

ПРОБЛЕМА ФАРМАКОТЕРАПИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

ДИРЕКТОР ФГУ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
АКУШЕРСТВА,
ГИНЕКОЛОГИИ
И ПЕРИНАТОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА
В.И. КУЛАКОВА»
МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ
РОССИИ АКАДЕМИК РАМН



Геннадий Тихонович Сухих

Явление полипрагмазии (необоснованное назначение больному большого количества лекарственных средств) возникло в конце прошлого столетия и сегодня является обычной практикой фармакотерапии многих заболеваний и состояний. Фармакоэкономические исследования показывают, что в среднем в поликлинике пациент получает 4,5 единицы медикаментов, а в стационаре – 7,5 (*Steers W. Downside of Drug Use in the Elderly. Plenary Session of the AUA in Anaheim, May 23, 2007*). Беременные женщины при этом не являются исключением.

Согласно данным проведенного в конце 1980-х годов исследования, охватившего 22 страны Европы, более 80% женщин получали те или иные лекарственные средства (ЛС) во время беременности (в среднем три ЛС на одну женщину) (*Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy «Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study»// International Journal of Gynecology and Obstetrics. 1992; 39:185–196*). По данным Е.А. Стриженок, в Центральном федеральном округе России лекарственная терапия назначается 100% беременных женщин (*Фармакоэпидемиология лекарственных средств у беременных: автореф. дис. уч. ст. к.м.н., 2005*).

Известно, что большинство ЛС проникает через плаценту. Большое значение для трансплацентарного перехода лекарственных препаратов имеют молекулярная масса вещества, морфофункциональная зрелость плацен-

ты, способность препарата к ионизации и растворению в липидах и степень связывания ЛС с белками плазмы. Есть данные о том, что доля врожденных пороков вследствие приема ЛС составляет не менее 5% (*Rubin P.C., 1987; Koren G., 1998*).

РАЗВИТИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ЗАВИСИТ ОТ МНОГИХ ФАКТОРОВ

Частота фармакологических эффектов у плода и риск развития различных осложнений зависят от многих факторов: срока беременности, длительности и дозы получаемого препарата, состояния фето-плацентарного комплекса и др. ЛС могут оказывать при этом эмбриолетальный, тератогенный, эмбриотоксический, фетотоксический и мутагенный эффекты в зависимости от срока воздействия ЛС. Особенности метаболизма лекарственных препаратов в организме беременной женщины обусловлены многочисленными факторами: гемодинамическими изменениями (оказывают влияние на время полувыведения лекарственного вещества), изменениями гормонального статуса (оказывают влияние на метаболизм лекарственных препаратов), снижением дезинтоксикационной функции печени (влияет на изменение чувствительности организма беременной к лекарственным препаратам) и др.

Одним из самых ярких примеров негативного воздействия ЛС на плод является история с талидомидом, препаратом, получившим широкую известность из-за своей тератогенности. Его назначение беременным в период с 1956 по 1962 год привело к рождению более чем 8 тыс. детей с врожденными уродствами (*Stern R.S. When a uniquely effective drug is teratogenic: the case of isotretinoin// New England Journal of Medicine. Vol. 320, N15, 13 Apr 1989. pp1 007-9*). Сейчас тератогенный или токсический эф-

КЛАССИФИКАЦИЯ ТЕРАТОГЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Категория	Описание
A	<i>Вероятно безопасные препараты.</i> В ККИ у беременных не выявлено неблагоприятного действия на плод на любом сроке беременности
B	<i>Риск для плода маловероятен, но возможен.</i> Нет данных о неблагоприятном действии на плод: ККИ у беременных не проводились, но в экспериментах на животных риск для плода не выявлен
C	<i>Риск не может быть исключен, но потенциальная польза приема ЛС может перевесить его возможный вред.</i> ККИ у беременных не проводились. В экспериментах на животных был выявлен риск для плода или эксперименты не проводились
D	<i>Есть доказательства риска неблагоприятного воздействия на плод, но необходимость применения ЛС может превысить потенциальный риск поражения плода.</i> Исследования у беременных или данные ретроспективных наблюдений показали возможность тератогенного действия. Эти препараты назначают по жизненным показаниям. Женщина должна быть информирована о возможных последствиях для плода
X	<i>Препараты с доказанной тератогенностью в эксперименте и клинике. Противопоказаны при беременности.</i> Исследования у людей или животных, а также данные ретроспективных наблюдений показали тератогенное или токсическое действие ЛС на плод, которое, безусловно, перевешивает возможный положительный эффект

фект доказан у более чем 40 ЛС (Czeizel A.E., 2004, Scheinfeld N.S., 2005).

Основными группами лекарственных препаратов, назначаемых беременным, по данным Е.А. Стриженов (2005 год), являются поливитамины (92,4% пациентов), препараты железа (80,9%), спазмолитики (70,7%), местные антимикробные средства (50,3%), минералы (48,6%), растительные диуретики (47,7%), антиагреганты (46,2%), растительные седативные средства (43,8%) и препараты, влияющие на работу ЖКТ (40,1%). Также часто назначают различные антибиотики, которые принимают от 1/6 до 1/2 всех беременных женщин, и гормональные препараты (Lewis J.H. *Drug hepatotoxicity in pregnancy*// *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Vol. 3, N12, 1991, pp883–91). Основными показаниями к назначению ЛС во время беременности являются различные осложнения беременности (профилактика и лечение невынашивания беременности, плацентарной недостаточности, гестоза и др.), состояния, возникающие во время беременности (инфекционные заболевания, анемия и др.), хронические заболевания (гипертоническая болезнь, бронхиальная астма и др.), а также бесплодие. Большинство из назначаемых во время беременности препаратов относится к категории «B» или «C» по классификации тератогенности лекарственных средств Управления по контролю и качеству пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA).

В нашей стране подобная градация лекарственных средств не используется. В отечественном Государственном реестре лекарственных средств приводятся катего-

рии тератогенности FDA. Только средства категории «A» можно определить как абсолютно безвредные для плода, однако они практически отсутствуют – 3,7% всех ЛС, по данным Е.В. Елисейевой, Ю.В. Феоктистовой (*Безопасность фармакотерапии у беременных. XI Международный конгресс МОО «Общество фармакоэкономических исследований»*. 2008).

Оценить степень риска развития врожденной патологии на фоне приема ЛС непросто из-за этических сложностей проведения контролируемых клинических исследований (ККИ) у беременных женщин, которые по определению являются уязвимой популяцией (vulnerable population). Поэтому о возможном вреде их на плод обычно судят по накопленным случайным и ретроспективным наблюдениям и экспериментам на животных. Также существуют определенные трудности переноса результатов имеющихся ККИ в практику, связанные с некоторым несоответствием жестких условий исследований реальной клинической практике (Ю.Г. Шварц, В.В. Власов. *Проблемы составления и использования клинических рекомендаций и формуляров в России*. 2008). То есть для большинства препаратов доказательные данные об эффективности и безопасности использования их во время беременности отсутствуют. В практике используется очень много препаратов, которые потенциально опасны с точки зрения тератогенеза, но их действие может проявляться только при наличии определенных факторов (Chandra R.K., 1997). Поэтому чрезвычайно важно при назначении тех или иных ЛС беременным женщинам тщательно соизмерять возможную пользу и риск этих назначений.



ПОВСЕМЕСТНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ПОЛИВИТАМИНОВ – ЯРКИЙ ПРИМЕР ПОЛИПРАГМАЗИИ

Одним из примеров полипрагмазии во время беременности является повсеместное назначение поливитаминов. Поливитамины относятся к категории тератогенности «В». Их польза во время беременности не доказана, о чем свидетельствуют результаты ККИ использования поливитаминов у 37 353 беременных женщин, по данным кохрановского Регистра контролируемых испытаний за 2003 год, MEDLINE с 1966 по 2003 год и EMBASE с 1980 по 2003 год. Согласно полученным в систематическом обзоре данным в группах женщин, получавших и не получавших поливитамины, не было выявлено статистически значимой разности в частоте невынашивания беременности (OR = 1,05, 95% ДИ = 0,95; 1,15), мертворождений (OR = 0,85, 95% ДИ = 0,63; 1,14) или развития каких-либо других осложнений беременности (Rumbold A. et al. *Vitamin supplementation for preventing miscarriage. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005. Issue 2. Art. NCD004073*). При этом поливитамины обладают рядом побочных эффектов. Их прием увеличивает риск развития аллергических реакций (Milner J.D., Stein D.M., McCarter R., Moon R.Y. *Early infant multivitamin supplementation is associated with increased risk for food allergy and asthma. Pediatrics 2004; 114: 27–32*), осложнений со стороны ЖКТ, гипервитаминоза. Витамин А (ретинол), витамин Е (токоферол) и витамин РР (никотиновая кислота) могут оказывать тератогенный эффект. Передозировка железа может привести к гипотонии и сердечной недостаточности. Витамин С способен спровоцировать самопроизвольный выкидыш. Витамин D при передозировке может привести к кальцификации органов плода. Витамин К способен вызвать гемолиз эритроцитов, билирубиновую энцефалопатию, пороки развития ЦНС и скелета.

ВИТАМИНЫ – СРЕДСТВО ДЛЯ КОМПЕНСАЦИИ ВЫРАЖЕННОГО АВИТАМИНОЗА

В целом витамины являются активными химическими веществами, и принимать их следует только для компенсации выраженного авитаминоза. Нет доказательств в пользу того, что стандартное назначение витаминов беременным женщинам имеет какую-либо пользу.

Еще одним примером необоснованного использования ЛС является широкое назначение антиагрегантов для профилактики или лечения невынашивания беременности и плацентарных расстройств. Антиагреганты относятся к категориям тератогенности «В» (дипиридамол) или «С» (ацетилсалициловая кислота, пентоксифиллин). Ацетилсалициловая кислота и пентоксифиллин отличаются тератогенным и эмбриотоксическим действием. Согласно проведенным систематическим обзорам резуль-

татов ККИ (по данным кохрановского Регистра контролируемых испытаний за 2007 год, библиотеки MEDLINE с 1966 по 2007 год, EMBASE с 1980 по 2007 год) не выявлено статистически значимой разницы в частоте невынашивания беременности в группах женщин с хроническим невынашиванием беременности, получавших и не получавших аспирин (OR = 1,00, 95% ДИ = 0,78; 1,29), и в группах женщин с хроническим невынашиванием беременности и персистенцией антифосфолипидных антител, получавших и не получавших аспирин (OR = 1,05, 95% ДИ = 0,66; 1,68). Аспирин также не показал свою эффективность в увеличении частоты наступления беременности в программах ЭКО. В группах женщин, получавших и не получавших аспирин, риск неудач ЭКО был примерно одинаков (OR = 0,94, 95% ДИ = 0,63; 1,39) (Kaandorp S., 2009, Empson M., 2005, Duley L. 2009, Poustie V.J., 2010). Для оценки клинической эффективности других антиагрегантов ККИ хорошего качества проведено не было. Однако, несмотря на отсутствие доказанной эффективности и возможности тератогенного эффекта, антиагреганты продолжают широко применяться для профилактики различных осложнений беременности.

Этот перечень необоснованных назначений можно продолжить препаратами иммуноглобулинов, антикоагулянтов, метаболических препаратов, антибиотиков и др. Таким образом, тактика фармакотерапии при беременности часто не соответствует современным стандартам, наблюдается широкое применение ЛС с недоказанной клинической эффективностью и безопасностью, полипрагмазия, несоблюдение режимов дозирования и длительности терапии.

КОНТРОЛЬ ЗА НАЗНАЧЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ – ГАРАНТИЯ ЭФФЕКТИВНОГО ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Для оптимизации безопасного и эффективного ведения беременности и родов в настоящее время возникла острая необходимость контроля за назначением ЛС во время беременности. Основными принципами фармакотерапии у беременных женщин следует признать: назначение ЛС только по строгим показаниям, тщательную оценку потенциальной пользы применения ЛС и его потенциального вреда, отказ от использования нескольких ЛС одновременно, применение минимально эффективной дозы ЛС на протяжении минимально короткого времени, информирование беременных женщин о необходимости консультации с врачом по поводу приема любых ЛС и контроль за состоянием матери и плода в период лекарственной терапии. При принятии решения о назначении того или иного ЛС необходимо руководствоваться положениями систематических клинических исследований, исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности. Следует обобщать данные большого числа отдельных наблюдений посредством систематических обзоров с проведением метаана-



лиза, а также использовать в практической деятельности международные или национальные рекомендательные документы. Создание и внедрение в практику протоколов ведения беременности и родов и разработка мер контроля их выполнения окажут большую помощь практическому врачу в правильном выборе и применении ЛС в терапии беременных пациенток.

Основными принципами разработанных клинических протоколов станут базирование врачебных решений на принципах доказательной медицины, отказ от полипрагмазии, адаптация зарубежных методик лекарственной терапии и ведения пациенток к российским условиям с учетом опыта и знаний отечественной школы акушерства.

СТАТЬЯ ПОДГОТОВЛЕНА
ПРИ УЧАСТИИ РУКОВОДИТЕЛЯ СЛУЖБЫ
НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ,
ЗАВЕДУЮЩЕЙ ОТДЕЛОМ НАУЧНОГО
ПЛАНИРОВАНИЯ И АУДИТА Д.М.Н.
Н.В. Долгушиной