

УДК 618.3.615.035.2.

# Проблеми небезпеки застосування лікарських засобів під час вагітності

Л.І. Іванюта, І.С. Іванюта

Інститут педіатрії акушерства та гінекології АМН України, м. Київ

**Вплив лікарських засобів (ЛЗ) на перебіг та завершення вагітності є одною із найменш вивчених проблем медицини. За даними міжнародних епідеміологічних досліджень, ЛЗ застосовують понад як 80% жінок.**

**Застосування ЛЗ вагітними в період органогенезу ризиковано внаслідок можливої тератогенної дії, а в II і III триместрах виникає ризик ембріотоксичних ефектів. Призначення вагітним стандартних доз ЛЗ може призвести як до недостатньої терапевтичної ефективності, так і до розвитку токсичних ефектів для матері і плода. Все це підкреслює актуальність вивчення цієї проблеми. Ключові слова: лікарські засоби, вагітність, небезпечність.**

Незважаючи на наукові досягнення за останні десятиліття, інтенсивне вивчення нових галузей медицини, розробку та впровадження нових технологій в охорону здоров'я людей, в тому числі і репродуктивного здоров'я, появу нових лікарських препаратів, смертність від гнійно-запальних захворювань (ГЗЗ) та ускладнень (ГЗУ) продовжує посідати одне із провідних місць у структурі материнської і перинатальної смертності. Навіть у високорозвинутих країнах Західної Європи, згідно з даними ВООЗ, кожен рік від інфекційних ускладнень вмирає до півмільйона осіб. За даними МОЗ України, частота ГЗУ у структурі материнської смертності становить від 11,4 до 45,7%. У Росії частота післяпологових ГЗ становить від 5 до 26%, а за публікаціями окремих авторів, – до 45–75% [1, 7].

На сьогодні не встановлено чітко визначених мікробіотопів, які провокують виникнення септичних ускладнень, що призводять до передчасного переривання вагітності. Серед причин загибелі ембріонів численні дослідження вказують на урогенітальну інфекцію як провідний чинник. Більшість вірусних і бактеріальних інфекцій в період гестації перебігають в атипових і латентних формах, що сприяє розвитку таких ускладнень вагітності, як гестоз, загроза переривання вагітності, багатоводдя, пієлонефрит вагітних, плацентарна недостатність, передчасне відшарування плаценти [1, 4].

Дослідження, які виконані за останні роки, свідчать, що у виникненні інфекційно-запальних ускладнень в акушерській практиці важливе місце посідають дисбіотичні порушення піхвового біотопу у вагітних. При цьому одна із головних ролей належить представникам умовно-патогенної мікрофлори, частіше асоціаціям (золотистий стафілокок, кишкова паличка, стрептококи, мікоплазми) і патогенній (ВПГ II, ЦМВ, хламідії) мікрофлорі. ГЗУ відрізняються від інших внутрішньоутробних інфекцій тим, що можуть передаватися від матері до плода, навіть тоді, якщо мати була інфікована багато місяців або років тому. ГЗУ виявляються у 35–50% вагітних, а при не виношуванні – до 70% випадків [2].

Серед важливих досягнень сучасної науки належне місце посідає доказова медицина. Доказова медицина ха-

рактеризується меншим впливом суб'єктивного чинника на вибір критеріїв діагностики і терапії та вимагає від лікаря критичної оцінки думок різних експертів і результатів клінічних досліджень. Отже, в основі доказової медицини лежить технологія пошуку, аналізу, підсумку і застосування медичної інформації, яка дозволить приймати оптимальні клінічні рішення. Інформація, отримана в дослідженнях, проведених відповідно до принципів доказової медицини, є найбільш достовірною.

Сучасна медична практика вимагає від лікаря, щоб застосування оптимального алгоритму діагностики та лікування ґрунтувалось тільки на надійній інформації. Однак не можна стверджувати, що всі лікувальні втручання, які широко впроваджуються в сучасній медицині, пройшли перевірку в ході рандомізованих клінічних випробувань. А тому в Україні має формуватись вітчизняна школа клінічних досліджень, а не запозичена у зарубіжних колег. Згідно із сучасними стандартами, ні один метод лікування або діагностики не може признаватись без обов'язкової детальної перевірки в ході рандомізованого клінічного дослідження. Важливо, щоб медична доказовість була реальною, а не фальсифікована чи сфабрикована [2].

Незважаючи на те, що ні один лікарський засіб не впроваджується в практику без попереднього вивчення його ембріотоксичності та тератогенності, до 5% усіх вроджених аномалій пов'язані з прийомом лікарських препаратів, що відповідає 0,03–0,25% випадків вроджених вад розвитку. За даними угорської служби контролю за вродженими аномаліями, тератогени оточуючого середовища бувають причиною аномалії розвитку плода приблизно в 3% випадків, з них 1% припадає на частку лікарських засобів [5, 10].

У разі застосування лікарських засобів (ЛЗ) у вагітних важливо враховувати термін вагітності, особливо вирішити питання, чи є необхідність в прийомі тих чи інших ЛЗ при термінах до 5 міс гестації, оскільки до цього періоду відбувається завершення ембріогенезу. Слід застосовувати ЛЗ, який найбезпечніший при вагітності, з відомими шляхами метаболізму і, накінець, в процесі застосування антимікробних засобів необхідно детально контролювати стан матері та плода [5].

Вплив лікарських засобів на перебіг та завершення вагітності є найменш вивченим питанням клінічної фармакології. За даними міжнародних епідеміологічних досліджень, ЛЗ застосовують більше ніж 80% вагітних [4, 5]. Значна кількість рекомендацій з фармакотерапії під час вагітності не мають високого рівня доказовості внаслідок обмеження клінічних обстежень з участю вагітних. У той самий час результати фармако-епідеміологічних досліджень, які проведені за кордоном, свідчать, що ЛЗ за призначенням лікаря або без нього (самолікування) застосовують не менше 80–90% вагітних [6, 7].

Нерідко жінки приймають ЛЗ в перші тижні гестації, не знаючи, що вони вагітні. У таких випадках недостатність даних про вплив ЛЗ на перебіг та завершення вагітності, в тому числі на ризик розвитку вроджених аномалій у плода, є причиною неоправданих медичних абортів. Інші ускладнення внаслідок застосування ЛЗ під час вагітності – спонтанні аборти, передчасні пологи, ЗВРП, внутрішньоутробна смерть плода, плацентарна недостатність, ризик розвитку тератогенних ефектів та несприятливий вплив на адаптацію новонародженого [1, 3].

Серед несприятливих завершень вагітності, які асоціюються із застосуванням ЛЗ, особливою тривогу викликають вроджені аномалії. Вважають, що ЛЗ сприяють виникненню близько 1–4% «великих» вроджених аномалій, які формуються під час органогенезу і призводять до значних порушень функцій органів або смерті плода [3, 4]. У 20% дітей спостерігаються «малі» вроджені аномалії, які мають множинний характер [8]. Призначення вагітним стандартних доз ЛЗ може призвести або до недостатнього терапевтичного ефекту, або до розвитку токсичних ефектів у матері і плода. Проте фармакокінетика переважної більшості ЛЗ у вагітних не вивчена. Це зумовило застосування у вітчизняній літературі класифікації категорій ризику при вагітності, яка розроблена Агентством Управління США за контролем безпеки харчових продуктів і лікарських засобів (Food and Drug Administration FDA), які розподілені на 5 категорій (A, B, C, D і X) [4,7].

Для препаратів, які належать до категорії А, доказана відсутність ризику при їх застосуванні під час вагітності (ні один із антимікробних препаратів для системного застосування не віднесено до цієї категорії).

Категорія В включає препарати, для яких не виявлено ризик несприятливого впливу на плід у тварин, але адекватних контрольованих досліджень у вагітних жінок не проведено.

Категорія С включає препарати, в яких не виключений ризик несприятливого впливу на плід в експериментах на тваринах, а дослідження у вагітних жінок не проведені.

Категорія D – доказано несприятливу дію на плід людини.

Категорія X – включає засоби, застосування яких під час вагітності протипоказано.

Отже, досить важливу роль у профілактиці високої материнської захворюваності і смертності відіграє інформованість медичних працівників у питаннях раціонального безпечного застосування ЛЗ.

Вивчення безпеки ЛЗ для матері і плода/дитини відноситься на сьогодні до пріоритетних напрямків в області безпеки ЛЗ в Євросоюзі [8] і США [9]. В Україні ця задача стоїть гостро внаслідок наявності таких чинників, як безрецептурний відпуск ЛЗ; низький рівень роботи з населенням; інформація про небезпеку застосування ЛЗ під час вагітності мало відома не тільки населенню, а і працівникам охорони здоров'я; обмежений контроль якості ЛЗ.

Вітчизняних досліджень з фармакоепідеміологічного аналізу результатів призначення ЛЗ вагітним в різних регіонах ми не зустріли, але враховуючи безперечне їх значення, ознайомилися з результатами першого Всеросійського фармакоепідеміологічного дослідження по тактиці призначення ЛЗ вагітним жінкам. Відзначено, що лікарі стаціонарів частіше застосовують класифікацію FDA, ніж лікарі амбулаторної ланки. Оцінка співвідношення користь/ризик ЛЗ у вагітних є досить складною задачею, оскільки доступні для лікарів джере-

ла інформації містять невідповідність, а нерідко і проти-лежність.

Це є причиною того, що лікарі призначають вагітним широкий спектр ЛЗ із різних фармакологічних груп, при цьому нераціональні за ефективністю і небезпекою як для матері, так і для плода. Дослідження показали, що синтетичні та рослинні ЛЗ, а також біологічно активні добавки самостійно, без призначення лікаря, застосовують близько третини вагітних, а 17,9% вагітних не дотримуються призначеної лікарем терапії. Середня кількість призначених лікарем препаратів становила 3,8 (від 0 до 16), в I триместрі – 3,2 (від 0 до 10).

Усе це свідчить про те, що фармакотерапія для вагітних потребує оптимізації.

Тому вивчення обґрунтування та раціональне застосування лікарських засобів у вагітних є реальним резервом запобігання ускладнень вагітності та патології утробного розвитку плода.

## ВИСНОВКИ

Виникнення інфекційно-запальних ускладнень в акушерській практиці настає внаслідок дисбіотичних порушень піхвового біотопу. Провідне місце при цьому посідає умовно-патогенна мікрофлора та її асоціації.

Серед досягнень сучасної науки належне місце посідає доказова медицина, яка характеризується меншим впливом суб'єктивного чинника на вибір критеріїв діагностики і терапії та вимагає від лікаря критичної оцінки думок різних експертів і результатів клінічних досліджень.

Вивчення фармакокінетики та безпеки ЛЗ матері і плода відноситься на сьогодні до пріоритетних напрямків. При застосуванні ЛЗ у вагітних важливо враховувати термін вагітності, вирішити питання, чи є необхідність у прийомі тих чи інших ЛЗ, необхідно достатньо контролювати стан матері і плода.

## Проблемы безопасности использования лекарственных средств во время беременности Л.И. Иванюта, И.С. Иванюта

Влияние лекарственных средств (ЛС) на течение и исход беременности является одной из наименее изученных проблем медицины. По данным международных эпидемиологических исследований, ЛС применяют более 80% женщин.

Применение ЛС беременными в период органогенеза рискованно в связи с возможным тератогенным действием, а в II и III триместрах – с риском эмбриотоксического эффекта. Назначение беременным стандартных доз ЛС может привести как к недостаточной терапевтической эффективности, так и к развитию токсических эффектов для матери и плода. Все это подчеркивает актуальность изучения данной проблемы.

**Ключевые слова:** лекарственные средства, беременность, опасность.

## The problems of safety of drugs during pregnancy L.I. Ivanyuta, I.S. Ivanyuta

Influence of Drugs (drugs) on the course and outcome of pregnancy is one of the least studied problems of medicine. According to international epidemiological studies, the drug used by more than 80% of women.

The use of drugs by pregnant during organogenesis is risky because of possible teratogenic effect, and in II and III trimester – with the risk of embryotoxic effects. Appointment of standard doses of drugs to pregnant can lead to insufficient therapeutic efficacy and the development of toxic effects for both mother and fetus. All this underlines the importance of studying this problem.

**Key words:** drugs, pregnancy, danger.

Сведения об авторах

**Иванюта Лидия Ивановна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044)483-17-98.

**Иванюта Иванна Сергеевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050)94-33-158.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахова А.В., Лепехин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. – М.: ЭКСМО, 2008.
2. Рудакова Е.Б., Семенченко С.И., Панова О.Ю., Кучинская Н.В. Инфекционная патология нижнего отдела половых путей женщины и бесплодие // Гинекология – 2004 – Т. 6, № 3. – С. 1–7.
3. Стриженко Е.А., Гудков И.В., Стречунский Л.С. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // КМАХ. – 2007. – Т. 9. № 2. – С. 162–175.
4. Трачева О.Н., Бевз А.Ю., Ушкалова Е.А. Первое Всероссийское фармако-эпидемиологическое исследование «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных; основные результаты. // Акуш. и гинек. – 2011. – № 4. – С. 112–117.
5. Ушкалова Е.А., Ткачева О.Н., Чухарева Н.А. Проблемы безопасности и применения лекарственных средств во время беременности и кормления грудью // Акуш. и гинек. – 2011. – № 2. – С. 4–7.
6. Хаматханова Е.М., Кучеров Ю.И., Фролова О.Г. и соавт. Пути совершенствования качества медицинской патологии при врожденных пороках развития // Акуш. и гинек. – 2011. – № 4. – С. 79–84.
7. Шефер К., Шпильман Х., Феттер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации. – М.: Логосфера, 2010.
8. European Medicines Agency. Announcement of European Medicines Agency priorities for adverse drug reaction research. – London, 4 August 2009, Doc. Ref. EMEA |497624|2009.
9. FDA. Health Organization to Study safety of Medications Taken During Pregnancy. For Immediate Release. – Dec. 30.2009.
10. Nahum G.G. et al. Antibiotic use in pregnancy and lactation. What is and is not known about teratogenic and toxic risks // Obstet. And Gynecol. – 2006. – Vol. 107. – P. 1120–1138.

Статья поступила в редакцию 22.04.2013

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ЧЕМ ОПАСНА НЕХВАТКА ЙОДА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Если в рационе будущей матери недостаточно продуктов, богатых йодом, страдает умственное развитие ребенка. О результатах исследования, проведенного в Великобритании, рассказали в Ассоциации диетологов Украины.

Согласно рекомендациям британских ученых, беременным и тем, кто планирует беременность, нужно потреблять достаточное количество богатых йодом продуктов (молочные продукты, морепродукты и жирную морскую рыбу). Диетологи рекомендуют молочные продукты для будущих матерей ежедневно, а морепродукты и жирную морскую рыбу не менее 2 раз в неде-

лю в период беременности и во время кормления грудью.

Исследователи под руководством профессора Маргарет Реймон из университетов Бристолья и графства Сюррей изучили данные бристольского центра по изучению материнства и детей (ALSPAC). Оказалось, что дети матерей, которые во время беременности испытывали йододефицит, имеют значительно более низкие показатели IQ, точность чтения и понимание чтения, даже учитывая фактор влияния образования и воспитания ребенка в семье.

Таким образом, недостаток йода приводит к замедленному умственному развитию ребенка после его рождения. Йод необ-

ходим для производства гормонов, вырабатываемых щитовидной железой, которые влияют на мозг плода.

«Наши результаты показывают важность обогащения йодом организма женщины на ранних стадиях беременности», - отмечает профессор Маргарет Реймон.

Если по каким-то причинам накануне беременности женщина не потребляет достаточное количество йодосодержащих продуктов, то тогда ей следует получать диетические добавки с йодом, говорят диетологи.

*Исследование опубликовано в британском медицинском журнале TheLancet.*