УДК 618.2-089.163:615.015.03

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БЕРЕМЕННЫХ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

Ю.В. Феоктистова[1, 2], *Е.В. Елисеева*[2], *Е.А. Поддубный*[1, 2], *С.В. Воронин*[1], *Б.И. Гельцер*[1, 2]

[1] Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690000 г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37), [2] Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, ул. Острякова, 2)

Ключевые слова: беременность, лекарственные средства, фармакоэпидемиология.

Представлены результаты ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования, проведенного на территории Приморского края. Проанализировано 703 случая лекарственной терапии беременных. Наиболее часто фармакотерапия проводилась в первом триместре беременности. Среднее количество лекарственных препаратов, получаемых одной женщиной, равнялось 3,0±0,2. Наиболее часто назначались противоинфекционные препараты (60,2%), нестероидные противовоспалительные средства (13,9%), препараты, влияющие на центральную нервную систему (9,8%), половые гормоны и их антагонисты (9,7%), системные глюкокортикостероиды (6,3%), средства, применяемые при заболеваниях органов дыхания (4,0%), вакцины (4,6%), антигипертензивные препараты (1,1%). 41,8% лекарственных средств представляли потенциальный риск для плода.

В настоящее время во многих развитых странах в структуре детской заболеваемости и смертности на лидирующие места выходят врожденные пороки развития. Их средняя частота среди плодов в популяции, как правило, не превышает 2% (от 0,5 до 3,2%) [1]. По данным отечественных и зарубежных авторов, от 1–3 до 5% всех врожденных аномалий являются следствием приема беременной лекарственных средств (ЛС) [2–4, 7].

Рост частоты использования лекарственных препаратов женщинами детородного возраста связан с главенствующей сегодня доктриной дородовой подготовки к беременности и родам. Серьезной проблемой для России является также коммерческая доступность практически любых ЛС. В ряде случаев зачатие наступает на фоне фармакотерапии, многие пациентки начинают лечение, не исключив возможную беременность. Поэтому в последние годы все большую остроту приобретает проблема взаимоотношения лекарств и развивающегося плода.

Данные отечественных и зарубежных исследований показывают, что от 60 до 93% беременных получают какие-либо ЛС, вероятность их применения возрастает при развитии беременности на фоне хронической патологии [2, 3, 5]. По данным ряда отечественных и зарубежных фармакоэпидемиологических исследований, в I триместре беременности женщина получает 1,7–3,2 ЛС [3, 5, 8]. В то же время не всегда возможно экстраполировать данные, полученные в одних регионах, на другие ввиду особенностей региональной патологии и структуры назначений различных групп ЛС. Учитывая актуальность проблемы, мы поставили перед собой цель получить объективные данные о практике применения лекарственных препаратов у беременных на территории Приморского края.

Материал и методы. Работа проходила в два этапа. Первый этап выполнен в форме ретроспективного одномоментного описательного исследования, которое проводилось в 2004–2007 гг. на базе ГУЗ «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (материнства и детства)» Приморского края. Методом сплошной выборки проведен анализ фармакотерапии 703 беременных, которые самостоятельно или по назначению лечащего врача принимали какие либо ЛС и в последующем обратились на прием клинического фармаколога для получения информации о риске отрицательного влияния фармакотерапии на плод. В ходе исследования помимо сбора анамнеза анализировались индивидуальные карты беременных, выписки из историй болезни, амбулаторные карты. При проведении второго этапа исследования из числа консультированных методом случайной выборки было отобрано 139 беременных для последующего анкетирования для анализа картины реальной практики применения женщинами назначенных лекарственных препаратов.

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

Для обработки полученных результатов разработана авторская программа формирования электронной базы данных «Автоматизированное рабочее место «Консультация беременных женщин», что позволило систематизировать информацию, накопленную в отношении неблагоприятного воздействия лекарственных препаратов на плод. База данных разработана в среде Microsoft Access 2000 и предназначена для оптимизации алгоритма консультации пациенток, обратившихся по поводу приема ЛС в разные сроки беременности. Программа состоит из 3 частей:

1. Собственно база данных – содержит сведения по неблагоприятному влиянию различных ЛС, собранные из различных информационных источников: www.fda.gov/, www.drugbank.ca и www.rxlist.com/;

2. Служебная часть – позволяет добавлять и редактировать данные по тератогенности ЛС;

Феоктистова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии ВГМУ; тел 8 (4232) 54-46-23, e-mail: feoktistovauv@rambler.ru

3. Консультативная часть – предназначена для оформления результатов консультационного приема и рекомендаций.

Результаты исследования. При обработке данных нами установлено, что прием ЛС осуществлялся преимущественно в период 1–21-й недель беременности, при этом наиболее часто фармакотерапия проводилась в сроки с 1-й по 3-ю и с 6-й по 7-ю неделю. Среднее количество лекарственных препаратов, получаемых одной беременной, составило 3,0±0,2 (комбинированные препараты оценивались по компонентам, входящим в их состав). Общее количество наименований назначенных ЛС составило 2078, одновременно женщины принимали от 1 до 14 препаратов. Полипрагмазия отмечена в 85 случаях (12,1%).

Показаниями к фармакотерапии явились воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции дыхательных путей, мочевыделительной системы, патология органов желудочно-кишечного тракта, оперативные вмешательства, аллергические реакции. В ряде случаев женщины самостоятельно принимали ЛС с целью снижения веса, проведения медикаментозного аборта, купирования болевого, катарального синдромов, при наркозависимости. Несколько беременных получали базисную терапию по поводу бронхиальной астмы, эпилепсии, депрессивных состояний, артериальной гипертензии, сахарного диабета, ревматоидного артрита, заболеваний щитовидной железы (рис. 1).

Преимущественно (60,2% беременных) назначались ***противоинфекционные препараты***. Наиболее часто использовались фторхинолоны, доля которых составила 21,9% назначений в данной группе, нитроимидазолы – 18,9%, противогрибковые препараты – 13,7% (из них более половины системного действия). На долю β-лактамных антибиотиков пришлось 15,3%, макролидов – 6,0% назначений. Обращала на себя внимание частота применения аминогликозидов (4,3%), тетрациклинов (6,7%) и ко-тримоксазола (2,16%). Доля противовирусных ЛС составила 2,9%,

Рис. 1. Структура лекарственных назначений.

противотуберкулезных – 2,5% (рис. 2). Каждая пациентка получила в среднем 1,2±0,1 препарата (от 1 до 6) на курс лечения. Из них только 44,5% были официально разрешены к использованию в различные периоды беременности.

Половые гормоны и их антагонисты получали 68 беременных (9,7%). Выявлено 40 случев использования эстрогенов как с терапевтической целью, так и в составе комбинированных средств для плановой контрацепции. Гестагены для плановой и экстренной контрацепции, медикаментозного аборта принимали 62, антиэстрогенные препараты – 1 и антигестагенные ЛС – 3 женщины.

Уровень использования ***нестероидных противовоспалительных средств*** (НПВС) оказался очень высоким – 98 беременных (13,9%). Как правило, эти ЛС женщины принимали самостоятельно при болях различной локализации, гипертермическом синдроме. 6 беременных получали НПВС в составе базисной терапии ревматоидного артрита. Салицилаты были назначены в 64 случаях. На долю других представителей данной группы (индометацин, диклофенак, кетопрофен, кеторолак, мелоксикам) пришлось 75 назначений.

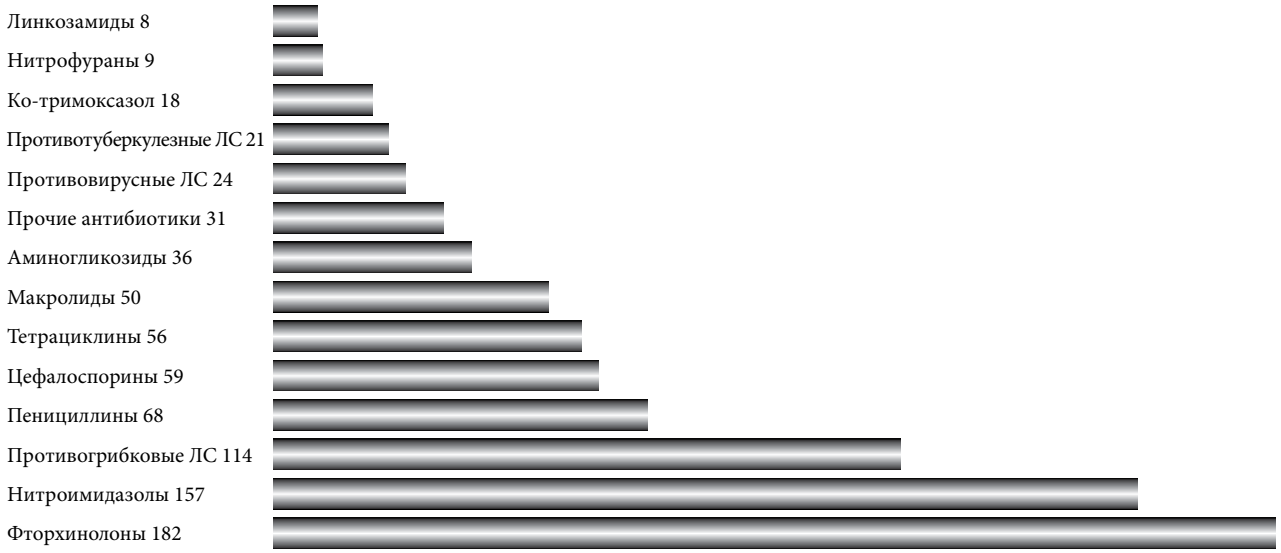

Рис. 2. Структура назначений противоинфекционных препаратов, абс.

Таблица

Распределение ЛС по степени отрицательного влияния на плод

Фармакологическая группа		Кол-во по категориям[1]					
		A	B	C	D	X	NR
Антигипертензивные препараты, абс.		–	4	15	2	–	–
Противоинфекционные ЛС, абс.		–	371	305	70	1	86
Вакцины, абс.		–	–	38	–	–	–
Глюкокортикостероиды, абс.		–	14	32	–	–	–
Половые гормоны и их антагонисты, абс.		–	–	–	32	66	8
ЛС, применяемые при патологии органов дыхания, абс.		–	14	18	–	–	39
НПВС, абс.		–	–	54	64	–	21
ЛС, влияющие на ЦНС, абс.		–	9	20	29	3	47
Прочие, абс.		78	134	112	5	3	384
Всего:	абс.	78	546	594	202	73	585
	%	3,8	26,3	28,6	9,7	3,5	28,1

[1] По классификации Food and Drug Administration (США).

ЛС, применяемые при патологии органов дыхания, такие препараты, как муколитики и противокашлевые средства, использовались в 50 случаях, а препараты, применяемые при бронхиальной астме (за исключением топических глюкокортикостероидов) – в 21 случае. Фармакотерапию вышеуказанными ЛС получали 28 женщин (4,0%), причем только в ⅓ случаев – по назначению лечащего врача.

Антигипертензивные препараты принимали 12 беременных (1,7%). В 2 случаях на сроках с 1-й по 15-ю неделю использовались ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. На долю β_1-блокаторов пришлось 12, блокаторов медленных кальциевых каналов – 3, антигипертензивных средств центрального действия – 4 назначения.

ЛС, влияющие на центральную нервную систему (ЦНС), принимали 69 беременных (9,8%). Использовались противосудорожные препараты (вальпроаты, иминостильбены, барбитураты) – 24 случая, агонисты опиатных рецепторов (героин, алкалоиды мака, морфин, фентанил) и амфетамины (экстази) – 12 случаев. ЛС, входящие в список сильнодействующих и ядовитых веществ, утвержденный Постоянным комитетом по контролю наркотиков (сибутрамин, бензодиазепины, средства для наркоза) принимали 33, ноотропы – 39 женщин.

Глюкокортикостероиды, по данным медицинских карт, получали 44 пациентки (6,3%). Как правило, применялись топические представители этой группы ЛС для местного лечения и в составе базисной терапии бронхиальной астмы – 32 назначения. Системные глюкокортикостероиды (14 назначений) использовались с целью оказания неотложной помощи при острой крапивнице, ангионевротическом отеке, а также в составе базисной терапии ревматоидного артрита.

Вакцины. На консультацию к клиническому фармакологу обратились 32 женщины (4,6%), в плановом или экстренном порядке вакцинированные в первые 12 недель беременности. Живые вакцины против кори и краснухи были введены в 14, инактивированные вакцины и анатоксины против вирусного гепатита В, дифтерии/столбняка, клещевого энцефалита, бешенства – в 24 случаях.

В группу ***прочие*** вошли H_1-гистаминоблокаторы, деконгестанты, ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции, средства, снижающие кислотность, гастропротекторы, гепатопротекторы, иммунотропные препараты, инсулины и гипогликемические средства, анаболики, гормоны щитовидной железы, ЛС растительного происхождения, витамины, микроэлементы, биологически активные добавки, антисептики, местные анестетики. Фармакотерапию вышеперечисленными препаратами получили 277 беременных (39,4%).

Согласно классификации, разработанной Food and Drug Administration, 41,8% ЛС, принимаемых женщинами, представляли потенциальный риск для плода (категории C, D, X); только 30,0% препаратов можно было считать относительно безопасными (категории A и B). Практически треть из использовавшихся ЛС в настоящее время не включены в классификацию Food and Drug Administration, их риск при беременности неизвестен – категория NR (табл.).

Результаты анкетирования показали, что здоровыми себя считали только 46 из 139 опрошенных женщин (33,1%). Хроническими заболеваниями дыхательных путей страдали 22 беременных (15,8%), атопическим дерматитом – 19 (13,7%), инфекциями мочевыводящих путей – 35 (25,2%), заболеваниями желудочно-кишечного тракта – 21 (15,1%), хронической герпетической инфекцией 10 (7,2%). На наличие анемии указали 2 пациентки, эпилепсии – 4, системных заболеваний соединительной ткани – 2, гипертонической болезни – 3, воспалительных

заболеваний органов малого таза – 6, вирусного гепатита – 3 (5 беременных на данный вопрос не ответили). После постановки на учет в женской консультации, каждая беременная получала в среднем 2,7±0,4 наименования ЛС (от 1 до 9). 29 беременным (20,9%) фармакотерапия не проводилась. Наиболее часто назначались фолиевая кислота (41%), калия йодид (40,3%), поливитаминные комплексы для беременных (33,8%), токоферол (17,9%), препараты железа (7,9%), спазмолитики (8,6%), иммуномодуляторы (9,3%) и биологически активные добавки (16,5%). Противоинфекционные препараты были назначены в 46 случаях (33,0%). Здесь преобладали фторхинолоны (13 назначений) и нитроимидазолы (8 назначений). НПВС получали 9 пациенток (6,4%), препараты половых гормонов – 10 (7,1%), ЛС для лечения артериальной гипертензии – 6 (4,3%), противосудорожные препараты – 9 (6,4%), средства для лечения бронхиальной астмы – 8 (5,7%). В группу «прочие» вошли 29 случаев назначений (20,8%). Согласно данным опроса, только 105 респондентов (75,5%) выполняли назначения лечащего врача в полном объеме.

Обсуждение полученных данных. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о неблагополучной ситуации, связанной с назначением лекарственной терапии беременным в Приморском крае. Зачастую в первом триместре непреднамеренно, без предварительного исключения возможной беременности, применялись лекарственные препараты, обладающие потенциальным риском для плода (41,8% назначений).

Данные отечественных и зарубежных фармакоэпидемиологических исследований также свидетельствуют о том, что уровень назначения ЛС беременным женщинам чрезвычайно высок. Так, по результатам ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа, проведенного в 2003–2004 гг. в шести городах Центральной России, установлено, что 13,5% ЛС, назначенных во время беременности, представляли потенциальный риск для плода (категории C, D и X) [3]. Исследование в Северной Индии (2005) показало, что 12,1–16,9% женщин получали во время беременности потенциально опасные для плода ЛС [8]. По данным многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования, проведенного в 2007 г. в Пакистане, каждая беременная получала от 1 до 10 ЛС, при этом препараты с подтвержденным тератогенным потенциалом составили здесь 0,5% [6].

Таким образом, в настоящее время назрела необходимость поддержки мониторинга безопасности фармакотерапии у беременных на административном уровне. Должны быть разработаны стандарты и алгоритмы обследования женщин группы риска по рождению ребенка с пороками развития вследствие приема ЛС с обязательными консультациями генетика и клинического фармаколога. Кроме того, немаловажно наблюдение за детьми, рожденными матерями данной группы риска, ввиду возможности регистрации поздних врожденных аномалий, проявлений эмбрио- и фетотоксичности. Совместная работа акушера-гинеколога, клинического фармаколога и генетика позволит повысить безопасность использования фармакологических препаратов в такой ответственной и жизненно-важной области, как фармакотерапия беременных, снизит частоту рождения детей с врожденными пороками развития и фетопатиями, возникшими вследствие использования ЛС.

Литература

1. *Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика эмбрионального развития человека. Спб.: Н-Л, 2007. 640 с.*
2. *Заболевания легких при беременности / под ред. А.Г. Чучалина, В.И. Краснопольского, Р.С. Фассахова. М: Атмосфера, 2002. 88 с.*
3. *Стриженок Е.А., Гудков Л.С. Страчунский Л.С. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2007. Т. 9, № 2. С. 162–175.*
4. *Чилова Р.Я., Ищенко А.И., Рафальский В.В. Особенности применения антимикробных препаратов при беременности // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2005. Т. 9, № 2. С. 77–91.*
5. *Nordeng H., Eskild A., Nesheim B.-I. et al. Drug use in pregnancy among parous Scandinavian women // N. J. Epidem. 2001. Vol. 11, No. 1. P. 97–103.*
6. *Rohra D.K., Das N., Azam S.I. et al Drug-prescribing patterns during pregnancy in the tertiary care hospitals of Pakistan: a cross sectional study // BMC Pregnancy and Childbirth. 2008. Vol. 8. P. 24. URL: http://www.biomedcentral.com/1471-2393/8/24 (дата обращения 12.08.2010).*
7. *Scheinfeld N.S., Allan J.M., Davis A. Teratology and Drug Use During Pregnancy. Updated: Apr 27, 2009. URL: http://www.emedicine.com/med/topic3242.htm (дата обращения 12.08.2010).*
8. *Sharma R., Kapoor B., Verma U. Drug utilization pattern during pregnancy in North India // Indian. J. Med. Sci. 2006. Vol. 60, No. 7. P. 277–287.*

Поступила в редакцию 17.08.2010.

APPLYING DRUGS IN PREGNANT WOMEN IN PRIMORSKY KRAI: A RETROSPECTIVE ANALYSIS

Yu.V. Feoktistova[1, 2], E.V. Eliseeva[2], E.A. Poddubny[1, 2], S.V. Voronin[1], B.I. Geltser[1, 2]

[1] *Regional Clinical Centre of Specialised Health Care (30/37 Uborevicha St. Vladivostok 690000 Russia),* [2] *Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia)*

Summary – The authors present results of retrospective pharmacoepidemiological studies conducted in Primorsky Krai and analysis of 703 cases of drug therapy for pregnant women. The drug treatment appeared to be required most often during the first trimester of pregnancy. The average quantity of drugs administered to one woman was about 3.0±0.2. The anti-infectious drugs were prescribed most often (60.2 %), then followed nonsteroidal antiinflammatory drugs (13.9 %), drugs for central neural system (9,8%), sex hormones and their antagonists (9.7 %), systemic glucocorticosteroids (6.3 %), drugs for respiration diseases (4.0 %), vaccines (4.6 %), and antihypertensive drugs (1.1 %). 41.8 % of these drugs represented a risk for fetus.

Key words: *pregnancy, drugs, pharmacoepidemiology.*

Pacific Medical Journal, 2011, No. 1, p. 79–82.