
СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ БЕРЕМЕННЫХ НА РАННИХ СРОКАХ

С.С. Салим, Е.С. Пронина, М.В. Сушенцов,
Г.Ф. Тотчиев, Т.С. Илларионова

Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, Россия, 117198

Более 80% беременных в России принимают ЛС. Безопасность использования лекарственных средств – наименее изученный вопрос в современной фармакологии. Данная работа была направлена на изучение особенностей применения ЛС, назначаемых беременным на ранних сроках при угрозе прерывания беременности. Были проанализированы 43 истории болезни гинекологического стационара одной из клиник г. Москвы и были исследованы препараты, входящие в состав терапии, направленной на пролонгирование беременности.

Ключевые слова: беременность, лекарственные средства, побочные реакции, плод, врожденные дефекты, ранний срок беременности.

По данным Всемирной организации здравоохранения, рецептурные или безрецептурные лекарственные препараты, социальные фармацевтические средства типа табака и алкоголя или нелегальные препараты (наркотики, галлюциногены и т.п.) во время беременности принимают более 90% женщин. Согласно результатам эпидемиологических исследований, проводимых в различных странах, более 80% женщин принимают во время беременности собственно лекарственные препараты.

Эти сведения подтверждаются исследованиями, проводимыми в отдельных странах. Согласно результатам опроса 5564 бразильских женщин, 4614 (83,8%) из них принимали в период беременности ЛС. В США 62% женщин получают в течение беременности, по крайней мере, один лекарственный препарат, 25% применяют опиаты и 13% – психотропные средства. Около 15% женщин принимают ЛС в первые 6 месяцев беременности, 75% из них – от 3 до 10 препаратов. ЛС назначают беременным в 38% случаев обращений к врачу. На примере исследований в высокоразвитых странах северной Европы, мы видим потенциальную опасность применения различных ЛС у беременных, например анализ 34 334 рецептов, выписанных беременным в Дании, показал, что 26,6% назначенных ЛС относились к категории потенциально опасных, а 28,7% – к категории неклассифицированных, риск которых при беременности не определен.

Всю остроту ситуации показывают немногочисленные фармакоэпидемиологические исследования, проведенные в России. Так, в многоцентровом ретроспективном исследовании, проанализировавшем данные 543 беременных женщин из 18 консультаций шести городов России, было показано, что все без исключения женщины получали в период гестации хотя бы один препарат [1]. При исключении витаминно-минеральных препаратов и препаратов железа оказалось, что только 8 (1,5%) женщин не принимали никаких других ЛС. Среднее число препаратов в пересчете на 1 женщину составило $11 \pm 5,3$ (от 1 до 26), причем 72% женщин принимали в I триместре беременности $3,2 \pm 1,9$ ЛС (от 1 до 16). Осложнения гестационного периода, включая анемию, угрозу прерывания беременности, гестоз и фето-плацентарную недостаточность, наблюдали в 94,3% случаев. А в исследовании, проведенном в Приморском крае Е.В. Елисеевой и соавторами, за период 2004–2007 гг. были проанализированы 703 карты беременных, обратившихся на сроках беременности от 3 до 32 нед. по вопросу возможного отрицательного влияния лекарственных средств на плод к генетику или клиническому фармакологу. Прием лекарственных средств осуществлялся преимущественно в период 1–21 нед. беременности. При этом наиболее часто медикаментозная терапия проводилась в сроки с 1-й по 3-ю и с 6-й по 7-ю нед. Среднее количество лекарственных средств, получаемых одной беременной, составило $2,95 \pm 0,2$ (в среднем от 1 до 14 ЛС). Некоторые из принимаемых лекарственных средств относились к многокомпонентным. Общее количество наименований лекарственных средств составило 2078. Полипрагмазия была отмечена в 85 случаях. В назначениях лидирует группа антибактериальных препаратов. 41,81% назначенных лекарственных средств представляли потенциальный риск для плода (категории C, D и X); только 3,75% лекарственных средств можно было считать безопасными. Применяемые в 28,15% случаев лекарственные средства в настоящее время не включены в классификацию FDA, их риск при беременности неизвестен [2].

Официально не рекомендованные препараты часто назначают беременным женщинам для профилактики рецидивирующих спонтанных аборт, подавления преждевременной родовой деятельности, профилактики инфекций у плода и новорожденного, профилактики и лечения гестозов, стимуляции созревания шейки и индукции родов. Все более широкое применение у беременных и кормящих грудью женщин приобретают антидепрессанты, назначаемые, в том числе по незарегистрированным показаниям или противопоказанные в период гестации [9].

Ежегодно в мире рождается примерно 200 тыс. (3–5% от живых новорожденных) детей с врожденными аномалиями, причем у 20% из них отмечаются множественные аномалии. В США они являются ведущей причиной детской смертности.

Предположительно, лекарственные средства являются причиной 1–3% врожденных аномалий. В 65–75% случаев причина врожденных аномалий остается неизвестной. В настоящее время эта проблема решается с помощью проспективных регистров беременности. Одним из наиболее авторитетных международных руководств, обновляемых ежегодно, и посвященных риску применения ЛС во время беременности и лактации, является изданное в Филадельфии руководство Briggs и соавт. [4].

Патогенез многих заболеваний и осложнений беременности весьма разнообразен, поэтому в современном акушерстве широко применяется почти весь спектр разнообразных достижений современной фармакологии, тем не менее, применение лекарственных средств (ЛС) при беременности является одним из наименее изученных аспектов репродуктивного здоровья. Беременные женщины потенциально исключены из клинических исследований, проводящихся до регистрации препарата (I–II фаза), по этическим соображениям, и основной объем информации о безопасности ЛС собирается только после выхода его на фармацевтический рынок. Обычно тератогенные свойства ЛС и связь между воздействием ЛС и исходом беременности обнаруживаются в ходе эпидемиологических исследований [5]. Предостережения в инструкциях по применению ЛС в большинстве случаев предлагают использовать его в период беременности только в том случае, если «польза превышает риск». Кроме того, назначая ЛС беременным, врачи часто забывают о том, что физиологические изменения, происходящие в организме женщины, могут приводить к изменениям фармакокинетики ЛС и, следовательно, изменению их эффективности и безопасности, что чревато последствиями не только для плода, но и для матери. Несмотря на успехи, достигнутые в понимании патофизиологии, распознавании симптомов и синдромов, связанных с различными причинами ПР, частота их развития продолжает увеличиваться. Так, в США частота ПР возросла с 10,7% в 1992 г. до 12,3% в 2003 г. [6]. Принципиально основы риска использования фармакологических средств при беременности состоят в том, что стремительно размножающиеся клетки плода очень чувствительны к любым внешним воздействиям. Малейшие нарушения развития этих клеток, особенно в первые три месяца беременности, могут привести к достаточно серьезным врожденным дефектам развития органов плода, и соответственно, будущего ребенка. Поэтому на Западе обычно не спешат внедрять новые методы лекарственной терапии во время беременности, предпочитая торопиться медленно [7]. Применение медикаментов на ранних сроках беременности может спровоцировать такие осложнения, как задержка умственного развития или поведенческие нарушения, врожденные аномалии, церебральный паралич, самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, мертворождение.

Цель нашего исследования: изучение характера и целесообразности назначений ЛС пациенткам на ранних сроках беременности при угрозе ее прерывания.

Задачи исследования: анализ листов назначения, выписанных беременным с диагнозом – угроза прерывания беременности на ранних сроках.

Материалы и методы. В работу включены пациентки независимые друг от друга, проходящие лечение в одной из городских клиник Москвы. Проведен анализ 43 листов назначений из историй болезни пациенток, находившихся на лечении с угрозой прерывания беременности на ранних сроках, с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Было выделено 11 препаратов, входивших в состав терапии, направленной на пролонгирование беременности.

Средний возраст больных составил 32 ± 4 года. В ходе исследования больные были разделены на две группы: пациентки без сопутствующих заболеваний и пациентки с экстрагенитальными заболеваниями.

Результаты. В ходе нашего исследования было выявлено, что только 55% из назначенных препаратов относились к категории ЛС, принимаемым большим количеством беременных и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на частоту развития врожденных аномалий или повреждающего действия на плод (А по FDA). 27% назначаемых ЛС относились к категории В по FDA, то есть их применение при беременности возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода, с условием их применения под контролем врача и по показаниям. 18% назначаемых ЛС являлись потенциально опасными, т.е. лекарствами отношении которых имеются доказательства риска для плода человека, однако, польза применения у беременных женщин может превышать риск (D по FDA).

Такой широко применяемый при угрозе прерывания беременности препарат как курантил, назначавшийся практически 80% исследуемых больных, ограничен в применении, и разрешен если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. 14% женщин была назначена глюкокортикоидная терапия метипредом без указаний на наличие у женщины аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, что не оправдано из-за высокого риска подавления функции надпочечников плода, развития остеопороза и дефектов развития плода.

Таким образом, результаты нашей работы свидетельствуют о достаточно частом назначении препаратов с недоказанной эффективностью и безопасностью беременным на ранних сроках с диагнозом угроза прерывания беременности.

Заключение. Очевидно, что рациональное и контролируемое применение препаратов в период беременности невозможно без соответствующей подготовки медицинского персонала и без достаточного их обеспечения информационными материалами.

Профилактика риска применения препаратов во многом зависит и от целенаправленной работы службы контроля безопасности лекарств, которая

должна обеспечивать выявление и учет случаев возникновения подобных серьезных неблагоприятных побочных реакций с целью своевременного принятия адекватных административных мер.

В целом для обеспечения безопасности плода, решая вопрос о назначении ЛС беременным женщинам, следует придерживаться следующих правил:

– тщательно взвешивать потенциальную пользу применения ЛС и его потенциальный вред, в особенности у пациенток с экстрагенитальной патологией;

– избегать полипрагмазии как в I триместре, так и в течение всей беременности;

– применять минимальную эффективную дозу на протяжении минимального времени;

– информировать беременных женщин о необходимости консультации с врачом по поводу приема любых ЛС, включая анальгетики, витамины, БАД, растительные препараты и другие средства, применяемые для самолечения;

– контролировать прием всех ЛС беременной; контролировать состояние матери и плода в период лекарственной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Стриженок Е.А., Гудков И.В., Страчунский Л.С.* Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // КМАХ. – 2007. – № 9 (2).
2. *Елисеева Е.В. и др.* Анализ фармакотерапии у беременных // Безопасность лекарств и фармаконадзор. – 2008. – Вып. 2. – С. 13–19.
3. *Hallberg P., Sjoblom V.* The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects // J. Clin. Psychopharmacol. – 2005. – Feb. – V. 25(1). – P. 59–73.
4. *Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J.* Drugs in Pregnancy and Lactation. – Philadelphia, 2005.
5. Reviewer Guidance Evaluating Risks 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.
6. Nyagriv N. et al. Prevention of Preterm Delivery // The New England journal of medicine. – 2007, August. – V. 2.
7. *Ушкалова Е.А.* Проблемы безопасности лекарственных средств во время беременности // Трудный пациент. – М. – 2005. – № 2.

ACTUAL CHARACTERISTICS OF PHARMACOTHERAPY OF EXPECTANT MOTHERS IN EARLY PERIOD OF PREGNANCY

**S.S. Salim, E.S. Pronina, M.V. Sushentsov,
G.F. Totchiev, T.S. Illarionova**

Peoples' Friendship University of Russia
Mikluho-Maklai Str., 6, Moscow, Russia, 117198

The work is aimed at analysis of the drugs prescribed for expectant mothers in early pregnancy period, with the threat of interruption. Every pregnant woman in Russia takes drugs during the pregnancy. All prescription medications are tested to see if they are effective before becoming available to the public. For ethical reasons, pregnant are usually not included in these studies.

Keywords: pregnancy, drugs, side effects, fetus, birth defects, early pregnancy period.