

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Р.А. Павлюков, М.Р. Конорев, Т.В. Маханькова

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

В Республике Беларусь до последнего времени не проводились многоцентровые фармакоэпидемиологические исследования, которые давали бы реальные представления о том, какова ситуация с лекарственной терапией при беременности. В этой связи в 2012 г. было предпринято многоцентровое поперечное исследование, цель которого заключалась в изучении применения лекарственных средств при беременности. В статье приведены результаты исследования применения лекарственных средств беременными женщинами г. Витебска и Витебской области. Проведен анализ структуры и количества применяемых лекарственных средств при беременности, приверженность пациенток к назначенному лечению. Безопасность лекарственных средств оценивалась в соответствии с классификацией риска для плода, разработанной FDA. Проведенный анализ показал, что уровень применения лекарственных средств при беременности чрезвычайно высок. Выявлено широкое применение лекарственных средств, которые никогда не подвергались серьёзным клиническим исследованиям, эффективность и безопасность этих лекарственных средств остаются плохо изученными, отсутствуют данные о потенциальном риске при их применении во время беременности.

Ключевые слова: беременность, лекарственные средства, фармакоэпидемиология.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования проблемы рациональной фармакотерапии во время беременности обусловлена крайне ограниченными возможностями клинических испытаний лекарственных средств с участием беременных, возможными осложнениями со стороны плода, побочными действиями лекарственных средств на мать и плод. Актуален также и вопрос о необходимости лекарственной поддержки нормально протекающей беременности.

Проведенные за последние несколько лет исследования в различных странах мира продемонстрировали увеличение потребления лекарств во время беременности. В одном из самых масштабных исследований, выполненном Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1987–1988 гг., обнаружено, что среди 14778 беременных из 22 стран мира 86% женщин

принимали, по крайней мере, одно лекарственное средство (ЛС), при среднем показателе 2,9 (от 1 до 15) используемых ЛС [1]. Эти данные согласуются и с другими недавними публикациями [2–10]. Кроме этого, в исследованиях не учитываются лекарственные средства, которые беременные женщины принимают самостоятельно, без назначения врача, а также используемые во время или накануне родов. Очевидно, что уровень потребления ЛС беременными значительно выше. Таким образом, справедливо утверждение, основанное на результатах исследования ВОЗ: «Можно даже не сомневаться, что некоторые ЛС используются более широко, чем это оправдано опубликованными научными данными» [1].

К настоящему времени накоплен значительный опыт, свидетельствующий о том, что практически любое ЛС, назначенное беременной, в той или иной сте-

пени проникает через плаценту, и многие из ЛС могут оказывать неблагоприятное воздействие на развивающийся плод и новорожденного. Наибольшую опасность представляют тератогенные эффекты ЛС, под которыми традиционно понимают развитие анатомических пороков у плода. Известно, что эти эффекты тесно связаны с дозой ЛС и продолжительностью воздействия, а наибольший риск приходится на 29-й – 70-й день гестационного периода, когда формируются все важнейшие органы и системы [11,12].

ЛС могут оказывать фетотоксические эффекты и после третьего месяца беременности. Некоторые ЛС вызывают психические, функциональные или редко проявляющиеся неблагоприятные эффекты, которые намного труднее выявить, так же как и установить причину ввиду их комплексной, многофакторной природы и, зачастую, отсроченного проявления [13,14]. В литературе [15] описаны следующие известные к настоящему времени тератогенные и фетотоксические эффекты ЛС:

- хромосомные аномалии;
- нарушение имплантации плодного яйца;
- резорбция или выкидыш на стадии раннего эмбриогенеза;
- структурные аномалии;
- задержка внутриутробного роста;
- гибель плода;
- функциональные нарушения у новорожденного, например, глухота;
- поведенческие аномалии;
- задержка умственного развития.

Беременные женщины потенциально исключены из клинических исследований, проводящихся до регистрации ЛС (I–III фаза), по этическим соображениям, и основной объем информации о безопасности ЛС собирается только после выхода его на фармацевтический рынок. Обычно тератогенные свойства ЛС и связь между воздействием ЛС и исходом беременности обнаруживаются в ходе эпидемиологических исследований [16].

К сожалению, в настоящее время не установлен системный подход к постмаркетинговой оценке рисков и безопасности использования ЛС при беременности. Кроме того, ежегодно на фармацевтический рынок поступают сотни новых ЛС, и практически невозможно собрать адекватную информацию даже о небольшой доле этих

ЛС. Так, обзор ЛС, одобренных FDA в период 1980–2000 гг., показал, что информация о тератогенном риске в 90% случаев остаётся неизвестной. Поэтому лишь немногие ЛС могут считаться безопасными при беременности [17–19].

Несмотря на то, что много «ненужных» ЛС используется во время беременности, существует тенденция переоценивать риск применения ЛС во время беременности и отказываться от необходимой и полностью оправданной терапии из-за страха неблагоприятных эффектов у плода. Особенно это касается лечения хронических заболеваний матери (эпилепсия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, бронхиальная астма), а также острых инфекций (преимущественно респираторных вирусных инфекций, инфекций нижних дыхательных путей, мочеполовых органов и др.), которые, в свою очередь, представляют угрозу для развития плода. Однако применение ЛС, не обладающих тератогенными свойствами, способно предотвратить тератогенные эффекты таких заболеваний матери, как сахарный диабет, грипп и другие острые инфекции, сопровождающиеся высокой лихорадкой, тем самым доля предотвращённых врождённых аномалий превысит долю аномалий, связанных с применением тератогенных ЛС [14,20].

Целью нашего исследования явилось изучение реальной клинической практики применения лекарственной терапии у женщин с физиологической беременностью и экстрагенитальной патологией в г. Витебске и Витебской области и приверженности пациенток к назначенному лечению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в дизайне многоцентрового поперечного описательного исследования в 2012 г. на базе женских консультаций г. Витебска и 18 городов Витебской области. В работе использовали метод – анонимное анкетирование беременных, курируемых врачами женских консультаций г. Витебска и Витебской области.

На каждую беременную женщину заполняли специально разработанную индивидуальную регистрационную карту (ИРК) с указанием демографических данных, гестационного срока, акушерского анамнеза, сопутствующих хронических заболеваний, всех ЛС (включая витамины,

минералы, растительные ЛС), назначенных беременной с момента первого антенатального визита в женскую консультацию до включения в исследование, а также всех ЛС, принимаемых без назначения врача. Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерной программы, разработанной на основе системы управления базами данных MS Access для ОС Windows.

Для кодирования ЛС использовали рекомендованную ВОЗ Анатомическую терапевтическую химическую классификацию (АТХ).

Категории безопасности ЛС присваивали в соответствии с классификацией риска применения ЛС при беременности, разработанной FDA.

Статистический анализ проводили в системе MS Excel для ОС Windows и программе Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование было включено 665 беременных женщин в возрасте от 16 до 44 лет, средний возраст – $26,08 \pm 4,95$ лет. Половина из них (49,9%) были первобеременными.

Из них 312 (46,9%) жительниц г. Витебска, 50 (7,5%) – г. Новополоцка, 48 (7,2%) – г. Орши, 45 (6,8%) – г. Лепеля, 41 (6,2%) – г. Новолукомля, 28 (4,2%) – г. Докшицы, 27 (4,1%) – г. Полоцка, 21 (3,2%) – г. Лиозно, 20 (3,0%) – г. Миоры, 13 (2,0%) – г. Шумилино, 13 (2,0%) – г. Дубровно, 9 (1,4%) – г. Верхнедвинска, 9 (1,4%) – г. Поставы, 7 (1,1%) – г. Чашники, 7 (1,1%) – г. Толочин, 6 (1,0%) – г. Городок, 6 (1,0%) – г. Шарковщина, 2 (0,3%) – г. Ушачи, 1 (0,2%) – г. Сенно.

Хронических заболеваний не было у 471 (70,8%) беременной женщины. Заболевания желудочно-кишечного тракта (гастродуоденит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит, холецистит, колит) выявлены у 48 (7,2 %) человек, заболевания органов дыхания (ринит, синусит, тонзиллит, бронхит) – у 40 (6,0%), заболевания половой системы (аднексит, цервицит, эрозия шейки матки, миома матки, кольпит) – у 35 (5,3%), заболевания мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит, мочекаменная болезнь) – у 29 (4,4%), заболевания эндокринной системы (диффузный токсический зоб, аутоиммунный

тиреоидит, сахарный диабет) – у 13 (2,0%) и сердечно-сосудистой системы (пороки сердца, гипертоническая болезнь, вегетососудистая дистония, варикозное расширение вен) – у 12 (1,8%) респондентов.

Установлено, что из 665 включённых в исследование беременных женщин 90,1% назначалось, по крайней мере, одно ЛС во время беременности, в среднем $3,35 \pm 1,65$ различных наименований, включая витамины и минералы. Без учёта витаминов, минералов, ЛС, содержащих йод и железо – $1,94 \pm 1,07$ (от 1 до 7). Высокая частота лекарственной терапии отмечалась и в I триместре беременности – наиболее уязвимом этапе формирования плода, когда 93,3% беременных получали, в среднем, $2,88 \pm 1,42$ ЛС. Среди всех ЛС (100%) наиболее часто беременными применялись поливитамины и минералы (67,1%), ЛС, содержащие йод (43,5%), антиагреганты (27,1%), ЛС, содержащие железо (19,7%), фолиевая кислота (19,4%), ЛС, содержащие кальций (15,6%), спазмолитические средства (15,3%), растительные седативные средства (10,7%), ЛС, влияющие на печень и желчевыводящие пути (9,9%), местные гинекологические антимикробные ЛС (7,8%), системные антибактериальные ЛС (7,5%), ЛС, влияющие на процессы тканевого обмена (актовегин; 4,1%), растительные диуретические средства (3,9%), β -миметики (2,4%), бронхолитики (1,5%), противовирусные средства и иммуномодуляторы (1,4%), ангиопротекторы (1,2%), системные противогрибковые ЛС (1,0%), глюкокортикостероиды (1,0%), НПВС (1,0%), сердечно-сосудистые средства (0,8%), вентонизирующие ЛС (0,8%). Из антибактериальных ЛС (100%) назначались лекарственные средства следующих групп: 42% – макролиды, 18% – цефалоспорины, 12% – пенициллины, 10% – нитроимидазолы, 2% – нитрофураны, 16% женщин не смогли указать точное название антибактериального ЛС. 230 пациентам (34,6%) назначались исключительно витамины, минералы, микроэлементы и ЛС, содержащие железо, йод, кальций.

Из ЛС, назначенных пациенткам, чаще всего назывались: йодомарин – 263 (39,4%) респондента, теравит – 204 (30,7%), курантил/дипиридамол – 177 (26,6%), витамин Е – 143 (21,5%), фолиевая кислота – 129 (19,4%), магний В₆ – 109 (16,4%), папаверин – 79 (11,9%), кальцеин – 74 (11,1%),

сорбифер – 63 (9,5%), валериана – 63 (9,5%), хофитол – 37 (5,6%), витрум – 32 (4,8%), актовегин – 27 (4,1%), витамин С – 27 (4,1%), феррум-лек – 26 (3,9%), бетадин – 24 (3,6%), но-шпа/дротаверин – 22 (3,3%), йодбаланс – 22 (3,3%), магвит – 21 (3,2%), ферронал – 21 (3,2%), канефрон – 17 (2,6%), гинипрал – 16 (2,4%), кальций Д₃ Никомед – 16 (2,4%) респондентов.

Для лечения беременных применялись 143 ЛС различных наименований.

По результатам исследования только 63,2% среди всех 2004 проанализированных назначенных ЛС были безопасными для беременных (категория А) и относительно безопасными, риск для плода окончательно не установлен (категория В); 7,2% – представляют потенциальный риск для плода (категория С), 0,25% – имеют доказанный риск для плода (категория D); 29,4% всех назначений ЛС не включены в классификацию FDA, их риск при беременности неизвестен. 556 (83,6%) пациенток получали в среднем $2,25 \pm 1,21$ безопасных и относительно безопасных при беременности ЛС (категории А и В); тем не менее 424 (63,8%) женщинам назначалось $1,32 \pm 0,63$ ЛС с неустановленной безопасностью, 123 (18,5%) – $1,09 \pm 0,3$ наименований ЛС с возможным риском для плода (категория С), а $0,75\% - 1,0 \pm 0$ ЛС с доказанным риском для плода (категория D). По количеству одновременно назначенных ЛС: ни одного ЛС не было назначено 66 (9,9%) пациенткам, 1 ЛС назвали 60 (9,2%) пациенток, 2 ЛС – 137 (20,6%), 3 ЛС – 164 (24,7%), 4 ЛС – 113 (20,0%), 5 ЛС – 70 (10,5%). Больше 5 ЛС одновременно получали 54 (8,1%) пациентки, при этом 11 (1,7%) женщин получали одновременно 8 и более ЛС (максимально 12). На вопрос о приверженности пациенток к лечению 625 (94,0%) дали положительный ответ, 39 (5,9%) ответили отрицательно и 1 (0,2%) женщина не дала ответа. Из ответивших отрицательно 13 (33,3%) не хотели принимать слишком много лекарственных средств, 13 (33,3%) посчитали лечение слишком дорогим, 4 (10,3%) назвали причиной отказа от приема ЛС опасение его влияния на ребенка, 10 (25,6%) не указали причину. В целом полученные данные свидетельствуют о высоком уровне приверженности пациенток к назначенной терапии.

Лекарственные средства без назначения врача принимали 130 (19,6%) бере-

менных, в среднем $1,59 \pm 0,97$ ЛС. Из них 6 (4,6%) беременных принимали по одному ЛС, относящемуся к категории D, 4 (3,1%) принимали по одному ЛС, относящемуся к категории С, 85 (65,4%) принимали безопасные и относительно безопасные при беременности ЛС (категории А и В), в среднем $1,3 \pm 0,7$ ЛС, тем не менее 63 (48,5%) принимали $1,3 \pm 0,7$ ЛС с неустановленной безопасностью.

Из всех ЛС, которые пациентки принимали без назначения врача, чаще назывались: йодомарин – 23 (3,5%), теравит – 18 (2,7%), витамины – 16 (2,4%), фолиевая кислота – 10 (1,5%). Всего было названо 76 ЛС. Только по назначению врача ЛС принимали 535 (80,5%) беременных. Наиболее часто прием ЛС осуществлялся по совету родственников и друзей – 32 (24,6%), по совету работника аптеки – 29 (22,3%), по решению самой беременной – 25 (19,2%), по информации из рекламы на телевидении и в прессе – 7 (5,4%), по информации из других источников – 18 (13,8%), не указали причину – 19 (14,6%).

Кроме того, эпизодически, при головной боли, острых респираторных заболеваниях, лихорадке, кашле, насморке, кандидозе 343 (51,6%) пациентки, без назначения врача, принимали $1,98 \pm 1,24$ ЛС. 94 (14,1%) пациентки принимали лекарственные средства категории D, в среднем $1,2 \pm 0,4$ ЛС. 89 (13,4%) пациенток принимали лекарственные средства категории С, в среднем $1,3 \pm 0,7$ ЛС. Лекарственные средства категорий А и В принимали 103 (15,5%) пациентки, в среднем $1,1 \pm 0,3$. В то же время 199 (29,9%) беременных принимали в среднем $1,3 \pm 0,6$ ЛС с недоказанной безопасностью. Чаще всего назывались: парацетамол – 66 (9,9%), цитрамон – 49 (7,4%), ацетилсалициловая кислота – 46 (6,9%), сосудосуживающие ЛС для носа – 42 (6,3%), комбинированные ЛС, содержащие нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – 42 (6,3%), анальгин – 38 (5,7%), бетадин – 27 (4,1%), гинезол – 25 (3,8%), клотримазол – 22 (3,3%), пимафуцин – 17 (2,6%), залаин – 17 (2,6%), нимесулид/найз/нимесил – 10 (1,5%), доктор Мом – 10 (1,5%), амброксол – 9 (1,4%), пиносол – 8 (1,2%), аскофен – 8 (1,4%), уголь активированный – 8 (1,2%). Всего было названо 95 наименований различных ЛС. Ничего не принимали 322 (48,4%) беременные женщины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов проведённого фармакоэпидемиологического исследования показал, что уровень назначения лекарственных средств беременным женщинам чрезвычайно высок. 90% беременных назначалось хотя бы одно лекарственное средство, в среднем 3 ЛС различных наименований. 35% женщин не назначалось никаких других лекарственных средств, кроме витаминов, минералов и лекарственных средств, содержащих железо, йод и кальций. Анкетирование показало, что 94% беременных женщин готовы выполнять назначенную врачом лекарственную терапию. Выявлено широкое применение лекарственных средств, которые никогда не подвергались серьёзным клиническим исследованиям, их эффективность и безопасность плохо изучены, отсутствуют данные о потенциальном риске при их применении во время беременности.

В вопросе ответственного самолечения пациентки проявили достаточную осторожность. Только каждая пятая (19,6%) женщина предприняла самостоятельное лечение. Наиболее часто без назначения врача пациентки принимали витамины, йодомарин, фолиевую кислоту. Однако больше половины (52%) беременных эпизодически принимали различные лекарственные средства, причем 13% принимали лекарственные средства с возможным риском для плода (категория C), 14% принимали лекарственные средства с доказанным риском для плода (категория D). Чаще всего беременные эпизодически принимали нестероидные противовоспалительные лекарственные средства.

SUMMARY

R.A. Pavlyukov, M.R. Konorev,
T.V. Mahankova

**PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL
RESEARCH OF USE OF MEDICATIONS
IN PREGNANT WOMEN**

The use of any medications during pregnancy is associated with a potential risk for deleterious effect on fetus and neonate. Many women take drugs during pregnancy however no studies were conducted to examine the extent of drug prescription to pregnant women in Belarus. Among 665 women enrolled, 90% received a prescription for at least one drug

during pregnancy with a mean of $3,35 \pm 1,65$ (range, 1 to 12) medications per woman. Without vitamins, minerals, iron and iodide the average number was $1,94 \pm 1,07$ (range, 1 to 7). High rates of drug prescription were noted in the first trimester – 93% of women were administered at least one drug with a mean number $2,88 \pm 1,42$. The most frequently prescribed preparations were multivitamins and minerals (67,1% of women), drugs containing iodine (43,5%), antithrombotics, mainly dipyridamole (27,1%), iron (19,7%), folic acid (19,4%), calcium (15,6%), spasmolytics (15,3%), herbal sedatives (10,7%), bile and liver drugs (9,9%), gynecological anti-infectives/antiseptics (7,8%), systemic antibiotics (7,5%), actovegin (4,1%), herbal diuretics (3,9%). Commonly prescribed were iodomarin (39,4%), teravit (30,7%), curantil/dipyridamole (26,6%). In accordance with the US Food and Drug Administration (FDA) risk classification system in pregnancy, 63,8% of the women were administered drugs with un-studied safety during pregnancy. Based on the results of our study drug use during pregnancy in Belarus should be continuously monitored and strictly related to evidence based guidelines on efficacy and safety.

Keywords: pregnancy, medications, pharmacoepidemiology.

ЛИТЕРАТУРА

1. Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy (C.G.D.U.P.): Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 1992. – Vol. 39. – P. 185–196.
2. Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database / I. Lacroix [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 65. – P. 839–846.
3. Drug use in pregnancy among Italian women / S. Donati [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2000. – Vol. – P. 323–328.
4. Prescription drug use in pregnancy / S.E. Andrade [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 191. – P. 398–407.
5. Medication use during pregnancy: data from the Avon longitudinal study of parents and children. / J. Headley [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 60. – P. 355.
6. Drug use in pregnancy among parous Scandinavian women. / H. Nordeng [et al.] // *Norw. J. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 11. – P. 97–103.

7. Drug use by pregnant women and comparable non-pregnant women in the Netherlands with reference to the Australian classification system. / E. Schirm [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2004. – Vol. 114. – P. 182–188.
8. Prescribing during pregnancy and lactation with reference to the Swedish classification system. A population-based study among Danish women / C. Olesen [et al.] // The Euromap Group. Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 1999. – Vol. 78. – P. 686–692.
9. Drug exposure in pregnant women / A.E. Czeizel [et al.] // Lupus. – 2004. – Vol. 13. – P. 740 – 745.
10. Drug utilization in pregnancy – final report of the prospective study «PEGASUS» / V. Egen [et al.] // Pharmacoep. Drug Saf. – 2002. – Vol. 11. – P. 29.
11. Drug therapy in pregnant and breast-feeding women / P.C. Rubin [et al.]. – Clinical Pharmacology. New York: Melmon & Morellis. – 2000. – P. 1117–1141.
12. Briggs, G.G. Drugs in Pregnancy and Lactation / G.G. Briggs, R.K. Freeman, S.J. Yaffe. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 9th Ed. – 2011. – P. 27.
13. Prescribing drugs to pregnant women. / R. Powrie [et al.] // Women's Health in Primary Care. – 1999. – Vol. 2. – P. 547–554.
14. Risk and Benefit of Drug use during pregnancy / F. Banhidy [et al.] // Int. J. Med. Sci. – 2005. – Vol. 2. – P. 100 – 106.
15. General principles of drug use in pregnancy / P.R. McElhatton [et al.] // The Pharmaceut. J. – 2003. – Vol. 270. – P. 232–234.
16. 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. – P. 28.
17. Medication use during pregnancy and lactation: An urgent call for public health action. / C.T. Lagoy [et al.] // J. of Women's Health. – 2005. – Vol. 14. – P. 104–109.
18. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. / W.Y. Lo [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 100. – P. 465.
19. Hartzema, A.G. Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management / A.G. Hartzema, H.H. Tilson, K.A. Chan. – Cincinnati: Harvey Whitney Books Company, 1st Ed. – 2008. – P. 16-19.
20. Population-based case-control study of influenza during pregnancy for congenital abnormalities. Birth Defects Research / N. Acs [et al.] // Birth defects Res. A Clin. Mol. Teratol. – 2005. – Vol. 73. – P. 989 – 996.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
кафедра общей и
клинической фармакологии
с курсом ФПК и ПК,
тел. раб. +375 212 211387,
тел. моб. +375 29 6266923,
e-mail: mkonorev@yandex.ru.
Конорев М.Р.

Поступила 11.10.2013 г.