

## **Заключение тератологического консультирования**

*(индивидуальная оценка увеличения риска возникновения  
внутриутробных пороков развития (ВПР)).*

Уважаемая [REDACTED], в АНО «Отделение Семейной Медицины», на основании предоставленных Вами анамнестических данных, проведено тератологическое консультирование, целью которого было установить вероятность и характер неблагоприятного влияния следующих факторов:

### **применение препарата венлафаксин**

на развитие зародыша (эмбриона/плода), в том числе дать оценку вероятности возникновения внутриутробных пороков развития (ВПР). Действие данных факторов на беременность проанализировано на основании данных, полученных нами из международных тератологических баз данных, а так же других международных научно-доказательных ресурсов.

Информируем Вас, что каждая беременная женщина имеет 3-5% риск рождения ребенка с врожденными пороками и задержкой умственного развития, а в 10-15% происходит прерывание беременности на ранних сроках.

**Венлафаксин** является бициклическим антидепрессантом, ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина. Активный метаболит венлафаксина – десвенлафаксин.

Экспериментальные исследования на животных.

Согласно инструкции производителя, венлафаксин не вызывает повышения частоты пороков развития у потомства крыс и кроликов, при назначении в концентрациях соответственно в 11 и 12 раз превышающих терапевтические дозы у человека (в пересчете на кг/массы). Снижение веса щенков и их жизнеспособности отмечается при использовании доз 10-кратно превышающие применяемые у человека. Лечение беременных крыс флуоксетином (8 мг/кг/день), но не венлафаксином (40 мг/кг/день и 80 мг/кг/день) во время последних 3 недель гестации приводило к сокращению гестации на 1/2 дня (6). Лечение любым препаратом, в дозах не вызывающих материнскую токсичность, приводило к уменьшению веса при рождении. В

исследованиях FDA получены схожие результаты относительно тератогенности и токсичности препаратов (22).

Венлафаксин преодолевает трансплацентарный барьер, и обнаруживается в амниотической жидкости (8), пуповинной крови (25, 26, 27,28) и волосах новорожденного (29).

Во время клинического исследования было зарегистрировано 10 случаев применения при беременности с продолжительностью приема от 10 до 60 дней (1). Результаты беременностей доступны только по 4 детям, которые родились нормальными (1). В случай-контроль исследовании сообщается о 11 беременностях, при которых матери принимали венлафаксин во время первого триместра: 2 медицинских аборта и 9 здоровых новорожденных (5). В тератологическом исследовании сравнивались исходы 150 беременностей, с экспозицией венлафаксина во время первого триместра, с исходами при использовании других антидепрессантов и с контрольной группой (тривиальные препараты) (3, 7). Не было значимой разницы между всеми тремя группами по числу больших пороков, невынашиваний и мертворождений. В группе венлафаксина было двое детей с большими пороками развития, один с дефектом развития нервной трубки и косолапостью, один с гипоспадией (7, 23).

В сообщении от тератологического Реестра (The Swedish Medical Birth Registry) имеется информация о 732 женщинах родивших 737 детей. Из них на первом триместре принимавших венлафаксин были 501 женщина и 505 детей (внутриутробная экспозиция); мirtазапин 144 и 145 соответственно; миансерин 61/61; ребокситин 14/14; венлафаксин в комбинации с одним из вышеуказанных антидепрессантов 12/12 (21). Частота врождённых аномалий во всей группе была 3,8%; в то время как в целом в реестре составляла 4,7%. Относительный риск ВПР - 0,85. Женщины, принимавшие антидепрессанты чаще имели избыточный вес, чаще были старше 35 лет, чаще курили более 10 сигарет в день. Некоторое количество женщин также использовало и другие антидепрессанты, седативно-снотворные средства, нейролептики и антигистаминные. Риск преждевременных родов (<37 недель) был 1,60, но не обнаружилось риска низкого веса при рождении или несоответствия гестационному возрасту. Также не было повышенного риска неонатальных судорог или мертворождения.

В абстракте другого тератологического исследования (the National Birth Defects Prevention Study) (38) исследовалась ассоциация между применением венлафаксина во время беременности и некоторыми пороками развития: незаращение нёба: относительный риск (по отношению к частоте в популяции) 4,2; дефекты конечностей - относительный риск 4.3; гастрошизис - относительный риск - 11.5; дефекты сердца - относительный риск - 4,2.

Поскольку в данной выборке количество случаев ВПР в абсолютных цифрах небольшое, повышение относительных рисков может быть не очень надежным результатом. Для более точной оценки полученных данных необходимо получение более подробных данных исследования.

Случай-контроль исследование, проведенное в Канаде (The Quebec Pregnancy Registry) оценивало риск спонтанных абортс среди женщин, которым был выписан антидепрессант во время беременности с 1998 по 2003 гг (30). Хотя авторы исследования заключили, что риск невынашивания был ассоциирован со всеми антидепрессантами, включая венлафаксин, методологические проблемы ставят эти выводы под сомнение. В частности, в данном исследовании невозможно было подтвердить, что пациент принимал антидепрессант, недостатки в оценке влияния курения, алкоголя и запрещенных препаратов; несоответствующая оценка тяжести психического заболевания матери.

По данным этого же реестра между 1998 и 2002 годом оценивался риск несоответствия гестационному возрасту (малые для гестационного возраста) (SGA) (42). Основываясь на тех же принципах выборки, исследователи заключили, что относительный риск в группе антидепрессантов, включая венлафаксин, может быть повышен до 1,7. После учета материнского возраста, давления, диабета, астмы, социоэкономического статуса, грубой оценки тяжести заболевания и курения (со слов пациента), относительный риск составил 2,25 при монотерапии и 3,38 при употреблении с другими препаратами. В исследовании было 17 женщин, употреблявших группу антидепрессантов, среди которых 73,9 % венлафаксин. Оценив риск SGA, исследователи сделали вывод, что меньшая доза венлафаксина (<150 мг) приводит к большей вероятности SGA, но корректность вывода не может быть окончательной из-за малого размера выборки и методологических проблем (тяжесть болезни, курение).

#### Нервно-психические исследования

В исследовании детей, чьи матери принимали венлафаксин во время беременности, IQ (коэффициент интеллекта) по шкале WPPSI-III, был сделан вывод, что венлафаксин не влияет на этот параметр. Также не было обнаружено зависимости ни от дозы, ни от сроков применения (14, 45).

#### Неонатальные осложнения

Транзиторные неонатальные осложнения были связаны с экспозицией всеми серотонинэргическими антидепрессантами в третьем триместре беременности, включая венлафаксин (9,13,16,17, 24,28,32). Существует сообщение о легких неонатальных осложнениях у новорожденного мальчика, чья мать принимала венлафаксин в антенатальном периоде (9). Младенец

родился беспокойным, с нервозностью, раздражительностью, плохим аппетитом. Симптомы улучшились после однократной дозы венлафаксина (1 мг) венлафаксина и полностью разрешились к 8 дню после родов. В другом сообщении, сообщается о 2 пренатально экспозированных детях, у которых начались судороги после рождения, у одного через 30 минут, у другого через сутки (16). Судороги купировались сразу же путем введения фенобарбитала. Дозу фенобарбитала постепенно снижали и полностью отменили между 1 и 2 неделями после родов (16). При оценке нервно-психического развития в год все показатели были в норме.

У младенца, рожденного в срок, чья мать принимала венлафаксин в дозе 75 мг в день и курила сигареты (табак), развилось учащенное дыхание и трудности с кормлением в 18 часов после родов (43). Количество венлафаксина и его метаболита в крови были ниже детектируемых значений. Новорожденному были назначены внутривенная инфузия и антибиотики. На 3 день жизни у ребенка отмечался 3-минутный эпизод судорожно-подобной активности (напряжение мышц разгибателей, беспокойство, учащенное дыхание, потение). Последующая ЭЭГ (электроэнцефалограмма) обнаружила "подозрительные на эпилепсию изменения". Несмотря на то, что мать или ребенок не были проверены на употребление алкоголя или других запрещенных препаратов, был сделан вывод в пользу неонатальных судорог. Ребенок получил лечение фенобарбиталом, без последующих проявлений судорожной активности. Постепенно фенобарбитал был отменен и ребенок выписан на 11 день после родов домой. Последующих данных не представлено.

В другом исследовании оценивали неонатальные осложнения у 60 новорожденных, получивших воздействие серотонинэргических антидепрессантов внутриутробно (17). Матери, двоих из этих детей, принимали венлафаксин в небольшой дозе (37,5-75 мг/день), ни у кого из детей не было побочных симптомов. В Шведском Реестре (A Swedish Medical Birth Registry) (21) оценивали риск дыхательных расстройств у новорожденных. В случай-контроль исследование попало 12 детей, чьи матери принимали венлафаксин как минимум на поздних сроках беременности (24). Не сообщается об употребляемых дозах препарата. Один из пациентов поступил в отделение интенсивной терапии с учащенным дыханием и было проведено лечение кислородом в течении 18 часов. У других младенцев осложнений не отмечалось. Согласно сообщениям матери и педиатрическим записям, в дальнейшем не было побочных эффектов. Boucher и другие сообщили о неонатальных симптомах произошедших у 5 из 7 детей на фоне беременности с венлафаксином (и в некоторых случаях и другими препаратами) во втором триместре и близко к периоду родов (28). У пятерых новорожденных имелся респираторный синдром разной степени выраженности, у троих тремор, раздражительность и желудочно-кишечные симптомы. Авторы связали их со снижением концентрации венлафаксина в крови. Также известен случай некротизирующего колита у двойни

родившейся преждевременно (32). Некртоизирующий колит - известное осложнение у недоношенных детей.

## Лактация

Венлафаксин и его метаболит частично выделяются с грудным молоком (2,4,10,12,18,24). Соотношение концентрации молоко/плазма составило 2,5 для венлафаксина и 2,7 для О-десметилвенлафаксина (2,18). Средняя доза потребляемая новорожденным 6.4 % от материнской дозы на массу тела, с равной пропорцией венлафаксина и активного метаболита (3,2%). Исходное соединение, венлафаксин, было обнаружено в плазме только у одного из 7 новорожденных, потреблявших грудное молоко, но детектируемые дозы десметилвенлафаксина обнаружались у 4 из 7 грудничков (2,18).

В другом исследовании, венлафаксин был обнаружен у 1 из 3 детей на грудном вскармливании, десметилвенлафаксин был обнаружен у всех троих. Средняя концентрация в плазме ребенка составила 10,2 % от концентрации венлафаксина и десметилвенлафаксина в плазме матери (10). Во всех этих исследованиях дети выглядели здоровыми и не показывали каких-либо острых побочных эффектов (2,10,18).

В другом исследовании оценивалась фармакокинетика венлафаксина и его метаболита у 13 пар (мама / грудной ребенок) (24). 12 матерей принимали венлафаксин во время беременности. Основываясь на сообщении матерей и педиатрических записях, не было обнаружено побочных эффектов у детей. Данные об уровне препарата в плазме доступны для 5 детей в возрасте от 7,3 до 18,3 недель и одного 5 летнего ребёнка, находящегося наполовину на грудном вскармливании. Материнская доза была 150-300 мг/день. Уровень венлафаксина был менее 2 нг/мл у 4 детей (но детектировался) и 5 нг/мл у пятого грудничка. Уровни десвенлафаксина были от <2 нг/мл до 243 нг/мл. У 5-летнего ребенка, чья мать принимала венлафаксин по 225 мг/день, уровни венлафаксина и десвенлафаксина были менее 2 нг/мл. Исследователи подсчитали, что ребенок теоретически получал среднюю дозу 0,192 мг/кг/день или 6,9 % от материнской дозы. Для пяти младенцев средняя концентрация в плазме составила 6,2 % для венлафаксина и 58 % для десвенлафаксина, по отношению к концентрации препарата в плазме матери. Уровни препаратов в молоке очень сильно отличались, и авторы не смогли построить модель, предсказывающую возможные концентрации препарата в плазме ребенка, на основании получаемой матерью дозы.

Основываясь на единичных случаях, клиницисты предположили, что препарат, обнаруживаемый в молоке, может уменьшить симптомы синдрома отмены, чьи матери принимали венлафаксин во время беременности и после родов (15). Однако, трудно до конца определить являются ли острые неонатальные симптомы, описываемые выше, симптомами действия препарата (синдром отмены или, наоборот, серотонинэргической активности препарата) или же следствием других факторов, например, психическим заболеванием матери.

Итог: Основываясь на экспериментальных исследованиях на животных и ограниченном числе случаев приема у человека, венлафаксин и его активный метаболит десметилвенлафаксин, предположительно не повышают риска ВПР. Возможны краткосрочные и обычно мягкие неонатальные симптомы, характерные и для других серотонинэргических антидепрессантов.

\* \* \*

**Таким образом,** интересующие Вас факторы статистически являются причиной малого риска возникновения ВПР.

Исходя из международного опыта мониторинга наблюдения за беременной, мы рекомендуем Вам пройти следующие плановые обследования во время Вашей беременности:

- Экспертное УЗИ на сроке 11-13 недель беременности
- Определение концентрации PAPP-A,  $\beta$ -ХГЧ свободный с 11 до 13 недели беременности
- Определение концентрации АФП,  $\beta$ -ХГЧ, свободного эстриола в сыворотке крови беременности при сроке 16-17 недель
- Экспертное УЗИ на сроке 18-24 недели беременности
- Экспертное УЗИ на сроке 30-34 недели беременности

Вам необходимо также придерживаться следующих рекомендаций:

- Во время беременности, особенно между 4-ой и 20-ой неделями, необходимо профилактировать ситуации, приводящие к повышению температуры тела. В случае необходимости, целесообразно принимать жаропонижающие лекарственные препараты (парацетамол, ибупрофен и другие НПВС) в терапевтических дозах.
- Не злоупотреблять алкоголем, избегать пассивного курения.
- Избегать полипрагмазии (одновременного применения нескольких препаратов); полипрагмазия значительно увеличивает риск возникновения побочных эффектов терапии, не увеличивая его эффективность.