые предопределены особенностями функционирования системы биотрансформации и транспортеров в материнско-плацентарно-плодном комплексе [14, 16].

Цель работы — изучение основных принципов фармакотерапии, особенностей фармакокинетики и фармакогенетических аспектов применения противоэпилептических лекарственных препаратов при беременности.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ И ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПЭП У БЕРЕМЕННЫХ

Применение традиционных ПЭП увеличивает риск возникновения больших и малых дефектов развития, задержки внутриутробного развития и функциональных нарушений развития ЦНС плода/новорожденного. Чаше остальных регистрируют дефекты нервной трубки, пороки лицевого

череп, расщелина губы/неба, куполообразное небо, редкие молочные зубы, широко расставленные глаза, низко расположенные уши, гипоплазию конечностей, отсутствие ногтей, пороки сердца, урогенитальные аномалии. Так, в исследовании Meador K. и соавт. было продемонстрировано, что частота возникновения больших пороков развития (БПР) практически в три раза выше у женщин с эпилепсией (7,08 %), чем у беременных без нее (2,28 %), в особенности при монотерапии вальпроевой кислотой (10,73 %) [1].

Риск значительно увеличивался при комбинированной терапии фенитоином, фенobarбиталом или вальпроевой кислотой. По данным EURAP (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy, Европейский регистр противоэпилептических лекарственных средств и беременности), частота возникновения врожденных пороков развития (ВПР) носит дозозависимый характер [4] (табл. 1).

В Североамериканском регистре беременностей при эпилепсии объединены исходы беременностей для 11 ПЭП. По данным Hernandez-Diaz S. и соавт., сведения, полученные из Североамериканского регистра беременных, принимающих ПЭП, свидетельствуют о высокой частоте тератогенного воздействия вальпроевой кислоты в I триместре беременности (до 10,7 %). Риск возникновения БПР составил 9,3 % для вальпроевой кислоты, 5,5 % для фенobarбитала, 4,2 % для топирамата, 3,0 % для карбамазепина, 2,9 % для фенитоина, 2,4 % для левитирацетама и 2,0 % для ламотриджина [5].

Согласно данным исследований, представленных в работе Mawhinney E. и соавт., классические ПЭП можно расположить по мере убывания тератогенного действия в следующем порядке: фенитоин → вальпроевая кислота → фенobarбитал → карбамазепин [6]. Из новых ПЭП к настоящему времени лучше всего изучен ламотриджин. Поскольку нет данных экспериментальных и клинических исследований, которые указывали бы на тератогенность данного препарата, при планировании беременности в качестве противоэпилептического средства следует рекомендовать именно ламотриджин, особенно в случае применения до беременности вальпроевой кислоты [7]. Подготовка женщин с эпилепсией к беременности осуществляется в тесном сотрудничестве пациентки и ее родственников,

Таблица 1

ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПРИ ТЕРАПИИ ПЭП

Наименование препарата	Дозировка препарата, мг/сут	Частота случаев развития пороков, %
Вальпроевая кислота	≥1500 700	24,2 5,6
Карбамазепин	<400 ≥400 до <1000 ≥1000	3,4 5,3 8,7
Ламотриджин	<300 >300	2,0 4,5

невролога, акушера-гинеколога и генетика. Основная цель, стоящая перед неврологом, заключается в достижении медикаментозной ремиссии эпилепсии. Общие рекомендации по проведению противоэпилептической терапии при беременности состоят в следующем [7].

1. Если в условиях проведения противоэпилептической терапии уже родился один ребенок с типичными аномалиями, перед следующей беременностью необходимо назначать другие ПЭП, поскольку существует повышенный повторный риск возникновения аномалий в результате специфической фармакогенетической предрасположенности матери и ребенка к данному ЛС.

2. Женщины репродуктивного возраста должны отказаться от вальпроевой кислоты, исключая особые случаи, например тяжелые формы заболевания, когда необходимо применить этот препарат.

3. Следует стремиться к проведению монотерапии, так как одновременное применение нескольких ПЭП достоверно повышает риск эмбриотоксического действия.

4. Средняя доза препарата должна быть низкой, насколько это возможно, в период органогенеза. Ежедневную дозу ПЭП следует принимать в 2–4 приема. В каждом триместре беременности один раз или чаще необходимо определять в крови матери концентрацию активного вещества, не связанного с белками. Вследствие повышения клиренса препарата во время беременности, особенно в случае применения ламотриджина и окскарбапины, требуется повышение дозы.

5. Женщину детородного возраста с эпилепсией следует информировать о том, что риск больших пороков развития при противоэпилептической терапии возрастает в среднем в 2–4 раза.

6. Противоэпилептическую фармакотерапию во время беременности прекращать нельзя.

7. Монотерапия, комбинированное лечение несколькими ПЭП или эпилепсия сами по себе не могут быть показаниями для прерывания беременности.

8. Для каждой беременной, получающей ПЭП, и для каждой беременной с эпилепсией, независимо от того, проводится лечение или нет, необходимо проведение расширенной дородовой диагностики с помощью УЗИ высокого разрешения.

Для исключения значительных колебаний концентрации препарата в крови рекомендуется более частый дробный прием либо применение ретардных форм (например, депакин хроно, финлепсин ретард).

Противоэпилептическое лечение требует определенной коррекции, которая заключается в переводе женщины на терапию одним препаратом и постепенном снижении его дозы (особенно в I триместре беременности). Рекомендуется применение препаратов первой линии выбора для данного типа припадка или эпилептического синдрома. По возможности рекомендуется избегать назначения таких комбинаций ПЭП, как вальпроаты, карбамазепины и фенobarбитал.

Одними из самых безопасных средств, применяемых в монотерапии, среди традиционных антиконвульсантов признаны препараты группы карбамазепинов. Если тип припадка требует применения вальпроатов, рекомендуется их дробный прием.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПЭП У БЕРЕМЕННЫХ

Исследования последних лет показали, что во время беременности отмечается изменение активности многих печеночных ферментов, участвующих в I и II фазах метаболизма ЛС, причем для ряда ферментов эта активность варьирует в зависимости от сроков беременности, что приводит к изменению их фармакокинетики, включая ПЭП, и предопределяет необходимость селективного выбора режима дозирования [8]. Концентрация ПЭП в плазме крови снижается во время беременности с различной скоростью и возвращается к уровню, который существовал до беременности, в послеродовом периоде для карбамазепина — на 40 %, фенитоина — на 56 %, фенobarбитала — на 55 % и этосуксимида — на 90 % соответственно.

Существует несколько механизмов, вызывающих снижение концентрации ПЭП: уменьшение всасывания, уменьшения связывания с белками плазмы (преимущественно альбуминами), повышение активности метаболизма, ингибирование ферментов метаболизма приемом сопутствующих ЛС.

Метаболизм ПЭП в основном осуществляется цитохромом P450 подсемейств CYP 1–3. CYP2C9 является основным ферментом метаболизма фенитоина. Известно, что клиренс маркерного препарата фенитоина у беременных увеличен в 1,5 раза на протяжении всего периода гестации по сравнению с небеременными [9].

Активность CYP2C19 снижена во время беременности. В исследовании McGready R. и соавт. была продемонстрирована низкая активность CYP2C19 во время гестации у «нормальных» и «медленных» метаболизаторов по сравнению с послеродовым периодом [10].

Глюкуронирование является наиболее важной реакцией II фазы метаболизма ЛС. Эта реакция катализируется надсемейством ферментов УДФ-глюкуронилтрансферазами (UGT). UGT1A4 метаболизирует вещества до глюкуронидных соединений, что приводит к увеличению их полярности, и облегчает растворимость в воде и элиминацию. Известно большое количество субстратов UGT1A4 — амитриптилин, имипрамин, ламотриджин и др. Увеличение активности UGT1A4 отмечено в I триместре беременности [11]. Возрастание клиренса субстратов UGT1A4 приводит к снижению их концентрации во время беременности и потенциально к снижению эффективности. Снижение концентрации ламотриджина, субстрата UGT1A4, назначенного в терапевтических дозах во время беременности, может приводить к учащению частоты судорожных эпизодов. Рекомендуется проведение терапевтического лекарственного мониторинга концентрации ПЭП в каждом триместре и коррекция дозы препарата [12].

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЭП У БЕРЕМЕННЫХ

У пациентов, которые являются носителями аллельных вариантов гена *CYP2C9*, происходит уменьшение клиренса фенитоина, и они подвергаются большему риску развития нежелательных реакций (НР) со стороны ЦНС, серьезных кожных НР при введении обычной дозировки фенитоина. Фармакогенетическое тестирование по *CYP2C9* целесообразно проводить всем пациентам, получающим фенитоин, с целью оптимизации его дозирования. Риск кумуляции вальпроевой кислоты в крови в 1,8; 2,1 и 5,5 раза выше у «медленных» метаболитов при генотипах *CYP2C9*1/*3*, *CYP2C9*1/*2* и *CYP2C9*2/*3* соответственно, чем у распространенных «нормальных» метаболитов при генотипе *CYP2C9*1/*1* [13]. Носительство «медленных» аллельных вариантов *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* ассоциируется с замедлением биотрансформации вальпроевой кислоты, карбамазепина, топирамата, фенитоина, окскарбазепина, диазепам, фенобарбитала, примидона в печени, более высокими их концентрациями в плазме крови, более высоким риском развития НР [14]. Частота встречаемости генотипов *CYP2C19*, соответствующих «медленным» метаболитам (носительство аллельных вариантов *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*) в европейской популяции, составляет 13 %. Наличие «быстрого» аллельного варианта *CYP2C19*17* обуславливает отсутствие противосудорожного действия данных ЛС. Наличие «быстрого» аллельного варианта *CYP1A2*1F* приводит к отсутствию противосудорожного действия карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенобарбитала, диазепам. В связи с этим данные ЛС рекомендуются назначать в дозировках на 30–50 % выше регламентируемых инструкцией, а у беременных требуется еще большее увеличение дозы этих ПЭП под контролем их концентрации в плазме крови [14].

Воздействие ПЭП на плод связано с функционированием транспортеров ЛС в плаценте, включая Р-гликопротеин *ABCB1*, протеин, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью *MRP1*, и протеин резистентности рака груди *BCRP* [15]. Необходимо учитывать, что ПЭП могут быть субстратами транспортеров ЛС (например, Р-гликопротеина). В то же время пациенты, принимающие ПЭП, могут быть носителями аллельных вариантов *ABCB1*, что может сказываться на эффективности лечения. Полиморфизм гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р (наиболее изучены полиморфные маркеры *C1236T* и *C3435T*), вносит определенный вклад в межиндивидуальную вариабельность концентрации его ЛС-субстратов. Полагают, что тип транспортеров в плаценте и изменение их активности и экспрессии во время беременности могут иметь значение в модуляции эффективности и токсичности воздействия ЛС на плод [8].

Подобная генетическая предрасположенность в первую очередь стала предметом обсуждения в отношении ПЭП, которые потенциально могут вызывать большие и малые пороки развития. Результаты мультицентрового исследования, проведенного в Англии и США, показали, что гибель плода не отмечалась у женщин, получавших карбамазепин, в 3,6 % случаев, фенитоин — также в 3,6 % случаев, вальпроевую кислоту — в 2,9 % случаев. У женщин, получавших ламотриджин, гибель плода не была отмечена [16]. К настоящему времени накопилось достаточно фактов, свидетельствующих о возможном взаимоотношении между протективной функцией плаценты и чувствительностью к порокам развития у некоторых плодов, матери которых получали ПЭП во время беременности. Полиморфизм генов *ABCB1*, *MRP1*, *BCRP*, кодирующих соответствующие транспортные белки, может изменять степень воздействия противоэпилептических ЛС и, таким образом, риск тератогенности [16–18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменение концентрации ПЭП во время беременности — один из важнейших факторов, оказывающих влияние на частоту припадков у беременной с эпилепсией. Концентрация ПЭП в плазме крови уменьшается во время беременности с различной скоростью и возвращается к уровню, который существовал до беременности, в послеродовом периоде. Оптимальным условием лечения эпилепсии во время беременности является применение монотерапии с применением минимальной дозы антиконвульсантов. Для проведения рациональной фармакотерапии рекомендуется проведение терапевтического лекарственного мониторинга концентрации ПЭП в каждом триместре и коррекция дозы препарата. Кроме того, учитывая полиморфизм генов, кодирующих изоферменты метаболизма традиционных ПЭП, целесообразно рекомендовать генотипирование беременных с эпилепсией, а также женщинам, планирующим беременность.

Пrenатальное воздействие ПЭП значительно повышает риск больших врожденных пороков плода с фонового уровня 1–2 % у здоровых женщин до 4–9 % у женщин с эпилепсией. На сегодняшний день существует мнение, что, наряду с другими причинами тератогенности, изменение активности и экспрессии транспортеров ЛС, и в первую очередь Р-гликопротеина, в плаценте во время беременности может изменять степень воздействия ПЭП и, таким образом, риск тератогенности. Необходимы дальнейшие исследования, и не исключено, что в будущем применение фармакогенетического тестирования позволит прогнозировать тератогенное действие соответствующих ПЭП у пациенток и назначать им другие препараты при планировании и необходимости сохранения беременности.

Авторы не заявили о конфликте интересов
The authors did not declare a conflict of interest

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy Outcomes in Women with Epilepsy: a Systematic Review and Meta-analysis of Published Pregnancy Registries and Cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1–13.
2. Chen YH, Chiou HY, Lin HC, Lin HL. Affect of Seizures During Gestation on Pregnancy Outcomes in Women with Epilepsy. *Arch Neurol.* 2009;66(8):979–84.
3. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, et al. The Longer Term Outcome of Children Born to Mothers with Epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(11):1575–83.
4. Chong DJ, Lerman AM. Practice Update: Review of Anticonvulsant Therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(4):39.
5. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, et al. Comparative Safety of Antiepileptic Drugs During Pregnancy. *Neurology* 2012;78(21):1692–9.
6. Mawhinney E, Craig J, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, et al. Levetiracetam in Pregnancy: Results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *Neurology* 2013;80(4):400–5.
7. Шефер К, Шпильманн Х, Феттер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации. М.: Логосфера; 2010. [Schaefer C, Spielmann H, Vetter K. Drug Therapy During Pregnancy and Lactation. Moscow: Logosfera; 2010 (In Russ.)]
8. Isoherranen N, Kenneth E. Drug Metabolism and Transport During Pregnancy: How Does Drug Disposition Change During Pregnancy and What are the Mechanisms That Cause Such Changes? *Drug Metab Dispos.* 2013;41(2):256–62.
9. Yerby MS, Friel PN, McCormick K, Koerner M, Van Allen M, Leavitt AM, et al. Pharmacokinetics of Anticonvulsants in Pregnancy: Alterations in Plasma Protein Binding. *Epilepsy Res.* 1990;5(3):223–8.
10. McGready R, Stepniewska K, Seaton E, Cho T, Cho D, Ginsberg A, et al. Pregnancy and Use of Oral Contraceptives Reduces the Bio-transformation of Proguanil to Cycloguanil. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59(7):553–7.
11. Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Rummel R. Lamotrigine Clearance During Pregnancy. *Neurology* 2002;59(2):251–5.
12. Pennell PB, Newport DJ, Stowe ZN, Helmers SL, Montgomery JQ, Henry TR. The Impact of Pregnancy and Childbirth on the Metabolism of Lamotrigine. *Neurology* 2004;62(2):292–5.
13. Шнайдер НА, Дмитренко ДВ, Говорина ЮБ, Муравьева АВ, Котловский ЮБ, Бочанова ЕН и др. Влияние полиморфизмов гена CYP2C9 на уровень вальпроевой кислоты в крови у женщин репродуктивного возраста с эпилепсией. *Фармакогенетика и фармакогеномика* 2015;(2):24–8. [Shneyder NA, Dmitrenko DV, Govorina YuB, Muravieva AV, Kotlovsky YuV, Bochanova EN, et al. Effect of Polymorphisms in the CYP2C9 Gene on Valproic Acid Levels in the Blood of Women in a Reproductive Age with Epilepsy. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics* 2015;(2):24–8 (In Russ.)]
14. Докукина ТВ, Махров МВ, Гайдуневич ИВ, Гилеп АА, Голубева ТС, Хлебкозавов ФП и др. Возможности оптимизации терапии противозепилептическими средствами с использованием фармакогенетических биомаркеров. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния* 2015;(4):22–8. [Dokukina TV, Makhrov MV, Gaydukevich IV, Gilep AA, Golubeva TS, Khlebokazov FP, et al. Opportunities to Optimize Anti-epileptic Therapy with Use of Pharmacogenetic Biomarkers. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2015;(4):22–8 (In Russ.)]
15. Cerveny L, Pavek P, Malakova J, Staud F, Fendrich Z. Lack of Interactions Between Breast Cancer Resistance Protein (BCRP/ABCG2) and Selected Antiepileptic Agents. *Epilepsia* 2006;47(3):461–8.
16. Atkinson D, Brice-Bennet S, D'Souza SW. Antiepileptic Medication During Pregnancy: Does Fetal Genotype Affect Outcome? *Pediatr Res* 2007;62(2):120–7.
17. Сокова ЕА. Мониторинг безопасности зарегистрированных лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты. *Безопасность и риск фармакотерапии* 2015;(3):30–5. [Sokova EA. Monitoring Post-Approval Drug Safety in Pregnancy: Pharmacogenetic Aspects. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2015;(3):30–5 (In Russ.)]
18. Пастернак ЕЮ, Аляутдин РН, Романов БК. Трансформация взглядов на тератогенность противозепилептической терапии. *Безопасность и риск фармакотерапии* 2014;(4):12–7. [Pasternak EYu, Alyautdin RN, Romanov BK. Transformation of Views on the Teratogenic Effects of Antiepileptic Drugs. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2014;(4):12–7 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Сокова Елена Андреевна. Ведущий научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук, доцент
Архипов Владимир Владимирович. Начальник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Демидова Ольга Александровна. Научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, канд. фарм. наук

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, д. 8, стр. 2
Чилова Раиса Алексеевна. Профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета, д-р мед. наук, проф.

Проклова Гузель Фаритовна. Лаборант кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета

Пикуза Татьяна Владимировна. Врач акушер-гинеколог Клиники акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/2 Petrovsky Boulevard, Moscow 127051, Russian Federation

Elena A. Sokova. Leading Research Associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor
Vladimir V. Arkhipov. Head of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of the Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, Professor

Olga A. Demidova. Research Associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Pharmaceutical Sciences

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/2 Trubetskaya Street, Moscow 119991, Russian Federation

Raisa A. Chilova. Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the Faculty of Medicine. Doctor of Medical Sciences, Professor
Guzel F. Proklova. Laboratory Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the Faculty of Medicine

Tatiana V. Pikuza. Obstetrician and Gynecologist of V. F. Snegirev Clinic of Obstetrics and Gynecology

Статья поступила 29.11.2017
Принята к печати 14.05.2018

Article was received 29 November 2017
Accepted for publication 14 May 2018