

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ**

ФГУ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ

ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

**БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ
И ФАРМАКОНАДЗОР**

№ 2

2009

Главный редактор
А. В. Астахова

Редакционный совет:

*В. К. Лепяхин
(председатель)
А. А. Баранов
С. В. Буданов
И. И. Дедов
Т. Б. Дмитриева
Л. Б. Лазебник
Ю. С. Макляков
А. И. Мартынов
С. Олссон (Швеция)
М. А. Пальцев
В. И. Петров
З. А. Суслина
С. Б. Фитилёв
Р. У. Хабриев
Д. Ф. Хритинин
Е. И. Чазов
А. Г. Чучалин
Р. Эдвардс (Швеция)
Н. В. Юргель*

Адрес редакции:
123182, Москва,
Щукинская ул., 6
Тел. 8-495-234-61-04 (доб. 3091)
8-499-190-49-53
Факс: 8-499-190-34-61

© ФГУ Научный Центр
экспертизы средств
медицинского применения
Росздравнадзора

Свидетельство
о регистрации
ПИ №ФС77-21648
от 22.08.2005

СОДЕРЖАНИЕ

- I. Беременность и лекарства** (из книги «Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности», Астахова А. В., Лепяхин В. К., М. 2008) 3
- II. Анализ фармакотерапии у беременных.** Е. В. Елисеева, Ю. В. Феоктистова, И. И. Шмыкова, Б. И. Гельцер. Кафедра клинической фармакологии ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава», г. Владивосток ГУЗ «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи материнства и детства», г. Владивосток 23
- III. Неблагоприятные побочные реакции, вызываемые токолитическими препаратами.** Лепяхин В. К., Астахова А. В., Переверзев А. П., Марушкина Н. В. Федеральный центр мониторинга безопасности лекарств 29
- IV. Информация о влиянии некоторых препаратов на беременных женщин и плод** 39
- БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ:**
влияние на плод и новорожденных. 39
- ВАЛЬПРОАТ НАТРИЯ:** *врожденные уродства плода.* 39
- ИНГИБИТОРЫ АПФ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ:** *пороки развития плода* 40
- ИНГИБИТОРЫ АПФ И АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II:** *противопоказаны при беременности* 41
- МЕТФОРМИН:** *увеличение риска развития преэклампсии и перинатальной смертности.* 41
- МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ:** *высокий риск развития врожденных аномалий, прерывание беременности* 41
- САЙТОТЕК (МИЗОПРОСТОЛ):** *не рекомендован для прерывания беременности и индукции родов.* 42
- СУЛЬФАТ МАГНИЯ:** *повышенный риск перинатальной смертности.* 43
- ТОПИРАМАТ:** *врожденные дефекты развития* 43

СОДЕРЖАНИЕ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

V. Опасность применения некоторых БАД во время беременности. . .	45
БАДы, содержащие антиоксиданты, и для снижения веса тела: <i>риск развития серьезных НПР</i>	45
Лекарственные травы: <i>риск использования в период беременности</i>	46
VI. Применение антиинфекционных химиопрепаратов при беременности и кормлении грудью (авторы главы Карпов О. И., Зайцев А. А., Ушкалова Е. А. из книги «Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии», под редакцией Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова, М. 2007)	47

І. БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛЕКАРСТВА

*(из книги «Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности»,
Астахова А. В., Лепехин В. К., М. 2008)*

Введение

К настоящему времени накоплен значительный опыт, свидетельствующий о том, что многие лекарственные средства могут оказывать неблагоприятное воздействие на развивающийся плод и новорожденных. Наибольшую опасность представляют тератогенные эффекты, под которыми понимают анатомические пороки развития, нарушения гистогенеза с последующей функциональной неполноценностью органов и систем у плода. По данным венгерской службы контроля за врожденными аномалиями (которая считается одной из лучших в мире), тератогены окружающей среды бывают причиной возникновения аномалий развития плода приблизительно в 3 % случаев, из них 1 % приходится на долю лекарственных препаратов [14, 15, 16].

Этиология большинства врожденных уродств остается не выясненной окончательно. Многие авторы полагают, что генетические факторы и хромосомные аномалии ответственны за их развитие приблизительно в 20 % случаев, и 10 % врожденных уродств связывают с инфекционными и другими заболеваниями женщин во время беременности [2, 21].

Применение лекарственных препаратов в первый триместр беременности (период органогенеза), сопряжено с особым риском развития тератогенных эффектов. Лечение лекарственными средствами во второй и третий триместры, хотя обычно и не связано с появлением выраженных аномалий развития плода, но может осложняться различными нарушениями функций органов плода, психического и физического статуса новорожденных [63].

В соответствии с существующими требованиями все новые фармакологические препараты, до их разрешения для применения в клинической практике, проходят исследования на тератогенность в экспериментах на животных. К сожалению, результаты этих экспериментов далеко не всегда являются гарантией безопасности испытуемого препарата для человека. Например, талидомид, снотворное средство, которое очень широко назначалось беременным женщинам, как оказалось, является истинным тератогеном [41, 47]. Однако в экспериментальных исследованиях на разных видах животных тератогенных эффектов препарата не наблюдали.

Выявление тератогенного действия лекарственных средств в клинике затруднено в связи с тем, что

имеется определенный естественный фон аномалий развития плода, связанных с другими причинами (вирусные инфекции, экология, алкоголизм и др.).

Кроме того, во многих странах отсутствуют системы контроля безопасности лекарств, применяемых во время беременности, не разработаны достаточно эффективные и надежные методы изучения этого вида неблагоприятных побочных реакций.

Очевидно, что выявление тератогенных свойств у лекарственных препаратов наиболее вероятно тогда, когда вызываемые ими врожденные уродства возникают часто, когда они необычны или тяжелы. Гораздо сложнее обнаружить такого рода аномалии, если они возникают редко и проявляются незначительными нарушениями. В результате тератогенное действие некоторых лекарственных препаратов может оставаться незамеченным и неучтенным долгое время.

Существует немало лекарственных средств, которые потенциально опасны для плода, и их действие может проявляться при наличии определенных факторов риска. В этой связи важно при назначении таких лекарств беременным женщинам очень серьезно подходить к оценке соотношения пользы и риска. Не менее важным является также предотвращение беременности при лечении препаратами, обладающими тератогенными свойствами.

Рекомендации некоторых авторов избегать применения препаратов во время беременности, зачастую не реалистичны. У беременных могут быть очень серьезные заболевания (например, бронхиальная астма, диабет, артериальная гипертензия, эпилепсия и др.), которые требуют активного лечения [60].

Для обеспечения эффективной и безопасной терапии в подобных ситуациях необходимо большее внимание уделять повышению уровня компетентности врачей и фармацевтов в вопросах оценки соотношения пользы и риска при применении лекарств во время беременности.

Классификация степеней риска

Основываясь на данных, полученных в исследованиях на людях и, в большей степени, на животных, а также оценке соотношения пользы и риска, лекарственные средства предложено классифицировать (США) по степени риска для плода [65].

К **категории А** относятся лекарственные препараты, у которых не было выявлено тератогенных свойств в эксперименте и в контролируемых исследованиях на людях. Вероятность повреждения плода при использовании этих препаратов маловероятна, но полностью исключить риск нельзя. В связи с этим применение лекарственных средств этой категории у беременных показано при обосновании их необходимости.

В **катеорию В** входят лекарства, у которых не выявлена тератогенность в эксперименте, в контролируемых исследованиях на беременных этот вопрос не изучался. В эту категорию попадают также лекарства, у которых в эксперименте наблюдали неблагоприятное влияние на плод, но эти данные не подтверждались в специально проведенных исследованиях на женщинах, применявших данный препарат в первый триместр (нет доказательств риска и в поздние сроки) беременности.

Категория С — препараты с выявленным неблагоприятным действием на плод в исследованиях на животных, но адекватного изучения этих препара-

тов в клинических условиях не проводилось. Сюда же входят препараты, не проходившие тестирования ни в эксперименте, ни в клинике.

К **категории D** относятся лекарственные средства, обладающие тератогенными свойствами.

Предпочтение в определенных клинических случаях рекомендуется отдавать другим препаратам со сходным фармакологическим действием. Только в редких случаях при чрезвычайных обстоятельствах препараты этой категории могут быть назначены беременным. При этом женщина должна быть информирована о возможных последствиях для плода.

В **катеорию X** входят лекарственные средства с доказанной тератогенностью при использовании в клинических условиях. Эти медикаменты противопоказаны для применения в период беременности (табл. 1).

В Австралии и Швеции помимо указанных категорий, лекарственные препараты подразделяются еще и на группы, соответствующие определенной степени риска (табл. 2) [7, 20].

Т а б л и ц а 1

Лекарственные средства, применение которых противопоказано в период беременности (категория X)

Лекарства	Последствия для плода
Аминоптерин	Множественные аномалии, постнатальная задержка развития плода, аномалии черепно-лицевого отдела, смерть плода
Андрогены	Вирилизация, укорочение конечностей, аномалии трахеи, пищевода, дефекты сердечно-сосудистой системы
Диэтилstilбестрол	Аденокарцинома влагалища, дефекты шейки матки, пениса, гипотрофия яичек
Стрептомицин	Глухота
Дисульфирам	Спонтанные аборт, расщепление конечностей, косоплоскость
Эрготамин	Спонтанные аборт, симптомы раздражения ЦНС
Эстрогены	Врожденные дефекты сердца, феминизация мужского плода, аномалии сосудов
Газовые анестетики(галотан)	Спонтанные аборт
Иод ¹³¹	Кретинизм, гипотериоз
Метилтестостерон	Мускулинизация женского плода
Прогестины	Мускулинизация женского плода, увеличение клитора, пояснично-крестцовое сращение
Хинин	Задержка психического развития, ототоксичность, врожденная глаукома, аномалии мочеполовой системы, смерть плода
Талидомид	Дефекты конечностей, аномалии сердца, почек и желудочно-кишечного тракта
Триметадон	Характерное лицо (V-образные брови и низко поставленные глаза), аномалии сердца, глаз, задержка психического развития
Ретиноиды — аналоги витамина А (изотретиноин-роаккутан, этретинат, тигазон, аци-третин)	Аномалии конечностей, черепно-лицевых отделов, аномалии сердца и ЦНС, мочеполовой системы, недоразвитие ушных раковин

* По данным Lock and Kacew (1988), Schardein and Keller (1989), Kacew and Lock (1990), Cordero (1990), Kauffman (1990), Kacew (1993).

Т а б л и ц а 2

Определения категорий риска, предложенные в США, Австралии и Швеции

Категория риска	Классификация США	Классификация Австралии	Классификация Швеции
А	В контролируемых исследованиях на людях не выявлено риска для плода; вероятность повреждения плода маловероятна	Лекарства, которые принимало большое число беременных женщин и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на увеличение частоты аномалий, прямого или косвенного повреждающего воздействия на плод	Лекарства, которые принимало большое число беременных женщин и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на репродуктивную функцию, увеличение частоты аномалий, прямого или косвенного повреждающего воздействия на плод
В	В исследованиях на животных не выявлено влияния препаратов на плод, однако изучения этого вопроса не проводилось в контролируемых исследованиях на беременных. Или выявлены побочные эффекты препаратов, но которые не подтверждены в контролируемых исследованиях на женщинах в первый триместр и в поздние сроки беременности	<ul style="list-style-type: none"> Лекарства, которые принимало только небольшое число беременных женщин и женщин детородного возраста, не наблюдали какого-либо их влияния на увеличение частоты аномалий, прямого или косвенного повреждающего воздействия на плод. Ограничен опыт изучения побочных эффектов препаратов у женщин. Результаты экспериментальных исследований делятся на три группы: В1 — исследования на животных не выявили увеличения частоты повреждений плода В2 — Результаты исследований на животных неоднозначны, убедительных доказательств повреждающего воздействия на плод не получено. В3 — В исследованиях на животных получены доказательства увеличения частоты повреждающего влияния на плод, но не определена клиническая значимость полученных результатов 	<ul style="list-style-type: none"> Лекарства, которые принимало только небольшое число беременных женщин и женщин детородного возраста, не наблюдали их влияния на увеличение частоты аномалий, прямого или косвенного повреждающего воздействия на плод. Ограничен опыт изучения эффектов препаратов у женщин. <p>Результаты экспериментальных исследований делятся на три группы: В1 — исследования на животных не выявили увеличения частоты повреждений плода или каких-либо других нарушений репродуктивной функции В2 — Результаты исследований на животных неоднозначны, доказательств повреждающего воздействия на плод или каких-либо других нарушений репродуктивной функции не получено. В3 В исследованиях на животных выявлено увеличение частоты поражений плода или других нарушений репродуктивной функции, однако не определена клиническая значимость полученных результатов</p>
С	В исследованиях на животных выявлены побочные реакции у плода (тератогенные и эмбриотоксичные или другие), но не проводилось контролируемых исследований на женщинах. Лекарства этой категории могут назначаться только при условии, что потенциальная польза превышает риск для плода	Лекарства, которые за счет своего фармакологического действия оказывают (или имеется на это подозрение) повреждающее влияние на плод и новорожденных, но не являются причиной врожденных уродств. Эти эффекты могут быть обратимыми	<ul style="list-style-type: none"> Лекарства, которые за счет своего фармакологического действия оказывают (или имеется на это подозрение) повреждающее влияние на плод и новорожденных, но не являются причиной тератогенных эффектов. В исследованиях на животных показано увеличение появлений повреждений плода или других нарушений репродуктивной функции

Категория риска	Классификация США	Классификация Австралии	Классификация Швеции
D	Получены доказательства риска для плода в клинических условиях, но в определенных ситуациях их применение допускается. Например, по жизненным показаниям или при тяжелых заболеваниях, при которых не могут быть использованы другие препараты, или же они не эффективны	Лекарства, которые увеличивают частоту возникновения аномалий плода или необратимых нарушений. Эти препараты могут также вызывать побочные фармакологические эффекты	Лекарства, которые увеличивают (или имеется подозрение на это) частоту возникновения аномалий плода или необратимых нарушений. В эту категорию входят препараты, с первичной тератогенной активностью, которые оказывают прямое или косвенное повреждающее влияние на плод
X	В исследованиях на животных и людях выявлены аномалии развития плода или доказательства риска для плода базируются на опыте применения у людей. Риск от применения таких препаратов в период беременности превышает пользу. Применение в период беременности, а также в случае возможной беременности, противопоказано	Препараты с высокой степенью риска развития стойких поражений плода, не должны применяться в период беременности, и когда возможна беременность	

Как видно из табл. 2, австралийская и шведская классификации сходны между собой в значительной степени по распределению лекарств по категориям риска, и несколько отличаются от классификации, используемой в США. Несмотря на более жесткие требования в системе США, некоторые препараты попадают в категорию безопасных для применения у беременных женщин, в то время как в Австралии и Швеции они зачислены в категорию более опасных препаратов с точки зрения риска для плода (например, ретинол). По мнению авторов исследования, проведенного в Италии с целью сравнительной оценки трех предложенных

классификаций на примере 1032 препаратов, такие расхождения связаны с тем, что в американской классификации учтен только фактор риска, но не доза препарата [5]. Согласно современным данным, тератогенность ретинола подтверждена в экспериментальных условиях, и описаны случаи возникновения аномалий у плодов, матери которых принимали в период беременности витамин А в больших дозах [22, 26, 46].

В таблице 3 приводится перечень некоторых препаратов, отнесенных к категории X в США в сравнении с классификациями, применяемыми в Австралии и Швеции.

Таблица 3

Лекарства, отнесенные к категории X в США, в сравнении с категориями, принятыми в Австралии и Швеции [5]

Лекарства	Категория риска		
	Классификация США	Классификация Австралии	Классификация Швеции
Эстрадиол	X	B1	B2
Контрацептивные средства для приема внутрь	X	B3	B3
Кломифен	X	B3	B3
Триазолам	X	C	C
Мизопростол	X	X	C
Норэтистерон	X	D	D
Эtretинат	X	X	D
Даназол	X	D	D

Авторы данного исследования подчеркивают важность учета доз потенциально тератогенных препаратов при составлении такого рода классификаций для более точного определения степени риска для плода.

Несмотря на различия в классификациях степени риска, они помогают врачам в выборе безопасных и эффективных лекарственных средств для лечения беременных женщин.

Кроме того, делается вывод о том, что назначать лекарственные препараты в период беременности следует только при абсолютной необходимости.

Тератогенные эффекты — это только один из вариантов наиболее серьезных побочных реакций на лекарственные препараты. Неблагоприятное действие лекарств на плод и новорожденных может проявляться и другими эффектами, например, такими, как выкидыши, недоношенность, смерть плода, внутриутробная гипотрофия, геморрагический синдром, угнетение дыхания и сердечной деятельности, нарушения сердечного ритма, неврологические расстройства, острая почечная недостаточность, глухота, слепота, и другими тяжелыми нарушениями функций жизненно важных органов и систем организма плода (табл. 4).

Т а б л и ц а 4

Лекарственные средства, обладающие тератогенным и эмбриотоксическим действием (категория D)

Класс	Лекарство	Последствия для плода
Антибиотики	Стрептомицин	<ul style="list-style-type: none"> • Ототоксичность • Дисколорация зубов, гипоплазия зубной эмали
	Тетрациклин	
Антидепрессанты	Литий	<ul style="list-style-type: none"> • Врожденные заболевания сердца, зоб, гипотония, неонатальный цианоз
	Диазепам	<ul style="list-style-type: none"> • Гипотермия, гипотония, раздвоение и аномалии конечностей
	Имипрамин	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушения со стороны органов дыхания, дефекты конечностей, тахикардия, задержка мочи, неонатальный дистресс-синдром
	Нортриптилин	<ul style="list-style-type: none"> • Неонатальный дистресс-синдром, цианоз, гипертония, тремор, задержка мочи
Анальгетики	Аспирин	<ul style="list-style-type: none"> • Неонатальное кровотечение, внутрочерепное кровотечение у недоношенных, стойкая гипертензия легочной артерии
	Индометацин	<ul style="list-style-type: none"> • Неонатальная гипертензия легочных артерий, нарушение сердечно-легочной адаптации, смерть плода
	Колхицин	<ul style="list-style-type: none"> • Спонтанные аборт, трисомия 21
Антикоагулянты	Варфарин	<ul style="list-style-type: none"> • Эмбриопатия, задержка развития, атрофия зрительного нерва, судороги, кровотечение, приводящее к летальному исходу
Гипотензивные	Хлоротиазид	<ul style="list-style-type: none"> • Холестаз, панкреатит, • Гиперемия слизистой носа, летаргия, гипотермия, брадикардия
	Резерпин	
Противосудорожные	Фенобарбитал	<ul style="list-style-type: none"> • Ухудшение слуха, угнетение ЦНС, анемия, тремор, синдром отмены, гипертензия
	Фенитоин	<ul style="list-style-type: none"> • Аномалии конечностей и черепно-лицевого отдела, задержка умственного развития, врожденные заболевания сердца, кровотечения
	Вальпроат натрия	<ul style="list-style-type: none"> • Расщелина позвоночника
	Этосуксимид	<ul style="list-style-type: none"> • Монголоидная внешность, короткая шея, задержка развития, дермоидная фистула
Противомалярийные	Хлорохин	<ul style="list-style-type: none"> • Ототоксичность
Противоопухолевые	Азатиопирин	<ul style="list-style-type: none"> • Стеноз легких, полидактилия, лицевой дисморфогенез
	Бусульфан	<ul style="list-style-type: none"> • Задержка внутриутробного и послеродового развития, помутнение роговицы
	Хлорамбуцил	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушения функции почек
	5-фторурацил	<ul style="list-style-type: none"> • Аборт, дефекты черепно-лицевого отдела

Класс	Лекарство	Последствия для плода
	Меркаптопурин	• Аборты, дефекты черепно-лицевого отдела
	Метотрексат	• Отсутствие лобной кости, сращение костей черепа, аборты, задержка послеродового развития
	Винкристин	• Маленький плод, неправильное положение плода
Антитиреоидные	Метимазол	• Зоб, изъязвление срединного отдела волосистой части головы
Оральные гипогликемические	Хлорпропамид	• Частые пороки развития, гипогликемия
Седативные	Хлордиазепоксид	• Депрессия, синдром абстиненции, гипервозбудимость
Снотворные	Мепробамат	• Врожденные дефекты сердца, синдром абстиненции, пороки диафрагмы
Витамины	Витамин А в дозах свыше 10.000 МЕ в сутки	• Дефекты сердечно-сосудистой системы, ушных раковин и др.

* По данным Lock and Kacew (1988), Schardein and Keller (1989), Kacew and Lock (1990), de Vires et al. (1993), Farrar and Blumer (1991), Cordero (1990)

Во время беременности у женщин могут возникать острые заболевания и различные состояния, требующие применения анальгетических и противовоспалительных препаратов, антибиотиков, средств от кашля и насморка и других препаратов различных терапевтических групп. Часто лекарственные препараты этих групп применяются в рамках самолечения без учета противопоказаний и соблюдения дозового режима, что увеличивает риск возникновения нежелательных последствий как для матери, так и плода. Например, беременные женщины нередко используют ацетилсалициловую кислоту (аспирин). По данным исследований в США аспирин принимают во время беременности от 10 до 45 % женщин, причем интенсивнее всего он принимается в первый триместр беременности [4]. В исследованиях на животных было показано, что салицилаты могут вызывать врожденные аномалии, однако не получено убедительных доказательств того, что они возникают у плода при использовании аспирина женщинами на ранних сроках беременности. Применение аспирина в поздние сроки беременности может приводить к различным осложнениям, например, к угнетению сократительной способности матки, к кровотечениям у матери и новорожденного. В связи с этими данными в США Управление по контролю за пищевыми и лекарственными продуктами (FDA) рекомендует избегать применения аспирина во время беременности. FDA обязало фармацевтические фирмы выносить на этикетки препаратов, содержащих аспирин и отпускаемых без рецепта, предупреждения о недопустимости приема аспирина в последние три месяца беременности, за исключением тех случаев, когда это рекомендует врач. Если при беременности необходим анальгетик, то препаратом выбора считается парацетамол [4].

По мнению специалистов, следует считать нежелательным во время беременности и прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Эпизодическое применение этих препаратов не сопровождается увеличением риска развития осложнений у больных. Однако лечение НПВС в 3-м триместре беременности может осложняться кровотечениями у плода, олигогидрамнионом, ранним закрытием боталлова протока с развитием легочной гипертензии, внутрочерепными кровотечениями, некротизирующими колитами у новорожденных [43, 49, 50].

Некоторые лекарства от кашля, отпускаемые без рецепта, содержат йод. Использование йода (или йодидов) и лекарств, содержащих йод, при беременности противопоказано, так как они могут быть причиной нарушений функции щитовидной железы у плода [60].

Беременные часто прибегают к самолечению местными сосудосуживающими средствами, содержащими имидазолины. Эти препараты широко применяются при синуситах, простуде, аллергических ринитах. Между тем известно, что они вызывают угнетение ЦНС, брадикардию, гипотонию и миоз [42]. И хотя отсутствуют специальные клинические исследования, посвященные изучению влияния этих препаратов на плод, риск развития серьезных побочных эффектов у плода нельзя исключить, так как эти препараты вызывают сужение сосудов.

Использование слабительных средств во время беременности небезопасно. Например, алоэ повышает тонус матки, увеличивая риск возникновения выкидышей, а сульфат магния гипотонии, угнетение ЦНС и дыхания у плода. В табл. 5 приводится перечень препаратов, которые очень широко применяются беременными женщинами, отпускаются без рецепта врача, и известно их неблагоприятное влияние на плод и новорожденных [32].

Т а б л и ц а 5

Препараты безрецептурного ряда, оказывающие неблагоприятное воздействие на плод и новорожденных

Препараты	Влияние на плод и новорожденных
Кодеин (в некоторых странах в составе многокомпонентных препаратов)	Расщепление неба, волчья пасть, синдром отмены
Декстрометорфан	Угнетение дыхания, синдром отмены
Дифенгидрамин	Дрожание, диаррея, угнетение дыхания, синдром отмены
Эфедрин	Тахикардия
Сульфат железа	Врожденные аномалии, желудочно-кишечные расстройства
Гексилресорцинол	Гепатотоксичность, угнетение костного мозга, судороги
Индометацин	Нарушение функции почек, некротизирующие энтероколиты, сужение ductus arteriosus
Сульфат магния	Гипотония, гипоплексия, угнетение ЦНС и дыхания, снижение адаптации к внутриутробной жизни, судороги
Триселикат магния	Поражение почек
Парацетамол	Поражение почек, почечная недостаточность, врожденная катаракта
Фенилпропаноламин	Возбуждение ЦНС
Псевдоэфедрин	Алкалоз
Пиридоксин	Судороги
Салицилаты	Желудочно-кишечные кровотечения, петехии новорожденных, цефалогематомы, кровоточивость, сниженный вес новорожденных, повышенная перинатальная смертность, легочная гипертензия у новорожденных
Витамин А (ретинол)	Спонтанные аборт, гидроцефалия, поражения сердца
Витамин Д (холекальциферол)	Надклапанный стеноз аорты, задержка психического развития новорожденных
Витамин К (менадион)	Желтуха, гематологические нарушения

Особого внимания заслуживает чрезмерное увлечение в период беременности витаминами и пищевыми добавками, содержащими витамины, в результате чего возможна их передозировка со всеми вытекающими отсюда клиническими последствиями. Так, спонтанные выкидыши, гидроцефалия, и аномалии развития сердца являются следствием злоупотребления витамином А. Передозировка витамина Д проявляется задержкой психического развития и стенозом аорты у новорожденных. Желтуха и геморрагии — признаки нарушений в результате применения витамина К, а врожденные аномалии и расстройства желудочно-кишечного тракта — препаратов железа. Эффективность использования комбинированных витаминов и минералов беременными женщинами при железодефицитных анемиях подвергается сомнению. По мнению Американской медицинской ассоциации стандартное назначение поливитаминов и минеральных веществ в период беременности и кормления грудным молоком является типичной, но в целом ненужной практикой. Хорошо сбалансированная диета с учетом потребностей беременных женщин и кор-

мящих матерей снижает необходимость в таких препаратах [4].

Нет доказательств того, что профилактическое лечение препаратами железа имеет скольконибудь значимый эффект. Но фактом является то, что они часто вызывают желудочно-кишечные расстройства, рвоту, запор или диарею у женщин, что заставляет женщин отказываться от их приема. Принято считать, что в промышленно развитых странах нет необходимости принимать препараты железа в профилактических целях. Их регулярный прием нужен только женщинам с анемией или тем, у которых имелось истощение запасов железа в организме в начале беременности при хронической недостаточности питания, менструальных кровопотерях или частых беременностях. Несколько иной является ситуация в развивающихся странах, в связи с чем ВОЗ рекомендует всем беременным женщинам в этих странах принимать препараты железа в течение последних 4–5 месяцев беременности. Однако это скорее лечебная, а не профилактическая мера [4]. При использовании препаратов железа необходим контроль состояния беременных и плода.

Контролируемое применение препаратов с тератогенными свойствами

Трагедия с талидомидом оказала огромное влияние на отношение к проблеме безопасности лекарств, и особенно на применение лекарств во время беременности. Несмотря на это, беременные по-прежнему используют много лекарств разных фармакологических групп.

Иногда это связано с необходимостью проведения соответствующего лечения острых и хронических состояний. В клинической практике нередко возникают ситуации, когда бывает невозможным отказаться от применения препаратов, обладающих тератогенными свойствами.

В других случаях речь идет о самолечении с целью поддержания здоровья на хорошем уровне. Зачастую лекарства принимаются до того, как диагностируется беременность.

Результаты некоторых, специально проведенных исследований, подтверждают сказанное. Так, установлено, что в Италии 40–90 % беременных женщин принимают те или иные (иногда по собственной инициативе) лекарственные препараты [60]. В США женщины во время беременности получают в среднем от 2 до 5 (более старший возраст) препаратов [66]. Во Франции, по данным службы контроля назначений препаратов во время беременности, 99 % беременным женщинам выписывают по крайней мере один препарат, из них 1,6 % женщин принимают один и более препаратов категории X [38]. В Швеции около 35 % женщин в период беременности принимают один и более препаратов, от-

носящихся, согласно шведской классификации, к высокой категории риска [51]. Для некоторых из таких лекарственных средств с потенциальной или известной тератогенностью разработаны специальные меры профилактики и контроля риска, сведения о которых будут приведены ниже.

Первоочередной мерой профилактики риска следует считать предоставление работникам здравоохранения и населению полной и достоверной информации о лекарственных средствах, необходимой для обеспечения безопасной и эффективной терапии во время беременности. К сожалению, информация, предоставляемая фармацевтическими фирмами, часто бывает неполной и противоречивой. Нередко фирмы включают в информацию о лекарстве стандартную малоинформативную фразу, которая гласит о том, что «безопасность лекарств при использовании во время беременности не установлена». Преодоление этого недостатка в подаче информации может сыграть большую роль в обеспечении безопасного лечения. Не менее важным в профилактике риска развития неблагоприятных воздействий препаратов на плод является предупреждение женщин о возможных последствиях применения препаратов с тератогенной активностью, о правилах применения потенциально опасных лекарственных средств, о сроках, в течение которых должна быть исключена беременность до начала терапии или после ее окончания.

В табл. 6 приводятся данные о проявлениях тератогенных эффектов и перечень тех препаратов, в отношении которых должны соблюдаться особые меры предосторожности.

Т а б л и ц а 6

Препараты, вызывающие тератогенные эффекты [60]

Препараты	Вызываемые аномалии
Ингибиторы АПФ	Поражения почек, дефекты костной ткани, олигогидрамнион, задержка внутриматочного развития (после применения во 2 и 3 триместре)
Аминоптерин и его производные	ЦНС, конечности, дефекты лица и черепа
Бензодиазепины	Синдром отмены у новорожденных, апноэ, гипотония, гипотермия (после приема перед родами)
Бусульфан	Задержка внутриматочного развития, дефекты лица, черепа, сердца, внутренних органов
Карбамазепин	Дефекты нейронального канала (1 %)
Циклофосфамид	Выкидыши, отсутствие больших пальцев рук, множественные дефекты глаз
Производные кумарина	Гипоплазия носа, точечная хондродисплазия, дефекты костной ткани, лица и ЦНС (10 % после применения в первый триместр)
Диетилстильбестрол	Аденокарцинома влагалища и шейки матки, пениса, гипотрофия яичек
Дифенилгидантоин	Аномалии лица, скелета, расщепление неба, нейробластома, микроцефалия (5–10 %)
Эрготамин (высокие дозы)	Дефекты нейронального канала, интерстициальная атрезия

Препараты	Вызываемые аномалии
Гормоны с андрогенной активностью	Маскулинизация внешних женских половых органов
Иодиды иод-131	Зоб, кретинизм, гипотиреоз
Канамицин	Нарушения слуха
Литий	Дефекты сердца (2 %)
Мизопростол	Недоразвитие конечностей, дефекты черепа, синдром Мебиуса, выкидыши
Нестероидные противовоспалительные средства	Олигогидрамнион, преждевременное закрытие боталлова протока, гемorragии, дефекты невронального канала (после применения в третьем триместре)
Пеницилламин	Дряхлость кожных покровов (1 %)
Фенитоин	Дефекты лица и ЦНС
Ретиноиды при системном применении (изотретиноин, этретинат)	Выкидыши, дефекты лица, черепа, сердца, верхних и нижних конечностей, ЦНС. Для изотретиноина: риск аномалий — 10 %, выкидышей — 40 %
Стрептомицин	Нарушения слуха
Талидомид	Дефекты конечностей, аномалии сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, глухота, дефекты зрения (риск 20 % при применении в первые 1–2 месяца)
Тетрациклин	Дефекты эмали молочных зубов (у 50 %)
Тиамазол (метимазол)	Дефекты скальпа (частота 1–5 %)
Триметадион	Задержка внутриматочного развития, аномалии сердца
Вальпроевая кислота (вальпроат натрия)	Дефекты невронального канала

Применение лекарств с осторожностью означает, что: их использования по возможности нужно избегать; при необходимости их назначения следует ознакомиться с информацией о том, каким образом возможно свести к минимуму риск; некоторые лекарства следует использовать только в низких дозах или короткими курсами.

Особого внимания, из числа препаратов, представленных в табл. 6, заслуживают **талидомид, ретиноиды, а также витамин А**, которые широко применяются в лечебной практике. Высокая тератогенная активность талидомида и ретиноидов явилась основанием для разработки специальных программ в США и Великобритании, цель которых взятие под контроль больных, леченных этими препаратами и выявление последствий их применения.

Талидомид

Талидомид (кантерган) является наиболее известным тератогеном. Этот препарат был внедрен в клиническую практику в некоторых Европейских странах в 50 годы в качестве снотворного средства и с целью профилактики тошноты у беременных. Запрещен к применению в 60 годы, так как было установлено, что он явился причиной развития уродств у плода. В мире насчитывается приблизительно 10 тыс. человек с характерными аномалиями конечностей в результате применения препарата их матерями в период беременности [40, 48].

В настоящее время талидомид предлагается для лечения СПИДа, туберкулеза, синдрома Бечета, лепры и ряда других заболеваний. В 1998 году в США разрешили применение препарата для лечения лепрозной эритемы. За период его использования были зарегистрированы следующие серьезные побочные реакции: фокомелия, амелия, гипоплазия, аномалии сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, крипторхизм, глухота, задержка развития плода, аутизм, врожденное отсутствие ушей [40, 48].

В Бразилии, где препарат применяется для лечения лепры недавно, было выявлено 33 случая эмбриопатологии [60].

Примечательно, что порог безопасной дозы препарата не установлен окончательно, но выявлены случаи аномалий развития плода при лечении талидомидом в дозе 50 мг в сутки в критический период беременности (первые 1–2 месяца) [62]. Кроме того, выяснилось, что имеется выраженная вариабельность в чувствительности к тератогенным эффектам препарата, а также четкая взаимосвязь между временем применения препарата в период беременности и типом врожденных дефектов.

Учитывая высокую тератогенную активность талидомида, в США были разработаны специальные программы и рекомендации по контролируемому использованию его в лечебной практике [69]. Программа по профилактике риска применения талидомида называется «Система обучения по приме-

нению талидомида, обеспечивающая безопасность его использования».

Рекомендации включают предложения использовать контрацептивные средства на определенных сроках до и после приема препарата, обеспечение соответствующей информацией врачей и пациентов. Кроме того, программой предусмотрено получение информированного согласия на лечение данным препаратом.

Ретиноиды

Ретиноиды являются аналогами витамина А, применяются для лечения дерматологических заболеваний, таких как тяжелые формы акне и псориаза. Тератогенность препаратов этой группы выявлена в исследованиях на животных и людях. Были зарегистрированы неблагоприятные эффекты, такие, как выкидыши, врожденные поражения различных органов, особенно ЦНС, задержка развития плода [60]. Ретиноиды остаются длительное время в организме человека и после прекращения лечения. По этой причине препараты этой группы противопоказаны не только в период беременности, но и очень важным является планирование беременности на определенных сроках до и после лечения.

Среди ретиноидов наиболее известными в широкой лечебной практике являются изотретиноин, этретинат и препараты для местного применения, такие как, адапален и третиноин.

Изотретиноин. Изотретиноин является изомером ретинола (витамина А), применяется для лечения тяжелых форм акне. Тератогенные эффекты изотретиноина у препарата были выявлены в исследованиях на животных еще до поступления его в медицинскую практику в 1982 году [29].

Уже через год после появления изотретиноина в широкой лечебной практике в США появились сообщения о 7 случаях самопроизвольного аборта и 5 случаях возникновения врожденных дефектов у плода, которые связывались с использованием этого препарата во время беременности. Спустя еще 8 лет уже было зарегистрировано более 90 случаев врожденных аномалий развития плода у женщин, принимавших изотретиноин.

В клинических условиях было показано, что в результате применения этого препарата в первые недели беременности в дозе от 0,4 до 1,5 мг/кг/день выкидыши возникали в 22 % случаев и врожденные аномалии в 18 % [39]. Наиболее характерные аномалии, связанные с терапией изотретиноином, включали: дефекты ЦНС (микроцефалия, гидроцефалия, мозговая грыжа), ушных раковин (микротия, стенозы и атрезия внешнего слухового прохода, морфологические изменения). Аномалии развития сердца выражались коарктацией аорты, дефектами перегородок желудочков сердца. У новорожденных отмечали функциональные нарушения (слепота, глухота, нарушения психического развития). Изотретиноин был отнесен к сильнодействующим тератогенам. И уже

вскоре после первых сообщений фирма производитель препарата Hoffman-La Roche совместно с FDA стали принимать меры для предупреждения врачей о риске применения препарата. Эти меры включали рассылку писем медицинским работникам, обновление информационных материалов, публикации в бюллетене FDA. В последующем было принято решение — лечение этим препаратом проводить в строго контролируемых условиях. В связи с тератогенностью, а также потому, что он широко применяется женщинами детородного возраста, была разработана специальная программа, предусматривающая меры по исключению беременности на период лечения, постановку тестов на выявление нежелательной беременности, обеспечение надежной контрацепции (табл. 7), соответствующее информирование пациентов о возможном риске, получение информированного согласия на терапию препаратом.

Этретинат. Этретинат — ретиноид, применяемый для лечения псориаза. После введения препарат присутствует в организме еще очень длительное время, он обнаруживается в крови спустя два года после прекращения терапии [17]. В связи с этим показано предохранение от беременности в течение 6–12 месяцев после лечения этретинатом [22]. В исследованиях на животных тератогенное действие этретината выявлено при его использовании в дозах, применяемых у людей. В клинических условиях наблюдали следующие аномалии развития плода: ЦНС (расщепление спинного мозга, мозговая грыжа), конечностей, черепа и лицевой части головы [29].

Ретиноиды для местного применения. Ретиноиды для местного применения используются с целью лечения различных дерматологических заболеваний, а также в составе косметических средств. Описано несколько случаев развития аномалий у плода вследствие лечения этими препаратами [9, 28]. В связи с этим не рекомендуется начинать терапию препаратом до зачатия и в период беременности [60]. В случае же их использования в эти сроки, показан контроль (ультразвуковое обследование) за состоянием плода для своевременного выявления типичных признаков ретиновой эмбриопатии. Третиноин, производное ретинола, показан только для местного применения при лечении тяжелых форм акне, так как системное его использование несет высокий риск развития тератогенных эффектов и гипervитаминоза А.

В отношении третиноина, в ряде стран были приняты ограничительные административные меры. Так, в Германии, третиноин более не применяется в составе косметических средств, а в инструкции по применению внесена информация о том, что в эксперименте на животных выявлена тератогенная активность при его системном и местном применении. В результате третиноин отнесен к числу препаратов, противопоказанных для применения у беременных [13].

Ретинол (витамин А) в высоких дозах. Известно, что витамин А является жизненно необходимым ви-

тамином для поддержания функций различных органов, присутствует во многих продуктах питания. Согласно рекомендациям ВОЗ суточная доза витамина составляет 3300 МЕ. Этот витамин имеет длительный период полужизни и имеет способность накапливаться в организме [26, 64]. В специальных исследованиях на животных, посвященных выявлению его тератогенных свойств, была обнаружена взаимосвязь между частотой развития аномалий, летальных исходов у плода и дозой витамина А. В первую очередь речь идет о дефектах сердца, черепа и лица. К 1986 году в США зарегистрировано 18 случаев тератогенных эффектов в результате применения витамина А в высоких дозах (от 18 000 до 150 000 МЕ в сутки) [59].

Эти данные не согласуются с результатами европейского коллаборативного исследования, в котором не обнаружили каких-либо аномалий у 312 новорожденных, матери которых принимали витамин А в высоких дозах (50 000 МЕ в сутки) [46].

Однако, несмотря на эти расхождения в результатах и учитывая то, что тератогенные свойства ретинола обнаруживаются в эксперименте на животных, в ряде стран сочли целесообразным ограничить дозы витамина А для лечения в период беременности. Так, согласно рекомендациям Американского общества тератологов беременные

женщины не должны принимать витамин А в дозах свыше 8000–10000 МЕ в сутки [64]. Кроме того, фармацевтическим фирмам рекомендовано снизить содержание ретинола в составе фармацевтических препаратов до 5000–8000 МЕ. Аналогичные решения были приняты в Австралии, Германии, Ирландии и других странах [13]. При сбалансированной диете, обеспечивающей поступление витамина А в дозе 7000–8000 МЕ в сутки, это обстоятельство должно учитываться при употреблении БАД или других витаминсодержащих смесей или препаратов. В случае необходимости назначения ретинола в больших дозах, женщин следует предупреждать о его риске для плода. Регулярный контроль с применением ультразвукового исследования показан тем женщинам, которые в период беременности подвергались воздействию препарата в высоких дозах.

Контролируемое применение и рекомендации по профилактике риска неблагоприятного воздействия на плод разработаны и в отношении других тератогенных препаратов, и в первую очередь препаратов категории X.

Надежная контрацепция на период планируемого применения таких лекарственных средств одна из мер профилактики этих серьезных побочных эффектов (табл. 7).

Таблица 7

Препараты категории X, применение которых допускается только при условии обеспечения надежной контрацепции [66]

Препараты	Время начала приема контрацептивных препаратов (за 1 месяц до начала)	Продолжительность контрацепции после прекращения применения	Два вида контрацепции
Изотретиноин	✓	✓ 1 месяц	✓
Лефлюномил (арава)			
Диклофенак + мизопростол (артротек)			
Мизопростол (цитотек)			
Интерферон- α -2 β			
Рибавирин и интерферон- α -2 β		✓ 6 месяцев	✓
Ацитретин (сориатан)	✓	✓ 3 года	✓
Бексаротен (таргретин гель)	✓	✓ 1 месяц	✓
Бексаротен (таргретин капсулы)	✓	✓ 1 месяц	✓
Тазаротен (тазорак гель)			✓
Талидомид (таломид)	✓	✓ 1 месяц	✓
Рибавирин (виразол)			
Госерелин ацетат имплантат (золадекс)	✓ 12 недель		

✓ — информация присутствует в инструкциях

Как видно из табл. 7, только на 5 препаратов в инструкциях имеется информация о сроках приема контрацептивных средств. Для семи препаратов указаны сроки обеспечения необходимой контрацепции после прекращения их применения, что определяется особенностями их фармакокинетики (длительный период полужизни в сыворотке крови).

Кроме того, в случае крайней жизненной необходимости лечения 6 препаратами из данного списка, показано использование двух видов контрацепции. Например, в случае терапии бексаротеном рекомендуется применять дополнительно какой-либо другой, но не гормональный вид контрацепции. Это связано с тем, что препарат метаболизируется с помощью ферментной системы цитохрома 450 и возможно нежелательное взаимодействие препаратов, назначаемых одновременно.

Профилактика риска развития врожденных аномалий у плода возможна и с помощью проведения с определенной периодичностью тестов на выявление

нежелательной беременности при назначении препаратов категории X.

Проведение таких тестов показано перед началом терапии 11 препаратами категории X. Результаты тестов должны быть отрицательными в интервале от 2 недель до 24 часов до начала применения препаратов (табл. 8).

При необходимости применения в период беременности препаратов, обладающих тератогенными свойствами, предлагается использовать **дополнительные меры предосторожности и предупреждения о риске**. Так, вводятся ограничения по распространению и назначению таких препаратов, т.е. право на это предоставляется только определенному кругу врачей, фармацевтов, провайдеров, которые являются участниками соответствующих программ, например, по обучению использования талидомида, изотретиноина, ацитретина. Специальное обучение и подготовку проходят и пациенты, которых информируют о риске, о том, как следует принимать препараты.

Таблица 8

Рекомендации по использованию тестов на беременность [66]

Препараты (торговое название)	До начала терапии	Периодичность тестирования	Чувствительность тестов (не менее 50 mIU/ ml)
Изотретиноин (аккутан)	✓ (2 негативных теста)	✓ Ежемесячно	✓
Лефлюномид (арава)	✓ Перед		
Диклофенак + мизопростол (артротек)	✓ (в течение 2 недель)		
Мизопростол (цитотек)	✓ (в течение 2 недель)		
Интерферон- α -2 β (интрон А)			
Рибавирин и интерферон- α -2 β	✓ Сразу перед		
Ацитретин (сориатан)	✓ (в течение 1 недели)	✓ Регулярно	✓
Бексаротен (таргретин гель)	✓ (в течение 1 недели)	✓ Ежемесячно	✓
Бексаротен (таргретин капсулы)	✓ (в течение 1 недели)	✓ Ежемесячно	✓
Тазаротен (тазорак гель)	✓ (в течение 2 недель)		✓
Талидомид (таломид)	✓ (в течение 24 часов)	✓ Еженедельно в первый месяц, затем ежемесячно	✓
Рибавирин			
Госерелин ацетат имплантат (золадекс)	✓ Перед	Сразу до	

✓ — информация присутствует в инструкциях

При назначении таких препаратов, как изотретиноин, ацитретин и талидомида, необходимо получить информированное согласие пациентов на лечение этими препаратами.

В дополнение к этому соответствующую информацию вносят в инструкции по применению потенциально и явно тератогенных препаратов, особым образом маркируются упаковки на такие препараты.

В табл. 9 суммируются данные, касающиеся рекомендаций по профилактике риска повреждения плода при использовании некоторых препаратов, обладающих тератогенной активностью.

Только для двух препаратов, изотретиноина и талидомида, из числа препаратов категории X, введены ограничения по их распространению. Правом выписывать изотретиноин наделяются только врачи, участвующие в программе (добровольно) и, которые имеют все инструкции по его использова-

нию. Лечение препаратом начинается при условии, что врач, фармацевт и больной являются участниками программы.

Применение препаратов в течение не более 1 месяца рекомендовано для 4 препаратов из 11, представленных в таблице — изотретиноина, бексаротена в капсулах и в виде геля, и талидомида. Ограничение срока применения распространяется и на ацитретин в капсулах.

Лекарственные упаковки на 9 препаратов имеют специальные черные метки — указатели риска.

Фирмы спонсоры ведут учет случаев беременности и предоставляют телефоны для информирования в случае применения 4 препаратов — изотретиноина, лефлюномида, рибавирина/интерферона (ребетрон комбинационная терапия) и талидомида. Получение информационного согласия на лечение требуется только для изотретиноина, ацитретина и талидомида.

Таблица 9

Дополнительные контрольные меры по снижению риска тератогенного действия препаратов [66]

Препараты (торговое название)	Ограничение распространения	Продолжительность применения	Черные метки-предупреждения на упаковке	Учет случаев применения препарата	Медицинские руководства	Информированное согласие
Изотретиноин (аккутан)	✓ добровольное	✓ 1 месяц	✓	✓	✓	✓
Лефлюномид (арава)			✓	✓		
Диклофенак + мизопростол (артротек)			✓			
Мизопростол (цитотек)			✓			
Интерферон- α -2 β (интрон А)						
Рибавирин и интерферон- α -2 β			✓	✓	✓	
Ацитретин (сориатан)		✓ не определен	✓			✓
Бексаротен (таргретин гель)		✓ 1 месяц				
Бексаротен (таргретин капсулы)		✓ 1 месяц	✓			
Тазаротен (тазорак гель)						
Талидомид (таломид)	✓	✓ 1 месяц	✓	✓		✓
Рибавирин			✓			
Госерелин ацетат имплантат (золадекс)						

✓ — информация присутствует в инструкциях

Проблемы, связанные с выбором лекарств для лечения беременных женщин

Помимо влияния препаратов на организм матери и плода, следует учитывать и влияние самой беременности на фармакокинетику препаратов (всасывание, распределение и выведение), что может изменять их эффекты. Так, замедление моторики желудочно-кишечного тракта в последние месяцы беременности приводит либо к увеличению всасываемости плохо растворимых препаратов (например, дигоксина), либо к уменьшению всасываемости тех препаратов, которые метаболизируются в стенке желудочно-кишечного тракта (например, хлорпромазина).

Известно, что в последний триместр беременности значительно увеличивается объем (на 50 %) внеклеточной жидкости, концентрация белков плазмы падает приблизительно на 20 %, а концентрация альфа-глобулина увеличивается приблизительно на 40 % [1, 37]. Эти изменения усиливаются в состоянии преэклампсии. Все это приводит к тому, что в последнем триместре беременности содержание одних препаратов в крови значительно увеличивается, а других — снижается, что в конечном итоге изменяет предполагаемый эффект препаратов, например таких, как диазепам, фенитоин, вальпроат натрия [37, 68].

В конце срока беременности значительно *изменяется функция печени и почек*, участвующих в метаболизме и выведении препаратов. В результате клиренс одних препаратов может увеличиваться, а других — снижаться со всеми вытекающими клиническими последствиями. Например, в период беременности концентрация в крови таких препаратов, как вальпроат натрия, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, может снижаться настолько, что возникает необходимость в коррекции доз и контроле их уровня в крови [53].

В связи с этим выбор препаратов для лечения в период беременности является довольно-таки трудной клинической задачей, при решении которой необходимо учитывать как влияние препаратов на плод, так и влияние беременности на обмен препаратов.

Во время беременности очень часто у рожениц возникают инфекции мочевого тракта. Предпочтение в этих случаях отдают пенициллинам (при условии отсутствия аллергии к ним) по сравнению с тетрациклинами. Рекомендуется избегать назначения котримоксазола (бисептола, бактрима) для лечения этой инфекции, так как один из его компонентов, сульфаниламид, на последних сроках беременности способен проникать через плаценту и вытеснять билирубин из его связей с белками у плода, что сопровождается соответствующими клиническими последствиями [30, 31, 37].

Следует помнить о том, что антибиотик-аминогликозиды поражают восьмую пару черепно-мозговых нервов, приводя к снижению или утрате слуха. Стрептомицин определенно поражает слу-

ховой нерв, поэтому его не следует назначать беременным [3]. Хлорамфеникол (левомицетин) также небезопасен в последние месяцы беременности, так как может вызвать сердечно-сосудистый коллапс у новорожденных [27, 33].

Лечение эпилепсии у беременных еще одна трудная клиническая задача, поскольку заболевание требует длительной терапии, а многие противоэпилептические средства обладают тератогенными свойствами (карбамазепин, вальпроевая кислота, барбитураты) [34, 35, 55, 57, 58]. С фенитоином связывают развитие так называемого «гидантоинового синдрома у плода», который регистрируется приблизительно у 10 % новорожденных, матери которых в период беременности принимали препарат. Синдром проявляется характерными изменениями черепа и лица в области глаз, носа, пальцев и ногтей [34, 35, 56]. Имеется вероятность увеличения риска развития нейробластом и других новообразований у детей в результате применения фенитоина в период эмбриогенеза [36]. Эти эффекты противосудорожных препаратов, как правило, зависят от дозы. В этой связи лечение препаратами этой группы необходимо проводить в минимально эффективных дозах и под контролем их концентрации в крови.

Повышенное артериальное давление у матери является довольно частой причиной гибели плода, особенно когда гипертония сочетается с протеинурией. Примечательно, что в Великобритании артериальная гипертензия является ведущей причиной смерти у беременных.

Лекарства и вскармливание грудным молоком

Наиболее широко в качестве антигипертензивного средства у беременных используется метилдофа [52]. Этот препарат значительно снижает артериальное давление и уменьшает число абортных у больных с эссенциальной гипертензией. Метилдофа не тератогенен.

Во время беременности возможно применение бета-адреноблокаторов, которые также не тератогенны. Ингибиторы АПФ противопоказаны для лечения гипертонии у беременных, поскольку они могут быть причиной появления следующих нарушений у плода: недостаточная оссификация костей головы, поражения почек, олигогидрамнион, гипоплазия легких, задержка внутриматочного развития [8, 10, 19, 23, 25, 45]. Во время беременности не рекомендуется применять и ингибиторы ангиотензина, так как они вызывают сходные неблагоприятные эффекты [61].

Применения диуретических средств для лечения гипертонии во время беременности рекомендуется избегать, так как они еще в большей степени могут влиять на перфузионные процессы плод-плацентарной зоны, а у этих больных уже имеется ряд нарушений водного баланса [6].

Многие лекарственные средства в той или иной степени проникают в грудное молоко матери, и в связи с этим могут оказывать большее или меньшее

влияние на новорожденных. Эпидемиологическими исследованиями установлено, что новорожденные в среднем имеют контакт с 18 медикаментами и у 1/3 новорожденных возникают те или иные побочные эффекты. Считается, что концентрация лекарственных средств, поступающих в грудное молоко, не превышающая 1–2 % от дозы, получающей матерью, в большинстве случаев не вызывает существенных побочных эффектов у новорожденного. Хотя отдаленные последствия длительного поступления лекарства с молоком матери ребенку остаются неизученными и неизвестными [1].

Препараты, концентрация которых в грудном молоке кормящей женщины превышает этот допустимый предел, принято считать опасными для плода, и поэтому такие препараты попадают в число противопоказанных для применения, либо в число тех, которые должны применяться с особой осто-

рожностью в период лактации. *Применение лекарств с осторожностью означает, что: их использования по возможности нужно избегать; при необходимости их назначения следует ознакомиться с информацией о том, каким образом возможно свести к минимуму риск; некоторые лекарства следует использовать только в низких дозах или короткими курсами.*

На практике целесообразно придерживаться правила, согласно которому при выборе препаратов для лечения женщин в период лактации следует на первое место ставить безопасность лекарств для новорожденного.

В табл. 10 дается перечень препаратов, концентрация которых в молоке кормящей женщины достигает довольно высоких величин, и они могут оказывать нежелательное воздействие на ребенка. Женщине следует избегать лечения этими препаратами в период грудного вскармливания.

Таблица 10

Лекарства, применение которых противопоказано для женщин в период грудного вскармливания [30, 68]

Лекарства	Побочные эффекты
Алкоголь	Головокружение, задержка роста, синдром Кушинга, снижение выработки молока
Амфетамины	Раздражительность, нарушение сна
Бромокриптин	Угнетение лактации
Хлорамфеникол	Угнетение костного мозга, тошнота, отказ от еды
Циметидин	Снижение кислотности желудочного сока у ребенка, угнетение обмена лекарств, стимуляция ЦНС
Кокаин	Синдром отмены, судороги, нарушение поведенческих реакций
Циклофосфамид	Угнетение иммунитета
Циклоспорин	Потенциальная нефротоксичность
Доксорубицин	Кардиотоксичность и угнетение костного мозга
Эрготамин	Тошнота, рвота, судороги, угнетение лактации
Соли золота	Сыпь, поражение почек и печени
Героин	Развитие наркотической зависимости у новорожденных
Иод ¹²⁵	Угнетение функции щитовидной железы
Иод ¹²¹	Риск развития рака щитовидной железы
Литий	Нарушение функции ЦНС, СС-нарушения
Метадон	При резкой отмене — синдром отмены опиата
Метимазол	Снижение функции щитовидной железы, использование пропилтиоурацила как альтернативного средства
Метотрексат	Угнетение иммунитета
Метронидазол	В молоке грудной железы присутствует в той же концентрации, что и в плазме крови женщины, поэтому возможно проявление мутагенных и канцерогенных эффектов
Морфин	Развитие привыкания
Фенциклидин	Геморрагии
Радиофармацевтические средства (галлий)	Угнетение костного мозга
Салицилаты	Метаболический ацидоз, сыпь; в качестве альтернативы предлагается ацетаминофен
Тинидазол	В грудном молоке присутствует в той же концентрации, что и в плазме матери, поэтому возможны мутагенные и канцерогенные эффекты

В таблице 11 дается перечень лекарств, которые должны использоваться с осторожностью в период лактации.

Неблагоприятное влияние лекарственных средств на новорожденных в период их грудного вскармливания обуславливает необходимость разработки соответствующих рекомендаций с целью снижения риска их развития. И первоочередной мерой в профилактике риска является повышение уровня компетентности врачей всех специальностей, а не только акушеров и гинекологов, в вопросах безопасного применения медикаментов в период лактации. В этой связи очевидна особая роль информационных материалов, посвященных вопросам негативного влияния препаратов на новорожденных [11, 12, 54].

Интерес и практическую значимость может представлять информационный справочник, подготовленный Американской академией педиатрии (ААП) [30, 68]. Справочник включает данные о способности различных препаратов и химических

соединений проникать в грудное молоко женщины.

В перечень препаратов, противопоказанных для применения в период кормления, вошли, например, циклофосфамид, циклоспорин, доксорубицин, метотрексат. Такие рекомендации в отношении этих препаратов связаны с наличием у них иммунодепрессивных и канцерогенных свойств. В этот перечень вошли также литий, эрготамин и фениндион, хлорамфеникол, алкалоиды спорыньи, клемастин, соли золота, тиоурацил.

Как выяснилось, литий очень хорошо проникает в грудное молоко (50 % от концентрации в крови матери). Два других препарата включены в этот перечень в связи с тем, что были зарегистрированы побочные реакции у детей в виде тошноты, рвоты, судорог и увеличения уровня протромбина и тромбопластинового времени соответственно. Матери этих детей принимали в одном случае эрготамин для лечения мигрени и в другом фениндион в качестве антикоагулянта в рекомендуемых дозах.

Таблица 11

Препараты, которые следует использовать с осторожностью в период грудного вскармливания [30, 68]

Препараты	Побочные эффекты
Антациды с алюминием	Задержка развития
Амантадин	Задержка мочи, тошнота, кожная сыпь
Атропин	Угнетение лактации, антихолинергические эффекты
Хлорпромазин	Головокружение, летаргия, гинекомастия у мальчиков, галакторея у девочек
Диазепам	Седативный эффект, НПР вследствие аккумуляции у детей
Доксепин	Бледность, утрата ответной реакции
Эстрогены	Феминизация
Индометацин	Судороги
Изониазид	Развитие дефицита пиридоксина (витамин В ₆)
Нитрофурантоин	Гемолиз у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы
Налидиксовая кислота	Гемолитическая анемия
Новобиоцин	Гипербилирубинемия
Антикоагулянты для приема внутрь	Цефалогематома, повышение риска кровотечений
Контрацептивы для приема внутрь	Увеличение грудной железы, снижение продукции молока и содержания белка, феминизация, снижение веса тела
Фенобарбитал	Седативный эффект, снижение ответной реакции, метгемоглобинемия, ослабление сосательного рефлекса
Фенитоин	Метгемоглобинемия
Преднизон	Угнетение роста, угнетение функции надпочечников
Сульфаниламиды	Повышение риска окраски склер, аллергические реакции, желтуха новорожденных
Метотрексат	Угнетение иммунитета
Теofilлин	Раздражительность, нарушения сна
Толбутамид	Желтуха, гипогликемия

Шесть других препаратов — 5 %-ная аминосалициловая кислота, ацетилсалициловая кислота, сульфасалазин, фенобарбитал, примидон и клемастин — вошли в список как потенциально опасные при попадании в организм ребенка через грудное молоко. Были зарегистрированы единичные случаи развития у детей побочных реакций, характерных для этих препаратов. Однако противопоказания к их назначению не являются абсолютными.

Во многих странах мира бромкриптин перестали применять с целью подавления послеродовой лактации после появления 531 сообщения о неблагоприятных реакциях у женщин в возрасте 15–40 лет, включая 32 случая с летальным исходом в результате возникновения у них инсультов, эпилептоидных припадков, сердечных приступов и артериальной гипертензии [4].

Соответствующие перечни сделаны для радиофармацевтических, психотропных препаратов и лекарств, вызывающих злоупотребление. Препараты трех последних групп вредны не только для плода, но и для матери.

Врачам рекомендуется руководствоваться этими источниками информации до получения дополнительных и более достоверных данных и подходить очень взвешенно к назначению препаратов кормящим женщинам.

Заключение

В клинической практике находится немало число препаратов, которые могут оказывать повреждающее воздействие на плод при их использовании беременными женщинами. Особую значимость имеют тератогенные эффекты лекарственных средств. Кроме того, возможны метаболические и функциональные (включая задержку психического развития) нарушения у плода и новорожденных. Особенностью аномалий развития плода лекарственного происхождения является то, что многие из них, если не все, можно отнести к категории потенциально предсказуемых. Частоту возникновения неблагоприятных побочных реакций этого типа можно уменьшить за счет правильного и контролируемого применения лекарств с потенциально тератогенными и эмбриотоксическими свойствами (как, например, ретиноидов, талидомида), адекватной замены опасных для плода препаратов на менее опасные (например, галоперидол и трициклические антидепрессанты вместо лития, монотерапия противосудорожными препаратами вместо политерапии, пропилтиоурацил вместо метимазола, альфа-метилдофа вместо ингибиторов АПФ). Еще один вариант лекарственной стратегии — применение лекарственных препаратов с учетом их фармакологических эффектов при беременности, например, избегать использования химиотерапии в первый триместр, применения нестероидных противовоспалительных средств в третий триместр, применения бен-

зодиазепинов в высоких дозах непосредственно перед родами.

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 настоящее время безопасности лекарственных средств для беременных женщин, плода и новорожденных уделяется большое внимание во многих странах мира, в которых разрабатываются и успешно применяются на практике различные методы мониторинга врожденных аномалий и других побочных реакций у плода и новорожденных. Однако, следует отметить, что при всех успехах, достигнутых в этой области в некоторых странах, все же решение этой проблемы нуждается в дальнейшем совершенствовании, а есть страны, в том числе и Россия, в которых становление подобных служб контроля за последствиями лекарственного воздействия на плод не терпит отлагательства.

Обеспечение безопасности медикаментов для плода и новорожденных при их использовании в период беременности одна из важнейших задач соответствующих органов здравоохранения и служб фармаконадзора, поскольку недостаточное внимание к этой чрезвычайно актуальной проблеме несет риск генофонду человечества.

С целью совершенствования работы по обеспечению безопасного использования лекарств в период беременности и лактации нам представляется целесообразным акцентировать внимание на важность внедрения в практику следующих рекомендаций:

- *Подготовка и обновление информационных материалов, справочников по вопросам безопасного применения препаратов во время беременности, в период грудного вскармливания и их распространение среди медицинских работников.*
- *Обеспечение женщин детородного возраста информацией о лекарствах, используемых при беременности.*
- *Использование определенной маркировки лекарственных средств, в отношении которых имеются абсолютные противопоказания к применению в период беременности.*
- *Использование определенных видов маркировки лекарств с указанием степени их риска при беременности.*
- *Использование особой маркировки препаратов, безопасность которых при беременности не изучалась.*

- *Выявление и инструктаж всех пациенток с медицинскими нарушениями до планируемой беременности с целью выбора рациональной терапии и для уменьшения риска развития неблагоприятных последствий.*
- *Предпочтение отдавать лекарственным препаратам, давно применяемым в медицинской практике, безопасность которых для беременных и плода подтверждена опытом.*

Необходимо помнить о том, что ни одно лекарство не является стопроцентно безопасным на ранней стадии беременности.

При беременности лекарства должны назначаться только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает риск для плода, особенно во время первого триместра беременности следует по возможности избегать применения всех лекарств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусов Ю.Б., Самсыгина Г.А. Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на плод и новорожденного и экскретирующихся с грудным молоком. М., 1987.
2. Северова Е.Я. Лекарственная непереносимость. М.: Медицина, 1977.
3. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлова С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. М., 2000.
4. Четли Э. Проблемные лекарства. Latvia, 1998.
5. Addis A., Sharabi S., Bonati M., Risk classifications systems for drugs use during pregnancy. *Drug safety*, 2000, 23, 3, 245–253.
6. Aronson J.K., Diuretics. Meyler's SEDs. 1992, 12th. Edition, 491.
7. Australian Drug Evaluation Committee. Medicines in Pregnancy. An Australian Categorization of Risk, 1992.
8. Barr M., Cohen M.M., ACE inhibitor fetopathy and hypocalvaria: the kidney-skull connection. *Teratology*, 1991, Nov. 44 (5): 485–95.
9. Birth defects due to topical adapalene and tretinoin // *Prescribe Int.*, 1998, Oct., 7 (37): 148–9.
10. Boutroy M.J., Fetal effects of maternally administered clonidine and angiotensin-converting enzyme inhibitors, *Dev. Pharmacol. Ther.*, 1989, 13 (2–4): 199–204.
11. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. (Editors). *Drugs in pregnancy and lactation*, 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
12. Cohen J.S., Insel P.A., The Physicians' Desk Reference: problems and possible improvements. *Arch. Intern. Med.*, 1996, 156 (13), 1375–80.
13. Consolidated List of Products whose consumption and sale have been banned, withdrawn, severely restricted or not approved by governments, Union Nations, New York, 2003.
14. Czeizel A.E., *Pharmacoepidem. and drug safety*. 1999, 8, Suppl.1, 55–61.
15. Czeizel A.E., Epidemiological studies of congenital abnormalities in Hungary. In: Kalter H, editor. *Issues and reviews in teratology*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000: 85–124.
16. Czeizel A.E., The first 25 years of the Hungarian congenital abnormality registry. *Teratology*, 1997; 55: 299–305.
17. Di Giovanna J.J., Zech L.A, Ruddel M.E. et al. Etretinate: Persistent serum levels of a potent teratogen. *Clin. Res.* 1984, 32, 579A.
18. Dolovich L.R., Addis A., Vaillancourt J.M., et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ*. 1998; 317: 839–43.
19. Duminy P.C., Burger P.D., Fetal abnormality associated with the use of captopril during pregnancy [abstract]. *S. Afr. Med. J.* 1981 Nov. 21; 60 (21): 805.
20. FASS. Classification of medical products for use during pregnancy and lactation. The Swedish system. Stockholm: LINFO, Drug Information Ltd., 1993.
21. Friedman J.M, Polifka J.E., *Teratogenic effects of drugs: a resource for clinicians (TERIS)*. 2nd ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2000.
22. Guillonneau M. Jacqz-Aigrain E., Teratogenic effects of vitamin A and its derivatives *Arch. Pediatr.* 1997, Sept. 4 (9), 867–74.
23. Guignard J.P., Burgener F., Calame A., Persistent anuria in a neonate: a side effect of captopril [abstract]. *Int. J. Pediatr. Nephrol.* 1981, 2 (2): 133.
24. Hanson J.W., Teratogen update: fetal hydantoin effects. *Teratology*, 1986; 33: 349–53,
25. Hanssens M., Keirse M.J., Vankelecom F., et al. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1991, July; 78 (1): 128–35.
26. Hathcock J.N., Hattan D.G., Jenkins M.Y., et al. Evaluation of vitamin A toxicity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1990; 52: 183–202.
27. Havelka S., Francova A., A study of side effects of chloramphenicol therapy in newborns. *Cs. Pediatr.*. 1972, 27, 31.
28. Jick S.S., Terris B.Z., Jick H., First trimester topical tretinoin and congenital disorders. *Lancet*, 1993; 341: 1181–82.
29. Kamm J.J., Toxicology, carcinogenicity, and teratogenicity of some orally administered retinoids. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1982, Apr; 6 (4 Pt 2): 652–9.
30. Kacew S.J., *Clin. Pharm.* 1993, 33, 3.
31. Kacew S., Neonatal toxicology. In: Ballantyne B., Marrs T.C., Turner P., editors. *General and applied toxicology*. 1993, v. 2. 1047–68. New York, Stockton Press.
32. Kacew S., Effects of over-the-counter drugs on the unborn child. *Paediatr. Drugs*, 1999, 1, 2, 75–80.
33. Keller H., Maurer P., Blasser J. and Follath F., Miscellaneous antibiotics. Meyler's SEDs. 1992, 12th. Edition, 637.
34. Kelly T.E, Edwards P., Rein M., et al. Teratogenicity of anticonvulsant drugs. II: A prospective study. *Am. J. Med. Genet.*, 1984; 19: 435–43.
35. Kelly T.E., Teratogenicity of anticonvulsant drugs. I: review of the literature. *Am. J. Med. Genet.*, 1984; 19: 413–34.

36. Koren G., Demitrakoudis D., Weksberg R., et al. Neuroblastoma after prenatal exposure to phenytoin: cause and effect? *Teratology*, 1989, Aug; 40 (2): 157–62.
37. Koren G., Changes in drug disposition in pregnancy and their clinical implications. *Maternal-fetal toxicology / Ed. By G. Koren 1990*. 3.
38. Lacroix I., Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M., et al. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet*, 2000, Nov; 356 (9243): 1735–6.
39. Lammer E.J., Chen D.T., Hoear R.M., et al. Retinoic acid embryopathy. *N. Engl. J. Med.*, 1985; 313: 837–41.
40. Leck I.M., Millard E.L.M., Incidence of malformations since the introduction of thalidomide. *BMJ*, 1962; 2: 16–20.
41. Lenz W., Knapp K., Thalidomide embryopathy. *Arch. Environ. Health*. 1962; 5: 100–5
42. Liebelt E.L., Shannon M., Small doses, big problems: a selected review of highly toxic common medications. *Pediatr. Emerg. Care*. 11993, 9, 292–97.
43. Lione A., Scialli A.R., The developmental toxicity of indomethacin and sulindac. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1993, July; 48 (7): 493–502.
44. Lock S., Kacew S., General principles in pediatric pharmacology and toxicology. In: Kasew S., Lock S., editors. *Toxicological and pharmacological principles in pediatrics*. Washington: Hemisphere Publishing, 1998, 1–15.
45. Mastrobattista J.M., Angiotensin converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Semin Perinatol.*, 1997, Apr; 21 (2): 124–34.
46. Mastroiacovo P., Mazzone T., Addis A., et al. High vitamin A intake in early pregnancy and major malformations: a multi-center prospective controlled study. *Teratology*, 1999, Jan; 59 (1): 7–11.
47. McBride W.G., Thalidomide and congenital abnormalities [letter]. *Lancet*, 1961; ii: 1358.
48. Newman C.G.H., The thalidomide syndrome: risks of exposure and spectrum of malformations. *Clin Perinatol.*, 1986; 13 (3): 555–73.
49. Norton M.E., Merrill J., Cooper B.A., et al. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N. Engl. J. Med.*, 1993, Nov. 25; 329 (22): 1602–7.
50. Norton M.E., Teratogen update: fetal effects of indomethacin administration during pregnancy. *Teratology*, 1997, Oct; 56 (4): 282–92.
51. Olesen C., Sorensen H.T., Jong-Van Den Berg L.D., et al. Prescribing during pregnancy and lactation with reference to the Swedish classification system: a populations-based study among Danish women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999, Sept.; 78 (8): 686–92.
52. Ounsted M., Cockburn J., Moar V.A., et al. Maternal hypertension with superimposed pre-eclampsia: effects on child development at 7 S years. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1983, July; 90 (7): 644–9.
53. Perucca E., Richens A., Antiepileptic drugs, pregnancy and the newborn. In *clinical Pharmacology in obstetrics*. England, 1983, 264.
54. Physicians' Desk Reference. Suppl. B. 55th ed. Montvale (NJ): Medical Economics Company Inc., 2001.
55. Robert E., Valproic acid as a human teratogen. *Cong Anom* 1988; 28 Suppl.: S71–S80.
56. Rodriguez-Palomares C., Belmont-Gomez A., Amancio-Chassin O., et al. Phenytoin serum concentration monitoring during pregnancy and puerperium in Mexican epileptic women. *Arch. Med. Res*. 1995; 26 (4): 371–7.
57. Rodriguez-Pinilla E., Arroyo I., Fondevilla J., et al. Prenatal exposure to valproic acid during pregnancy and limb deficiencies: a case-control study. *Am. J. Med. Genet.*, 2000; 90: 376–81.
58. Rosa F.W., Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, 1991 Mar 7; 324 (10): 674–7.
59. Rothman K.J., Moore L.L., Singer M.R., et al. Teratogenicity of high vitamin intake. *N. Engl. J. Med.*, 1995, Nov. 23; 333 (21): 1369–73.
60. Santis M., Carducci B., Cavaiiere A. et al. Drug-induced congenital defects. *Drug safety*, 2001, 24, 12, 889–901.
61. Saji H., Yamanaka M., Hagiwara A., et al. Losartan and fetal toxic effects [letter]. *Lancet*, 2001; 357: 363.
62. Schardein J.L., Chemical induced birth defects. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc., 1993: 228–49.
63. Scialli A.R., A clinical guide to reproductive and development toxicology. Boca Raton (FL): CRC Press Inc., 1992.
64. Teratology Society position paper: recommendations for vitamin A use during pregnancy. *Teratology*, 1987, Apr.; 35 (2): 269–75.
65. Teratology Society Public Affairs Committee. FDA Classification of drugs for teratogenic risk. *Teratology*, 1994; 49: 446–7.
66. Uhl K., Kennedy D.L., Kweder S.L., Risk management strategies in the physicians desk reference product labels for pregnancy category drugs. *Drug Safety*, 2002, 25, 12, 885–892.

II. АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ.

Е. В. Елисеева, Ю. В. Феоктистова, И. И. Шмыкова, Б. И. Гельцер

*Кафедра клинической фармакологии ГОУ ВПО
«Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава», г. Владивосток
ГУЗ «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи
материнства и детства», г. Владивосток*

Проблема взаимоотношений лекарств и развивающегося плода приобретает в последнее время все большую остроту. Несмотря на то, что ни одно лекарственное средство (ЛС) не внедряется в практику без предварительной оценки эмбриотоксичности и тератогенности, до 5 % всех врожденных аномалий имеют связь с приемом лекарственных препаратов, что соответствует 0,03–0,25 % случаев врожденных пороков развития (ВПР). В настоящее время до 60–80 % беременных, не страдающих какими-либо хроническими заболеваниями, принимают ЛС. Вероятность применения медикаментов многократно повышается при наличии сопутствующих хронических заболеваний. Серьезной проблемой для России является также коммерческая доступность практически любых ЛС. Таким образом, количество ЛС, принимаемых беременными, постоянно растет.

На территории Приморского края видимые пороки развития регистрируются при рождении ребенка в 1,2–1,7 % случаев; при этом впервые внутриутробно регистрируется не более половины ВПР. В течение последующих 8–10 месяцев отмечается увеличение этого показателя в три раза за счет более поздних проявлений ВПР. Учитывая актуальность данной проблемы, совместная работа клинического фармаколога и генетика, направленная на определение вероятного риска формирования ВПР у плода под воздействием ЛС, принимаемых матерью, должна стать одним из ключевых направлений работы по снижению ВПР, связанных с приемом ЛС.

Мы поставили перед собой задачу провести фармакоэпидемиологическое исследование терапии, проводимой беременным на территории Приморского края. Методом сплошной выборки за период 2004–2007 гг. проанализированы 703 карты беременных, проживающих на территории Приморского края, обратившихся на сроках беременности от 3 до 32 недель по вопросу возможного отрицательного влияния ЛС на плод к генетику или клиническому фармакологу ГУЗа «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (материнства и детства)».

При обработке данных было установлено, что прием ЛС осуществлялся преимущественно в период 1–21 недели беременности, при этом наиболее часто медикаментозная терапия проводилась в сроки с 1 по 3 и с 6 по 7 недели. Среднее количество ЛС,

получаемых одной беременной, составило $2,95 \pm 0,2$. Некоторые из принимаемых ЛС относились к многокомпонентным, что мы учитывали при оценке возможного риска для плода. Общее количество наименований назначенных ЛС составило 2078, одновременно женщины принимали от 1 до 14 ЛС, полипрагмазия была отмечена в 85 случаях (12,1 %).

Фармакотерапия проводилась по следующим показаниям: воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, патология органов ЖКТ, проведение оперативных вмешательств. В ряде случаев женщины самостоятельно принимали ЛС с целью прерывания нежелательной беременности, снижения веса, при наркозависимости. Несколько беременных получали базисную терапию по поводу онкозаболеваний, системных воспалительных заболеваний, бронхиальной астмы, эпилепсии, депрессивных состояний. Во всех случаях ЛС были назначены или принимались самостоятельно без предварительного проведения экспресс теста на беременность.

Общие данные о структуре назначения различных групп ЛС представлены в табл. 1.

Как следует из представленных данных, «лидирует» группа антибактериальных препаратов (АБП) — 423 (60,17 %) пациентки; за курс лечения женщины получали от 1 до 6 ЛС. Далее следуют: НПВС, средства, влияющие на ЦНС, препараты женских половых гормонов, системные ГКС, вакцины. Выявлены два случая использования препаратов мышьяка (интравагинально) и один случай использования иммунодепрессантов. В группу «прочие» 277 (39,4 %) вошли иммуномодуляторы, ЛС растительного происхождения, витамины, микроэлементы, БАДы.

Применение антибактериальных препаратов. Антибактериальные препараты были нами распределены на ЛС для системного (перорального/парентерального) и вагинального применения. Как видно на диаграмме (рис. 1), преобладало назначение фторхинолонов 182 (21,84 %), нитроимидазолов 157 (18,84 %), противогрибковых препаратов 114 (13,68 %), в том числе системного действия 67 (8,0 %), аминогликозидов 36 (4,3 %). Обращает на себя внимание частота назначения тетрациклинов 56 (6,72 %) и триметоприма 18 (2,2 %).

Таблица 1

Основные группы ЛС, наиболее часто применяемых у беременных

№	Группы препаратов	Случаи назначения, абс (%)	Количество ЛС, назначенных одновременно, абс
1	Антибиотики	423(60,17)	1–6
2	НПВС	98(13,94)	1–2
3	Средства, влияющие на ЦНС	69(9,8)	1–3
4	Женские половые гормоны, контрацептивные средства	68(9,67)	1–3
5	Системные ГКС	44 (6,25)	1–3
6	Вакцины	32 (4,55)	1–2
7	Антигипертензивные препараты	8 (1,13)	1–2
8	Иммунодепрессанты	2(0,28)	1
9	Бронходилататоры, противокашлевые препараты, муколитики	28(3,98)	1–3
10	Препараты мышьяка (вагинально)	2(0,28)	1
11	Гипогликемические препараты	2 (0,28)	1
12	Моноклональные антитела	1 (0,14)	1
13	Прочие	277(39,4)	1–14

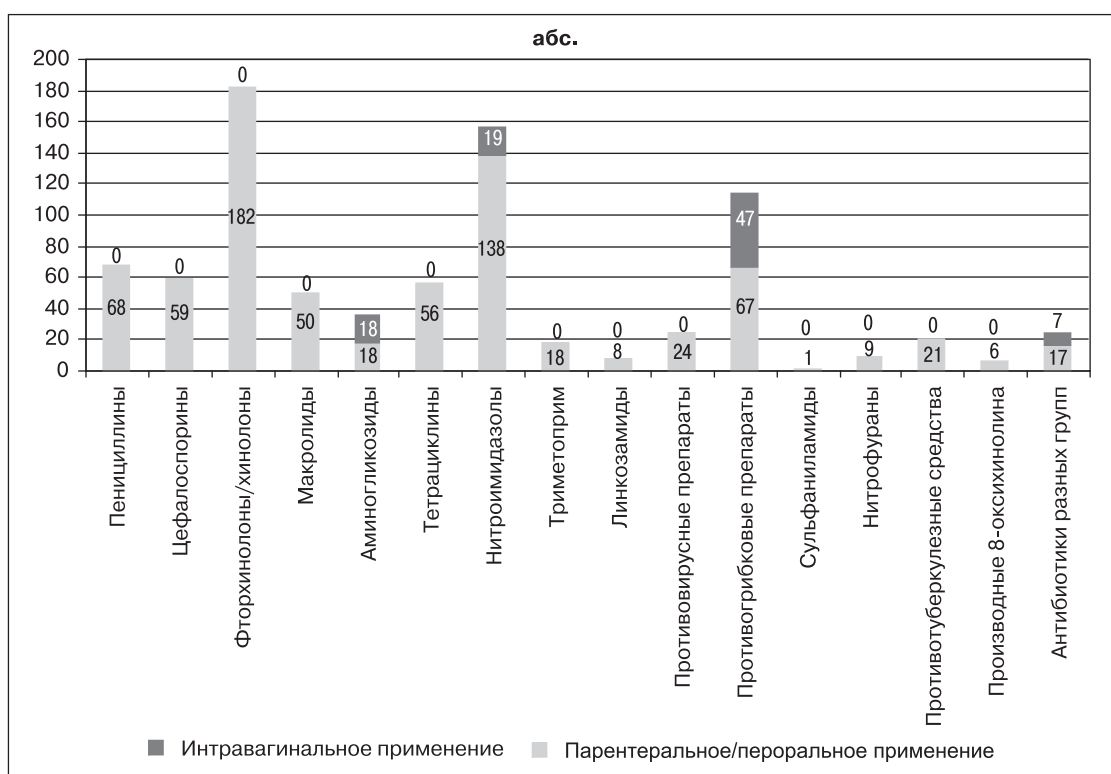


Рис. 1. Группы антибактериальных препаратов, наиболее часто назначаемых беременным

Как оказалось, только 44,5 % из назначенных АБП системного действия имели официальное разрешение к использованию в различные периоды беременности.

Применение гормональных ЛС. Выявлены случаи использования во время беременности эстрогенов (как с терапевтической целью, так и в составе комбинированных средств для плановой контрацепции), прогестагенов (для плановой и экстрен-

ной контрацепции), гестагенов, антиэстрогенных и антигестагенных ЛС (рис. 2).

Применение препаратов группы НПВС. Установлены случаи использования ацетилсалициловой кислоты в тератогенных дозах, а также назначение других НПВС, среди которых — индометацин, диклофенак, кетопрофен, кеторолак, мелоксикам. В большинстве случаев НПВС использовались

в I триместре беременности с целью самолечения при головной или зубной боли, артралгиях. Шестеро беременных получали НПВС в ходе терапии системных воспалительных заболеваний (рис. 3).

ЛС, применяемые при патологии органов дыхания. ЛС данной группы были распределены нами на муколитики, противокашлевые средства, и средства, применяемые при бронхиальной астме (за исключением топических ГКС). В 76 % случаев муколитики и противокашлевые средства использовались женщинами с целью самолечения.

ЛС для лечения артериальной гипертензии. Группа консультированных беременных с артериальной гипертензией была немногочисленна — 8 человек. Ин-

гибиторы АПФ применялись у 2 пациенток на сроках от 1 до 15 нед. В 2 случаях женщины принимали в I триместре верошпирон, относящийся к группе D — препаратов с высоким тератогенным риском.

ЛС, влияющие на ЦНС. ЛС данной группы получали 69 (9,8 %) человек (рис. 4). Среди использованных ЛС зарегистрированы: противосудорожные препараты (вальпроевая кислота, карбамазепин, барбитураты), антагонисты опиатных рецепторов (героин, алкалоиды мака, морфин, фентанил) и амфетамины (экстази), ЛС, входящие в список постоянного комитета по контролю наркотиков (ПККН) (сIBUTрамин, бензодиазепины, средства для наркоза), ноотропы.

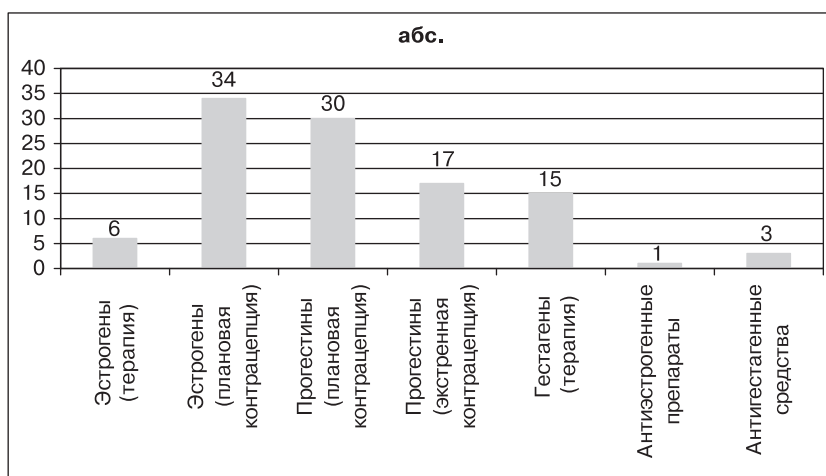


Рис.2. Группа препаратов половых гормонов, принимаемых на фоне беременности

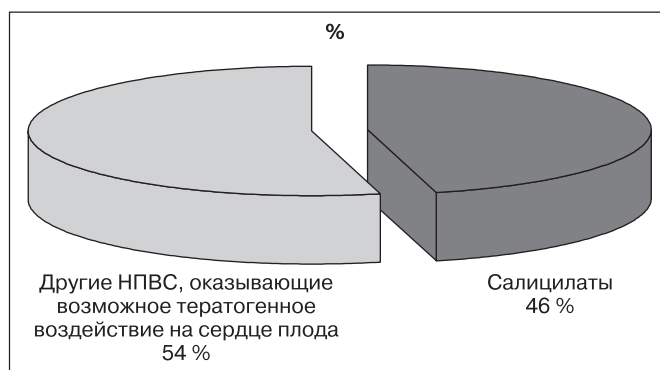


Рис.3. Структура использования НПВС

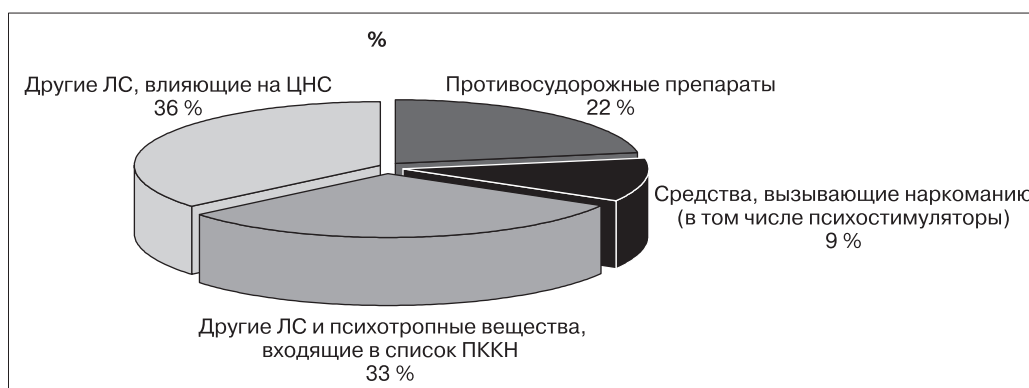


Рис.4. Применяемые беременными ЛС, влияющие на ЦНС

Глюкокортикостероиды (ГКС). Системные ГКС использовались с целью оказания неотложной помощи при острой крапивнице, ангионевротическом отеке, а так же в составе базисной терапии бронхиальной астмы, системных воспалительных заболеваний. В большинстве случаев применялись ГКС для местного лечения и в составе базисной терапии бронхиальной астмы.

Вакцинация. На консультацию обратились 32 пациентки, которым в I триместре беременности была проведена плановая вакцинация/ревакцинация. Из них 14 были вакцинированы живыми вакцинами против кори и краснухи, у 24 использованы инактивированные вакцины и анатоксины против ВГВ, дифтерии/столбняка, энцефалита, бешенства. Все женщины, получившие вакцинацию краснушной вакциной, имели высокий индекс avidности (более 70 %).

При анализе безопасности фармакотерапии нами использовалась классификация риска применения ЛС при беременности, разработанная Управлением по контролю лекарственных средств и пищевых продуктов США (FDA).

Согласно данной классификации (табл. 2), **41,81 % назначенных ЛС представляли потенциальный риск**

для плода (категории C, D и X); только 3,75 % ЛС можно было считать безопасными (категория A); 26,27 % назначений были относительно безопасны (категория B). Применяемые в 28,15 % случаев ЛС в настоящее время не включены в классификацию FDA, их риск при беременности неизвестен (NR).

Категория A. В эту группу вошли разрешенные к применению у беременных витамины (в допустимых дозах), микроэлементы, фолиевая кислота, левотироксин.

В группу препаратов **категории B** вошли: антибиотики группы макролидов, цефалоспоринов, нитроимидазолы, противогрибковые препараты несистемного 2-адреномиметики α -действия, антигистаминные ЛС, муколитики, гастропротекторы, центрального действия, средства для наркоза при однократном использовании, парацетамол.

Категорию C составили фторхинолоны, метоксазол, противогрибковые препараты системного 1- и β -действия, противотуберкулезные средства, вакцины, ингибиторы АПФ, адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, кортикостероиды, средства, используемые для лечения бронхиальной астмы, противокашлевые препараты, противогельминтные препараты, сибутрамин, противопростудные препараты

Таблица 2

Распределение наиболее часто используемых ЛС по категориям тератогенности FDA

Фармакологическая группа	A	B	C	D	X	NR
Антигипертензивные препараты		4	15	2		
Прочие препараты для лечения сердечнососудистой патологии		13	10			3
Антибактериальные, противовирусные препараты		371	305	70	1	86
Вакцины			38			
Глюкокортикостероиды		14	32			
Половые гормоны и их антагонисты				32	66	8
Средства, применяемые при патологии органов дыхания		14	18			39
НПВС			54	64		21
ЛС, используемые при патологии ЖКТ		4	6		1	7
ЛС, влияющие на ЦНС		9	20	29	3	47
ЛС, используемые при эндокринных заболеваниях		4		1		
Антигистаминные лекарственные препараты		11	17			1
Прочие	78	102	79	4	2	373
ИТОГО	78	546	594	202	73	585
	3,75 %	26,27 %	28,58 %	9,72 %	3,51 %	28,15 %

Категория D в нашем исследовании была представлена следующими ЛС: прогестерон, прогестагены, антибиотики тетрациклинового ряда, амикацин, противосудорожные препараты, транквилизаторы, спиронолактон, НПВС с кардиотоксическим эффектом.

К категории X отнесли эстрогены и эстрогенсодержащие препараты, агонисты опиатных рецепторов, производные мышьяка, цитостатики, иммунодепрессанты.

В число препаратов с неустановленной тератогенностью (*NR*) вошли БАД, иммуномодулирующие препараты, ноотропные ЛС с недоказанной эффективностью, препараты растительного происхождения, прочие препараты с недоказанной эффективностью.

Все проконсультированные женщины в дальнейшем наблюдались в Краевой медико-генетической консультации. В нескольких случаях мы не смогли исключить вероятность тератогенного, эмбриотоксического и фетотоксического влияния ЛС на плод. Ниже приведены некоторые из зарегистрированных нами осложнений, которые могут быть связаны с приемом ЛС во время беременности:

- один случай самопроизвольного прерывания беременности при использовании в I критический период ацикловира в суточной дозе 1000 мг, в/в;
- три случая менингомиелоцеле на фоне приема вальпроевой кислоты, фенобарбитала на протяжении всей беременности; при этом суточная доза вальпроевой кислоты превышала 1500 мг, мониторинг ее плазменной концентрации и дотации фолиевой кислоты не проводились;
- менингомиелоцеле на фоне использования фторхинолонов (ципрофлоксацин, суточная доза 1000 мг, в/в), однако достоверная связь с данной группой ЛС не выявлена;
- ферментопатии, сенсibilизация ребенка с периода новорожденности на фоне приема матерью БАД (9 наименований) на протяжении III триместра беременности;
- множественные пороки развития плода: ВПР ЦНС (*spina bifida*, гидроцефалия), ВПР МВС (агенезия почек), ВПР кишечника (атрезия толстого и тонкого кишечника, гепатомегалия),

кардиомегалия, отек подкожной клетчатки, кушингоид, нарушение остеогенеза (укорочение трубчатых костей всех конечностей с нарушением минерализации), акровидное небо — на фоне приема противовирусных препаратов во II триместре беременности (зидовудин, ламивудин, невирапин);

- множественные пороки развития плода: ВПР ЦНС (вентрикуломегалия), ВПР МВС (пиелюктазия, мегауретер), ВПС на фоне ингаляционного приема ипратропия бромид, сальметерола, флутиказона на протяжении всей беременности у пациентки, получавшей лечение по поводу тяжелой бронхиальной астмы;
- три случая изменений показателей плазменного протеина А, ассоциированного с беременностью и хорионического гонадотропина человека при наступлении беременности на фоне приема контрацептивных препаратов, что явилось показанием для проведения дополнительной диагностики.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что нередко у беременных применяются ЛС, небезопасные для плода. При этом определить конкретного «виновника» порока развития зачастую не представляется возможным.

Заключение

Назначая лекарственную терапию беременной, следует помнить о том, что ожидаемая польза от лекарственной терапии, всегда должна превышать потенциальный вред для будущего ребенка. Для своевременного выявления врожденных аномалий развития необходимо формировать в ЛПУ группы беременных с повышенным риском по рождению ребенка с ВПР вследствие приема ЛС. Для расчета степени риска по ВПР в процентном отношении, необходимы консультация генетика, консультация клинического фармаколога, УЗИ в рекомендованные сроки. Совместная работа акушера-гинеколога, генетика и клинического фармаколога позволит повысить безопасность использования ЛС в такой ответственной и жизненно важной области, как фармакотерапия у беременных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антимикробная терапия инфекций мочевыводящих путей у беременных (пособие для врачей) Под ред. В.И. Кулакова. — Москва, 2004. — 53 с.
2. *Архипов В.А., Валеев Р.Ш., Махмутходжаев А.Ш. и др.* Заболевания легких при беременности // М: «Атмосфера», 2002. — 89 с.
3. *Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К.* Клиническая фармакология и фармакотерапия (руководство для врачей). — Москва, 2003. — 530 с.
4. *Кобалава Ж.Д., Серебрянникова К.Г.* Артериальная гипертензия и ассоциированные расстройства при беременности // Сердце. — 2002. — № 5. — С. 244–250.
5. Лекарственные средства, влияющие на сердечнососудистую систему (USP DI). — М.: Фарммединфо, 1997. — Вып.3. — 388 с.
6. Лекарственные средства, действующие на центральную нервную систему (USP DI). — М.: Фарммединфо, 1996. — Вып.3. — 316 с.
7. Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях органов дыхания (USP DI). — М.: Фарммединфо, 2000. — Вып.3. — 186 с.
8. *Маркова И.В., Шабалов Н.Л.* Клиническая фармакология новорожденных // Спб.: Сотис, 1993. — 352 с.
9. Противомикробные и противовирусные лекарственные средства (USP DI). — М.: Фарммединфо, 1998. — Вып.3. — 56 с.
10. *Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А.* Руководство по практическому акушерству // М.: ООО МИА, 1997. — 436 с.
11. *Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н.* Практическое руководство по антимикробной химиотерапии // Москва. — 2007. — 464 с.
12. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск IX. — М.: 2008. — 1000 с.
13. *Шехтман М. М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных // М.: Триада, 1999. — 815 с.
14. *Abalos E., Duley L., Steyn D.W., Henderson-Smart D.J.* Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review) // In: The Cochrane Library — Issue 1/ — 2002.
15. www.fda.gov
16. www.rxlist.com

III. НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ТОКОЛИТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Лепяхин В. К., Астахова А. В., Переверзев А. П., Марушкина Н. В.

Федеральный центр мониторинга безопасности лекарств

Преждевременные роды (ПР) остаются одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности во многих странах мира [4].

Согласно принятой терминологии, к категории ПР относятся роды, возникающие на сроках до 37 недель, однако большая часть проблем ассоциируется с ПР сроком до 34 недель [5].

В России принято считать преждевременными роды, наступившие при сроке от 28 до 37 недель беременности с массой плода 900 г и более [2]. Согласно критериям ВОЗ, учет перинатальной смертности осуществляется с 22-й недели беременности с массой плода более 500 г. В соответствии с данными критериями, частота преждевременных родов в 2005 году составила в Великобритании — 7,7 %, во Франции — 7,5 %, в Германии — 7,4 %.

В связи со сроками беременности, принятыми в нашей стране, частота преждевременных родов колеблется в пределах 5,4–7,7 % [2].

Однако в ближайшие годы в России статистика преждевременных родов, а также перинатальной смертности будет осуществляться по рекомендациям ВОЗ [2].

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 году до 12,3 % в 2003 году [15].

В России на долю недоношенных детей приходится 60–70 % ранней неонатальной смертности и 65–75 % детской смертности. Мертворождаемость при преждевременных родах наблюдается в 8–13 раз чаще, чем при своевременных. Перинатальная смертность у недоношенных новорожденных в 33 раза выше, чем у доношенных [1].

В настоящее время с целью профилактики ПР используются лекарственные препараты разных фармакологических групп, которые отличаются друг от друга по механизму действия, дозировкам, путям введения, степени риска для беременных женщин и плода, спектру вызываемых неблагоприятных побочных реакций (НПР).

Мнения специалистов относительно эффективности и целесообразности применения токолитиков (препаратов, расслабляющих мускулатуру

матки) разноречивы. В этой связи представляет интерес точка зрения Королевского колледжа акушеров и гинекологов Великобритании, подготовившего руководство по использованию токолитических препаратов, при этом заметив, что довольно часто бывают ситуации, при которых «целесообразно их не применять» [5].

Однако, несмотря на разноречивые мнения на этот счет, токолитические препараты используются в акушерской практике довольно широко.

Профилактика и лечение преждевременных родов, по мнению специалистов, важны не только для удлинения сроков беременности, но и для снижения осложнений у детей [5].

В данной статье представлены современные данные и результаты некоторых исследований, посвященных изучению безопасности и эффективности основных групп токолитических препаратов: β_2 -адреномиметиков (фенотерол, сальбутамол, гексопреналин и др.), блокаторов кальциевых каналов (нифедипин), вазодилаторов (магния сульфат), нестероидных противовоспалительных препаратов (индометацин) и антагонистов рецепторов к окситоцину (атозибан).

Интерес представляет работа Nyagriv N. S. и Caritis S. N. [15], в которой приводятся данные о механизмах ПР, их диагностике, стратегии лечения и анализ исследований эффективности и безопасности препаратов разных групп, применяемых с целью токолиза.

Характеризуя группу β_2 -адреномиметиков, в частности, делается вывод о том, что, несмотря на пролонгацию беременности и снижение риска ПР, нет достаточных доказательств снижения перинатальной смертности и заболеваемости при использовании препаратов этой группы.

Проведенный этими авторами анализ литературных источников, касающихся применения магния сульфата, свидетельствовал о недостаточной его эффективности, в связи с чем высказывается мнение о целесообразности прекратить его использование в качестве токолитика [11, 15].

Мета-анализ 6 исследований с участием 1695 женщин, которым назначали атозибан, показал, что этот препарат не снижал частоту развития ПР и не улучшал неонатального прогноза [21]. В двух плацебо-контролируемых исследованиях

(613 женщин) установлено, что с атозибаном ассоциируется более низкий вес новорожденных и большее число НПП у матерей по сравнению с группой рожениц, получавших плацебо [9, 26].

В сравнительных испытаниях атозибана с β_2 -адреномиметиками (с участием 575 женщин) было выявлено увеличение числа детей с весом менее 1500 гр. при рождении у матерей, которые получали атозибан [10, 20].

В другом исследовании, плацебо-контролируемом, с участием 531 пациентки, с атозибаном свя-

зывали увеличение смертей на первом году жизни ребенка [26].

Следует отметить, что атозибан в этих случаях назначался на сроках беременности до 28 недель. Учитывая это обстоятельство, FDA не одобрило его применение в качестве токолитика [26].

Анализ данных о применении токолитических препаратов, проведенный Nyagriv N. S. и Caritis S. N. [15], показал, что каждый из них имеет определенный спектр вызываемых НПП у матери, плода и новорожденного (табл. 1).

Таблица 1

Неблагоприятные побочные реакции на токолитические препараты [15]

Класс ЛС	Неблагоприятные побочные реакции		Противопоказания
	У матери	У плода или новорожденного	
β_2 -адреномиметики	Тахикардия и гипотензия, тремор (39 % против 4 % при приеме плацебо), сердцебиение (18 % против 4 % при приеме плацебо), удушье (15 % против 1 % при приеме плацебо), дискомфорт в груди (10 % против 1 % при приеме плацебо), отек легких (0,3 %), гипокалиемия (39 % против 6 % при приеме плацебо), гипергликемия (30 % против 10 % при приеме плацебо)	Тахикардия	Заболевания сердечнососудистой системы матери, сопровождающиеся тахикардией, сахарный диабет
Магния сульфат	Гиперемия, повышенное потоотделение, тошнота, утрата глубоких сухожильных рефлексов (в дозе от 9.6 до 12.0 мг/день), дыхательный паралич (в дозе от 12.0 до 18.0 мг/день), остановка сердца (в дозе от 24.0 до 30.0 мг/день); при совместном применении с блокаторами кальциевых каналов возможно угнетение частоты сердечных сокращений и сократимости миокарда, снижение систолического давления в левом желудочке, нейромышечная блокада	Спорные данные, не исключающие вероятность перинатальной смерти	Миастения
Блокаторы кальциевых каналов	Головокружение, гиперемия, гипотензия; при совместном применении с магния сульфатом возможно угнетение частоты сердечных сокращений и сократимости миокарда, снижение систолического давления в левом желудочке, нейромышечная блокада; увеличение уровня печеночных аминотрансфераз		Гипотензия, поражения сердца, сопровождающиеся расстройством преднагрузки на сердце (такие как аортальная недостаточность)

Класс ЛС	Неблагоприятные побочные реакции		Противопоказания
	У матери	У плода или новорожденного	
Ингибиторы цикло-оксигеназы (синтеза простагландина) (индометацин)	Тошнота, эзофагальный рефлюкс, гастрит, рвота, нарушение свертывающей системы крови, (редко приводит к развитию клинически значимых проявлений у пациенток, без сопутствующей коагулопатии)	In utero закрытие артериального протока (риск ассоциированный с использованием препарата более 48 часов), олигогидрамнион (риск ассоциированный с использованием препарата более 48 часов), открытый артериальный проток у новорожденного (спорные данные)	коагулопатии или патология свертывающей системы крови, нарушение функции почек или печени, язвенная болезнь или поражение ЖКТ, астма (у женщин с гиперчувствительностью к аспирину)
Антагонисты рецепторов к окситоцину (атозибан)	Реакции гиперчувствительности и на месте введения препарата	Для атозибана увеличение уровня перинатальной или младенческой смертности (относимого на счет низкого гестационного возраста в группе атозибана)	в исследовании отсутствовали*
Донаторы NO (нитроглицерин, глицерина тринитрат)	Головокружение, гиперемия, гипотензия		Гипотензия, поражения сердца, сопровождающиеся расстройством преднагрузки на сердце (такие как аортальная недостаточность)

The New England journal of medicine, 2007 august 2, 477–87

* По данным Medsafe противопоказаниями к назначению данного препарата являются: срок беременности менее 24 или более 33 полных недель; преждевременное вскрытие плодного пузыря на сроке более 30 недель; внутриутробная задержка роста и аритмии плода; кровотечение во время беременности, требующее немедленного родоразрешения; эклампсия и тяжелая преэклампсия; требующие немедленного родоразрешения; внутриутробная гибель плода; подозрение на внутриутробную инфекцию; предлежание плаценты; преждевременная отслойка плаценты; другие состояния матери или плода, представляющие опасность здоровью; гиперчувствительность к компонентам препарата. Источник: <http://www.medsafe.govt.nz> (Прим. ред.)

В целом, Nyagriv N. S. и Caritis S.N. считают безопасным предупреждение преждевременных родов с помощью токолитических препаратов [15].

Преждевременные роды, особенно в период до 32 недель, зачастую являются следствием внутриутробной инфекции или кровотечения. Изгнание плода и последа позволяет облегчить неблагоприятные последствия инфицирования. Вполне возможно, что в таком случае лечение преждевременных родов будет не только не эффективно, но и может причинить вред здоровью матери из-за продолжающегося кровотечения и привести к тому, что инфекционный процесс так и останется не излеченным.

Tan T.C. et al. [29] провели поиск и анализ рандомизированных контролируемых исследований (источники MEDLINE, обзоры, статьи, обзоры группы специалистов по оценке беременности и деторождения международного сообщества «Кокрановское сотрудничество»), посвященных оценке соотношения польза/риск перечисленных препаратов, за период с 1966 по 2003 годы.

Анализ показал, что токолитики значительно снижают вероятность наступления родов, что под-

тверждалось данными статистической обработки. Эти эффекты были характерны для β_2 -адреномиметиков, атозибана и индометацина, но не для магния сульфата.

Побочные эффекты у беременных наблюдались чаще при использовании β_2 -адреномиметиков, которые вызывали отек легких, нарушения сердечного ритма и гипокалиемию.

Анализ, проведенный Tan T.C. et al. позволил выявить, что сравнительных исследований антагонистов кальция с плацебо не проводилось [29]. Однако в их сравнительных испытаниях с β_2 -адреномиметиками были выявлены более благоприятные исходы для новорожденных и удлинение срока созревания плода при использовании нифедипина.

В заключение авторы пришли к выводу о том, что профилактика угрожающих ПР с помощью токолитических средств, приостанавливающих сокращение матки, удлиняет период внутриутробного развития плода.

При этом следует стремиться к оптимизации срока гестации. По мнению данных авторов не ясным остается, какие препараты относятся к препаратам первой линии для предотвращения ПР.

При выборе токолитиков авторы рекомендуют основываться в первую очередь на индивидуальной оценке состояния беременной женщины, на учете развития возможных НПР и срока гестационного периода.

Целью исследования De Neus R. и соавторов [4], длившегося с января 2006 года по июль 2007 года, было выявление частоты возникновения серьезных НПР у беременных женщин в результате применения токолитических препаратов [1].

Степень достоверности взаимосвязи «НПР-лекарство» определяли согласно критериям ВОЗ.

В исследовании приняли участие 1920 женщин (средний возраст — 29,8 года) из 28 госпиталей Нидерландов и Бельгии, которые получали различные токолитические средства. Препараты назначались в виде монотерапии (69,1 %), в комбинации (16,2 %) или последовательно (14,7), и включали — ритодрин, нифедипин, атозибан, фенотерол, индометацин, магния сульфат.

Данное исследование выявило факторы риска при политерапии ПР, хотя общая частота развития побочных эффектов была невысокой.

В исследовании наблюдали 14 случаев серьезных НПР, которые клинически проявлялись одышкой,

гипотонией, сердечной недостаточностью, гипоксией, отеком легких и венозным тромбозом.

В таблице 2 приводится перечень серьезных НПР и степень их достоверности, связанных с токолитическими препаратами [4].

В таблице 3 приводится перечень НПР легкой и средней степени тяжести (несерьезные НПР) [4].

В 14 случаях НПР отнесены к категории средней выраженности и включали гипотонию, тахикардию, тошноту, головную боль и обморок.

В исследовании был выявлен более высокий относительный риск (22.0) развития осложнений при использовании β_2 -адреномиметиков — ритодрина и фенотерола, по сравнению с нифедипином и атозибаном.

При комбинированной токолитической терапии у 5 женщин из 311 выявлены серьезные НПР и у одной — НПР средней выраженности.

Из 282 женщин, которые принимали препараты последовательно, у одной наблюдали серьезную НПР и у 2-х — НПР средней тяжести. Во всех случаях последовательного применения осложнения возникали на введение второго препарата. Согласно дизайну исследования, кровотечения не были включены в число НПР.

Т а б л и ц а 2

Серьезные НПР, связанные с применением токолитиков

Серьезная НПР	Токолитик	Количество плодов у беременной	Интенсивная помощь	Связь НПР—лекарство
Одышка	Ритодрин	1	Нет	Вероятная
Одышка	Фенотерол	1	Нет	Вероятная
Одышка	Атозибан, нифедипин и ритодрин*	1	Нет	Вероятная
Одышка	Фенотерол	1	Нет	Вероятная
Одышка	Нифедипин	2	Нет	Возможная
Одышка	Атозибан и фенотерол*	1	Да	Возможная
Гипотония	Нифедипин	1	Нет	Вероятная
Гипотония	Нифедипин	1	Нет	Достоверная
Гипотония	Нифедипин	2	Нет	Достоверная
Гипотония	Нифедипин	1	Нет	Достоверная
Сердечная недостаточность	Атозибан, затем фенотерол**	1	Да	Возможная
Гипоксия	Нифедипин и ритодрин*	2	Нет	Вероятная
Отек легких	Атозибан, нифедипин и фенотерол*	2	Да	Возможная
Отек легких	Атозибан и нифедипин*	1	Да	Вероятная
Одышка	Фенотерол	1	Нет	Маловероятная
Венозный тромбоз	Ритодрин, затем нифедипин**	2	Нет	Маловероятная

* Случаи совместного введения: НПР развилась при одновременном введении обозначенных токолитиков

** Случаи последовательного введения: НПР развилась после введения следующего токолитика

Таблица 3

Несерьезные НПР, связанные с применением токолитиков

Несерьезные НПР	Токолитик	Количество плодов в беременности	Связь НПР-лекарство
Гипотензия	Нифедипин	2	Возможная
Гипотензия	Нифедипин	1	Вероятная
Гипотензия	Нифедипин	1	Вероятная
Тахикардия	Нифедипин	1	Возможная
Тахикардия	Атозибан, затем нефидипин*	1	Возможная
Тахикардия	Ритодрин	1	Вероятная
Тахикардия	Фенотерол	1	Вероятная
Тахикардия	Нифедипин	1	Вероятная
Тахикардия	Фенотерол	1	Достоверная
Тошнота	Атозибан	1	Возможная
Головная боль	Атозибан, затем нефидипин*	1	Возможная
Головная боль	Фенотерол	1	Вероятная
Головная боль	Атозибан, нефедипин, ритодрин и минитран**	1	Вероятная
Головная боль	Нифедипин	1	Вероятная
Обморок	Нифедипин	1	Маловероятная

* Случаи совместного введения: НПР развилась при одновременном введении обозначенных токолитиков

** Случаи последовательного введения: НПР развилась после введения следующего токолитика

Наиболее часто у женщин, принимавших нифедипин, НПР были связаны с влиянием препарата на артериальное давление. К гипотонии относили случаи снижения систолического АД < 100 мм Hg с падением больше, чем на 20 %. Гипотония развивалась в интервале от 2 до 4 часов после начала терапии. В данном исследовании не выявлено значительного влияния гипотонии на плод. Однако, в литературе описаны случаи гипотонических кризов, включая один с летальным исходом, у плода [31,13,3].

Атозибан в данном исследовании позиционировался как безопасный препарат для матери, однако не удалось выявить улучшения неонатального исхода. Кроме того, отмечалось, что атозибан значительно дороже нифедипина.

На основании полученных результатов авторы пришли к выводу о необходимости проведения дальнейших рандомизированных контролируемых исследований эффективности и безопасности нифедипина и атозибана [4].

Результаты исследования De Neus R. и соавторов подтвердили мнение тех специалистов, которые считают, что с использованием β_2 -адреномиметиков ассоциируется высокая частота развития серьезных НПР, и что к токолитической терапии не следует подходить с легкостью, учитывая, что в настоящее

время отсутствуют достоверные тесты для дифференциации «истинных» и «ложных» преждевременных родов.

Есть мнения и других авторов, которые считают, что использование препаратов этой группы в акушерской практике с профилактической целью зачастую не является необходимым, часто не эффективно и иногда опасно [35].

Однако, несмотря на то, что β_2 -адреномиметики пользуются репутацией не самых безопасных препаратов и для матери, и плода, они все-таки применяются широко, в том числе и в России [2]. В этой связи в данной статье мы сочли целесообразным более полно представить спектр вызываемых ими осложнений.

Известно, что эти препараты, не обладая абсолютной избирательностью действия, стимулируют в какой-то степени и β_1 -адренорецепторы, с чем связано возникновение сердечнососудистых, легочных и метаболических побочных эффектов [25]. Вероятность развития серьезных НПР требует серьезного подхода к оценке соотношения пользы и риска, связанного с их применением, а также к более точному определению показаний к их назначению и выработке четкой терапевтической концепции. Исходя из нее, польза расслабления мускулатуры матки под влиянием β_2 -адреномиметических средств опреде-

ляется не только уменьшением риска развития преждевременных родов, но и возможностью обеспечить плоду условия для созревания, а беременной женщине предоставить достаточное время для того, чтобы успеть своевременно получить медицинскую помощь. Использование β_2 -адреномиметиков также может быть целесообразным при родах в срок для профилактики развития дистресс-синдрома у плода в период родов.

По степени избирательности влияния на β_2 -адренорецепторы препараты располагаются в следующей последовательности: сальбутамол → тербуталин → гексопреналин → ритодрин → фенотерол.

Сальбутамол и тербуталин оказывают более выраженное угнетающее действие на сокращение матки и чаще вызывают НПР по сравнению с другими препаратами. Поэтому в ряде стран их применение ограничено [34].

В России в настоящее время в качестве токолитических средств из группы β_2 -адреномиметиков применяются 3 препарата: гексопреналин (гинипрал), фенотерол (партусистен) и сальбутамол. За рубежом чаще с целью токолиза применяют фенотерол, ритодрин и гексопреналин.

Ниже приводится более подробное описание НПР, вызываемых β_2 -адреномиметиками, возникающих как у беременных женщин, так и у плода.

Истинная частота их развития не установлена. По данным различных исследователей, она колеблется от 1 до 500 случаев на 4000 женщин, принимающих препараты этой группы [34].

Разнообразие вызываемых осложнений, возникающих при использовании β_2 -адреномиметиков в акушерской практике, можно классифицировать на сердечнососудистые, легочные и метаболические (диабетогенные, липолитические, ацидогенные и антидиуретические).

К числу тяжелых осложнений, которые в отдельных случаях имели летальный исход, относятся аритмии, ишемии миокарда, сердечная недостаточность, необратимая кардиомиопатия и отек легких, который, по данным некоторых авторов, наблюдается с частотой 1 случай на 20 назначений [30].

Влияние на роженицу

Сердечнососудистые эффекты. В начале внутривенного введения токолитических препаратов в обычных дозах у женщины увеличивается частота сердечных сокращений (на 35–45 %), уменьшается периферическое сопротивление при увеличении инотропного действия, приводя к значительному усилению минутного объема сердца. Другие наблюдаемые влияния препаратов на функцию сердца в конечном результате приводят к выраженной гипоксии с последующими функциональными и структурными изменениями. На ЭКГ у таких больных часто наблюдается уменьшение интервала ST и T-волн [35].

Почечно-легочные эффекты. В первые два часа от начала лечения токолитиками уменьшается выведе-

ние мочи и электролитов при увеличении осмолярности мочи. В то же время в сыворотке крови больных увеличивается содержание антидиуретического гормона и ренина, снижается клубочковая фильтрация, приводящая к задержке воды. В последующие два дня у больных регистрируют снижение гемоглобина и гематокрита. Под влиянием токолитических средств у больных может развиваться отек легких, который поддерживается увеличением давления в легочной артерии и минутного объема сердца.

Кортикостероиды, назначаемые часто вместе с токолитическими средствами для улучшения процесса созревания легких у плода, также способствуют развитию отека легких, так как они тоже задерживают воду в организме. Из литературных источников известно немало случаев возникновения отека легких на ранних стадиях токолиза на фоне лечения токолитическими препаратами в сочетании с кортикостероидами [36].

Метаболические эффекты. β_2 -адреномиметические средства обладают диабетогенным действием. У больных наблюдали увеличение содержания глюкозы до 1,7 ммоль/л при использовании фенотерола в дозе 3 мкг/мин, затем следовала реактивная гиперинсулинемия. Эти эффекты выражены в меньшей степени при использовании ритодрина [27]. Кроме того, токолитики обладают липолитическим действием, что связывают с влиянием препаратов на β_1 -адренорецепторы. В последующем у этих больных может повышаться уровень свободных жирных кислот, глицерина, нейтральных липидов, β -гидроксимасляной кислоты и ацетоуксусной кислоты. Продукция кислых метаболитов может приводить к метаболическому ацидозу.

Аллергические реакции. Все β_2 -адреномиметические средства могут вызывать аллергические реакции. При появлении таких реакций рекомендуется перейти на лечение другим препаратом этой группы, поскольку не получено доказательств существования перекрестной реактивности.

Влияние на плод

Все β_2 -адреномиметики проникают через плаценту [23]. По данным исследований, в которых определяли концентрацию фенотерола в плазме рожениц и плода, 40–50 % препарата (по отношению к содержанию у беременной женщины) определяется у плода. Однако следует помнить, что скорость метаболизма этих препаратов у плода ниже, чем в организме роженицы (средний период полувыведения составляет 3 ч и 15 мин соответственно) [19].

Сердечнососудистые эффекты. В клинических условиях были выявлены положительные инотропные и хронотропные эффекты у плода. Некоторые авторы считают, что при длительном токолизе (более 2 недель) возможны изменения миокарда у плода, которые, как правило, носят обратимый характер [23].

Метаболические процессы. Гипергликемия, вызванная β_2 -адреномиметиками, может приводить

к гиперинсулинизму с последующей после родов гипогликемией, если не будет прекращено введение токолитиков за 24–48 ч до родов [7].

Итак, внедрение в практику β_2 -адреномиметических средств в 70-е годы поначалу было воспринято с энтузиазмом. В дальнейшем стало формироваться более критическое отношение к ним в связи:

- с наличием очевидного вреда, особенно для матери, а также и для ребенка;
- с тем, что возможности удлинения срока беременности оказались более ограничены, чем предполагалось ранее.

Усиление эффектов β_2 -адреномиметиков и антагонисты их побочных эффектов

Магния сульфат. Практика показала, что положительную роль в профилактике развития побочных эффектов на эти препараты играет магния сульфат. Этот элемент действует как физиологический антагонист кальция. Более того, магния сульфат принимает участие в более чем 300 ферментных реакциях, и поэтому его дефицит влечет за собой определенные медицинские последствия, в том числе и в период беременности. В связи с этим некоторые авторы считают целесообразным при терапии преждевременных родов одновременно с β_2 -адреномиметиками назначать и магния сульфат [32].

При внутривенном введении токолитических средств магния сульфат назначают в дозах от 4 до 6 ммоль/ч (1–1,5 г/ч). Предпочтительнее использовать соли серной кислоты (сульфаты), так как они метаболически инертны. К преимуществам этой комбинации относятся [35]:

- Защита миокарда: магния сульфат компенсирует ущерб, наносимый β_2 -адреномиметиками, которые вызывают функциональные и структурные нарушения в обменных процессах миокарда;
- Возможное снижение дозы β_2 -адреномиметиков: магния сульфат сам обладает токолитическим действием;
- Магния сульфат препятствует развитию толерантности к β_2 -адреномиметикам, при которой наблюдается снижение эффективности β_2 -адреномиметиков или появляется тахифилаксия;
- Под влиянием магния сульфата улучшается микроциркуляция в области матки и плаценты за счет положительного воздействия на реологию крови;
- Под влиянием магния сульфата уменьшается задержка воды, индуцированная β_2 -адреномиметиками. В результате снижается риск развития отека легких.

Антагонисты β_1 -адренорецепторов. Поскольку неблагоприятные побочные реакции со стороны сердца в основном связаны с прямой или непрямой стимуляцией β_1 -адренорецепторов, защита миокарда возможна посредством применения блокаторов β_1 -адренорецепторов [16]. Из препаратов этой группы наиболее часто применяют высоко

селективный β_1 -антагонист — метопролол. β_1 -адреноблокаторы полезны также в этих ситуациях из-за своей способности подавлять секрецию ренина, которая увеличивается под воздействием β_2 -адреномиметиков. Все это в конечном итоге также препятствует задержке воды в организме и развитию отека легких [12].

Противопоказания и предосторожности

С целью профилактики возникновения серьезных неблагоприятных побочных реакций на β_2 -адреномиметические препараты следует учитывать противопоказания к их назначению.

Относительные противопоказания: сахарный диабет, глаукома, заболевания миокарда, пароксизмальная тахикардия, аллергия на эти препараты.

Абсолютные противопоказания: стеноз сердечных клапанов, обструктивная кардиомиопатия, легочная гипертензия, почечная недостаточность, гиперкальцемия, некомпенсируемое вымывание калия, гипертиреоз (нелеченный, либо резистентный к лечению), непроходимость кишечника, кома, любые виды потери сознания, хориоамниотическая инфекция.

Опыт применения препаратов этой группы в акушерской практике показал, что перед назначением препаратов, а также в период лечения необходимо придерживаться следующих рекомендаций:

- Перед назначением препаратов следует оценить состояние сердечнососудистой системы у беременных (наличие заболевания в настоящем и прошлом);
- Начиная терапию β_2 -адреномиметиками, следует прекратить применение всех медикаментов, в состав которых входит кальций, так как он усиливает побочные эффекты β_2 -адреномиметиков со стороны сердца;
- Показано клиническое обследование, включающее ЭКГ-исследования до начала терапии и еженедельно в период терапии. В течение первых двух часов терапии измеряется АД и частота пульса каждые 15 мин. Дозу β_2 -адреномиметиков необходимо снизить, если частота пульса увеличилась на 50 %, а АД упало на 20 % по отношению к исходному;
- Показан контроль содержания электролитов до начала терапии, и особенно через 24 ч от начала терапии — содержания калия, которое обычно падает на начальной фазе введения препарата;
- В процессе терапии β_2 -адреномиметиками следует избегать жидкостных нагрузок (больным рекомендуется снизить потребление жидкости до 800–1000 мл/сутки) и ежедневно нужно проводить взвешивание больных. В случае применения β_2 -адреномиметиков в высоких дозах и/или в сочетании с кортикостероидами необходимо очень точно определять жидкостный баланс (используя катетер для определения количества мочи), цен-

тральное венозное давление, газовый состав крови, гемоглобин, гематокрит и белки;

- Во избежание передозировки магния сульфата необходимо контролировать коленные рефлексы и рефлексы ахиллова сухожилия. При сохранности рефлексов и функции почек (выделение мочи более 25 мл/ч) не обязательно определение магния сульфата в сыворотке даже при внутривенном введении препаратов. При появлении признаков аккумуляции (головокружение, гипорефлексия) дозу магнезии следует снизить и, если этого недостаточно, внутривенно назначают соли кальция, который действует как антидот;
- Необходимо контролировать содержание глюкозы в крови. При наличии диабета в анамнезе анализ крови должен проводиться через короткие интервалы времени, с тем, чтобы правильно подобрать дозу инсулина.

Терапия β_2 -адреномиметиками предполагает контроль состояния плода, который включает:

- кардиотокографию дважды в сутки;
- ультразвуковую фетометрию с интервалами 7–10 дней;
- с целью ранней диагностики плацентарной недостаточности показана Doppler-диагностика;

- при рождении ребенка сразу после токолиза необходимо определение газового состава крови, глюкозы, кальция и магнезии в крови у плода. Кардиологическое обследование плода показано после длительного токолиза;

- при появлении первых признаков осложнения введение препарата должно быть прекращено.

Таким образом, β_2 -адреномиметические средства широко используются в акушерской практике в качестве средств, расслабляющих мускулатуру матки. Однако обращает на себя внимание то, что оценка этих препаратов варьирует от отрицания их пользы из-за серьезных побочных реакций, которые они могут вызывать, до признания необходимости их использования по ряду показаний [33]. В случае применения β_2 -адреномиметиков следует учитывать, что коррекция возникающих осложнений представляет собой трудную клиническую задачу, и поэтому основной мерой их профилактики является выполнение всех рекомендаций по применению и строгий учет противопоказаний к их назначению.

Особенно следует помнить о том, что с целью профилактики тяжелых сердечнососудистых осложнений перед назначением токолитиков больным нужна консультация кардиолога и его контроль за состоянием роженицы в период терапии этими препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В., Сидельникова В., Чернуха Е., Преждевременные роды. Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, 2004, <http://www.akusherstvo.ru>
2. Серов В.Н., Тютюник В.Л., Тактика лечения угрожающих преждевременных родов, РМЖ 28 августа 2008 г, том 16, № 19
3. Blea CW, Barnard JM, Magness RR, Phernetton TM, Hendricks SK. Effect of nifedipine on fetal and maternal hemodynamics and blood gases in the pregnant ewe. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:922–30.
4. De Heus R, Mol BW, Erwich J-JHM, van Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ* 2009;338:b744.
5. Duley LMM. Tocolytic drugs for women in preterm labour. *RCOG green top clinical guidelines*. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2002, <http://www.rcog.org.uk>
6. Enkin M, Keirse MJNC, Neilson J, Crowther C, Duley LMM, Hodnett E, et al. Guide to Effective Care in Pregnancy and Childbirth. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2000
7. Epstein MF, Nicholls E, Stubblefield PG. Neonatal hypoglycemia after beta-sympathomimetic tocolytic therapy, *journal of Pediatrics*. 1979 Mar; 94(3):449–53
8. Fenoterol. Fetal supraventricular tachycardia following in utero exposure: case report, *Reactions weekly* 7 Mar 2009 № 1242, 24
9. Goodwin TM, Paul R, Silver H, et al. The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 474–8.
10. Goodwin TM, Valenzuela G, Silver H, Hayashi R, Creasy GW, Lane R. Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Perinatol* 1996;13:143–6.
11. Grimes DA, Nanda K. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. *Obstet Gynecol* 2006;108:986–9.
12. Grospietsch G.,Ulbrich R.,Kuhn U.,et al. Aspekte der Nierenfunktion bei kombinierter Applikation des Beta-2-Mimetikums Fenoterol und des Beta-1-Blockers Metoprolol. In Irmer & Weidinger (Eds) *Neure Aspekte zu Betablockade und Tokolyse*. Beltz Verlag Weinheim, 1983. P. 102–11.
13. Harake B, Gilbert RD, Ashwal S, Power GG. Nifedipine: effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157(4 Pt 1):1003–8
14. Hoyert DL, Mathews TJ, Menacker F, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2004. *Pediatrics* 2006; 117:168–83. [Erratum, *Pediatrics* 2006;117: 2338.]
15. Hyagriv N. Simhan, M.D., M.S.C.R., and Steve N. Caritis, M.D, Prevention of Preterm Delivery, the *New England journal of medicine*, 2007 august 2, 477–87.
16. Irmer M. Möglichkeiten der Kardioprotektion bei Tokolyse mit Betostimulatoren. In Irmer & Weidinger (Eds) *Neure Aspekte zu Betablockade und Tokolyse*. Beltz Verlag Weinheim, 1983. P. 83–90.
17. Kazım Gezgınç, Mehmet Gül, Rengin Karataylı, Baser Cander, Fikret Kanat, Noncardiogenic pulmonary edema due to ritodrine usage in preterm labor, *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*, March 2008, Vol. 47, №1, 101–102
18. Kiyomi Tsukimori, Seiichi Morokuma, Takazumi Yoshimura, Koichiro Muta1 & Norio Wake, Neutropenia induced in a patient by treatment with ritodrine: in vitro evaluation of myeloid progenitor colony-forming cells, *British journal of clinical pharmacology*, 2008 January; 65(1): 149–150.
19. Mandach U.,Huch R.,Huch A. Zum Abbau von Fenoterol beim Frühgeborenen. Abstract 2591. *Berichte Gynäkologie und Geburtshilfe* 1988, 125: 705,
20. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1191–9.
21. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD004452.
22. Papatsonis DN, Bos JM, van Geijn HP, Lok CA, Dekker GA. Nifedipine pharmacokinetics and plasma levels in the management of preterm labour. *Am J Ther* 2007;14:346–50.
23. Rath W. Nebenwirkungen der Beta-2-Sympathikomimetika beim Kind. In Grospietsch et al. (Eds). *Tokolyse mit Betastimulatoren*, Thieme, Stuttgart, 1983. P. 105–125.
24. Ratko Matijević, Ozren Grgić, Oliver Vasilj, Ritodrine in oral maintenance of tocolysis after active preterm labor: randomized controlled trial, *Croatian medical journal*, 2006 February; 47(1): 25–31
25. Richter R., Irmer M. Nebenwirkungen der Beta-2-Sympathikomimetischen Behandlung bei der Mutter. In Grospietsch et al. (Eds) *Tokolyse mit Betastimulatoren*. Thieme, Stuttgart, 1983. P. 105–125.
26. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1173–83
27. Schreyer P, Caspi E, Snir E, Herzianu E, User P, Gilboa Y, Zaidman JL. Metabolic Effects of Intramuscular and Oral Administration of Ritodrine in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 1981 Jun; 57(6):730–3.

28. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002;360:1489–97
29. Tan T C, Devendra K, Tan L K, Tan H K, Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review, *Singapore Med J* 2006; 47(5): 361
30. Wagner J.M., Morton M.J., Johnson K.A. et al. Terbutaline and Maternal Cardiac Function. *Journal of American Medical Association*, 1981 Dec 11; 246(23):2697–701.
31. Van Veen AJ, PelinckMJ, van PampusMG, Erwich JJ. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *Br J Obstet Gynaecol* 2005;112:509–10.
32. Weidinger H. Betamimetika in Kombination mit Magnesiumsulfat zur Tokolyse. In Jung et al. (Tds). *Neueste Ergebnisse über Betamimetika*. Steinkopff Verlag, Darmstadt. 1985. P. 105–110.
33. Wischnik A. Risk-Benefit Assessment of Tocolytic Drugs. *Drug Safety*. 1991 Sep-Oct; 6(5):371–80
34. Wischnik A., Hettenbach A., Schmidt R., Hug G., Zieger W. et al. Zum Einfluss der Komedikation mit Magnesiumsulfat bei Betamimetischer Tokolyse auf Parameter des Salz-Wasserhaushalts. *Zeitschrift Für Geburtshilfe und Perinatologie* 1990, 194: 40–45.
35. Wischnik A., Mandler N., Neimisch W., Schroll A., Weidenbach A. Das Kardiale Risiko bei Tokolyse und Möglichkeiten zu dessen Antagonisierung: 1. Mitteilung: Zur Hämodynamischen Situation der Tokolysierten Patientin/Kardioprotektion durch Kardioselektive Betablocker. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1982, 42: 286–290.
36. Wolff F., Cartens V., Fischer H., Behrenbeck D., Bolte A. Cardiopulmonary Effects of Betamimetic Tocolytic and glucocorticoid Therapy in Pregnant Women. *Archives of Gynecology* 1986, 239: 49–58.
37. Xiaomao Li, Yu Zhang & Zhongjie Shi, Ritodrine in the treatment of preterm labour: a meta-analysis, *The Indian journal of medical research*, 2005 Feb;121(2):120–7

IV. ИНФОРМАЦИЯ О ВЛИЯНИИ НЕКОТОРЫХ ПРЕПАРАТОВ НА БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И ПЛОД

БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ:

влияние на плод и новорожденных

Великобритания. Комитет по безопасности лекарственных средств Великобритании напоминает медицинским работникам о необходимости избегать назначения транквилизаторов бензодиазепинового ряда в период беременности и лактации в связи с тем, что бензодиазепины:

- проникают через плаценту и имеется риск развития у плода таких побочных эффектов, как гипотермия, гипотония и угнетение дыхания;
- могут вызывать физическую зависимость и синдром отмены у детей, матери которых в период беременности хронически употребляли бензодиазепины;
- проникают в грудное молоко кормящих женщин и могут наносить вред новорожденным.

С целью профилактики возникновения подобных осложнений женщинам детородного периода рекомендуется прекратить прием бензодиазепиновых препаратов (по согласованию с лечащим врачом) при намерении завести ребенка или же при подозрении на беременность.

В инструкции по применению самого широко используемого бензодиазепинового транквилизатора в России, Феназепама, сообщается о том, что этот препарат:

- Оказывает токсическое действие на плод и увеличивает риск развития врожденных пороков при применении в первом триместре беременности;
- Прием Феназепама в более поздние сроки беременности может вызвать угнетение ЦНС у новорожденных.
- Постоянное применение препаратов во время беременности может приводить к физической зависимости с развитием синдрома «отмены» у новорожденных. Использование непосредственно перед родами или во время родов может вызвать у новорожденных угнетение дыхания, снижение мышечного тонуса, гипотонию, гипотермию и слабый акт сосания (синдром «вялого ребенка»).

В связи с этими данными, применение Феназепама противопоказано при беременности и периоде грудного вскармливания.

Источники информации:

- Журнал Безопасность лекарств и фармаконадзор, 2000, № 1,
- Current Prob. in Pharmacovigilance. 1997, 23.
- Реестр зарегистрированных ЛС Росздравнадзора.

ВАЛЬПРОАТ НАТРИЯ:

врожденные уродства плода

Австралия, Новая Зеландия, Нидерланды. Известно, что вальпроат натрия вызывает врожденные уродства плода и входит в категорию D лекарственных средств — по степени риска для плода согласно классификации FDA. Препараты этой группы могут вызывать развитие врожденных дефектов или повысить риск их возникновения, а также вызвать неблагоприятные фармакологические эффекты у плода. Риск тератогенных эффектов зависит от дозы препарата и существенно возрастает при его использовании в первом триместре в дозировке, превышающей 1100 мг/день. Вальпроат натрия в основном используется для лечения эпилепсии, но в настоящее время возрастает его применение для лечения психических расстройств.

В Австралии с 1980 года были зарегистрированы 72 сообщения о рождении детей с врожденными уродствами, матери которых принимали вальпроат натрия во время беременности. В их числе было 18 случаев неполного закрытия позвоночного канала, 4 миеломенингоцеле и различных других множественных уродств, в основном связанных с влиянием на ЦНС. В большей части этих наблюдений вальпроат использовался для лечения эпилепсии, но в двух сообщениях говорилось об его применении для лечения биполярного расстройства.

Один из случаев был описан в Австралийском и Новозеландском журнале по психиатрии и служил напоминанием о том, что вальпроат натрия необходимо использовать с большой осторожностью и лишь после тщательной оценки соотношения польза/риск при его назначении женщинам детородного возраста.

Исследователи из Нидерландов провели анализ медицинских карт 1411 детей, родившихся за период с 1972 по 1994 гг., матери которых страдали эпилепсией. Все они принимали противоэпилептические средства в первый триместр беременности. Контролем служила группа численностью 2000 детей, которые не подвергались воздействию противосудорожных препаратов. Было установлено, что у 64 % детей исследуемой группы был внутриутробный контакт с одним из препаратов этого ряда, у 24 % — с двумя препаратами, у 6 % — с тремя и у 2 % — с четырьмя. Исследователи обнаружили, что риск врожденных уродств был высоким при терапии карбамазепином и вальпроатом натрия.

Вальпроат преимущественно вызывает нарушение развития невральнoй трубки: миеломенингоцеле, расщелина позвоночника (1–2 %). Описано несколько случаев лицевой дисморфии и пороков развития конечностей (особенно их укорочение), а также пороки развития сердечно-сосудистой системы.

Применение вальпроатов при беременности ассоциировано также с геморрагическим синдромом у новорожденных, который, вероятно, связан с гипофибриногемией. Наблюдались случаи развития афибриногемии со смертельным исходом. Возможно, это связано с уменьшением ряда факторов свертывания крови. В связи с этим рекомендовано у новорожденных проводить определение числа тромбоцитов, уровня фибриногена в плазме и факторов свертывания крови.

Пациентки, находящиеся в репродуктивном возрасте и принимающие вальпроат по разным показаниям, должны быть проинформированы о риске развития тератогенных эффектов. Кроме того, они должны быть осведомлены и получать постоянные напоминания о необходимости контрацепции во время лечения данным препаратом.

Противоэпилептические препараты при беременности могут назначаться только тогда, когда ожидаемая польза для беременной женщины превышает возможный риск для плода. В то же время, во время беременности следует избегать прерывания эффективного противоэпилептического лечения, поскольку прогрессирование заболевания может оказывать отрицательное влияние на мать и плод. Если противоэпилептическая терапия эффективна, для уменьшения риска развития пороков плода необходимо минимальную эффективную дневную дозу препарата разделять на несколько приемов в день.

Источники информации:

- Nature Clin Pract 2009; 5: 16–17.
- J Psychiatry 2008; 42: 837.
- J Clin Neurosci 2004; 11: 854–83.
- ADEC. Prescribing medicines in pregnancy — An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy 4th edition (1999).
- Ann Neurol. 1999, 46, 739–746.
- Реестр зарегистрированных ЛС Росздравнадзора.

В настоящее время в России препарат зарегистрирован под следующими торговыми наименованиями: Денакин, производитель — Sanofi-Winthrop Industrie, Франция, Конвулекс, производитель Gerot Pharmazeutika GmbH, Австрия, Апилепсин, производитель KRKA d.d., Словения, Конвульсофин, владелец регистрационного удостоверения AWD.pharma GmbH & Co.KG, Германия, Энкорат, производитель Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия, Вальпроин XP (производитель Torrent Pharmaceuticals Ltd, Индия.

ИНГИБИТОРЫ АПФ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ: пороки развития плода

США. FDA информирует о риске возникновения пороков развития и гибели плода при приеме лизиноприла или его комбинации с гидрохлортиазидом и напоминает, что прием всех ингибиторов АПФ должен быть немедленно прекращен при установлении беременности.

Лизиноприл относится к препаратам категории риска D при назначении в течение II и III триместра и к категории C — в течение I триместра беременности.

Согласно данным, опубликованным в журнале New England Journal of Medicine в июне 2006 года, относительный риск развития врожденных уродств на фоне приема ингибиторов АПФ в течение I триместра беременности составляет в среднем 2,71. Чаще других встречаются септальные дефекты сердца, патология нервной системы и мочевыводящего аппарата.

Применение лизиноприла не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. В случае крайней необходимости назначения препарата следует сопоставить риск и пользу у каждой пациентки.

FDA напоминает, что прием ингибиторов АПФ во II и III триместрах ассоциируется с такими патологиями плода и новорожденного, как артериальная гипотензия, гипоплазия черепа, анурия, обратимая и необратимая почечная недостаточность, что зачастую приводит к летальному исходу. Более того, сообщается о риске развития олигогидрамниона, который приводит к контрактурам конечностей, деформации костей лицевого черепа, гипоплазии легких. Не исключено, что ингибиторы АПФ могут провоцировать преждевременные роды, задержку развития плода, преждевременное закрытие ductus arteriosus.

Источники информации:

- Журнал Безопасность лекарств и фармаконадзор, 2008, № 2, с. 32.
- http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Jul_PI/Zestril_PT.pdf
- http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Jul_PI/2estoretic_PI.pdf

ИНГИБИТОРЫ АПФ И АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II:

противопоказаны при беременности

Великобритания. Контрольно-разрешительные органы Великобритании информируют о том, что ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II, рекомендованные для лечения гипертензии, не должны применяться в течение всей беременности. Кроме того, рекомендуется избегать их применения у женщин, планирующих беременность, за исключением тех случаев, когда это крайне необходимо. В каждом случае следует оценивать потенциальную пользу и риск. Эти рекомендации базируются на результатах когортного исследования, проведенного в США, при котором был выявлен повышенный риск развития врожденных аномалий, связанных с применением ингибиторов АПФ, и врожденных аномалий, выявленных при клинических испытаниях, вследствие применения антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Источники информации:

- Журнал Безопасность лекарств и фармаконадзор, 2008, № 2, с. 32.
- Drug Safety Update Vol. 1(5): 9, December 2007 (www.mhra.gov.Lik).

МЕТФОРМИН: увеличение риска развития преэклампсии и перинатальной смертности

Дания. В исследованиях, проведенных в Дании, было установлено, что применение метформина в период беременности увеличивает риск развития преэклампсии и перинатальной смертности. Метформин является гипогликемическим средством группы бигуанидов для перорального применения.

Целью проведенного исследования было выявление осложнений у матери и плода, связанных с использованием в период беременности пероральных гипогликемических средств. Препараты были назначены для лечения сахарного диабета 2 типа. В исследовании принимали участие 50 женщин, леченных метформином, 68 женщин, леченных сульфонилмочевинной и 42 — получавших инсулин в период беременности.

Преэклампсия развивалась значительно чаще у женщин, леченных метформином, по сравнению с теми, кто принимал сульфонилмочевину и инсулин (32, 7 и 10 % соответственно). Однако не было выявлено различий между группами в частоте возникновения гипертензии и задержки внутриутробного развития плода, полигидрамниона, разрывов плаценты и в числе проведения Кесарева сечения.

У женщин, леченных метформином, было большим число мертворожденных, чем у женщин, получавших сульфонилмочевину или инсулин (8,0 и 2,3 % соответственно).

Перинатальная смертность оказалась выше у женщин, получавших метформин в третий триместр беременности по сравнению с принимавшими сульфонилмочевину в эти же сроки и инсулин, лечение которым было начато перед началом третьего триместра (11, 6 и 1,3 % соответственно).

Авторы проведенного исследования информируют о том, что ранее в литературе не сообщалось о связи метформина с развитием преэклампсии у беременных. Исследователи считают целесообразным избегать применения метформина у беременных женщин с диабетом 2-го типа.

Применение метформина противопоказано во время беременности и в периоде грудного вскармливания. При планировании беременности, а также в случае наступления беременности на фоне приема метформина, он должен быть отменен и назначена инсулинотерапия.

Источники информации:

- Журнал Безопасность лекарств, 2000, № 3, с. 5.
- Diabetic Medicine 2000, 17, 507–511, Denmark
- Реестр зарегистрированных ЛС Росздравнадзора.

Справка: В России метформин зарегистрирован под следующими торговыми наименованиями: Глиформин, Метформин-Рихтер, Сиофор, Метфогамма 1000, Метоспанин, НовоФормин, Форметин, Глиформин, Формин Плива, Метфогамма, Глюкофаж, Багомет.

МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ:

высокий риск развития врожденных аномалий, прерывание беременности

США. Федеральное агентство по контролю лекарственных средств и пищевых продуктов США (FDA) и Roche laboratories Inc. уведомляют медицинскую общественность о появлении «медицинского руководства» по применению микофенолата мофетила (селлсепт).

Фармацевтам рекомендовано предоставлять копии руководства каждому больному, которому назначен данный препарат.

FDA считает также необходимым подготовить такое руководство по применению микофеноловой кислоты (фирма Novartis).

«Медицинское руководство» содержит информацию о том, что микофенолата мофетил может вызывать серьезные побочные эффекты, включая прерывание беременности у женщин, принимающих этот препарат.

С микофенолатом мофетила ассоциируются также высокий риск развития врожденных аномалий у плода, серьезных инфекций и определенных видов рака.

WHO pharmaceuticals Newsletter, 2009, 2, 4.

САЙТОТЕК (МИЗОПРОСТОЛ): не рекомендован для прерывания беременности и индукции родов

Фирма **Searle** — производитель препарата Сайтотек (мизопропростол) — распространила письмо, адресованное медицинским работникам, в котором напоминает о том, что препарат противопоказан беременным женщинам при всех путях его введения. Сайтотек не рекомендован для индукции родов и аборт.

Сайтотек рекомендован для профилактики возникновения язвы желудка у больных, получающих нестероидные противовоспалительные средства (НПВС, включая аспирин), у больных с высоким риском развития данного осложнения вследствие лечения НПВС: особенно у больных пожилого возраста, с сопутствующими заболеваниями, приводящими к ослаблению состояния здоровья, с язвенными поражениями желудка в анамнезе.

Поскольку Сайтотек является синтетическим аналогом простагландина E, обладающего свойством повышать тонус матки, некоторые врачи стали применять его с целью прерывания беременности и индукции родов, несмотря на наличие противопоказаний к назначению в период беременности.

В результате применения Сайтотека в акушерской практике были зарегистрированы следующие побочные реакции на препарат, в том числе и серьезные, включающие летальные исходы у плода и матери: гиперстимуляция матки, разрывы и перфорации матки, которые потребовали хирургического вмешательства, гистерэктомии и удаления придатков, фаллопиевых труб и яичников, тяжелые

вагинальные кровотечения, задержка отхождения плаценты, шок, брадикардия у плода, боли в области малого таза.

Компания-производитель обращает внимание на то, что она не проводила исследований препарата по этим показаниям, не намерена проводить их в будущем, а также поддерживать потребителей Сайтотека, принимающих препарат по показаниям, которые не включены в инструкцию. Кроме того, обращается внимание на то, что не установлено влияние мизопростола на последующий рост, развитие и формирование функциональных систем организма детей, которые подвергались воздействию препарата в период индукции родов.

В настоящее время фирма Searle вошла в состав *company of Pfizer group*.

Комментарии ФЦ МБЛС

Обращает на себя внимание то, что на сайте FDA в инструкции по применению Сайтотека, во всех ее разделах, приводится информация с предостережениями и мерами профилактики серьезных НПР на данный препарат, который отнесен к категории X по степени риска для плода.

В частности в инструкции отмечается, что в литературе описаны случаи, в которых с применением мизопростола в первый триместр беременности, было связано развитие дефектов черепа, краниального нерва, фациальные аномалии и дефекты конечностей.

Кроме того, в инструкции на препарат специально выделена информация-предостережение следующего содержания:

Внимание!

Назначение препарата сайтотек (мизопропростол) беременным женщинам может спровоцировать аборт, привести к развитию преждевременных родов или порокам развития у плода. Также имеются сообщения о разрывах матки при использовании лекарственного средства с целью родовозбуждения или аборта на сроках, более 8 недель. Сайтотек противопоказан беременным женщинам с целью профилактики язвенных осложнений, обусловленных приемом НПВС.

ПАЦИЕНТЫ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ПРЕДУПРЕЖДЕНЫ О РИСКЕ РАЗВИТИЯ АБОРТА И НИ В КОЕМ СЛУЧАЕ НЕ ПЕРЕДАВАТЬ ПРЕПАРАТ ДРУГИМ ЛИЦАМ

Сайтотек противопоказан женщинам, планирующим беременность. Исключение составляют случаи высокого риска развития осложнений на фоне имеющейся язвенной болезни, ассоциированной с приемом НПВС, и больные с высоким риском развития язвенного поражения. В таких случаях сайтотек может быть назначен если:

- Результаты анализа сыворотки крови на беременность являются отрицательными в течение 2 недель перед началом терапии.
- Прием препарата проводится на фоне использования эффективных контрацептивных средств.
- Пациентка была предупреждена устно и письменно о всех возможных осложнениях терапии мизопропростом, последствиях неэффективности контрацепции.

Пациентка может начать применение сайтотека на второй — третий день после нормального менструального цикла

В инструкции на Сайтотек указано также на то, что FDA не одобрило вагинальное введение препарата с целью раскрытия шейки матки, индукции родов и лечения серьезных послеродовых геморрагий при наличии атонии матки.

Основными побочными эффектами препарата при его применении в акушерской практике являются гиперстимуляция матки, которая приводит к ее судорожным сокращениям с последующими выраженным нарушением утероплацентарного кровообращения, разрывами матки (требующими хирургического вмешательства, гистерэктомии и/или сальпинго-оофоректомии), или эмболии амниотической жидкости.

Имеются сообщения о развитии выраженных болей в нижней части живота, отторжении плаценты, выраженных генитальных кровотечениях, шока, брадикардии у плода и летальных исходах у матери и плода.

Аборты, вызываемые сайтотексом, могут быть неполными.

Увеличение риска развития тахисисталии матки, разрывов матки, отхождения мекония, проведения Кесарева сечения вследствие гиперстимуляции матки связано с использованием препарата в больших дозах, включая и дозу 100 мкг (таблетки).

Риск возникновения этих осложнений возрастает с увеличением гистационного периода и у женщин, у которых в анамнезе отмечены хирургические операции на матке и Кесарево сечение.

Разрешенные для применения в акушерской практике препараты мизопростола зарегистрированы в России под следующими торговыми наименованиями — Миролют, производитель МирФарм ООО (г. Обнинск), Россия; Мизопростол, производитель Beijing Zizhu Pharmaceutical Co.Ltd, Китай.

Миролют и Мизопростол в России рекомендованы в качестве средства для прерывания беременности на ранних сроках (до 42 дня аменореи) в сочетании с мефипрестоном.

В связи с тем, что с применением препарата связаны серьезные НПР, а также то, что в России в настоящее время мизопростол разрешен для прерывания беременности, ФЦ МБЛС обращается с просьбой ко всем специалистам, назначающим его с этой целью, быть особенно осторожными, учитывать противопоказания и обратить особое внимание на выявление подозреваемых НПР и информировать о них Федеральный и Региональные центры мониторинга безопасности лекарственных средств.

В России мизопростол, под названием Сайтотек, (производитель Pharmacia Ltd (company of Pfizer group) рекомендован в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) для лечения и профилактики язв желудка и двенадцатиперстной кишки, геморрагических изменений и эрозий, возникающих на фоне приема НПВП, для лечения

обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка, и лечения эрозивного гастродуоденита, ассоциирующегося с язвенной болезнью.

Источники информации:

- Журнал Безопасность лекарств, 2000, № 3, с. 5.
- Media Release: 23 Aug. 2000.
- Реестр зарегистрированных ЛС Росздравнадзора.
- <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111315.htm>

СУЛЬФАТ МАГНИЯ:

повышенный риск перинатальной смертности

США. Согласно результатам исследования, проведенного в США, сульфат магния в больших дозах в качестве токолитического средства повышает риск перинатальной смертности.

В ретроспективном исследовании типа «случай-контроль» прослеживалась связь между применением сульфата магния в качестве токолитика и летальностью у плода и новорожденных. Анализировались 127 случаев-рождений (вес плода 700–1249 г.), включая 18 с летальным исходом в перинатальный период.

Было установлено, что риск перинатальных смертей при использовании сульфата магния в общей дозе < 24 г и в дозах с < 24 до < 48 г составлял 7 % и 8 % соответственно. Показатель риска повышался до 22 % в случае применения препарата в дозах, превышающих 48 г (48 г это эквивалент общей дозы сульфата магния в качестве токолитика, составляющей 4 г при болюсном введении, которое следует после инфузии препарата со скоростью 2 г/ч).

Исследователи считают необходимым провести переоценку целесообразности использования сульфата магния в качестве токолитического препарата первого ряда. Более того, авторы предлагают провести дополнительные клинические исследования (с большой осторожностью) с целью повторной оценки недоказанной эффективности сульфата магния в качестве токолитического средства и изучения влияния препарата на плод в условиях короткого и длительного его использования.

Источники информации:

- Журнал Безопасность лекарств, 2000, № 1.
- Obstetrics and Gynecology 2000, 96, 178–182.

ТОПИРАМАТ: врожденные дефекты развития

Великобритания. Согласно данным регистра эпилепсии и беременности Соединенного Королевства, использование топирамата как при монотерапии, так и в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами во время первого триместра беременности, может сопровождаться

повышением риска развития врожденных дефектов у новорожденных.

В специальном исследовании провели оценку последствий применения топирамата беременными женщинами. Препарат использовали как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими противоэпилептическими ЛС. Из 178 новорожденных нарушения были выявлены у 31 (17,4 %), 16 новорожденных имели серьезные врожденные дефекты (9 %), включая 4 случая расщепления верхнего неба и 2 случая гипоспадии. Причем 3 из вышеупомянутых случаев касались новорожденных, матери которых использовали топирамат в качестве монотерапии в средней суточной дозе 400 мг. В случаях же приема топирамата женщинами в суточной дозе 238 мг, серьезных врожденных дефектов у новорожденных не наблюдалось.

В остальных 13 случаях суточная доза топирамата в комплексной терапии составляла 342 мг.

В сравнительной группе женщин, которые лечились топираматом в дозе 294 мг и одновременно получали другие противоэпилептические препараты, серьезных врожденных дефектов у новорожденных не выявлено.

Исследователи установили, что совместное использование топирамата и вальпроевой кислоты, также как и его применение в составе комплексной терапии, включающей 3 и более противоэпилептических ЛС, связано с наивысшими рисками развития серьезных побочных дефектов — до 36,6 % и 23,8 % соответственно (по сравнению со схемами лечения, исключающими применение вальпроевой кислоты).

Источники информации:

- Журнал Безопасность лекарств и фармаконадзор, 2009, № 1, с.19.
- Reactions 2008. 2. 12–13.
- Реестр зарегистрированных ЛС Росздравнадзора.

V. ОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ БАД ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

БАДы, СОДЕРЖАЩИЕ АНТИОКСИДАНТЫ, И ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ВЕСА ТЕЛА: *риск развития серьезных НПР*

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке представлен широкий выбор биологически активных добавок (БАД). Однако, применять их следует с большой осторожностью, особенно во время беременности. Многие компоненты, нередко входящие в состав БАД, противопоказаны для применения в период беременности и способны привести к тяжелым последствиям как для плода, так и для матери. Довольно часто БАД содержат антиоксиданты, которые, как выяснилось, могут быть опасными для беременных и плода.

Так, в 2008 году ученые из университета города Цинциннати США провели плацебо — контролируемое, двойное слепое исследование, целью которого было установить влияние антиоксидантов на преждевременный разрыв плодного пузыря. Женщинам с установленным диагнозом хронической артериальной гипертензии или ранее перенесенной преэклампсией в период с 12 по 19 неделю беременности назначались витамины С (1000мг) и Е (400 IU). Вопреки всем ожиданиям, прием витаминов С и Е в данной дозировке может быть ассоциирован с увеличением риска преждевременного разрыва плодного пузыря. [4]

Принимая во внимание возможность получения антиоксидантов с пищей, следует тщательно рассматривать целесообразность назначения каких — либо дополнительных средств, включая БАД, во время беременности с целью предотвращения эффекта кумуляции и развития неблагоприятных побочных реакций (НПР).

В другом исследовании (1), специалистами рассматривалась связь между приемом препаратов для похудения и врожденными пороками развития.

Препараты для похудения очень часто применяются женщинами репродуктивного возраста. Непреднамеренно или специально возможно использование этих средств и во время беременности.

В период 1998–2003 гг. на территории 10 штатов США проводилось Национальное исследование по предотвращению врожденных пороков развития (the National Birth Defects Prevention Study). Было установлено, что 2,6 % матерей исследуемой группы (женщины, чьи беременности разрешились рождением детей с пороками развития) принимали до оплодотворения и на ранних стадиях беременности препараты для похудения; из них 1,3 % матерей исследуемой группы использовали средства, содержащие эфедру.

Эфедрин-содержащие препараты ассоциировались преимущественно с развитием анэнцефалопатии, в то время как другие средства — «декстротранспозицией» магистральных сосудов, а также аортальным стенозом.

Таким образом, имеется связь между применением средств для похудения в период до оплодотворения и на ранних стадиях беременности и развитием врожденных пороков у плода.

Согласно универсальной базе данных натуральных ЛС (Natural Medicines Comprehensive Database) и FDA эфедра и эфедрин-содержащие средства противопоказаны во время беременности, так как обладает стимулирующим сокращения матки действием. Другими возможными осложнениями в результате применения эфедрина являются артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, инсульт, судороги [2, 3].

Источники информации:

- Bitsko RH, Reefhuis J, Louik C, Werler M, Feldkamp ML, Waller DK, Frias J, Honein MA; National Birth Defects Prevention Study. Periconceptional use of weight loss products including ephedra and the association with birth defects. Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology, 2008 Aug;82(8):553–62.
- <http://www.fda.gov/>
- <http://www.naturaldatabase.com>
- Spinnato JA 2nd, Freire S, Pinto e Silva JL, Rudge MV, Martins-Costa S, Koch MA, Goco N, Santos Cde B, Cecatti JG, Costa R, Ramos JG, Moss N, Sibai BM. Antioxidant supplementation and premature rupture of the membranes: a planned secondary analysis. American journal of obstetrics and gynecology, 2008 Oct; 199(4):433.e1–8.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ТРАВЫ: риск использования в период беременности

Великобритания. Медицинская контрольная служба (МКС) Великобритании в очередной раз обращает внимание медицинских работников на риск использования лекарственных трав.

К небезопасным лекарственным травам МКС относят:

- *Broom (Cytisus scoparius)* — рабитник.
- *Comfrey (Symphytum)* — окопник.
- *Mistletoe (Viscum album)* — омела, яснотка белая.
- *Sassafras (Sassafras officinale)* — сасафрас.
- *Golden ragwort (Senecio aureus)* — крестовник.

Не рекомендовано применять у беременных следующие лекарственные травы:

- *Berberis* — барбарис.
- *Black cohosh (Cimicifuga racemosa)* — цимицифуга обыкновенная.
- *Blood root (Sanguinaria canadensis)* — волчья стопа канадская, кровавый корень.
- *Fumitory (Fumariaceae)* — дымянка аптечная.
- *Juniper* — можжевельник обыкновенный.
- *Kelp (Laminaria)* — ламинария морская.
- *Mugwort (Artemisia vulgaris)* — полынь обыкновенная.
- *Pennyroyal (Mentha pulegiun)* — мята болотная

Источники информации:

- Communication from the Federal Health Office/ Berlin, 1992, 29.
- The Pharmaceutical Journal, 1991, 10.

VI. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИИНФЕКЦИОННЫХ ХИМИОПРЕПАРАТОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

(авторы главы Карпов О. И., Зайцев А. А., Ушкалова Е. А.
из книги «Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии»,
под редакцией Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова, М. 2007)

Рациональное и эффективное применение антибиотиков во время беременности предполагает выполнение следующих условий:

- Необходимо использовать ЛС только с установленной безопасностью применения при беременности, с известными путями метаболизма (критерии FDA).
- При назначении препаратов следует учитывать срок беременности: ранний или поздний. Поскольку срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно, то необходимо особенно тщательно подходить к назначению АМП до 5 мес. беременности.
- В процессе лечения необходим тщательный контроль за состоянием матери и плода.

Классификация лекарственных средств согласно категориям риска, предложенным FDA:

А — В результате адекватных строго контролируемых исследований не выявлено риска неблагоприятного действия на плод в I триместр беременности (и нет данных, свидетельствующих о подобном риске в последующих триместрах).

В — Изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено.

С — Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.

Д — Имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.

Х — Испытания на животных или клинические испытания выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике; риск, связанный с применением ЛС у беременных, превышает потенциальную пользу.

Препараты	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью	Особенности действия ЛС при беременности	Особенности действия ЛС при кормлении грудью
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ				
Пенициллины			Проходят через плаценту, однако неблагоприятное влияние на плод, как правило, отсутствует. При беременности увеличен клиренс пенициллинов	Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсibilизация ребенка, кандидоз, кожная сыпь
Азлоциллин	—	С осторожностью / С осторожностью	Проходят через плаценту в высоких концентрациях. Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет	Проникает в грудное молоко

Препараты	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью	Особенности действия ЛС при беременности	Особенности действия ЛС при кормлении грудью
Амоксициллин	B	C осторожностью / C осторожностью	Проникает через плаценту в высоких концентрациях. Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет	Проникает в грудное молоко
Амоксициллин/ клавуланат	B	C осторожностью / C осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях	Проникает в грудное молоко
Ампициллин, ампициллин/ сульбактам	B	C осторожностью / C осторожностью	Быстро проходит через плаценту, но в низких концентрациях. Снижает как плазменный уровень, так и экскрецию эстриола с мочой путем нарушения гидролиза конъюгированных стероидов в кишечнике. Эстриол мочи используется для оценки состояния фетоплацентарной системы, снижение его уровня может быть признаком дистресс-синдрома	Проникает в грудное молоко
Бензилпенициллин, бензатин бензилпенициллин	B	C осторожностью / C осторожностью	Проходит через плаценту, особенно в I триместре беременности. Применение бензилпенициллина на ранних стадиях беременности может повышать сократительную активность матки и увеличивать число спонтанных абортов. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Карбенициллин	B	C осторожностью / C осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Оксациллин	B	C осторожностью / C осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Пиперациллин	B	C осторожностью / C осторожностью	Быстро проходит через плаценту. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Пиперациллин/ тазобактам	B	C осторожностью / C осторожностью	Нет данных. См. Пиперациллин	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Тикарциллин/ клавуланат	B	C осторожностью / C осторожностью	Нет данных	Нет данных

Препараты	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью	Особенности действия ЛС при беременности	Особенности действия ЛС при кормлении грудью
Цефалоспорины			Проходят через плаценту в низких концентрациях. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсбилизация ребенка, кандидоз, кожная сыпь
Цефадроксил, цефазолин, цефалексин	B	C осторожностью / C осторожностью	Проходят через плаценту в высоких концентрациях. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Проникают в грудное молоко в очень низких концентрациях
Цефаклор, цефуроксим	B	C осторожностью / C осторожностью	Быстро проходят через плаценту. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Цефуроксим применять с осторожностью
Цефиксим, цефоперазон, цефоперазон/ сульбактам, цефотаксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтриаксон, цефепим	B	C осторожностью / C осторожностью	Проходят через плаценту, особенно хорошо цефоперазон и цефтазидим. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Проникают в грудное молоко в низких концентрациях. Не следует применять цефиксим и цефтибутен из-за отсутствия соответствующих клинических исследований
Карбапенемы				
Имипенем/ циластатин	C	C осторожностью / C осторожностью	Есть данные о тератогенном действии у животных. Исследований у человека не проведено	Нет данных о безопасности применения при кормлении грудью
Меропенем	B	C осторожностью / C осторожностью	Данные о тератогенном действии у животных отсутствуют. Исследований у человека не проведено	Нет данных о безопасности применения при кормлении грудью
Монобактамы				
Азтреонам	B	C осторожностью / C осторожностью	Проходит через плаценту. Адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Макролиды			Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проводилось. Ряд препаратов применяется в период беременности для лечения хламидиоза, токсоплазмоза	Проникают в грудное молоко. Отрицательного влияния на ребенка не выявлено
Азитромицин	B	C осторожностью / C осторожностью	Применяется при хламидийной инфекции у беременных. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Нет данных

Препараты	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью	Особенности действия ЛС при беременности	Особенности действия ЛС при кормлении грудью
Джозамицин	—	С осторожностью/ Запрещено	Применяется при хламидийной инфекции у беременных. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях
Кларитромицин	C	Запрещено / Запрещено	Безопасность применения при беременности не определена. Есть данные об эмбриотоксическом действии у животных	Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях
Мидекамицин, рокситромицин	—	Запрещено / Запрещено	Нет данных	Проникают в грудное молоко в высоких концентрациях
Спирамицин	—	С осторожностью/ Запрещено	Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет. Применяется при лечении токсоплазмоза беременных	Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях
Эритромицин	B	С осторожностью / С осторожностью	Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет. Проходит через плаценту в низких концентрациях. Во время беременности противопоказан эритромицина эстолат	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Аминогликозиды			Проходят через плаценту. Высокий риск ототоксичности и нефротоксичности	Проникают в грудное молоко в низких концентрациях. Возможно влияние на микрофлору кишечника
Амикацин	D	Запрещено/ С осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Высокий риск ототоксичности	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Адекватных и строго контролируемых исследований не проводилось
Гентамицин	C	По жизненным показаниям/ С осторожностью	Проходит через плаценту в средних концентрациях. Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проводилось	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Канамицин	D	Запрещено/ С осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Высокий риск ототоксичности	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях

Препараты	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью	Особенности действия ЛС при беременности	Особенности действия ЛС при кормлении грудью
Неомицин	—	Запрещено/ С осторожностью	Данные о безопасности отсутствуют	Данные о безопасности отсутствуют
Нетилмицин	D	С осторожностью / С осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Стрептомицин	D	Запрещено в I триместре, в остальных — по жизненным показаниям/ С осторожностью	Быстро проходит через плаценту в высоких концентрациях. Высокий риск ототоксичности	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Тобрамицин	D	По жизненным показаниям/ С осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Высокий риск ототоксичности	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Тетрациклины				
Доксициклин, тетрациклин	D	Запрещено / Запрещено	Проходят через плаценту, накапливаются в костях и зубных зачатках плода, нарушая их минерализацию. Высокий риск гепатотоксичности	Проникают в грудное молоко. Нарушение развития зубных зачатков, линейного роста костей, фотосенсибилизация, изменение кишечной микрофлоры, кандидоз
Хинолоны/ Фторхинолоны				
Левифлоксацин	C	Запрещено / Запрещено	Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проведено. Высокий риск артротоксичности	Проникают в грудное молоко. Высокий риск артротоксичности
Ломефлоксацин	C	Запрещено / Запрещено	Нет данных	Нет данных
Моксифлоксацин	C	Запрещено / Запрещено	Нет данных	Нет данных
Норфлоксацин	C	Запрещено / Запрещено	Проходит через плаценту в высоких концентрациях	Нет данных
Офлоксацин	C	Запрещено / Запрещено	Проходит через плаценту в высоких концентрациях	Проникает в грудное молоко
Пефлоксацин	C	Запрещено / Запрещено	Проходит через плаценту	Проникает в грудное молоко
Спарфлоксацин		Запрещено / Запрещено	Нет данных	Нет данных
Ципрофлоксацин	C	Запрещено / Запрещено	Проходит через плаценту	Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях

Препараты	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью	Особенности действия ЛС при беременности	Особенности действия ЛС при кормлении грудью
Налидиксовая кислота	—	Запрещено / Запрещено	Нет данных	Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях. Возможна гемолитическая анемия с желтухой при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, повышение внутричерепного давления
Оксолиновая кислота	—	Запрещено / Запрещено	Нет данных	Нет данных
Пипемидовая кислота	—	Запрещено/ С осторожностью	Нет данных	Нет данных
Гликопептиды			Проходят через плаценту, оказывают неблагоприятное действие на плод. Применяются по жизненным показаниям	Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсibilизация ребенка
Ванкомицин	C	Запрещено в I триместре, в остальных — с осторожностью/ Запрещено	Проходит через плаценту. Имеются сообщения о транзиторных нарушениях слуха у новорожденных	Проникает в грудное молоко
Тейкопланин	—	Запрещено / Запрещено	Нет данных	Нет данных
Линкозамиды				
Клиндамицин, линкомицин	—	Запрещено / Запрещено	Проходят через плаценту в высоких концентрациях. Возможна кумуляция в печени плода	Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсibilизация ребенка
Оксазолидиноны				
Линезолид	C	Запрещено / Запрещено	Нет данных	Нет данных
Нитроимидазолы				
Метронидазол	B	Запрещено в I триместре, в остальных — с осторожностью/ Запрещено	Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Имеются указания на дефекты головного мозга, конечностей, гениталий	Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях. Возможна анорексия, рвота, диарея и др.

Препараты	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью	Особенности действия ЛС при беременности	Особенности действия ЛС при кормлении грудью
Тинидазол	—	Запрещено в I триместре, в остальных — с осторожностью/ Запрещено	Нет данных	Нет данных
Орнидазол	—	Запрещено в I триместре, в остальных — с осторожностью/ Запрещено	Нет данных	Нет данных
Секнидазол	—	Запрещено в I триместре, в остальных — с осторожностью/ Запрещено	Нет данных	Нет данных
Нитрофураны			Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проведено	Адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено
Нитрофурантоин	B	С осторожностью / С осторожностью	Проходит через плаценту. Имеются сообщения о гемолитической анемии у новорожденных при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Возможно развитие гемолитической анемии при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
Нифуроксазид		Запрещено / Запрещено	Нет данных	Нет данных
Нифурател		С осторожностью / С осторожностью	Нет данных	Нет данных
Фуразидин	—	Запрещено / Запрещено	Нет данных	Нет данных
Фуразолидон	—	С осторожностью / С осторожностью	Нет данных	Нет данных
Полимиксины	B	С осторожностью / С осторожностью	Нет данных о повреждающем действии препарата на плод	Нет данных
Препараты других групп				
Хлорамфеникол	—	Запрещено / Запрещено	Быстро проходит через плаценту в высоких концентрациях. Возможно развитие «серого синдрома» или угнетение костного мозга, особенно при назначении на поздних сроках беременности	Проникает в грудное молоко

Препараты	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью	Особенности действия ЛС при беременности	Особенности действия ЛС при кормлении грудью
Фузидиевая кислота	—	С осторожностью / С осторожностью	Проникает через плаценту. Адекватные данные о безопасности отсутствуют. Возможно развитие билирубиновой энцефалопатии. Назначать только в случае крайней необходимости	Проникает в грудное молоко. Назначать только в случае крайней необходимости
Спектиномицин	B	С осторожностью / С осторожностью	Адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено. Однако в некоторых случаях его рекомендовали для лечения гонореи у беременных при аллергии на b-лактамы	Нет данных о проникновении в грудное молоко. Однако в тех случаях, когда его применяли у кормящих матерей, осложнений у ребенка не выявлено
Нитроксолин	—	Запрещено / Запрещено	Нет данных	Нет данных
Диоксидин	—	Запрещено / Запрещено	Эмбриотоксическое и мутагенное действие у животных	Нет данных
Фосфомицин	B	С осторожностью / С осторожностью	Проходит через плаценту. Имеется информация о его неблагоприятном действии на организм матери и на плод, полученная в экспериментах на животных	Нет данных
Сульфаниламиды	C, D — если перед родами	С осторожностью / С осторожностью	Проходят через плаценту в высоких концентрациях, особенно в III триместре. Сведения о неблагоприятном действии на плод противоречивы. При назначении в I триместре беременности возможны аномалии развития. При назначении в поздние сроки беременности: анемия, желтуха, потеря аппетита, рвота, поражение почек. Сульфаниламиды вытесняют билирубин из связей с альбуминами плазмы крови. Несвязанный билирубин проходит через плаценту, может приводить к поражению мозга плода	Проникают в грудное молоко. Возможна ядерная желтуха у грудных детей. При дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — гемолитическая анемия

Препараты	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью	Особенности действия ЛС при беременности	Особенности действия ЛС при кормлении грудью
Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол/ триметоприм)	C	Запрещено / Запрещено	См. Сульфаниламиды. Триметоприм проходит через плаценту в высоких концентрациях. Триметоприм — активный антагонист фолиевой кислоты. Повышается риск врожденных аномалий (сердечно-сосудистой системы, ЦНС, замедление роста плода). По другим данным, частота пороков развития при использовании ко-тримоксазола не возрастает	Триметоприм проникает в грудное молоко в низких концентрациях. См. также сульфаниламиды
Противотуберкулезные препараты			Большинство препаратов проходят через плаценту. Возможно неблагоприятное действие на плод	Проникают в грудное молоко. Профилактического противотуберкулезного действия на ребенка не оказывают
Изониазид	C	C осторожностью / C осторожностью	Проходит через плаценту. Возможна задержка психомоторного развития ребенка в дальнейшем, миеломенингоцеле и гипоспадия, геморрагии (вследствие гиповитаминоза К)	Проникает в грудное молоко. Возможно развитие гепатита и периферического неврита
Рифабутин	B	Запрещено / Запрещено	Проходит через плаценту. Адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено	Нет данных
Рифампицин	C	C осторожностью / C осторожностью	Проходит через плаценту. Доказано отрицательное действие на плод. При назначении в поздние сроки возможны постнатальные кровотечения	Проникает в грудное молоко
Пиразинамид, этамбутол	C	C осторожностью / C осторожностью	Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет	Этамбутол проникает в грудное молоко. Отрицательного влияния не выявлено
Этионамид	—	Запрещено/ C осторожностью	Проходит через плаценту. Тератогенное действие у животных	Нет данных
Протионамид		Запрещено/ C осторожностью	Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет	Нет данных. Отрицательного влияния не выявлено

Препараты	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью	Особенности действия ЛС при беременности	Особенности действия ЛС при кормлении грудью
Капреомицин, ПАСК, тиацетазон, циклосерин	—	Запрещено / Запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Адекватные данные о безопасности отсутствуют
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ				
Амфотерицин В	В	С осторожностью / С осторожностью	Проходит через плаценту. Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Гризеофульфин	—	Запрещено / Запрещено	Проходит через плаценту. Эмбриотоксическое и тератогенное действие у животных. Описаны случаи рождения сиамских близнецов	Нет данных о безопасности
Итраконазол	С	Запрещено / Запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Проникает в грудное молоко. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Кетоконазол	С	Запрещено / Запрещено	Проходит через плаценту. Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Проникает в грудное молоко. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Натамицин	—	С осторожностью / С осторожностью	Нет данных о повреждающем действии препарата на плод	Нет данных о неблагоприятном действии препарата на ребенка
Нистатин	—	С осторожностью / С осторожностью	Нет данных о повреждающем действии препарата на плод	Нет данных
Флуконазол	С	Запрещено / Запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Хорошо проникает в грудное молоко, в котором создает концентрации, равные плазменным
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ				
Антиретровирусные препараты				При проведении «вертикальной» профилактики ВИЧ-инфекции следует прекратить грудное вскармливание из-за высокого риска заражения ребенка
Абакавир	С	С осторожностью/ Запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Амантадин	С	Запрещено / Запрещено	Проходит через плаценту. Описаны случаи развития тетрады Фалло и других пороков развития сердца	Проникает в грудное молоко. Адекватные данные о безопасности отсутствуют

Препараты	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью	Особенности действия ЛС при беременности	Особенности действия ЛС при кормлении грудью
Ампренавир	C	C осторожностью/ Запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Ацикловир	B	C осторожностью / C осторожностью	Проходит через плаценту. Неблагоприятное действие на плод не выявлено	Может проникать в грудное молоко в высоких концентрациях. Неблагоприятное действие на ребенка не выявлено
Валацикловир	B	C осторожностью / C осторожностью	Проходит через плаценту. Неблагоприятное действие на плод не выявлено	Неблагоприятное действие на ребенка не выявлено
Ганцикловир	C	Запрещено / Запрещено	Проходит через плаценту. Неблагоприятное действие на плод не выявлено	Неблагоприятное действие на потомство у животных
Диданозин	B	C осторожностью/ Запрещено	Проходит через плаценту, соотношение концентраций в крови матери и в плаценте — 0,5. Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Зальцитабин	C	C осторожностью/ Запрещено	Проходит через плаценту, соотношение концентраций в крови матери и в плаценте — 0,3–0,5. Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Занамивир	B	C осторожностью / C осторожностью	Нет данных	Нет данных
Зидовудин	C	C осторожностью / C осторожностью	Проходит через плаценту, соотношение концентраций в крови матери и в плаценте — 0,85. Применяется в период беременности для профилактики передачи ВИЧ-инфекции ребенку инфицированной матери. Ограниченные исследования показывают отсутствие тератогенного эффекта	Хорошо проникает в грудное молоко, в котором создает концентрации, равные плазменным
Индинавир	C	C осторожностью/ Запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Интерферон альфа	C	C осторожностью/ Запрещено	Описано учащение самопроизвольных абортов у животных	Нет данных

Препараты	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью	Особенности действия ЛС при беременности	Особенности действия ЛС при кормлении грудью
Ифавиренц	C	C осторожностью/ Запрещено	Проходит через плаценту, соотношение концентраций в крови матери и в плаценте — 1,0	Нет данных
Ламивудин	C	C осторожностью / C осторожностью	Проходит через плаценту, соотношение концентраций в крови матери и в плаценте — 1,0	Нет данных
Невирапин	C	C осторожностью/ Запрещено	Проходит через плаценту, соотношение концентраций в крови матери и в плаценте — 1,0	Проникает в грудное молоко
Нельфинавир	B	C осторожностью/ Запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Озелтамивир	C	C осторожностью / C осторожностью	Нет данных	Нет данных
Пегинтерферон альфа	C	C осторожностью / C осторожностью	Нет данных	Нет данных
Рибавирин	X	C осторожностью/ Запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Римантадин	C	C осторожностью/ Запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Ритонавир	B	C осторожностью/ Запрещено	Проходит через плаценту, соотношение концентраций в крови матери и в плаценте — 0,15–0,64	Нет данных
Саквинавир	B	C осторожностью/ Запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Ставудин	C	C осторожностью / Запрещено	Проходит через плаценту, соотношение концентраций в крови матери и в плаценте — 0,76	Нет данных
Фамцикловир	B	C осторожностью / C осторожностью	Нет данных	Нет данных
Фоскарнет	C	Запрещено / Запрещено	Нет данных	Проникает в грудное молоко в концентрациях, в 3 раза превышающих концентрации в крови матери. Неблагоприятное действие на ребенка не описано
Фосфазид	—	Запрещено в I триместре, в остальных — с осторожностью/ Запрещено	Нет данных	Нет данных

Препараты	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью	Особенности действия ЛС при беременности	Особенности действия ЛС при кормлении грудью
ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ				
Артемизинин	—	С осторожностью / С осторожностью	Ограниченный опыт применения во II-III триместрах не выявил нарушений у плода	Нет данных
Галофантрин	—	Запрещено / Запрещено	Нет данных	Нет данных
Гидроксихлорохин	—	С осторожностью / С осторожностью	Проходит через плаценту. Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Дапсон	—	С осторожностью / С осторожностью	Нет данных	Выделяется с грудным молоком. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Дегидроэметина дигидрохлорид	—	Запрещено / Запрещено	Нет данных	Нет данных
Меглюмина антимонат	—	С осторожностью / С осторожностью	Нет данных	Проникает в грудное молоко. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Мефлохин	C	Запрещено в I триместре, в остальных с осторожностью/ С осторожностью	Эмбриотоксическое и тератогенное действие у животных	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Нет данных о неблагоприятном действии препарата на ребенка
Паромомицин	C	С осторожностью / С осторожностью	Нет данных о неблагоприятном действии препарата на плод	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Пириметамин	C	С осторожностью / С осторожностью	Тератогенное действие у животных. Используется при токсоплазмозе у беременных	Проникает в грудное молоко. Адекватные данные по безопасности отсутствуют.
Пириметамин/ сульфадоксин	C	Запрещено в I триместре, в остальных — с осторожностью/ С осторожностью	См. пириметамин и сульфаниламиды	См. пириметамин и сульфаниламиды
Примахин	C	Запрещено / Запрещено	Проходит через плаценту и может вызывать гемолитическую анемию при дефиците глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы у плода	Нет данных

Препараты	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью	Особенности действия ЛС при беременности	Особенности действия ЛС при кормлении грудью
Прогуанил	—	С осторожностью / С осторожностью	Нет данных о неблагоприятном действии препарата на плод	Нет данных
Хлорохин	C	С осторожностью / С осторожностью	Проходит через плаценту, способен накапливаться в надпочечниках и сетчатке глаза плода. Может вызвать врожденные пороки сердца, гипотиреоз у новорожденного	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Нет данных о неблагоприятном действии препарата на ребенка
Этофамид	—	С осторожностью / С осторожностью	Нет данных	Нет данных
ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ				
Албендазол	C	Запрещено / Запрещено	Тератогенное действие у животных	Нет данных
Диэтил-карбамазин	—	Запрещено / Запрещено	Нет данных	Нет данных
Ивермектин	C	Запрещено / Запрещено	Нет данных	Нет данных
Левамизол	C	Запрещено / Запрещено	Тератогенное действие	Нет данных
Мебендазол	C	Запрещено / Запрещено	Проходит через плаценту. Применение в I триместре не приводило к появлению тератогенного или эмбриотоксического эффекта, в то время как у животных тератогенный эффект присутствует	Нет данных
Никлозамид	—	Запрещено / С осторожностью	Нет данных	Нет данных
Пирантела памоат	—	Запрещено / Запрещено	Нет данных	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Тем не менее не рекомендуется к применению при кормлении грудью
Празиквантел	B	С осторожностью / С осторожностью	Нет данных	Проникает в грудное молоко в концентрациях, в 4 раза меньших, чем в крови матери. В целях безопасности рекомендуется не кормить грудью в течение 3 дней с момента приема последней дозы препарата

Официальная инструкция производителя относительно применения при беременности

С осторожностью — официальные запреты на применение препарата в период беременности не установлены, научные сведения о возможности применения препарата в период беременности отсутствуют или противоречивы. Применение возможно только по строгим показаниям или при угрожающих жизни состояниях, при уверенности врача, что потенциальная польза от применения АМП у беременных превышает возможный вред для плода.

Запрещено — имеются противопоказания к применению при беременности.

Официальная инструкция производителя относительно применения при лактации

С осторожностью — официальные запреты на применение препарата в период грудного вскармливания не установлены, научные сведения о возможности применения препарата в период кормления грудью отсутствуют или противоречивы. Целесообразно на время лечения воздержаться от грудного вскармливания. В тех случаях, когда такой возможности нет, и кормление грудью продолжается, АМП может применяться по строгим показаниям, при этом необходимо тщательно сопоставить пользу от его применения с возможным риском для грудного ребенка.

Запрещено — применение препарата во время кормления грудью противопоказано.

Технический редактор *Е. В. Матусовская*

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-21648 от 22.08.2005
Подписано в печать 25.06.2009. Печать офсетная. Усл. печ. л. 4
Бумага офс. № 1. Тираж 3000 экз.

**ИЗВЕЩЕНИЕ О НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ (НПР)
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

Сообщение: <input type="checkbox"/> первичное <input type="checkbox"/> повторное (дата первичного _____)					
ВРАЧ или другое лицо, сообщающее о НПР ФИО: Должность и место работы: Адрес учреждения: Телефон: Подпись: Дата:		ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ Инициалы: Лечение: <input type="checkbox"/> амбулаторное <input type="checkbox"/> стационарное № амбулаторной карты или истории болезни _____ Возраст: _____ Пол: <input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж Вес (кг): _____			
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС), предположительно вызвавшее НПР					
Международное непатентованное название (МНН)					
Торговое название (ТН)					
Производитель, страна					
Номер серии	Путь введения	Суточная доза	Дата начала терапии	Дата обнаружения НПР	Показание
			/ /	/ /	
ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному решению)					
Укажите «НЕТ», если других лекарств пациент не принимал					
МНН	ТН	Путь введения	Дата начала терапии	Дата прекращения терапии	Показание
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	

