



ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР)

Жолошева Т.А., Зурдинова А.А.

Кыргызско-Российский Славянский Университет,
кафедра базисной и клинической фармакологии,
Бишкек, Кыргызская республика

Резюме. В статье представлены основные проблемные аспекты фармакотерапии во время беременности.

Ключевые слова: беременность, лекарственные средства, доказательная медицина.

КОШ БОЙЛУУ УЧУРУНДА ДАРЫ-ДАРМЕКТЕРДИ КОЛДОНУУ СУРООЛОРУ (ЖЫЙЫНДЫ)

Жолошева Т.А., Зурдинова А.А.

Кыргыз-Россиялык Славян Университети,
базистик жана клиникалык фармакология кафедрасы,
Бишкек, Кыргыз Республикасы

Корутунду. Бул макалада кош бойлуу учурунда дары-дармек менен дарылоонун эн көп кезигичүү кыйынчылыктары көрсөтүлгөн.

Негизги сөздөр: кош бойлуу учуру, дары-дармектер, далилдөөчү медицина.

QUESTIONS OF USING OF DRUGS IN PREGNANCY (REVIEW)

Jolosheva T.A., Zurdinova A.A.

Kyrgyz-Russian Slavic University,
basic and clinical pharmacology department ,
Bishkek, Kyrgyz Republic

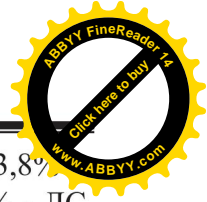
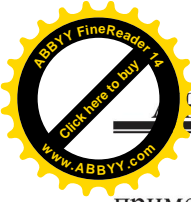
Resume. This article presents the main difficulties of pharmacotherapy in pregnancy.

Key words: pregnancy, drugs, evidence-based medicine.

Одним из наименее изученных вопросов клинической фармакологии является применение лекарственных средств при беременности. Соотношение степени риска с потенциальной пользой от назначения препаратов является основной проблемой фармакотерапии при беременности.

Ежегодно в мире рождается примерно 200 тыс. (3–5 % от живых новорожденных) детей с врожденными аномалиями, причем у 20 % из них отмечаются множественные аномалии. Из-за невозможности проведения рандомизированных клинических исследований и отсутствия достоверных сведений о применении лекарственных средств беременными нельзя точно оценить влияние лекарственных средств в развитии врожденной патологии [1]. Но одним из факторов риска развития врожденных пороков у плода является применение лекарственных средств (ЛС) во время беременности. Средняя частота данного осложнения составляет в популяции 1-2%, при этом 5% из них являются

следствием использования различных медикаментов. Например, до 40-х годов XX столетия предполагали, что врожденные пороки развития являются наследственной патологией. Но Норман Грегг в 1941 г. доказал, что развитие у новорожденного различных пороков было связано с заболеванием матери в I триместре беременности краснухой. И данный факт показал, что на развитие эмбриона может оказать влияние факторы внешней среды. В 1961 г. W. Lenz установил связь между приемом седативного препарата «Контерган» (талидомид) во время беременности с возникновением фокомелии и сочетанных пороков у плода, что подтвердило очевидную возможность проникновения лекарственных средств через плаценту и их тератогенное влияние на развитие органов и тканей. «Талидомидовая» трагедия охватила около 10000 детей в различных странах мира. После этой трагедии перед медицинским сообществом встала острая проблема контроля лекарственных препаратов.



АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ

В течение беременности вопрос о применении того или иного ЛС становится особо остро. В различных странах мира проведенные исследования показали увеличение потребления ЛС во время беременности. По данным самых масштабных исследований ВОЗ (1987-1988 гг.) из 14778 беременных из 22 стран мира 86% женщин принимали одно ЛС, при среднем показателе 2,9 (от 1 до 15) используемых препаратов [2]. Следует подчеркнуть, что обычно в исследованиях не учитываются ЛС, принимаемые беременными самостоятельно, без назначения врача, а также используемые во время или накануне родов.

Например, из 5564 бразильских женщин, участвовавших в опросе, 614 (83,8%) ответили, что принимали в период беременности лекарственные препараты [3]. Среди опрошенных в США 62% женщин отметили, что в течение беременности по крайней мере принимают один лекарственный препарат, 25% - опиаты и 13% – психотропные средства. При этом около 15% женщин принимают 1 ЛС в первые 6 мес беременности, а 75% из них – от 3 до 10 препаратов [4]. При обращении к врачу ЛС назначают беременным в 38% случаев [5].

В США (1994 г.) согласно проведенным исследованиям National Disease and Therapeutic Index™ Survey среди всех назначений женщинам в возрасте 15–44 лет независимо от статуса беременности 3-е место занимали психотропные средства, 6-е – контрацептивы [6]. В Дании анализ 34 334 рецептов, выписанных беременным, показал, что 26,6% назначенных ЛС относились к категории потенциально опасных, а 28,7% – к категории неклассифицированных, риск которых при беременности не определен [7].

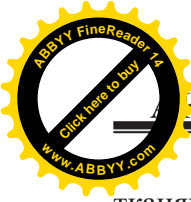
Данные многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования, проведенного в 6 городах РФ, показали, что включенных в исследование 543 беременных женщин получали в среднем $11 \pm 5,3$ наименований ЛС, включая витамины и минералы. Высокая частота назначений встречалась в I триместре, 72% женщинам назначались в среднем $3,2 \pm 1,9$ ЛС. Наиболее часто применялись поливитамины в 92,4% случаях, 80,9% - препараты железа, 70,7% - спазмолитики, 50,3% - местные гинекологические антимикробные препараты, 48,8% - фолиевая кислота, 48,6% - минералы, 47,7% - растительные

диуретики, 46,2% - антиагреганты, 43,8% - растительные седативные средства, 40,1% - ЛС, влияющие на печень и желчевыводящие пути, 32,2% - сердечно-сосудистые средства, 27,1% - в-адреномиметики, 26,2% - актовегин, 21,5% - системные антибактериальные средства [8].

Особую опасность представляют эмбриотоксические и тератогенные эффекты лекарств. Известно, что данные эффекты связаны с дозой ЛС, их физико-химическими свойствами, продолжительностью действия, критическими периодами беременности, способностью проникать через плацентарный барьер, критическими периодами беременности, особенностями распределения ЛС, связанных с белковыми показателями, почечным кровотоком, перистальтикой желудочно-кишечного тракта, изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, метаболизмом ЛС в зависимости от срока беременности.

После третьего месяца беременности прием ЛС может оказать фетотоксический эффект, а некоторые ЛС также вызывают психические, функциональные, или редко проявляющиеся, трудно выявляемые побочные эффекты. По литературным данным тератогенные и фетотоксические эффекты могут проявляться в виде хромосомных аномалий, нарушений имплантации плодного яйца, резорбцией или выкидышем на стадии раннего эмбриогенеза, структурными аномалиями, задержкой внутриутробного развития, гибелью плода, функциональными нарушениями у новорожденного, поведенческими аномалиями, задержкой умственного развития [9].

Нахождение ЛС через плаценту влияют физико-химические свойства ЛС, так жирорастворимые и неионизированные ЛС легко проникают через гематоплацентарный барьер по сравнению с водорастворимыми и ионизированными. Также на проникновение ЛС через плаценту влияет молекулярная масса ЛС, небольшие молекулы свободно проникают через нее, а ЛС с молекулярной массой более 1000 не способны переходить. Например, при необходимости назначения антикоагулянтов во время беременности предпочтение отдается гепарину, т.к. имея большой размер молекулы, задерживается плацентой, по сравнению с варфарином, который проходит через плаценту и может понизить свертываемость крови плода.



Многие ЛС способны накапливаться в тканях плода и вызывать токсические реакции при прохождении через плаценту. Известно, что применение стрептомицина при сроках беременности 12-16 недель может привести к глухоте ребенка, применение тетрациклинов влияет на развитие костей, противосудорожных средств (дифенин, вальпроевая кислота и другие) к изменениям центральной нервной системы, сульфаниламидов к разрушению эритроцитов, барбитуратов и наркотических анальгетиков к подавлению дыхательного центра, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента к поражению почки и так далее. И данный перечень патологий плода, связанных с применением ЛС во время беременности можно продолжить. ЛС во время беременности следует назначать только в случае явной необходимости. Поэтому при создании ЛС обязательно учитывается их возможное воздействие на плод.

К сожалению, на сегодняшний день отсутствует системный подход к постмаркетинговой оценке рисков и безопасности использования ЛС при беременности. Также не предоставляется возможным собрать адекватную информацию о ЛС в связи с ежегодным поступлением сотни новых ЛС на фармацевтический рынок. По данным FDA (1980-2000 гг.) в одобренных ими обзорах по ЛС в 90% случаев информация о тератогенном риске остается неизвестной. Поэтому лишь немногие ЛС можно считать безопасными при беременности [10, 11].

При проведении больших клинических исследований до регистрации препарата (I-III фаза) беременные женщины потенциально исключаются по этическим причинам. Под особым контролем этических комитетов должны находиться клинические исследования с участием женщин, которые на момент проведения исследования являются беременными или могут забеременеть. Особо пристальное внимание к поставленной проблеме объясняется наличием третьей стороны (плода), который фактически принимает участие в исследовании, но не может дать на это согласие и поэтому нуждается в максимальной защите от возможного нанесения вреда его здоровью. Если цель исследования отвечает потребностям здоровья матери и плода, а риск для их здоровья при этом минимален, то беременная женщина

может быть субъектом исследования. Следует отметить, что основной объем информации по безопасности ЛС собирается только после его выхода на фармацевтический рынок, и данные по тератогенным свойствам ЛС, связи между воздействием ЛС и исходом беременности обнаруживаются только в ходе эпидемиологических исследований [12].

В Кыргызстане было проведено исследование ВОЗ «Оценка уровня госпитализаций среди беременных женщин» в течение 2009 года [13], т.к. одним из важных составляющих качества медицинских услуг является назначение безопасных и эффективных лекарственных препаратов, и в силу особой важности проблемы охраны материнства и детства, в рамках данного исследования был проведен анализ качества лечения беременных женщин. На сегодняшний день пока еще не принят единый инструмент для проведения такого рода оценки. Однако, опираясь на данные международных рекомендаций, были изучены некоторые аспекты лекарственной терапии, на основании которых можно сделать определенные выводы. Основными причинами для обращений в стационар служат такие состояния, как «Угроза выкидыша или самопроизвольный выкидыш» – 10,3 - 38,9 %; «Угроза преждевременных родов» – 16,9 - 47,5 %; «Пиелонефрит беременных» – 10 - 23,4 %; «Гестационная гипертензия/преэклампсия» – 5 - 9,5 %.

По результатам данного исследования, беременным женщинам с диагнозом «Угроза выкидыша» было назначено от 4,1 до 37,8 препаратов. При перерасчете на 1 женщину этот показатель был самый высокий по г. Бишкек (4,3) и Чуйской области (4,1). По Ошской (2,8) и Иссык-Кульской (2,9) областям этот показатель был ниже. В то же время в Ошской (37,6%) и Иссык-Кульской (34,2%) областях процент парентеральных форм введения был выше, чем в г. Бишкек (26,2%) и Чуйской области (29,3%).

Также для оценки эффективности проводимой терапии был проведен анализ лечения инфекций мочевыводящих путей и оценен спектр назначаемых антимикробных препаратов при этом состоянии. Чуйская область и г. Бишкек при лечении инфекций мочевыводящих путей отдают предпочтение назначению комбинации антибактериальных препаратов по сравнению с Ошской и Иссык-



льских областями.

Результаты проведенного исследования и анализ данных показали, что клинические протоколы, утвержденные МЗ КР, в основном предназначены для вторичного и третичного уровней оказания медицинской помощи, а утвержденные критерии для госпитализации, не относятся к наиболее часто встречающимся состояниям среди беременных женщин в отделениях патологии. В связи с этим было подчеркнуто, что необходимо решить вопрос какие дополнительные клинические протоколы и критерии требуется разработать, чтобы упорядочить как госпитализацию, так и оказание медицинских услуг беременным женщинам. Только 12,7% беременных женщин были госпитализированы в соответствии с утвержденными критериями госпитализации (с гипертензивными нарушениями и пиелонефритом). В соответствии с обозначенными в международных клинических руководствах критериями (диагноз угроза прерывания беременности и преждевременных родов) в стационаре находилось 54,7% женщин. Общий процент соответствующих госпитализаций составил 67,4%. Однако, необходимо признать, что фактически этот процент гораздо ниже с учетом гипердиагностики данных состояний.

Данные вышеприведенных исследований демонстрируют, что фактический уровень потребления ЛС беременными еще значительно выше. Практически любое ЛС, назначенное беременной, в той или иной степени проникает через плаценту, тем самым оказывая неблагоприятное действие на развивающийся плод и новорожденного, и поэтому фармакотерапия беременной должна быть строго и четко научно-обоснованной, и должны разрабатываться соответствующие клинические руководства и протоколы, основанные на доказательной медицине.

Список литературы

1. Ушкалова Е.А. Проблемы безопасности лекарственных средств во время беременности // Трудный пациент. - 2005. - № 2.
2. Lacroix I., Damase-michel C., Lapeyre-mestre

M., Monastruc J.L. Prescription of drugs during pregnancy in france // Lancet, 2000. – 42: 1735-6.

3. Mengue S.S., Schenkel E.P., Duncan B.B., Schmidt M.I. Drug use by pregnant women in six brazilian cities // Rev saude publica. - 2001; 35: 415–20.
4. Brucker M.C. Top ten pharmacologic considerations in pregnancy. Program and abstracts of the 5th annual conference of the national association of nurse practitioners in women's health; September 27–29, 2002; Scottsdale, Arizona.
5. National center for health statistics, CDC. 1997 National ambulatory medical care survey. (Public use data files).
6. Weiss S., Mcfarland B.E., Corelle C. et al. Patterns of drug use in pregnancy // Pharmacoepidemiol drug saf. - 1997; 6 (suppl. 2): S69.
7. Weiss S.R. Prescription medication use in pregnancy. Medscape pharmacotherapy 2000; 2 (2).
8. Стриженок Е.А., Гудков И.В., Страчунский Л.С. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. // Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер. – Москва, 2007. – Т. 9, №2.
9. Czeizel A.E. Drug exposure in pregnant women // Lupus, 2004. – 13: 740-5.
10. Lagoy C.T., Joshi N., Cragan J.D., Rasmussen S. Medication use during pregnancy and lactation: an urgent call for public health action // J. of women's health, 2005. – 14: 104-9.
11. Lo W.Y., Friedman J.M. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy // Obstet. Gynecol., 2002. – 100: 465.
12. Reviewer guidance evaluating the risks of drug exposure in human pregnancies; U.S. Department of health and human services, food and drug administration, center for drug evaluation and research (CDER), center for biologics evaluation and research (CBER). – 2005. – 28 P.
13. Оценка уровня госпитализаций среди беременных женщин за период 2009 г. / Исследование ВОЗ. Исполнители: Мурзалиева Г.А., Чолурова Р.Т., Зурдинова А.А. – Бишкек, 2009.