



# Назначение лекарственных средств беременным

*Нередко при назначении лекарственных средств беременным врачи испытывают затруднения, обусловленные недостаточной информацией о их безопасности, переоценкой возможного риска препарата, учащением судебных исков в разных странах. Представляем вашему вниманию обзор статьи N. Mehta, K. Chen, R.O. Powrie, ведущих специалистов в области акушерства и гинекологии Университета Брауна, одного из наиболее престижных частных учебных заведений США.*

Primum non nocere («Прежде всего – не навреди») – принцип, которому во всем мире обучают студентов-медиков. В дальнейшей повседневной работе врачи всегда оценивают возможный вред при любом вмешательстве. Больше всего этот вопрос волнует клинициста при назначении медикаментов беременной женщине, поскольку большинство пациенток негативно относятся к медицинскому риску.

При наблюдении за беременной важно определить, должен ли ребенок быть высшим приоритетом, независимо от того, какая проблема возникает у женщины? Или стоит принять совершенно противоположную позицию: мать должна лечиться наилучшими средствами, не учитывая состояния ребенка?

Существует широко распространенное убеждение об уязвимости матери и плода во время беременности. Следовательно, в случае необходимости лечения женщина тоже оказывается перед выбором: должна она быть хорошей матерью и избегать любого риска для ребенка или быть ответственной матерью, которая следует советам врача, и принимать рекомендованное лечение?

В действительности путь принятия решения редко является таким двойственным. В большинстве случаев лучшее средство для матери является таковым же и для ребенка.

## Ключевые аспекты назначения лекарственных средств беременным

*Не существует защитного барьера между материнским и плодовым окружением*

Плацента содержит полупроницаемую мембрану, через которую одни вещества поступа-

ют из материнской в эмбриональную кровь, а другие выводятся. Однако этот механизм нельзя назвать защитным, когда речь идет о медикаментах. Предполагается, что в определенной степени при их воздействии плод подвергается риску.

Препараты, обладающие липофильными свойствами, низким молекулярным весом или не ионизируемые при физиологическом уровне pH, лучше проходят через плаценту. Вместе с тем установлено, что гепарин и инсулин являются исключением из правила о проницаемости плаценты для большинства лекарственных средств.

*От срока гестации зависит действие препарата на плод*

У людей и животных воздействие тератогена на эмбрион или плод может привести к необратимым структурным или функциональным аномалиям. Самым опасным по формированию структурных мальформаций является влияние в I триместре беременности. Однако гибель плода, нарушение развития его нервной системы, функционирования отдельных органов могут произойти и в более поздние сроки. Например, действие ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в раннем периоде беременности связано с незначительными врожденными пороками сердца, в то же время во II или III триместре это может привести к маловодию, неонатальной анурии, гипоплазии легких, задержке внутриутробного развития и смерти плода.

*Физиологические изменения при беременности влияют на фармакокинетику лекарственных средств*

Беременность ассоциируется с увеличенным объемом плазмы, возросшим уровнем клубочковой фильтрации и дилюционной гипоальбуминемией. Все эти факторы могут влиять на биодоступность лекарственных средств. Кроме того, всасывание пероральных препаратов также может измениться вследствие замедленной перистальтики желудка.

Хотя физиологические изменения обычно не требуют пересмотра дозы препарата, они должны учитываться при выборе подходящего средства. Например, многократный прием препарата



вероятнее обеспечивает более длительный эффект, чем его однократная доза, которая быстрее выводится из организма беременной.

*Доверия только категориям безопасности может быть недостаточно*

Для помощи клиницистам в назначении лекарственных средств беременным Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA, США) препараты разданы на пять категорий риска.

Категория А. Контролируемые испытания не выявляют значительных побочных эффектов, и возможный вред для плода оказывается незначительным.

Категория В. Доказательства риска для человека не получены в исследованиях на животных и в клинических испытаниях.

Категория С. Риск для плода не может быть исключен, принимая во внимание результаты исследований на животных или отсутствие данных клинических испытаний.

Категория D. Положительные свидетельства риска для плода, но применение может быть позволено в некоторых случаях.

Категория X. Противопоказаны при беременности, доказательства риска для плода получены в исследованиях на животных или клинических испытаниях, на основании опыта применения; риск препарата при беременности превышает любую возможную пользу.

К сожалению, эта классификационная система имеет некоторые недостатки:

- категории часто рассматриваются как система градации, в которой риск возрастает от низшего в категории А до высшего в категории X, и информация о безопасности в сопровождающем препаратом описании не всегда принимается специалистами;
- клиницисты неправильно понимают, что препараты в одной категории имеют одинаковый риск. Следует заметить, что 65-70% всех лекарственных средств находятся в категории С. В эту категорию включены медикаменты с неблагоприятными данными испытаний на животных или отсутствием таковых. Кроме того, результаты исследований могут варьировать по тяжести от малого веса плода до формирования больших структурных мальформаций и смерти;
- большинство данных о безопасности медикаментов при беременности основывается на изучении животных, описании клинических случаев, исследованиях методом случай-контроль или регистрах беременных, и каждый из этих источников имеет значительные ограничения;
- категории не учитывают различия между результатами исследований на животных и клинических испытаний. Например, для препаратов из категории В испытания на животных

могут не выявить риска, но результаты клинических исследований могут этому не соответствовать. Возможен и другой вариант: экспериментами на животных определен риск, а клиническими испытаниями — нет.

Необходимо отметить, что ни одна из классификационных систем не свидетельствует о потенциальном вреде отказа от медикаментов во время беременности.

### **Информационные ресурсы для оценки безопасности лекарственного средства при беременности**

FDA предложены изменения маркировки лекарственных средств относительно беременности и лактации. Внесенные изменения устраняют существующие категории и взамен предусматривают краткое описание рисков, результатов влияния препарата на плод и клинические показания для применения при беременности. Кроме того, маркировка должна включать описание влияния медикамента на лактацию, количество препарата в молоке и возможное воздействие на младенца.

Следует отметить, что список веществ и лекарственных средств, обладающих тератогенным действием, которые абсолютно противопоказаны во время беременности, остается небольшим:

- алкоголь;
- ИАПФ;
- антидепрессанты (пароксетин);
- антиэпилептические препараты (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, вальпроевая кислота);
- антинеопластические препараты (циклофосфамид, метотрексат);
- андрогены;
- анксиолитики;
- карбимазол;
- кокаин;
- эстрогены (диэтилстилбестрол);
- флуконазол;
- литий;
- метимазол;
- мизопростол;
- пеницилламин;
- радиоактивный йод (йодид натрия-128);
- ретиноиды (изотретиноин);
- статины;
- группа тетрациклинов;
- талидомид;
- живые вакцины;
- варфарин.

### **Вопросы, требующие решения при выборе лечения беременных**

*Симптом самокупируется или поддается немедикаментозному лечению?*

В современном обществе принято считать, что каждый симптом требует своей таблетки.



Не может быть лучшего времени, чтобы переосмыслить эту практику, чем период гестации. Чаще всего во время беременности применяются препараты для лечения инфекций верхних дыхательных путей, головной боли или психологического дистресса. Вынашивание ребенка – идеальное время для информирования пациенток относительно ограниченной эффективности большинства средств от насморка и кашля, нецелесообразности антибиотиков при простуде и вирусных бронхитах. Это также самое подходящее время для пересмотра образа жизни, релаксации, поисков причины хронической головной боли и других проблем. В случае легкой и умеренной депрессии в период беременности можно рассмотреть пользу психотерапии по сравнению с лечением медикаментами.

Вариант, который должен рассматриваться врачом – предложение будущей матери возможности немедикаментозной терапии самокупирующихся симптомов или наблюдение без назначения лечения.

*Как убеждения пациентки и врача влияют на выбор лечения?*

Имеет ли женщина желание получать лечение? Каково ее мнение в отношении своей болезни?

Как у пациентки, так и у врача имеется много опасений и предрассудков касательно применения лекарственных средств во время беременности. Опыт женщины и ее окружения может представлять огромное препятствие необходимому применению медикаментов во время беременности. Неправильная информация в медиа и сведения, полученные от членов семьи, друзей, некоторых медицинских работников, являются еще одним препятствием. Единственный способ справиться с этой проблемой – непосредственное обсуждение с пациенткой ее страхов и опасений в отношении каждого выписанного рецепта. Врачам также необходимо обратить внимание на собственные предубеждения по поводу безопасности медикаментов при беременности. Проблемы специалиста могут возникнуть из единичного отрицательного опыта лечения беременной, неуверенности или убеждения, что такие женщины должны избегать любых рисков, даже если состояние матери требует фармакологического лечения.

Получение полной информации является основой для рациональных назначений при беременности.

*Влияет ли беременность на заболевание женщины и каким образом?*

На многие состояния беременность может влиять по-разному. Такие заболевания, как астма, мигрень, аритмия, часто обостряются при беременности, ставя мать и плод под угрозу повышенной заболеваемости. Проявления тиреотоксикоза и гипертензии могут уменьшаться при беременности, поэтому возможна отмена медикаментов.

Понимание влияния гестации на определенную проблему может помочь клиницисту принять информированное решение об использовании лекарственных средств в этот период.

*Как заболевание женщины влияет на течение беременности?*

Оценка риска нелеченного заболевания для беременной может помочь в принятии решения.

Многие медицинские состояния отрицательно влияют на внутриутробное развитие ребенка. Ярким примером является диабет с низким контролем гликемии, который ассоциируется с врожденными мальформациями, спонтанными абортами, смертью плода. Хронические состояния с периодическими обострениями, такие как астма или эпилепсия, повышают риск для плода в течение приступа. Для хронических состояний продолжение поддерживающей терапии является лучшей тактикой ведения. В этих случаях желательно провести замену на препарат с адекватными данными о безопасности перед беременностью. Именно поэтому решающим является консультирование со специалистом до зачатия. Если таким образом проведена коррекция, любого риска от обострения заболевания для матери или эмбриона можно избежать.

Для состояний, вновь возникающих во время беременности, основополагающие принципы остаются такими же: является ли риск фармакотерапии выше, чем риск нелеченного заболевания? Неизменно ответ на этот вопрос поддерживает использование лекарственных средств, и грамотный специалист сможет выбрать лечение, оправданное в большинстве случаев.

### Выбор препарата

Благополучие плода зависит от хорошего состояния матери. Вследствие этого применение медикаментов во время беременности должно рассматриваться больше как оправданное, чем как безопасное. В таблице приведен список часто наблюдаемых при беременности состояний, препаратов выбора для их безопасного лечения и альтернативные варианты, применение которых оправданно в некоторых случаях.

### Рекомендуемые стандарты при назначении лекарственных средств во время беременности

Назначение медикаментов при беременности осуществляется наиболее успешно, когда и пациентка, и врач учитывают пользу для плода, которая достигается путем улучшения здоровья матери. Рекомендуемые стандарты для обеспечения оптимальной терапевтической пользы при лечении беременной:

- вовлекать пациентку в процесс принятия решения, узнать ее опасения, тревоги и предпочтения в отношении болезни и ее лечения;



**Таблица. Избранные лекарственные препараты  
для состояний, часто наблюдаемых во время беременности**

Состояние или заболевание	Препараты выбора	Альтернативные варианты	Комментарии
Акне	Местно эритромицин, бензоила пероксид, клиндамицин	Перорально эритромицин, местно третиноин	Изотретиноин противопоказан
Астма	Ингаляционные $\beta$ -агонисты (длительного и короткого действия), кортикостероиды, ипратропиум, кромолин, системные стероиды	Ингибиторы лейкотриена, омализумаб	
Запоры	Бисакодил, докузат натрия, глицерин, псилиум, гидроксид магния, минеральное масло		
Кашель	Гвайфенезин, кодеин, декстрометорфан		
Депрессия	Сертралин, амитриптилин, нортриптилин	Флуоксетин, флувоксамин, эсциталопрам, циталопрам, венлафаксин	Невысокий риск тератогенности и развития неонатальных синдромов при приеме пароксетина; назначение нежелательно
Диабет	Инсулин		Глибурид и метформин могут играть основную роль при лечении гестационного диабета. Целесообразно продолжать применение инсулина гларгин, если требуется высокий гликемический контроль
Диспепсия	Ранитидин, фамотидин, циметидин, сукральфат, антациды	Омепразол, лансопразол, эзомепразол	
Боль, в т.ч. головная	Ацетаминофен, кодеин, меперидин, морфин, метоклопрамид, кофеин		Нерегулярное периодическое применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) до 20 нед гестации может быть оправданно в некоторых случаях; некоторые эпидемиологические исследования предполагают, что использование НПВС, включая ибупрофен, может повысить риск кардиальных пороков и гастрошизиса; использование в поздние сроки нежелательно из-за опасения преждевременного закрытия артериального протока
Гипертензия	Лабеталол, нифедипин, метилдопа, гидралазин	Другие $\beta$ -адреноблокаторы, кроме атенолола (из-за возможной ассоциации с задержкой внутриутробного развития)	Противопоказаны ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина



## Продолжение таблицы

Состояние или заболевание	Препараты выбора	Альтернативные варианты	Комментарии
Гипертиреоз	Пропилтиоурацил – в I триместре, метимазол – в более поздние сроки	$\beta$ -адреноблокаторы посимптомно	Хирургическое лечение возможно во II триместре; радиоактивный йод противопоказан
Инфекции	Пенициллин, цефалоспорины, азитромицин, нитрофурантоин, ванкомицин, изониазид, ацикловир, зидовудин и другие антиретровирусные препараты	Аминогликозиды, триметоприм, сульфонамиды, метронидазол	Назначение кларитромицина и фторхинолонов нежелательно
Заложенность носа	Оксиметазолин, назальные стероиды, кромолин, ипратропиум		Назначение псевдоэфедрина и фенилэфрина нежелательно
Тошнота и рвота	Метоклопрамид, прохлорперазин, дименгидринат, прометазин, доксиламин плюс пиридоксин, ондансетрон		
Тромбоз	Гепарин (с низким молекулярным весом и нефракционный)		Некоторые специалисты считают, что известный тератоген варфарин имеет значение при ведении пациенток с искусственным клапаном сердца после I триместра; нет адекватных исследований, оценивающих использование при беременности новейших антикоагулянтов, однако фондапарин успешно применялся при гепарин-индуцированной тромбоцитопении

- информировать беременную о риске нелеченного заболевания в противовес риску применения медикаментов;
- выбирать лекарственные средства с наиболее доступными данными о безопасности. Известить пациентку, какие ресурсы были использованы при выборе препарата;
- целесообразно проводить поиск оптимальных препаратов каждый раз при выдаче рецепта беременной или кормящей женщине;
- если возможно, провести обсуждение в прегравидарном периоде;
- рассматривать динамическую физиологию гестации и выбирать правильный препарат соответственно триместру;
- обсудить план лечения с пациенткой и другими специалистами;
- определить четкие критерии прекращения терапии.

Подготовила Виктория Лисица

По материалам: *Prescribing for the pregnant patient*  
// *Cleveland Clinic Journal of Medicine*  
2014. 81(6):367-372.