

Использование лекарственных средств безрецептурного отпуска во время беременности

О.В.Решетько, К.А.Луцевич

Саратовский государственный медицинский университет

Имеется ограниченное количество информации о безопасности применения многих безрецептурных лекарственных средств во время беременности. Общепринятая аргументация – экспозиция матери плохо изученными лекарствами должна быть ограничена. Следовательно, большинство из этих медикаментов должны использоваться беременными женщинами с осторожностью или не использоваться совсем. Фармацевты играют важную роль в ориентации беременных женщин в море ОТС-продуктов.

Ключевые слова: беременность, безопасность лекарственных средств, препараты безрецептурного отпуска

The use of over-the-counter pharmaceuticals during pregnancy

O.V.Reshet'ko, K.A.Lutsevich

Saratov State Medical University

Information on safety of using many over-the-counter medications during pregnancy is scarce enough. The generally accepted argumentation is that exposure of mother to insufficiently studied drugs should be restricted. Therefore, pregnant women should use most of these medications with caution or should not use at all. Pharmacists play an important role in orientation of pregnant women in the sea of OTC products.

Key words: pregnancy, safety of medications, over-the-counter pharmaceuticals

Хорошо известно, что применение во время беременности различных лекарственных средств (ЛС) может оказывать вредное влияние на развитие плода. Только относительно небольшое число лекарств проявляют подтвержденную в клинической практике тератогенность, но мало известно о менее выраженных эффектах ЛС на развитие плода или новорожденного [34]. С этой целью в мире широко проводятся фармакоэпидемиологические исследования использования ЛС во время беременности. Отмечается, что более 90% женщин принимают до четырех ЛС в один из периодов гестации, при этом наиболее часто употребляют антациды, анальгетики и антибиотики. Кроме того, большинство женщин используют различные витамины и/или минеральные добавки, особенно железосодержащие [13, 14, 16, 24, 27].

Потребность в ЛС во время беременности обоснованна. Многие беременные женщины обеспокоены появлением различных симптомов, часто возникающих впервые (расстройства пищеварения, тошнота и рвота, геморрой, зуд, за-

пор, инфекции мочевого тракта и вагинальный кандидоз). Некоторые состояния излечиваются только после посещения женщинами врача и назначения с учетом соотношения риск/польза ЛС, однако с небольшими недомоганиями женщины пытаются справиться сами путем самолечения, приобретая безрецептурные препараты (ОТС-препараты; over-the-counter drugs) и прибегая к совету провизора (фармацевта) в аптеке, или обращаясь к средствам народной медицины.

Беременные женщины и наблюдающие их врачи хорошо осознают необходимость избегать приема ЛС во время беременности. Тем не менее создается парадоксальная ситуация, когда уменьшение назначения рецептурных ЛС ведет к росту применения беременными ОТС-препаратов и средств народной (традиционной, альтернативной, комплементарной) медицины, отпускаемых без рецепта врача аптеками для самолечения [5, 9, 23, 29]. Отмечается, что беременные в 1,5 раза чаще принимают ОТС-препараты, чем рецептурные ЛС [58]. С учетом повышенного спроса средств народной медицины эта цифра может значительно возрасти.

Для корреспонденции:

Решетько Ольга Вилоровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Саратовского государственного медицинского университета

Адрес: 410028 Саратов, ул. Чернышевского, 141

Телефон: (8452) 224031

E-mail: reshetko@yandex.ru

Статья поступила 14.03.2007 г., принята к печати 17.10.2007 г.

Фармацевтическая помощь беременным женщинам

Выбор ЛС для самолечения во время беременности представляет трудную задачу для женщины из-за оказания возможных серьезных нежелательных влияний на плод. При по-

купке в аптеке ОТС-препарата для самолечения беременная женщина может получить консультацию у фармацевта, который окажет помощь женщине в определении симптомов, для которых необходим визит к врачу; выборе правильного ОТС-препарата для лечения легких недомоганий. Он также поможет избежать медикаментов, потенциально опасных для плода [5, 12, 25]. Кроме того, фармацевт может дать советы по диете и гигиене.

Имеется ограниченное число исследований роли фармацевта как консультанта беременной женщины в выборе необходимого ОТС-препарата [12, 20, 36, 38, 44]. Так, исследование среди фармацевтов во Франции показало, что большинство из них при любых симптомах сразу же предлагают ОТС-препарат беременной женщине за исключением жалобы на утреннюю тошноту, когда ее направляют к врачу общей практики. В то же время в исследовании, включавшем 120 фармацевтов из Нидерландов, Исландии и Канады, большинство фармацевтов не было способно предоставить адекватную доказательную информацию по использованию предлагаемых ЛС во время беременности [38]. В исследовании Р. Merlob et al. [44] замечено, что только 9% фармацевтов Израиля консультируют беременных и кормящих женщин. Отмечается большая активность французских фармацевтов в оказании фармацевтической помощи беременным женщинам, чем их аргентинских коллег [12]. Опрос последних показал, что 90% из них направляют беременных женщин к врачу, даже не пытаясь оказать консультативную помощь в выборе ОТС-препарата [20].

С другой стороны, опрос 163 французских фармацевтов позволил сделать вывод, что им, по-видимому, трудно отказать в отпуске конкретных ЛС, спрашиваемых беременной женщиной. Кроме того, были и ошибочные с позиции фармакологии рекомендации фармацевтов, когда советовали ЛС без клинических или экспериментальных обоснований для применения во время беременности, предлагались беременным женщинам потенциально опасные ЛС. Например, в конце беременности при головной боли предлагались ибупрофен и ацетилсалициловая кислота [12].

Тератогенные эффекты лекарственных средств и стратегия фармаконадзора во время беременности

Тератогенные эффекты у человека невозможно надежно предсказать исходя из принадлежности ЛС к какой-либо фармакотерапевтической группе или знаний о его фармакологических и токсикологических свойствах. Следует также учитывать, что тератогенность ЛС не может быть определена в премаркетинговых клинических исследованиях, из которых исключаются женщины с подозрением на беременность [46].

В США в 1979 г. Управлением по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) было установлено пять категорий (А, В, С, D, X) потенциальной тератогенности применяемых ЛС. Если ЛС категории А относятся к полностью безопасным для использования во время беременности, то препараты категории D противопоказаны в период беременности, а категории X абсолютно противопоказаны беременным женщинам вследствие доказанной тератоген-

ности. Данная система классификации в настоящее время подвержена критике из-за трудности для интерпретации и использования в консультировании женщин, а также в связи с ригидностью: категория ЛС при получении новых данных о его тератогенности не изменяется [34]. Классификации ЛС по тератогенной безопасности в других странах (например, Швеции, Австралии, Нидерландах, Швейцарии) также построены по принципу иерархии оцениваемых рисков для плода.

Беременной или собирающейся забеременеть женщине важно знать, будет ли принимаемое ею ЛС увеличивать степень риска пороков развития плода [46]. ЛС, имеющие значительные риски, могут быть классифицированы как «тератогены высокого риска» (high-risk teratogens). К ним относятся, например, печально известный талидомид и изотретиноин. Однако большинство ЛС вызывают дефекты развития плода у незначительного числа беременных женщин и классифицируются как «тератогены умеренного риска» (moderate-risk teratogens). Несмотря на крайне недостаточные знания в этой области, имеются сведения о весьма многочисленных ЛС с доказанным или предполагаемым риском умеренной тератогенности, включая не только рецептурные (например, карбамазепин и вальпроевая кислота), но также и ОТС-препараты (например, псевдоэфедрин) [68]. Более частое использование беременными женщинами безрецептурных препаратов [47] требует активных исследований для получения информации об их «тератогенной нагрузке» (teratogenic burden), связанной с тяжестью вызываемых ими пороков развития плода [46].

Вышесказанное предполагает создание эффективной системы надзора за тератогенными эффектами ЛС как новых, так и давно присутствующих на фармацевтическом рынке. Методология фармаконадзора включает сообщения о случаях, мониторинг описания событий, исследования «случай-контроль» или когортные исследования, рандомизированные контролируемые исследования. Разработаны два основных подхода в определении тератогенности в постмаркетинговом фармаконадзоре [8, 46]. Так, для получения необходимой информации о тератогенности ЛС в клинической практике проводятся эпидемиологические исследования по двум типичным дизайнам: когортные исследования или исследования «случай-контроль». Кроме того, появление в последние годы международных информационных служб по тератологии позволяет проводить проспективные обсервационные исследования [34]. С фармаконадзором тесно связано использование регистров беременных, составляемых фармацевтическими производителями или исследовательскими группами [8]. Дизайн таких регистров позволяет исследователям эффективно идентифицировать ЛС с высоким риском тератогенности (или другими видами побочного действия на плод, например задержкой развития) на ограниченном числе беременных женщин. Базы данных, разрабатываемые для административных целей, также могут быть использованы для идентификации женщин, принимавших какой-либо препарат во время беременности, и исходов этих беременностей. Однако валидность идентификации тератогенов умеренного риска в противоположность идентификации тератогенов высокого риска требует более тщательного рассмотрения влияния потенциаль-

ных переменных, таких как прием сопутствующих ЛС, включая ОТС-препараты, курение, алкоголь и показание, для которого был выбран данный препарат. Все эти данные вряд ли могут быть доступны из баз данных, предназначенных для административных целей [34].

Для преодоления вышеуказанных трудностей используется фармаконадзор по типу «случай-контроль», введенный в практику в середине 1970-х гг. как система для идентификации серьезных побочных эффектов медикаментозного лечения в амбулаторной практике. Данный подход был использован в 1976 г. в США в определении дефектов развития новорожденных. Построенный на получении информации о новорожденных с любыми специфическими дефектами развития и опросе женщин, сфокусированном на деталях их антенатальной экспозиции всеми рецептурными и ОТС-препаратами (включая растительные продукты), данный тип фармаконадзора способствует рассмотрению большого числа специфических дефектов в ассоциации с широким спектром ЛС, принимаемых беременными женщинами [34]. Главное преимущество таких исследований в их существенной статистической надежности, позволяющей достоверно идентифицировать тератогены умеренного риска не только среди обычно используемых препаратов, но и среди редко принимаемых ЛС.

ОТС-препараты во время беременности

ОТС-препараты являются средствами симптоматического лечения, поскольку не воздействуют на причину и механизм развития болезни. Используются в основном для лечения нетяжелых, легко поддающихся медикаментозной коррекции состояний, не требующих вмешательства врача: головная боль, простуда (кашель, ринит, боли в горле, лихорадка),

расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (изжога, запор или диарея), расстройства со стороны центральной нервной системы (повышенная тревожность, эмоциональная лабильность, бессонница, повышенная утомляемость), угревая сыпь, мышечные и суставные боли, порезы и ссадины, легкие ожоги. ОТС-препараты представлены различными фармакологическими группами – анальгетики/антипиретики, антациды, антигистаминные, противокашлевые и др. Среди ОТС-препаратов достаточное количество ЛС, способных оказывать значительные нежелательные эффекты, особенно при нерациональном применении.

Таким образом, необходимо хорошо знать о безопасности ОТС-препаратов, особенно комбинированных, чтобы рекомендовать их беременным женщинам, указывая на строгое следование показаниям и как можно кратковременное применение. В таблице представлены некоторые ОТС-препараты, рассматриваемые в качестве безопасных для применения во время беременности на основе когортных исследований или мета-анализа нескольких исследований [9, 34].

Анальгетики. Анальгетики являются одной из наиболее часто применяемых во время беременности фармакологических групп [69]. Так, в одном из исследований почти 50% опрошенных женщин сообщили об использовании парацетамола (ацетаминофена) в 1-м триместре, а 53% – в 3-м триместре беременности [6]. Наряду с парацетамолом во время беременности могут использоваться и нестероидные противовоспалительные ЛС (НПВС), включая ацетилсалициловую кислоту, ибупрофен и метамизол натрия, отпускаемые без рецепта врача.

В исследованиях с приемом парацетамола (категория В FDA) как средства выбора среди анальгетиков/антипиретиков во время беременности не было обнаружено отрицательного влияния на плод независимо от времени гестации [4]. Однако исследованиями последних лет установлено увеличение риска развития аномалии желудка у плода, связанного с приемом парацетамола, особенно с использованием его в сочетании с псевдоэфедрином [68]. Предполагается также связь между стридорозным дыханием у детей в раннем детстве и использованием матерью во время беременности парацетамола [62]. Хотя акушерские осложнения у парацетамола минимальны, данный препарат обладает гепато- и нефротоксичностью, которые могут наблюдаться как у матери, так и у новорожденного при приеме больших терапевтических или токсических доз в конце беременности. Следовательно, важно информировать беременных женщин об использовании парацетамола только в случае необходимости и только в соответствующих терапевтических дозах, рекомендуя принимать от 325 до 1000 мг каждые 4–6 ч по необходимости (максимально 4 г/сут). Если препарат не оказывает эффекта или требует использования более 10 дней, беременная должна быть направлена к врачу. Кроме того, до приема парацетамола беременная женщина с почечной или печеночной дисфункцией, жалобах на головную боль в 3-м триместре (возможный признак повышения артериального давления и эклампсии), наличии воспаления или других признаках инфекции, боли, связанной с любой травмой, должна советоваться с врачом [69]. В зависимости от вида боли могут быть нефармакологические рекомендации, например при жалобе на головную

Таблица. Некоторые ОТС-препараты, рассматриваемые в качестве безопасных для применения во время беременности [9, 34]

Показание	Препараты выбора	Препараты ограниченного применения
Акне	Мыло и вода, местное применение бензоила пероксида	Препараты, содержащие ретиноевую кислоту (витамин А)
Аллергические риниты	Хлорфенирамин*, бромфенирамин*, дифенгидрамин*; местно: кромоглициевая кислота*	Лоратадин, фексофенадин, цетиризин
Аналгезия	Парацетамол	Ибупрофен, ацетилсалициловая кислота, напроксен*
Простуда/кашель	Гвайфенезин, умеренное применение псевдоэфедрина*** и декстрометорфана***	Эфедрин*; местно: оксиметазолин, нафазолин, ксилометазолин
Запор	Диета, растительные препараты, набухающие в желудке (гидрофильные волокна из наружной оболочки семян подорожника, <i>psyllium</i>)	Бисакодил, фенолфталеин**
Расстройство пищеварения	Диета, антациды, содержащие кальция карбонат, умеренное применение ранитидина или фамотидина	

*Рецептурные препараты. **Отсутствует регистрация в РФ. ***Входят в состав комбинированных препаратов.

боль беременной предлагается отдохнуть и полежать в темной тихой комнате.

Ацетилсалициловая кислота используется не только как анальгетик/антипиретик, в малых дозах она может предотвращать вызванную беременностью гипертензию и ряд других осложнений, а в больших дозах используется для лечения ревматоидного артрита. Клинические наблюдения свидетельствуют об отсутствии тератогенного эффекта у ацетилсалициловой кислоты (категория С FDA при приеме менее 150 мг/сут и категория D FDA в стандартных дозах во все три триместра) [40, 58, 59]. Одним из существенных проявлений токсического влияния ацетилсалициловой кислоты на плод является возникновение геморрагического синдрома у новорожденных [60]. Риск такого осложнения возрастает при хроническом применении ацетилсалициловой кислоты беременными в 3-м триместре, поэтому в течение последних 3 мес беременности ее рекомендуется использовать только по указанию врача [21]. Следует подчеркнуть, что безопасность и эффективность применения малых доз ацетилсалициловой кислоты в предотвращении преэклампсии полностью не доказаны [7, 26].

Существуют противоречивые данные о появлении врожденных пороков у детей, чьи матери в 1-м триместре беременности принимали ибупрофен (категория В FDA). Так, обнаруживался высокий риск рождения детей с пороками развития желудка [67] или сердца [70]. В других исследованиях такой риск был либо минимален, либо не наблюдалось увеличения выявления врожденных пороков [4, 51, 54, 63, 71]. Существует предположение, что использование беременными ибупрофена может все-таки представлять небольшой риск, приводя к преждевременному прерыванию беременности, что требует подтверждения в дальнейших исследованиях [51]. Как и для ацетилсалициловой кислоты, ограниченное применение ибупрофена требуется в последнем триместре беременности (категория D FDA). Однако несмотря на устоявшиеся рекомендации, исследованием М.А.Алао et al. [3] обнаружено, что у 49,5% новорожденных меконий положительно тестировался на НПВС (включая ибупрофен, напроксен, индометацин и ацетилсалициловую кислоту), что плохо согласовывалось с материнской историей применения НПВС. Таким образом, беременным женщинам могут быть рекомендованы ибупрофен в дозах от 200 до 400 мг каждые 4–6 ч (максимально 1200 мг/сут); напроксен в дозе 220 мг каждые 8–12 ч (максимально 660 мг/сут) и кетопрофен в дозе 12,5 мг каждые 6–8 ч, повторяя спустя 1 ч при отсутствии эффекта первоначальную дозу (максимально 75 мг/сут). Следует отметить, что беременные не должны принимать НПВС более 48 ч без консультации с врачом [69].

Метамизол натрия является производным пиразолона, для которого экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют об отсутствии тератогенного эффекта [1]. В настоящее время в развитых странах данный препарат на фармацевтическом рынке по мотивам безопасности отсутствует.

Из других НПВС доступны без рецепта врача местные лекарственные формы диклофенака, индометацина, кетопрофена, пироксикама и фенилбутазона, применение которых вследствие меньшей системной доступности хотя и возможно во время беременности, тем не менее нежелательно, так

же как и пероральный прием нифлумовой кислоты, из-за отсутствия доказательной базы о безопасности. Кроме того, отсутствуют указания производителей о возможностях применения данных препаратов во время беременности.

Особого внимания при рекомендации беременной женщине требует присутствие на фармацевтическом рынке большого числа ОТС-препаратов – анальгетиков комбинированного действия, в состав которых помимо парацетамола и НПВС могут входить кодеин, кофеин, фенobarбитал, спазмолитические и антигистаминные средства. Так, применение во время беременности при мигрени комбинации парацетамола, кодеина и дименгидрината считается безопасным [34]. Что касается кофеина, рекомендуется ограничивать употребление кофе и чая в период беременности, особенно в 1-м триместре. У женщин, употребляющих более 600 мг кофеина (6 чашек кофе) в сутки, возникает реальная опасность аборта, преждевременных родов [49]. Хотя кофеин (категория С FDA) в малых количествах, по-видимому, представляет минимальный риск во время беременности, отсутствие клинических доказательств предполагает ограниченное его применение. Это же относится и к комбинированным препаратам, содержащим фенobarбитал (категория D FDA), которые не должны рекомендоваться беременным женщинам. Несмотря на широкое применение в акушерской практике спазмолитиков (например, дротаверина и папаверина), о влиянии этих препаратов на плод почти ничего неизвестно, и строго контролируемые исследования у человека не проводились [1]. Следует отметить, что антихолинергические/спазмолитические средства по действию на плод по классификации FDA относятся к категории С или D [37].

Противопростудные средства. Ни один из компонентов, входящих в состав средств для лечения простуды, ее не лечит и даже не сокращает время заболевания, только снимает у матери симптомы дискомфорта. В первую очередь используются назальные деконгестанты, принимаемые либо перорально, например псевдоэфедрин, либо в виде назального спрея, содержащего оксиметазолин. Рассматривая псевдоэфедрин (категория С FDA) в качестве препарата выбора как перорального деконгестанта для использования во время беременности, большинство авторов в клинических исследованиях при использовании препарата матерями в 1-м триместре не нашли роста врожденных пороков у новорожденных по сравнению с контрольной группой [4]. Однако в двух исследованиях наблюдали пороки развития желудка у детей, связанные с приемом матерями псевдоэфедрина в 1-м триместре беременности [67, 68], хотя такая связь не наблюдалась в исследовании «случай-контроль», включавшем новорожденных с дефектами нервной трубки [63]. В исследовании, при котором женщины принимали разовую дозу псевдоэфедрина между 26 и 40 нед гестации, не было установлено изменений в фето-плацентарной циркуляции [64]. Предлагается с осторожностью использовать псевдоэфедрин во время 1-го триместра беременности с предпочтением низких доз, избегая применения пролонгированных лекарственных форм [9]. Во 2-м и 3-м триместрах беременности псевдоэфедрин может быть рекомендован в дозах от 30 до 60 мг каждые 4–6 ч по необходимости (максимально 240 мг/сут).

Симпатомиметические средства, к которым относятся деконгестанты, могут быть причиной гипертензии, симптоматической желудочковой аритмии и предобморочного состояния у беременных женщин [22, 53]. Оксиметазолин (категория С FDA) в виде пролонгированного назального спрея во время беременности требует осторожного применения вследствие возможного развития порока желудка у новорожденного [67]. Не было обнаружено при одноразовом применении оксиметазолина у беременной женщины с нормальным артериальным давлением уменьшения скорости материнского или плацентарного кровотока [55]. Интраназальное применение других безрецептурных альфа-адреномиметиков: ксилометазолина (категория С FDA), нафазолина (категория С FDA), тетризолина и трамазолина, – также требует осторожности. Противопоказания для рекомендации беременным женщинам этих ЛС включают воспаление или другие признаки инфекции, гиперемию слизистой оболочки носа более 7 дней. Назначается оксиметазолин интраназально в каждый носовой ход 2 раза/сут, утром и вечером, с указанием не использовать более 3 дней из-за риска «рикошетной» отечности слизистой оболочки носа.

Рядом исследований не было отмечено роста в развитии каких-либо врожденных аномалий у плода при приеме беременными в 1-м триместре муколитика гвайфенезина (категория С FDA) [4, 63]. Назначается гвайфенезин в дозе от 200 до 400 мг каждые 4 ч (максимально 2400 мг/сут). Применение других отхаркивающих средств безрецептурного отпуска: амброксола, карбоцистеина, бромгексина и ацетилцистеина (категория В FDA), – во время беременности не рекомендуется, хотя адекватные и строго контролируемые исследования у человека не проводились.

Безопасно использование во время беременности противокашлевого средства декстрометорфана (категория С FDA) – производного наркотического анальгетика леворфанолола [4, 18, 41]. Хотя декстрометорфан один или в комбинации с гвайфенезином может рассматриваться противокашлевым средством выбора во время беременности, лучше использовать его только в случае острой необходимости [9]. Назначается декстрометорфан в дозе от 10 до 20 мг каждые 4 ч при необходимости (максимально 120 мг/сут). Другие противокашлевые ОТС-препараты бутамират (центрального действия) и преноксдиазин (периферического действия) по указанию производителей необходимо применять с осторожностью.

Широкое распространение комбинированных препаратов для лечения ОРЗ и устранения симптомов простуды, включающих парацетамол, НПВС, альфа-адреномиметик фенилэфрин, антигистаминное средство (фенирамин, хлорфенамин), противокашлевое опиоидное средство декстрометорфан и кофеин, требует внимательного подхода при рекомендации беременной женщине. Несмотря на возросшее использование фиксированных комбинаций лекарственных средств, отмечаемое в эпидемиологических исследованиях (от 39 до 64,8%), мало известно об их репродуктивной безопасности [13, 48].

Антигистаминные препараты. В обзоре антигистаминных препаратов, используемых в начале беременности для профилактики аллергических реакций и лечения раннего токсикоза, показано отсутствие каких-либо врожденных пороков у 18 197 детей [32]. Большинство антигистаминных препаратов первого поколения (бромфенирамин, дифенгидрамин, хлорфенирамин) имеют низкий риск развития врожденных пороков (категория В FDA). Обладая значительным седативным эффектом, они являются в России препаратами рецептурного отпуска, однако в США относятся к ОТС-препаратам.

Антигистаминные ЛС второй генерации с незначительным седативным эффектом, такие, как лоратадин, фексофенадин и цетиризин, в США и России относятся к ОТС-препаратам [2, 50]. Имеются ограниченные свидетельства о безопасности применения этих ЛС во время беременности. Так, в двух небольших исследованиях не было выявлено роста в развитии каких-либо врожденных аномалий у плода при приеме беременными лоратадина (категория В FDA) [15, 71]. В мае 2002 г. Европейское агентство по контролю медикаментов (ЕМЕА) сообщило о ряде случаев нарушений развития мочеиспускательного канала у плодов, что имело место в Швеции при использовании лоратадина в ранние сроки беременности, что, однако, из-за ограниченного количества данных не позволяет оценить безопасность его применения у беременных [9]. Фексофенадин, являясь активным метаболитом терфенадина (категория С FDA), не оказывал тератогенного влияния в экспериментах на крысах и кроликах, хотя при высоких дозах наблюдался фетотоксический эффект с последующей эмбриолетальностью. Отсутствуют клинические данные применения фексофенадина у беременных [9]. Цетиризин (категория В FDA) – метаболит гидроксизина с отсутствием тератогенности у крыс

и кроликов. В проспективном клиническом исследовании, включавшем 55 новорожденных с пренатальной экспозицией цитиризином, не было обнаружено каких-либо отклонений в их развитии [17]. Таким образом, из-за отсутствия полноценных данных о безопасности применения антигистаминных препаратов второго поколения у беременных предпочтение отдается старым препаратам, хорошо изученным и с минимальным риском влияния на плод. Например, хлорфенирамин (категория В FDA) относится к препаратам выбора для перорального применения у беременных с аллергией или астмой [61].

Кромоглициевая кислота (кромоглицинат натрия) (категория В FDA) в виде назального спрея отпускается в США без рецепта, хотя в России все ее лекарственные формы в настоящее время относятся к категории рецептурных ЛС. Кромоглициевая кислота ингибирует высвобождение гистамина из тучных клеток. Препарат низко токсичен, и в виде назального спрея только 7% активного вещества подвержено системному всасыванию, что должно ограничивать его влияние на плод. Не тератогенен у мышей, крыс или кроликов. В нескольких исследованиях, включавших более 500 женщин, использование кромоглициевой кислоты в 1-м триместре беременности не приводило к дефектам у плода [61].

Применение других безрецептурных антигистаминных препаратов во время беременности должно быть либо ограничено, особенно в 1-м триместре, из-за отсутствия адекватных контролируемых исследований (дезлоратадин, диметинден, мебгидролин), либо не рекомендовано (клемастин, категория В FDA; хлоропирамин, категория С FDA; азеластин интраназально, категория С FDA; акривастин).

Антигистаминные препараты третьей генерации (левокабастин, эбастин) также относятся к ОТС-препаратам, однако клинические данные о безопасности их применения во время беременности отсутствуют.

Антациды. В настоящее время считают, что антациды, содержащие алюминий, кальций и магний и применяемые женщинами во 2-м и 3-м триместрах беременности, тератогенного действия не оказывают [37]. В исследовании M.Y.Splinter et al. [66] показано, что 22% женщин используют антациды во 2-м триместре и 35% – в течение 3-го триместра. Большинство клиницистов рекомендуют воздерживаться от приема антацидных средств, пока не будет доказана неэффективность соответствующей диеты и консервативного лечения диспепсии. Чаще всего рекомендуется буферный препарат кальция карбоната, умеренное использование которого, по-видимому, представляет минимальный риск для плода. Алюминия гидроксид, магния гидроксид и симетикон не были изучены в отношении их репродуктивных эффектов. Имея ограниченное кишечное всасывание, они оказывают незначительное влияние на плод. Некоторые антациды также содержат натрия гидрокарбонат, который при частом использовании может вызывать метаболический алкалоз, накапливая жидкость как у матери, так и у плода. Пациентки на диете с низким содержанием натрия должны использовать только антациды с низким содержанием натрия, а другим необходимо рекомендовать избегать избыточного приема натрий-содержащих агентов [9].

Применение во время беременности других безрецептурных антацидных средств алмазилата (кроме 1-го триместра)

и сималдрата безопасно, если избегать их длительного применения, однако доказательные исследования отсутствуют.

Антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов. Циметидин, ранитидин и фамотидин в США, а в России кроме циметидина, доступны в качестве ОТС-препаратов, что может способствовать увеличению использования этого класса препаратов во время беременности. Рядом клинических исследований не было обнаружено связи с пороками развития у детей, подвергшихся экспозиции антагонистами гистаминовых H₂-рецепторов (категория В FDA) во время 1-го триместра или с ростом риска других неблагоприятных исходов, например, преждевременные роды, низкая масса тела при рождении, проблемы со здоровьем новорожденного или желтухой у детей, подвергшихся экспозиции в конце беременности [30, 37, 39, 56]. Для циметидина, в отличие от ранитидина и фамотидина, характерно проявление антиандрогенного действия, что должно исключать его применение во время беременности.

В настоящее время в США омепразол (категория С FDA) и лансопризол (категория В FDA) – ингибиторы протонной помпы, подавляющие секрецию хлористоводородной кислоты в желудке, предложены в качестве ОТС-препаратов. Оба эти соединения являются канцерогенами у мышей и крыс. Тератогенный эффект у лабораторных животных не обнаружен. Предпринято несколько исследований с использованием этих препаратов во время беременности. В одном из них отмечается, что степень врожденных дефектов сердца слегка возрастает на фоне ингибиторов протонной помпы, хотя другие авторы не связывают это с их приемом [31, 35, 52, 56, 71]. Предлагается использовать эти препараты для лечения беременных женщин только по медицинским показаниям, а в качестве ОТС-препаратов – для лечения небольших недомоганий, например изжоги, их использование во время беременности должно быть ограничено [9].

Противодиарейные и слабительные средства. Безопасность использования солей висмута во время беременности носит противоречивый характер, хотя известно, что данное вещество представляет значительный риск для появления врожденных уродств [9].

Лоперамид – антидиарейный препарат, плохо всасывающийся из кишечника. Несмотря на то, что препарат плохо изучен в отношении его влияния на плод, данные многоцентрового клинического исследования предполагают минимальный риск при его использовании во время беременности (категория В FDA) [19]. Антидиарейный ОТС-препарат аттапулгит, который после приема внутрь не всасывается, по-видимому, также может использоваться во время беременности.

Докузат натрия (категория С FDA), являющийся слабительным средством, используется в виде ректального геля для размягчения каловых масс. В отличие от США, в России он не является препаратом безрецептурного отпуска. Его применение во время беременности не приводит к развитию неблагоприятного воздействия на плод [4]. Применение слабительных и ветрогонных безрецептурных препаратов натрия пикосульфата, макрогола, оксифенизатина, бисакодила (категория В FDA), глицерола и лактулозы (категория С FDA) во время беременности допускается, но с ограничениями.

Препараты для профилактики и лечения «укачивания».

С целью лечения болезненных явлений при передвижении (морская болезнь) обычно используются антигистаминные препараты – меклозин и дименгидринат (категория В FDA). В России только меклозин относится к категории ОТС-препаратов. Вследствие возникновения пороков развития в виде расщепления верхнего неба предлагается ограничить использование меклозина в 1-м триместре беременности [45]. Дименгидринат в 1-м триместре беременности также противопоказан, а в конце беременности может являться причиной преждевременных родов, что ограничивает его применение [9]. Рекомендую женщине противорвотное средство, следует избегать применения во время беременности и домперидона, учитывая соотношение риск/польза [43].

Антифунгальные препараты. Флуконазол с 1995 г. является безрецептурным препаратом в Великобритании, а с 2005 г. – в России. В России безрецептурному отпуску подлежат также лекарственные формы для местного применения клотримазола, миконазола, кетоконазола, тербинафина, эконазола, бифоназола, нафтифина, циклопирокса и аморолфина [2].

При беременности и лактации системные антифунгальные препараты полностью исключены [65]. Немногочисленные исследования свидетельствуют, что флуконазол (категория В FDA), примененный в 1-м триместре беременности, не увеличивает риск выкидыша и гипотрофии плода [42] и безопасен при низких дозах (150 мг/сут), хотя демонстрирует дозозависимые тератогенные эффекты [28, 33]. Не рекомендуется использовать и местные имидазольные антимикотики, несмотря на их большую эффективность по сравнению с нистатином (категория А FDA) [72]. Однако использование клотримазола (категория В FDA) при лечении женщин, страдающих кандидозом влагалища в 1-м и 2-м триместрах беременности показало, что подобная терапия является надежной профилактикой интранатального инфицирования плода при его прохождении по родовому каналу [1]. А.Е. Czeizel et al. [11] оценили потенциальные тератогенные эффекты вагинального или местного применения клотримазола у большой популяции беременных женщин, проанализировав данные, собранные венгерской службой фармаконадзора, врожденных уродств по типу «случай-контроль» за период с 1980 по 1992 гг. Использование клотримазола во время беременности, по-видимому, не ведет к увеличению риска тератогенности. С другой стороны, было сделано предположение о возможной связи применения антимикотики с уменьшением крипторхизма у новорожденных.

В ряде клинических исследований не было обнаружено увеличения пороков развития у новорожденных, подвергшихся антенатальной экспозиции миконазолом (категория В FDA) [57]. В то же время отсутствуют адекватные и строго контролируемые клинические исследования в отношении местного применения во время беременности других безрецептурных антимикотиков: циклопирокса (категория В FDA), аморолфина, кетоконазола (категория С FDA), эконазола (категория С FDA), тербинафина (категория В FDA), нафтифина (категория В FDA). Но помимо этого производитель допускает местное применение беременными женщинами бифоназола.

Местное применение препаратов. Кроме антимикотиков, существует большое число ОТС-препаратов для мест-

ного применения, которые вследствие минимальной системной доступности почти не изучены в отношении репродуктивной токсичности. Безрецептурному отпуску в РФ подлежат местные и наружные лекарственные формы ацикловира (категория С FDA), глицирризиновой кислоты, клиндамицина (категория В FDA), метронидазола (категория В FDA), нитрофура, сульфадиазина, сульфаниламида, сульфата серебра (категория В FDA), сульфацида, тетрациклина (категория В FDA), тромантадина, фоскарнета натрия (категория С FDA) и хлорамфеникола [2]. Клинический опыт свидетельствует об их безопасном применении, но адекватных и строго контролируемых исследований форм для наружного применения во время беременности не проводилось, так же как и пероральных форм грамицидина С, кагоцела, нифуроксазида и фуразолидона. В то же время не рекомендуется применять во время беременности противовирусные ОТС-препараты пенцикловир и римантадин (категория С FDA).

Существует ряд хорошо всасывающихся и представляющих потенциальную опасность для плода ЛС для местного применения. На фармацевтическом рынке широко доступны антисептические средства, которые могут быть использованы для лечения вагинальных инфекций, содержащие активные вещества: хлоргексидин, бензалкония хлорид, повидон-йод, гексетидин, отпускаемые без рецепта. Несмотря на то, что антисептики считаются безопасными для применения во время беременности, подтверждение этого в клинических исследованиях отсутствует. Также НПВС местного применения с антибактериальным свойством бензидамин согласно инструкции производителя может применяться по индивидуальным показаниям во время беременности, как и другое НПВС локального действия холина салицилат.

Бензоила пероксид является активным ингредиентом препаратов для лечения акне, обладающих антибактериальным и кератолитическим эффектом. Приблизительно 5% бензоила пероксида всасывается через кожу. Несмотря на отсутствие исследований на лабораторных животных или у человека, бензоила пероксид вследствие низкого системного всасывания, по-видимому, безопасен для применения во время беременности [9]. Отсутствие тератогенного эффекта в экспериментах на животных у пиритион цинка, входящего в состав шампуней в качестве антиперхотного агента, также позволяет его использовать женщинами во время беременности.

Педикулоцидные ОТС-препараты для лечения вшивости в своем составе часто содержат комбинацию инсектицида пиретрина и пиперонил бутоксида. Пиретрин плохо всасывается через кожу и из желудочно-кишечного тракта и может рассматриваться наименее токсичным инсектицидом для млекопитающих. Не было изучено применение указанных агентов у беременных женщин, хотя исследования на животных не обнаружили никакой связи с развитием неблагоприятных воздействий на плод [9].

В качестве противовоспалительных агентов в состав наружных форм входят глюкокортикостероиды, которые могут быть причиной увеличения частоты расщепления неба у лабораторных животных [10]. Однако при применении местно только 1–7% гидрокортизона всасывается, что значительно ограничивает экспозицию плода гормоном.

Заключение

Вследствие отсутствия знаний о тератогенности большинства ЛС (как рецептурных, так и ОТС-препаратов) беременными женщинами должны использоваться только те медикаменты, для которых установлена безопасность и только абсолютно по необходимости. Отсутствие соответствующей информации может способствовать неведению беременной женщины о тератогенности препарата, вынуждая затем делать нежелательный аборт или, наоборот, избегать необходимой терапии. Следовательно, самолечение во время беременности должна быть ограничена, и женщине необходимо обязательно получать консультацию у врача или фармацевта о потенциальных рисках применения ЛС во время беременности. Со своей стороны медицинское сообщество и производители фармацевтических продуктов должны приложить усилия, чтобы оградить мать и ее будущего ребенка от любых рисков медикаментозной терапии.

Литература

1. Кирющенко А.П., Тараховский М.Л. Влияние лекарственных средств, алкоголя и никотина на плод. М.: Медицина, 1990; 272.
2. Об утверждении перечня лекарственных средств, отпускаемых без рецепта врача. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 13.09.05 г. 578: 2005.
3. Alano M.A., Nougouma E., Ostrea E.M. Jr, Konduri G.G. Analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001; 107: 519–23.
4. Aselton P.A., Jick H., Milunsky A., et al. First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet. Gynecol* 1985; 65: 451–5.
5. Black R.A., Hill D.A. Over-the-counter medications in pregnancy. *Am Fam Physician* 2003; 67: 2517–24.
6. Buitendijk S., Braken M.B. Medication in early pregnancy: prevalence of use and relationship to maternal characteristics. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 33–40.
7. Caritis S., Sibai B., Hauth J., et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* 1998; 338: 701–5.
8. Chambers C., Braddock S.R., Briggs G.G., et al. Postmarketing surveillance for human teratogenicity: a model approach. *Teratology* 2001; 64: 252–61.
9. Conover E.A. Herbal agents and over-the-counter medications in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2003; 17: 237–51.
10. Czeizel A.E., Rockenbauer M. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology* 1997; 56: 335–40.
11. Czeizel A.E., Toth M., Rockenbauer M. No teratogenic effect after clotrimazole therapy during pregnancy. *Epidemiology* 1999; 10: 437–40.
12. Damase-Michel C., Vie C., Lacroix I., et al. Drug counselling in pregnancy: an opinion survey of French community pharmacists. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2004; 13: 711–5.
13. Das B., Sarkar C., Datta A., Bohra S. A study of drug use during pregnancy in a teaching hospital in western Nepal. *Pharmacoepidemiol. Drug Safe* 2003; 12: 221–5.
14. De Vigan C., De Walle H.E.K., Cordier S., et al. Therapeutic drug use during pregnancy: a comparison in four European countries. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 977–82.
15. Diav-Ditir O., Shechtman S., Moerman L., et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to loratadine and other antihistamines: a prospective controlled cohort study. *Teratology* 2001; 63: 260.
16. Egen-Lappe V., Hasford J. Drug prescription in pregnancy: analysis of a large statutory sickness fund population. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 659–66.
17. Einarson A., Bailey B., Jung G., et al. Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 183–6.
18. Einarson A., Lyszkiewicz D.A., Koren G. The safety of dextromethorphan in pregnancy; results of a controlled study. *Chest* 2001; 119: 466–9.
19. Einarson A., Mastroiaco P., Arnon J., et al. Prospective, controlled, multicentre study of loperamide in pregnancy. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 185–7.
20. Einarson A., Mazzieri M.R., Sola N.H., et al. Evidence based information on drug use during pregnancy: assessment of community pharmacists in Cordoba, Argentina. *Pharm Care Espana* 2002; 4: 209–21.
21. Food and Drug Administration. Labeling for oral and rectal over-the-counter aspirin and aspirin-containing drug products; final rule. *Federal Register* 1990; 55: 27776–84.
22. Gardner J.S., Guyard Boileau B., Alderman B.W., et al. Maternal exposure to prescription and non-prescription pharmaceuticals or drugs of abuse and risk of craniosynostosis. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 64–7.
23. Glover D.D., Amonkur M., Rybeck B.F., Tracy T.S. Prescription, over-the-counter, and herbal medicine use in a rural, obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1039–45.
24. Headley J., Northstone K., Simmons H., et al. Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 355–61.
25. Hernández-Díaz S., Mitchell A.A. Folic acid antagonists during pregnancy and risk of birth defects. *N Engl J Med* 2001; 344: 933.
26. Imperiale T.F., Petrusis A.S. A metaanalysis of low dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *JAMA* 1991; 266: 260.
27. Irl C., Hasford J. The Pegasus Study Group. The PEGASUS project – a prospective cohort study for the investigation of drug use in pregnancy. *Int J Clin Pharm Ther* 1997; 35: 572–6.
28. Jick S.S. Pregnancy outcomes after maternal exposure to fluconazole. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 221–2.
29. Kacew S. Effects of over-the-counter drugs on the unborn child: what is known and should this influence prescribing? *Paediatr Drugs* 1999; 1: 75–80.
30. Kallen B. Delivery outcome after the use of acid-suppressing drugs in early pregnancy with special reference to omeprazole. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 877–81.
31. Kallen B. Use of omeprazole during pregnancy – no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 2001; 96: 63–8.
32. Kallen B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern Fetal Neonat Med* 2002; 11: 146–52.
33. King C.T., Rogers P.D., Cleary J.D., Chapman S.W. Antifungal therapy during pregnancy. *Clin Infect. Dis* 1998; 27: 1151–60.
34. Koren G., Pastuszak A., Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1128–37.
35. Lalkin A., Loebstein R., Addis A., et al. The safety of omeprazole during pregnancy: a multicenter prospective controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 727–30.
36. Lamsam G.D., Kropff M.A. Community pharmacists' assessments and recommendations for treatment in for case scenarios. *Ann Pharmacother*; 1998; 32: 409–16.
37. Lewis J.H., Weingold A.B. The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 912–23.
38. Lyszkiewicz D.A., Gerihhausen S., Bjorndottir I., et al. Evidence based information on drug use during pregnancy: a survey of community pharmacists in three countries. *Pharm World Sci* 2001; 23: 76–81.
39. Magee L.A., Inocencion G., Kamboj L., et al. Safety of first trimester exposure to histamine H2 blockers. A prospective cohort study. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1145–9.
40. Martinez-Frias M.L., Rodriguez-Pinella E., Prieto L. Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis: a case – control study. *Teratology* 1997; 56: 241–3.

41. Martinez-Frias M.L., Rodriguez-Pinella E. Epidemiologic analysis of prenatal exposure to cough medicines containing dextromethorphan: no evidence of human teratogenicity. *Teratology* 2001; 63: 38–41.
42. Mastroiacovo P. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1645–50.
43. Mazzotta P., Magee L.A. A risk-benefit assessment of pharmacological and non-pharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs* 2000; 59: 781–800.
44. Merlob P., Stahl B., Kaplan B. Drug use in pregnancy and breast feeding: the role of the pharmacist. *Int J Risk Saf Med* 1998; 11: 45–7.
45. Milkovich L., van den Berg B.J. An evaluation of the teratogenicity of certain antinauseant drugs. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 244–8.
46. Mitchell A.A. Systematic identification of drugs that cause birth defects – a new opportunity. *N Engl J Med* 2003; 349: 2556–9.
47. Mitchell A.A., Hernández-Díaz S., Louik C., Werler M.M. Medication use in pregnancy; 1976-2000. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2001; 10: S341.
48. Multicenter study of the use of drugs during pregnancy in Spain (II). Drugs used during pregnancy. Spain DUP Workshop. *Med Clin Barc* 1991; 96: 11–5.
49. Munro C.D. Drug usage in pregnancy. *Aust J Hosp Pharm* 1981; 11: 108–14.
50. Newton G.D., Benninghoff A.J., Pray W.S., Popovich N.G. New OTC drugs and devices 2001: a selective review. *J Am Pharm Assoc* 2002; 42: 267–77.
51. Nielsen G.L., Sorensen H.T., Larsen H., Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *Br Med J* 2001; 322: 266–70.
52. Nielsen G.L., Sorensen H.T., Thulstrup A. et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1085–9.
53. Onuigbo M., Alikhan M. Over-the-counter sympathomimetics: a risk factor for cardiac arrhythmias in pregnancy. *South Med J* 1998; 91: 1153–5.
54. Ostensen M., Ostensen H. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in pregnant patients with rheumatic disease. *J Rheumatol* 1996; 23: 1045–9.
55. Rayburn W., Anderson J., Smith C.V., et al. Uterine and fetal Doppler flow changes from a single dose of long-acting intranasal decongestant. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 180–2.
56. Rigomez A., Garcia Rodriguez L.A., Cattaruzzi C. et al. Use of cimetidine, omeprazole, and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 476–81.
57. Rosa F.W., Baum C., Shaw M. Pregnancy outcomes after first-trimester vaginitis drug therapy. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 751–5.
58. Rubin J.D., Ferencz C., Loffredo C. et al. Use of prescription and non-prescription drugs in pregnancy. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 581–9.
59. Rudolf A.M. Effects of aspirin and acetaminophen in pregnancy and in the newborn. *Arch Int Med* 1981; 141: 358–63.
60. Rumack C.M., Guggenheim M.A., Rumack B.H. et al. Neonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 52–6S.
61. Schatz M., Zeiger R.S., Harden K. et al. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J. Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 301–6.
62. Shaheen S.O., Newson R.B., Sherriff A. et al. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax* 2002; 57: 958–63.
63. Shaw G.M., Todoroff K., Velie E.M., Lammer E.J. Maternal illness, including fever, and medication use as risk factors for neural tube defects. *Teratology* 1998; 57: 1–7.
64. Smith C.V., Rayburn W., Anderson J. et al. Effects of single dose of oral pseudoephedrine on uterine and fetal Doppler blood flow. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 803–6.
65. Sobel J.D. Use of antifungal drugs in pregnancy: a focus on safety. *Drug Saf* 2000; 23: 77–85.
66. Splinter M.Y., Sagraves R., Nightengale B., et al. Prenatal use of medications by women giving birth at a university hospital. *South Med J* 1997; 90: 498–502.
67. Torfs C.P., Katz E.A., Bateson T.F., et al. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology* 1996; 54: 84–92.
68. Werler M.M., Sheehan J.E., Mitchell A.A. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 26–31.
69. Wigle P.R., McNeal S.M., Tibbs K. Pregnancy and OTC cough, cold, and analgesic preparations. *US Pharm* 2006; 31(3): 33–47.
70. Wilson P.D., Loffredo C.A., Correa-Villasenor A., et al. Attributable fraction for cardiac malformations. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 414–23.
71. Wilton L.V., Pearce G.L., Martin R.M., et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 882–9.
72. Young G.L., Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis in pregnancy. *The Cochrane Library* 2000; Issue 4: CD000225.