

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ДЛЯ ПЛОДА: АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ НАЗНАЧЕНИЙ

Переверзев А.П., Миронов А.Н., Бунятян Н.Д., Лепяхин В.К., Романов Б.К.

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

Резюме: В статье представлен анализ применения лекарственных средств в первом триместре беременности с точки зрения безопасности для плода.

Ключевые слова: нежелательная реакция, побочное действие, беременность.

USE OF DRUGS DURING THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY IN TERMS OF FOETUS SAFETY: ANALYSIS OF PRESCRIBINGS

Pereverzev A.P., Mironov A.N., Bunyatyan N.D., Lepakhin V.K., Romanov B.K.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Summary: The article presents the results of analysis of the use of drugs in the first trimester of pregnancy from the point of view of safety to the fetus.

Key words: adverse drug reactions, side effects, pregnancy.

Введение.

Проблема безопасности применения лекарственных средств (ЛС) при беременности стала предметом пристального внимания с момента появления в 1961 г. сообщений о тератогенных эффектах талидомида.

На сегодняшний день тератогенное или токсическое действие на плод доказано более чем для 40 групп ЛС (ингибиторы АПФ, кумариновые антикоагулянты, тетрациклины и др.), а доля врожденных пороков развития, обусловленных действием лекарственных препаратов, составляет не менее 5% [1, 4, 5]. Данные цифры

являются приблизительными по причине того, что беременные женщины исключаются из клинических исследований (КИ) по этическим соображениям, а значит, доказательные данные об эффективности и безопасности фармакотерапии отсутствуют.

Проведенный в 2011 г. анализ тератологической информационной системы США (TERIS) показал, что из 172 ЛС, одобренных FDA в 2000-2010 гг. 70% не имели доказательных данных по тератогенности, а у 98% было недостаточно данных для оценки степени риска развития тератогенных эффектов [7].

Выявление потенциальной тератогенности ЛС затруднено из-за видовой специфичности, не позволяющей экстраполировать экспериментальные данные, полученные у животных на человека и наличия естественного фона пороков развития. Другой причиной недостаточной изученности вопроса о влиянии лекарственной терапии на плод является то, что в ряде случаев женщина начинает принимать препарат до того, как становится известно, что она беременна, либо занимается самолечением.

Показано, что реальная практика применения ЛС беременными не всегда соответствует врачебным назначениям [4].

Для обозначения степени изученности эффективности и безопасности использования того или иного препарата у беременных предложено несколько классификаций, однако наиболее широко применяется классификация, используемая Агентством по контролю ЛС и продуктов питания США (US FDA) (см. таб.1) [6].

Таблица 1. Классификация степени изученности эффективности и безопасности использования лекарственных препаратов у беременных

| | |
|-------------|--|
| Категория А | Адекватные, хорошо контролируемые КИ не выявили наличие вреда для плода в первом триместре беременности и нет доказательств риска в других. |
| Категория В | В исследованиях репродуктивной токсичности на животных не было выявлено потенциальных рисков для плода; адекватных, хорошо контролируемых КИ у беременных не проводилось. |
| Категория С | В исследованиях репродуктивной токсичности на животных было зарегистрировано наличие потенциального риска развития осложнений со стороны плода; адекватных, хорошо контролируемых КИ на людях не проводилось, однако, в ряде случаев ожидаемая польза от применения препарата может превышать возможные риски. |
| Категория D | Имеются данные о риске для плода, полученные в дорегистрационном или постмаркетинговом периодах или исследованиях на людях, однако, в ряде случаев ожидаемая польза от применения препарата может превышать возможные риски. |
| Категория X | В исследованиях на животных был выявлен риск развития врожденных аномалий и/или в дорегистрационном или постмаркетинговом периодах получены данные о риске развития тяжелых нарушений у плода; потенциальные риски явно перевешивают ожидаемую пользу. |

В последние три десятилетия отмечается увеличение частоты применения ЛС при беременности. В национальном исследовании по предотвращению врожденных пороков, проведенном в США, было показано, что более 90% женщин принимали по крайней мере один лекарственный препарат во время беременности, при этом 80% из них – в первом триместре беременности [2, 3].

В связи с этим представляется актуальным провести анализ лекарственных назначений, которые наиболее часто регистрируются в первом триместре беременности, а также оценить их безопасность для плода.

Подобная работа была проведена в США в рамках национального исследования, направленного на предотвращение врожденных дефектов. Для анализа частоты примене-

ния ЛС у беременных ученые проанализировали данные двух крупных многоцентровых исследований типа «случай-контроль» (SLONE Epidemiology Center's Birth Defects Study, BDS и National Birth Defects Prevention Study, NBDPS) в общей

сложности в которых приняла участие 5381 женщина. Для оценки возможного риска для плода, количества и качества имеющейся информации о безопасности использовались данные и критерии TERIS и FDA (см. табл. 2).

Таблица 2. Лекарственные средства, наиболее часто применяемые в I-м триместре беременности в США

| Безрецептурные препараты | | | | |
|----------------------------|------------------------|-------|----------|--|
| ЛС | Частота применения (%) | | | Оценка качества и количества данных (критерии TERIS) |
| | BDS | NBDPS | Суммарно | |
| Парацетамол (ацетаминофен) | 55,2 | 56,1 | 55,8 | между удовлетворительным и хорошим |
| Ибупрофен | 26,3 | 21,9 | 23,5 | между удовлетворительным и хорошим |
| Псевдоэфедрин | 5,7 | 6,8 | 6,4 | удовлетворительное |
| Аспирин | 8,1 | 3,7 | 5,3 | хорошее |
| Напроксен | 5,1 | 3,9 | 4,3 | между ограниченным и удовлетворительным |
| Дифенгидрамин | 5,9 | 2,3 | 3,6 | удовлетворительное |
| Лоратадин | 4,7 | 2,8 | 3,4 | удовлетворительное |
| Декстрометорфан | 2,1 | 3,3 | 2,9 | между ограниченным и удовлетворительным |
| Гвайфенезин | 2,6 | 2,1 | 2,3 | удовлетворительное |
| Цетиризин | 2,3 | 1,5 | 1,8 | между ограниченным и удовлетворительным |
| Доксиламин | 1,2 | 2,1 | 1,8 | между хорошим и отличным |
| Хлорфенирамин | 0,7 | 1,8 | 1,4 | между удовлетворительным и хорошим |
| Фексофенадин | 1,3 | 1,4 | 1,4 | ограниченное |
| Фенилэфрин | 2,2 | 0,7 | 1,3 | между удовлетворительным и хорошим |
| Ранитидин | 1,6 | 0,4 | 0,9 | между удовлетворительным и хорошим |
| Миконазол | 1,6 | 0,3 | 0,7 | удовлетворительное |
| Фамотидин | 1,3 | 0,3 | 0,7 | между ограниченным и удовлетворительным |
| Симетикон | 0,8 | 0,5 | 0,6 | ограниченное |
| Омепразол | 0,8 | 0,4 | 0,5 | между удовлетворительным и хорошим |
| Оксиметазолин | 0,9 | 0,2 | 0,5 | между ограниченным и удовлетворительным |

| Рецептурные препараты | | | | | |
|----------------------------|------------------------|-------|----------|-------------------|--|
| ЛС | Частота применения (%) | | | Классификация FDA | Оценка качества и количества данных (критерии TERIS) |
| | BDS | NBDPS | Суммарно | | |
| Гестагены | 5,2 | 4,4 | 4,7 | X | хорошее |
| Амоксициллин | 2,3 | 4,6 | 3,8 | B | хорошее |
| Прогестерон | 4,2 | 2,9 | 3,4 | X | хорошее |
| Прометазин | 0,8 | 4,3 | 3,1 | C | между хорошим и отличным |
| Эстрогены | 2,9 | 3,0 | 2,9 | X | хорошее |
| Левотироксин | 3,8 | 2,3 | 2,8 | A | удовлетворительное |
| Ондансетрон | 3,7 | 2,1 | 2,7 | B | ограниченное |
| Азитромицин | 2,2 | 1,7 | 1,9 | B | между ограниченным и удовлетворительным |
| Кломифен | 1,3 | 2,0 | 1,8 | X | между удовлетворительным и хорошим |
| Сертралин | 1,2 | 1,7 | 1,5 | C | удовлетворительное |
| Флутиказон | 2,0 | 1,2 | 1,5 | C | между ограниченным и удовлетворительным |
| Фолитропин | 2,6 | 0,9 | 1,4 | X | ограниченное |
| Нитрофурантоин | 1,5 | 1,2 | 1,3 | B | между удовлетворительным и хорошим |
| Флуоксетин | 0,9 | 1,0 | 1,0 | C | удовлетворительное |
| Салметерол | 1,1 | 0,8 | 0,9 | C | ограниченное |
| Бупропион | 0,6 | 1,0 | 0,9 | C | между ограниченным и удовлетворительным |
| Метформин | 1,2 | 0,6 | 0,8 | B | удовлетворительное |
| Инсулин | 1,0 | 0,7 | 0,8 | B | удовлетворительное |
| Кодеин | 0,8 | 0,7 | 0,8 | C | между удовлетворительным и хорошим |
| Метоклопрамид | 0,8 | 0,6 | 0,7 | B | между удовлетворительным и хорошим |
| Эсциталопрам | 0,9 | 0,5 | 0,7 | C | ограниченное |
| Монтелукаст | 0,7 | 0,5 | 0,6 | B | ограниченное |
| Гонадотропин хорионический | 0,8 | 0,4 | 0,6 | X | между ограниченным и удовлетворительным |
| Пароксетин | 0,3 | 0,7 | 0,6 | D | хорошее |
| Триметоприм | 0,3 | 0,7 | 0,5 | C | хорошее |
| Сульфаметоксазол | 0,3 | 0,7 | 0,5 | C | ограниченное |
| Алпразолам | 0,6 | 0,5 | 0,5 | D | между удовлетворительным и хорошим |

В Норвегии 57% беременных принимали по крайней мере 1 препарат (из них 33% - в первом триместре). В первом триместре преимущественно назначались противoinфекционные ЛС (10%), средства, применяемые при заболеваниях дыхательной системы (7,9%), половые гормоны и средства, применяемые при заболеваниях мочеполовой системы (6,1%), а также средства, влияющие на функции нервной системы (5%). Оценка безопасности назначений не проводилась [10].

В результате ретроспективного многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования лекарственной терапии беременных, прове-

денного в Российской Федерации Е.А. Стриженок, было установлено, что всем (100%) из 543, принявших в нем участие беременных женщин был назначен по крайней мере один лекарственный препарат (72% - в первом триместре) [4, 5]. Анализ количества и качества информации о безопасности ЛС при беременности не проводился. Отмечено, что только 30,9% всех проанализированных назначений ЛС имели категорию А по классификации FDA, 11,1% - категорию В, а 44,6% назначений были не включены в классификацию FDA, так как их риск при беременности неизвестен (НИ) (см. рис. 1-2).

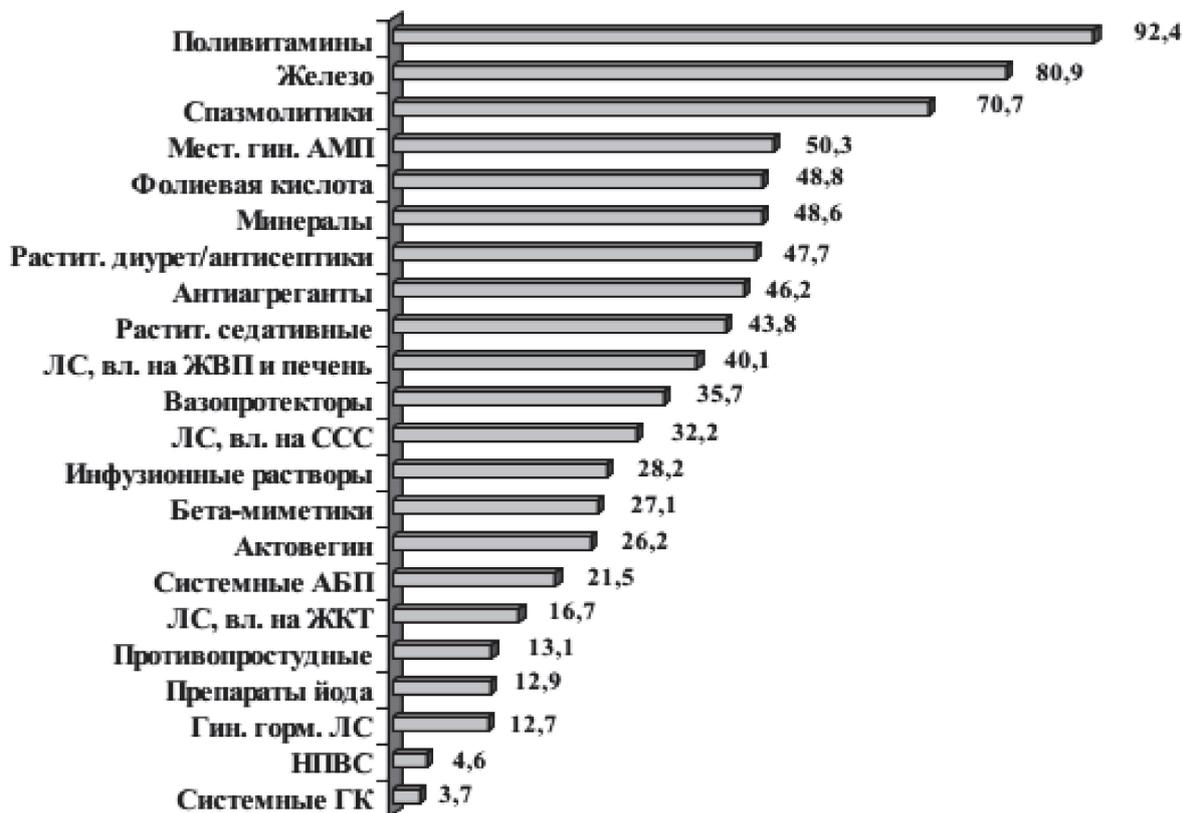


Рис.1. Частота назначения беременным различных групп ЛС (Е.А. Стриженок, 2007)

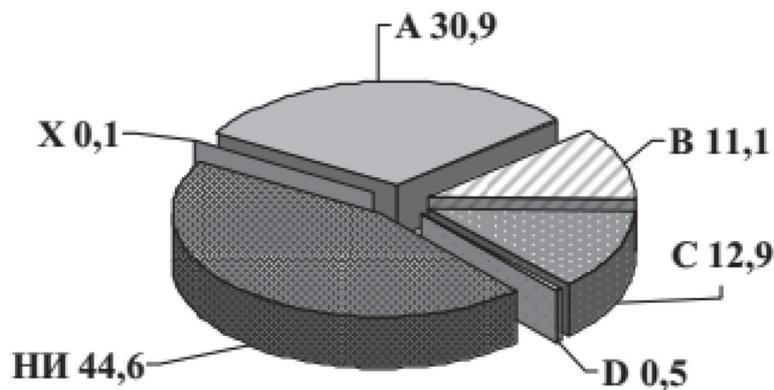


Рис. 2. Распределение назначений ЛС беременным женщинам по категориям безопасности FDA (Е.А. Стриженок, 2007)

В другом фармакоэпидемиологическом исследовании, проведенном Е.В. Елисеевой и соавторами в которое вошло 1306 беременных, было показано, что в среднем каждая женщина получала $3,53 \pm 0,15$ ЛС. Наиболее часто женщины принимали противоинфекционные и проитвопаразитарные ЛС (37,04%), НПВС (11,42%), средства, влияющие на функции ЦНС (5,90%), ЛС, применяемые при заболеваниях органов дыхания (4,51%), половые гормоны и их антагонисты (3,86%), вакцины (2,6%), ГКС (2,06%), антигипертензивные препараты (0,74%) и другие ЛС (31,88%). Наиболее широко применялись ЛС с неустановленной безопасностью (36,12%), относительно безопасны для плода были 27,93% назначений (категории А,В), а в 35,93% случаев использовались препараты, обладающие потенциальным риском тератогенного или эмбриотоксического действия [8].

В Республике Беларусь в результате проведенного одномоментного многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования (1528 человек) отмечено, что ЛС были назначены 91,7% беременных, при этом 65,5% женщин не отмечали никаких хронических заболеваний; 76,2% беременных принимали до 4 препаратов, 22,9% - 5 и более, 0,9% - 10 и

более. Преимущественно применялись, НПВС (86,6%), витамины и минеральные добавки (70%), ЛС, применяемые при заболеваниях органов дыхания (59,1%), противоинфекционные препараты (27,8%). Большинство назначений имели категории В и С по классификации FDA [9].

Таким образом, на основе представленных данных можно сделать следующие выводы:

- 90-100% женщин принимают не менее 1 ЛС во время беременности (72-80% женщин - в первом триместре беременности);
- 2/3 ЛС применяется на ранних сроках беременности, т.е. на этапе органогенеза, что потенциально связано с риском развития побочного действия ЛС на плод;
- структура применяемых при беременности ЛС в разных регионах и странах различна (в России наиболее часто назначаются противоинфекционные и проитвопаразитарные ЛС, НПВС и витамины);
- не менее 0,1-0,6% ЛС, используемых у беременных, имеют категорию X по классификации FDA (противопоказаны при беременности);
- отмечается острый недостаток информации об эффективности и безопасности применения ЛС у беременных, в результате чего

- многие назначения не имеют серьезной доказательной базы и могут быть потенциально опасны;
- для ликвидации информационных «пробелов» необходимо проведение регулярного мониторинга, сбора и систематизации информации о безопасности и эффективности фармакотерапии у беременных;
 - лечение беременных необходимо проводить только при наличии строгих показаний в том случае, когда ожидаемая польза превышает возможные риски для плода, используя ЛС с установленной безопасностью по возможности избегая назначения препаратов в первом триместре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Czeizel AE. Drug exposure in pregnant women. *Lupus*. 2004;13(9):740-5.
2. Thorpe PG1, Gilboa SM, Hernandez-Diaz S, Lind J, Cragan JD, Briggs G, Kweder S, Friedman JM, Mitchell AA, Honein MA; National Birth Defects Prevention Study. Medications in the first trimester of pregnancy: most common exposures and critical gaps in understanding fetal risk. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Sep;22(9):1013-8. doi: 10.1002/pds.3495. Epub 2013 Jul 29.
3. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernandez-Diaz S; National Birth Defects Prevention Study. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jul;205(1):51.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.029. Epub 2011 Apr 22.
4. Стриженов ЕА. Фармакоэпидемиология лекарственных средств у беременных. Смоленск, 2005.
5. Стриженов ЕА, Гудков ИА, Страчунский ЛС. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования / Клиническая микробиология и антимикробная терапия, 2007, №2, том 9. – с. 162-175.
6. Агентство по контролю ЛС и продуктов питания США (US FDA). Available at: <http://www.fda.gov>.
7. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011 Aug 15;157C(3):175-82. doi: 10.1002/ajmg.c.30313. Epub 2011 Jul 15.
8. Елисеева ЕВ, Феоктистова ЮВ, Поддубный ЕА, Шмыкова ИИ, Гончарова РК. Фармакоэпидемиология и фармаконадзор у беременных: опыт региональной службы клинической фармакологии / Гинекология, 2013, №4 – с. 52-55.
9. Романова ИС, Гавриленко ЛН, Кожанова ИН, Сачек ММ. Беременность и лекарственные средства. Фармакоэпидемиологическое исследование / Здоровоохранение, 2013, №11 – с. 28-33.
10. Engeland A, Bramness JG, Daltveit AK, Rønning M, Skurtveit S, Furu K. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106,000 pregnancies in Norway 2004-2006. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 May;65(5):653-60. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03102.x. Epub 2008 Feb 20.