

*На правах рукописи*

СТРИЖЕНОК Елена Александровна

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ  
У БЕРЕМЕННЫХ**

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

14.00.01 – акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Смоленск - 2005

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

**НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:**

Член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор СТРАЧУНСКИЙ Леонид Соломонович
---

Доктор медицинских наук, профессор ИВАНЯН Александр Николаевич

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:**

Доктор медицинских наук КАРПОВ Олег Ильич

Доктор медицинских наук, профессор ИЩЕНКО Анатолий Иванович

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:**

ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет  
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится 9 сентября 2005 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.097.02 при ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Смоленской государственной медицинской академии.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2005 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Яйленко А.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Использование лекарственных средств (ЛС) при беременности – явление очень частое. По данным международных исследований, более 80% женщин принимают в период беременности в среднем 4 ЛС [Bonati M., e.a., 1990; S.G.D.U.P., 1992]. Доля врождённых пороков развития, обусловленных действием лекарств на плод, составляет не менее 5% [Koren G., e.a., 1998].

Проблема безопасности лекарственной терапии беременных стала предметом пристального внимания с момента появления в 1961 г. сообщений о тератогенных эффектах талидомида. В настоящее время существуют не более 40 ЛС и групп ЛС, тератогенный или токсический эффект которых доказан [Czeizel A.E., 2004; Scheinfeld N. S., 2005].

Однако лишь немногие ЛС считаются безопасными при беременности. Вследствие того, что беременные женщины потенциально исключены из клинических исследований по этическим соображениям, для большинства препаратов отсутствуют доказательные данные об их эффективности и безопасности во время беременности, и использование ЛС у данной категории пациентов продолжает оставаться малоизученной областью – как в отношении риска, так и пользы [Rubin P.C., 1998].

Выявление тератогенных свойств ЛС затруднено из-за естественного фона пороков развития; различной видовой специфичности, не позволяющей экстраполировать экспериментальные данные, полученные у животных на человека. Кроме того, многие ЛС вызывают поведенческие, функциональные, отсроченные или редкие неблагоприятные эффекты, которые остаются неучтенными [Powrie R.O., e. a., 1999].

Практически все препараты проникают через плаценту и могут вызывать фармакологические эффекты у плода [Rubin P.C., e. a., 2000]. Последствия приёма ЛС зависят не только от препарата, дозы и длительности лечения, но и от срока беременности, сопутствующих заболеваний и генетических особенностей матери и плода. В I триместре беременности ЛС

могут вызывать пороки развития (тератогенное действие); во II и III триместре - оказывать токсическое действие на плод, в конце беременности или во время родов – оказывать влияние на их течение и на новорождённого.

Физиологические изменения при беременности, в свою очередь, могут приводить к изменению фармакокинетики ЛС, что часто ведёт к субоптимальному дозированию ЛС [McElhatton P.R., 2003].

Назначать ЛС беременным необходимо по строгим показаниям, лишь в случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск для плода, используя ЛС с установленной безопасностью и длительным опытом применения у беременных, причём в минимальных эффективных дозах. По возможности, рекомендуется избегать назначения препаратов в I триместре беременности [Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J., 2002].

Часто приём ЛС происходит до того, как женщина узнает о беременности, либо без консультации врача [Black R.A., e. a., 2003]. Реальная практика применения ЛС беременными не всегда соответствует врачебным назначениям, что подтверждено в ряде исследований [Olesen S., e. a., 2001].

В связи с вышесказанным, очевидна необходимость регулярного мониторинга применения ЛС во время беременности и соответствия лекарственной терапии рекомендациям, основанным на данных доказательной медицины с целью повышения её качества и безопасности.

В настоящее время достоверные данные о потреблении ЛС при беременности, полученные в ходе эпидемиологических исследований, в нашей стране отсутствуют. Проведенное многоцентровое исследование позволит получить объективные данные о практике применения ЛС на протяжении всей беременности в Центральном федеральном округе (ЦФО) России и оценить их соответствие современным рекомендациям.

### **Цель исследования**

Изучить практику применения лекарственных средств во время беременности в лечебных учреждениях Центрального федерального округа России.

### **Задачи исследования**

1. Исследовать частоту и структуру назначения лекарственных средств во время беременности.
2. Выявить показания для назначения лекарственной терапии беременным.
3. Проанализировать качество фармакотерапии с точки зрения рациональности выбора препаратов, режима дозирования, пути введения, длительности лечения, соответствия критериям безопасности.
4. Оценить соответствие применяемых лекарственных средств для профилактики и лечения наиболее распространённых патологических состояний при беременности современным рекомендациям.
5. Определить комплаентность лекарственной терапии и самостоятельное применение лекарственных средств беременными без назначения врача.

### **Научная новизна работы**

Впервые:

- В ходе многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования получены объективные данные о структуре применения препаратов и показаниях для их назначения беременным в ЦФО России.
- С помощью классификации, разработанной Управлением по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США (FDA) определена безопасность лекарственной терапии беременных в ЦФО России.
- Изучена практика самолечения при беременности и практическая реализация назначенной фармакотерапии.

### **Практическая ценность работы**

- Проанализирована распространённость лекарственной терапии при беременности.
- Разработана индивидуальная регистрационная карта оценки лекарственной терапии беременных.
- На основании анализа типичных ошибок, допускаемых при назначении лекарственных средств, разработаны предложения по оптимизации фармакотерапии беременных.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. В ЦФО России всем беременным назначаются лекарственные средства.
2. Тактика фармакотерапии беременных в большинстве случаев не соответствует современным рекомендациям.
3. Реальная практика самостоятельного применения лекарственных средств беременными не соответствует врачебным назначениям.

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования апробированы и внедрены в работу женской консультации и родильного отделения МЛПУ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. Основные положения работы введены в лекционные курсы и практические занятия со слушателями курсов повышения квалификации, интернами, ординаторами на кафедрах акушерства и гинекологии ФПК и ППС, клинической фармакологии СГМА. Результаты работы и практические рекомендации, разработанные в диссертации, предоставлены главным специалистам в департаменты здравоохранения субъектов РФ, принимавших участие в исследовании.

### **Апробация работы**

Результаты работы представлены на 32-й и 33-й конференциях молодых учёных (Смоленск, 2004, 2005 гг.), 21 Международной конференции по фармакоэпидемиологии (Нэшвилл, Теннесси, США, 2005 г.), заседании проблемной комиссии по материнству и детству СГМА (2003, 2004 гг.), совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии ФПК и ППС, клинической фармакологии, акушерства и гинекологии СГМА (2005 г.).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 2 - в зарубежной печати, 4 - в центральной печати и 2 - в местной печати.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 160 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования,

результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 16 рисунками. Список литературы состоит из 170 источников, из них 40 отечественных и 130 иностранных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена в дизайне многоцентрового ретроспективного одномоментного описательного исследования. Исследование проводилось на базе 18 женских консультаций 6 городов ЦФО России: Москва, Калуга, Брянск, Смоленск, Орёл, Липецк. В ходе исследования в каждом центре случайным образом отбирались и анализировались все имевшиеся в наличии индивидуальные карты беременных, соответствующие критериям включения в исследование: гестационный срок  $\geq 35$  недель, первая явка по поводу беременности – до 16 недель, регулярное посещение женской консультации во время настоящей беременности. На каждую пациентку заполнялась специально разработанная индивидуальная регистрационная карта (ИРК) с указанием демографических данных, гестационного срока, акушерского анамнеза, экстрагенитальных заболеваний, осложнений настоящей беременности, а также всех ЛС (включая витамины, минералы, растительные препараты, биологически активные добавки), назначенных беременной с момента первого антенатального визита в женскую консультацию до включения в исследование. В ИРК регистрировались торговые названия препаратов, место назначения, пути введения, режимы дозирования, сроки начала терапии, длительность лечения, показания к применению.

В ходе второго этапа исследования, для изучения действительной практики применения ЛС, был проведён опрос беременных в одном из родильных стационаров города Смоленска. Критерии включения в исследование были аналогичными вышеизложенным. Первоначально выполнялся анализ назначенной врачами лекарственной терапии по данным медицинской документации беременной. Затем проводился опрос, в ходе

которого было предложено перечислить все ЛС, которые женщина принимала со времени последней менструации до момента настоящей госпитализации включительно, учитывая и те препараты, которые принимались без назначения врача, до установления факта беременности и постановки на учёт в женскую консультацию. Для каждого ЛС выяснялось, по какому поводу принимался препарат, кто его назначил, срок беременности, когда начала принимать препарат, путь введения, режимы дозирования, длительность и количество курсов терапии. Для оценки комплаентности выяснялось, какие, из назначенных врачом ЛС принимали беременные, а какие не принимали, и по какой причине. Все полученные в ходе анализа медицинской документации и опроса сведения переносились в ИРК. Участие беременных в опросе являлось добровольным и анонимным.

Для кодирования ЛС использовалась рекомендуемая ВОЗ классификация АТС (Anatomical Therapeutic Chemical Classification).

Категории безопасности ЛС присваивались в соответствии с классификацией риска применения ЛС при беременности, разработанной Управлением по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США (FDA).

Данные вводились в специально разработанную в Microsoft Access 2000 компьютерную базу методом двойного ввода.

Статистическая обработка данных выполнялась в системе статистического анализа SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 8.12), для 5% уровня статистической значимости. Дискретные данные представлены абсолютными и относительными частотами. Сравнение групп проводилось с использованием точного критерия Фишера, Хи-квадрата, критериев Стьюдента и Манна–Уитни. Анализ проводился как для всех беременных, включённых в исследование, так и отдельно для каждого центра. Результаты применения ЛС при беременности сопоставляли с отечественными и международными рекомендациями, результатами контролируемых клинических исследований по соответствующей теме,



включёнными в электронные базы данных (Cochrane Library, MEDLINE PubMed, EMBASE).

## **Результаты исследования и их обсуждение**

### ***1. Общая характеристика беременных.***

В исследование включили 543 беременных. Средний возраст пациенток в городах ЦФО был примерно одинаковым и составил  $25,2 \pm 5,1$  (15 – 41) лет. Половина из них (46,8%) были первобеременными; для большинства (76,1%) предстоящие роды были первыми. От 1 до 8 медицинских аборт в анамнезе имелось у 38,1%, от 1 до 3 самопроизвольных выкидышей – у 13,8% женщин.

Соматический анамнез большинства – 404 (74,4%) беременных был отягощён экстрагенитальными заболеваниями. В общей структуре преобладали заболевания сердечно-сосудистой - 42,1% (наиболее часто – вегетососудистая дистония) и эндокринной систем - 19,8% (в основном, патология щитовидной железы (ЩЖ)), патология мочевыводящих путей - 14,2% (чаще всего - хронические инфекции мочевыводящих путей (ИМВП)), и ЖКТ - 13,3% (в большей степени - хронический гастрит и гастродуоденит). Патология ЩЖ, чаще - диффузная гиперплазия, реже - узловый зоб и аутоиммунный тиреоидит, выявлена у каждой четвёртой (22,9%) беременной в Орле и Брянске, у каждой шестой (16,6% и 17,4% соответственно) - в Смоленске и Липецке, с наименьшей частотой (3,5% и 4,4% соответственно) регистрировалась в Москве и Калуге ( $p < 0,05$ ).

На долю остальной экстрагенитальной патологии (10,6%) приходились заболевания ЛОР-органов, органов дыхания, аллергические, ревматические заболевания, патология костно-мышечной и нервной системы, кожи и органа слуха.

У каждой пятой беременной – 107 (19,7%) при обследовании были выявлены одна или несколько инфекций передающихся половым путём (ИППП). В их структуре чаще встречались следующие комбинации: уреоплазмоз – 23,4%, хламидиоз – 20,6%, микоплазмоз – 12,1%, микоплазмоз+уреоплазмоз – 8,4%, остроконечные кондиломы – 6,5%,

генитальный герпес – 5,6%, трихомониаз, хламидиоз+уреаплазмоз, хламидиоз+микоплазмоз – по 3,7%.

Осложнения гестационного периода наблюдались у 512 (94,3%) беременных. Анемия значительно превосходила другие осложнения беременности и встречалась у 395 (72,7%) беременных, частота её в различных городах была примерно одинакова. Угроза прерывания беременности в I и II триместре выявлена у каждой второй пациентки (49,9%), в III триместре - у каждой четвёртой (25,4%); при этом наиболее часто данное осложнение регистрировалось в Брянске – у 77,1 и 58,3% пациенток соответственно. Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) диагностировалась у 75 (13,8%), а связанные с ней хроническая гипоксия (ХГП) и внутриутробная задержка развития плода (ВЗРП)– у 50 (9,2%) и 29 (5,3%) беременных соответственно. У 65 (12,0%) беременных развивался гестоз.

Среди инфекционных осложнений беременности чаще встречались ИМВП (обострение хронического или острый пиелонефрит, цистит, бессимптомная бактериурия) - 72 (13,3%) женщин; респираторные инфекции - 140 (25,8%), из них в 90% случаев – ОРВИ, в остальных - фарингит, гайморит, бронхит, трахеит. По-крайней мере один эпизод неспецифического вульвовагинита выявлен у 247 (45,5%) беременных, среди них большую часть (60%) составляли вагиниты смешанной этиологии, вульвовагинальный кандидоз (30%), бактериальный вагиноз (7,3%).

Каждая третья (29,6%) женщина за период беременности хотя бы однажды была госпитализирована в стационар.

## ***2. Общий анализ применения лекарственных средств.***

Лекарственная терапия во всех городах была назначена в 100% случаев. Только восьми (1,5%) женщинам во время беременности назначались исключительно витамины, минералы и препараты железа.

Среднее количество назначенных препаратов составило  $11 \pm 5,3$  различных наименований (от 1 до 26), причём наименьшее их количество

использовалось в Липецке и Орле ( $p < 0,0001$ ). Без учёта витаминов, минералов, препаратов йода и железа среднее количество препаратов снижалось до  $6,7 \pm 3,8$  (от 1 до 19) (табл. 1).

Большинству (62%) беременных назначалось от 6 до 15 разнообразных ЛС, и следует обратить внимание на то, что 15% женщин получали 16 – 20, а 5% – 21 – 26 препаратов за период беременности.

Таблица 1

## Назначение ЛС в городах ЦФО

	<b>Всего N=543</b>	<b>Брянск N=48</b>	<b>Калуга N=45</b>	<b>Липецк N=46</b>	<b>Москва N=85</b>	<b>Орёл N=144</b>	<b>Смоленск N=175</b>
Среднее количество ЛС	11,0 $\pm$ 5,3	14,1 $\pm$ 4,0	13,3 $\pm$ 4,2	7,6 $\pm$ 3,0	12,6 $\pm$ 5,2	6,9 $\pm$ 3,6	13,0 $\pm$ 5,1
Среднее количество ЛС*	6,7 $\pm$ 3,8	8,9 $\pm$ 3,0	7,1 $\pm$ 3,6	5,1 $\pm$ 2,5	8,3 $\pm$ 3,9	4,2 $\pm$ 2,6	7,8 $\pm$ 4,0

\* - без учёта витаминов, минералов, йода, железа; N – количество беременных

Таким образом, анализ результатов исследования показал, что частота использования ЛС при беременности в Центральном регионе России чрезвычайно высока; аналогичные значения получены и в исследованиях во Франции, где 99% беременных назначалось в среднем 13,6 ЛС [Lacroix I., e.a., 2000]. В то же время, по данным большинства международных исследований, только 75 - 86% женщин получают во время беременности ЛС, в среднем 4 наименования [Bonati M., e.a., 1990; C.G.D.U.P., 1992].

Выявлена зависимость количества назначенных ЛС от сезона, на который приходилось начало беременности. Так в зимне - весенний период количество препаратов было меньше ( $8,4 \pm 4,3$ ), чем в летне - осенний ( $14,7 \pm 4,7$ ),  $p < 0,0001$ .

В то же время не было выявлено статистически значимых различий количества назначенных за период беременности препаратов от возраста женщин и числа экстрагенитальных заболеваний.

Основная часть (85,6%) назначений ЛС была сделана в женских консультациях, остальная - в стационарах.

В большинстве случаев ЛС назначались внутрь (78,5%), реже – парентерально (9,9%) и местно (11,6%).

Для лечения беременных применялись 256 различных наименований ЛС из 52 АТС групп.

В соответствии с АТС-классификацией большинству беременных назначались поливитамины, препараты железа, спазмолитики; половине – местные гинекологические антимикробные средства (АМП), минералы, растительные диуретики, антиагреганты, растительные седативные средства, препараты, влияющие на печень и ЖВП. Сердечно-сосудистые средства применялись у каждой третьей, β-миметики и актовегин – у каждой четвертой, системные антибактериальные препараты (АБП) – у каждой пятой беременной. Общие данные о частоте назначения различных групп ЛС представлены на рисунке 1.

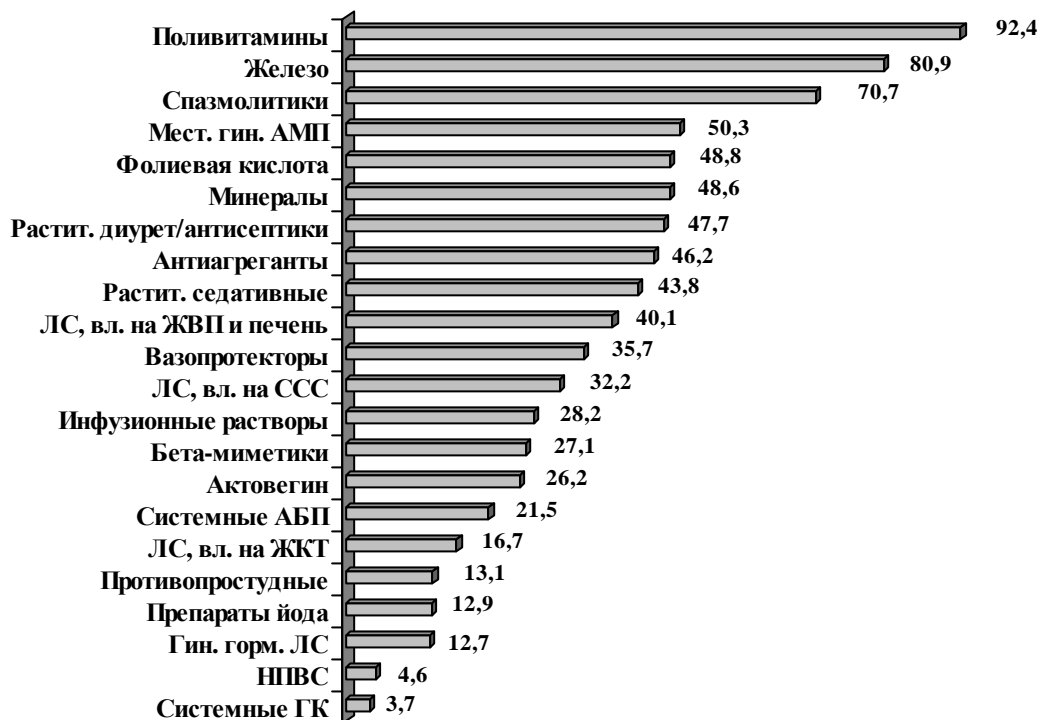


Рис. 1 Частота назначения беременным ЛС разных АТС групп, %

Среди показаний для назначения чаще встречались профилактика и лечение угрозы прерывания беременности, ФПН, гиповитаминоза, анемии, гестоза (рис. 2). Почти половина (40,6%) всех назначений были сделаны с профилактической целью, причём наибольшее их число зарегистрировано в Калуге (50,5%) ( $p < 0,05$ ) по сравнению с остальными центрами - Липецком, Москвой, Орлом и Брянском (31,3, 34,8, 36,8% и 44,5% соответственно).

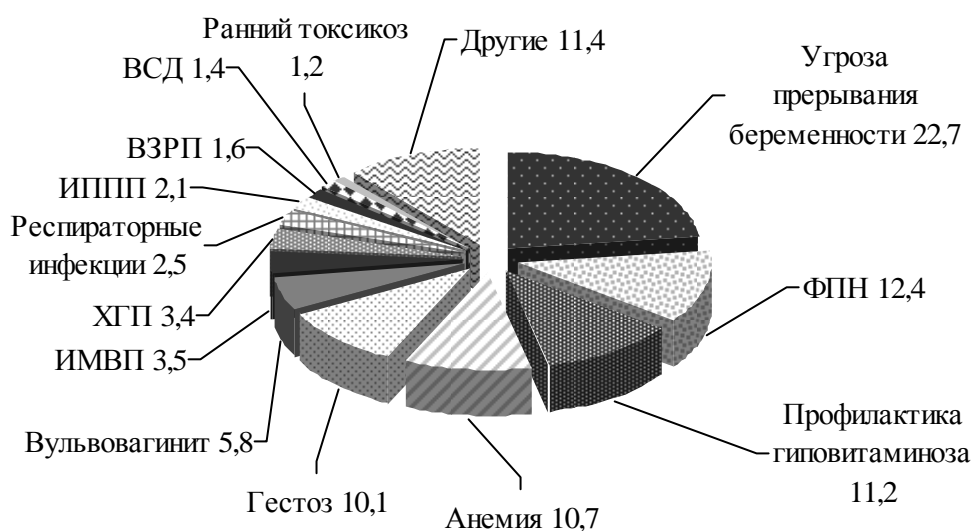


Рис. 2 Структура показаний для назначения ЛС беременным (% от всех показаний к применению)

При изучении безопасности фармакотерапии использовалась классификация риска применения ЛС при беременности, разработанная FDA, где все препараты определены в различные категории безопасности от А (безопасные при беременности) до Х (противопоказанные, ввиду доказанной тератогенности).

По результатам исследования только треть (30,9%) среди всех 5971 проанализированных назначений ЛС были безопасными для беременных (категория А); 11,1% - относительно безопасны, риск для плода окончательно не установлен (категория В); 13,5% - представляют потенциальный риск для плода (категории С, D и Х); 44,6% всех назначений ЛС не включены в классификацию FDA, их риск при беременности неизвестен (НИ) (рис. 3).

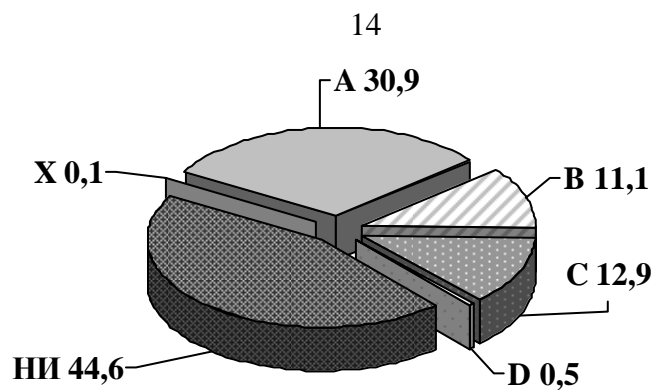


Рис. 3 Распределение назначений ЛС по категориям безопасности FDA (% от всех назначений)

Большинство (96,1%) пациенток получали в среднем  $3,5 \pm 1,7$  безопасных при беременности ЛС (категория А); тем не менее практически каждой (94,7%) женщине назначалось  $5,2 \pm 3,1$  препаратов с неустановленной безопасностью (НИ), большинству (75,9%) –  $1,9 \pm 1,1$  наименований ЛС с возможным риском для плода (категория С), а 6,4% -  $1,0 \pm 0,2$  препаратов с доказанным риском для плода (категории D и X). За исключением витаминов, минералов, йода и препаратов железа только 35% пациенток назначались ЛС категории А, однако существенного снижения доли беременных, получавших препараты категорий В, С, D, X и НИ не отмечалось (рис. 4).

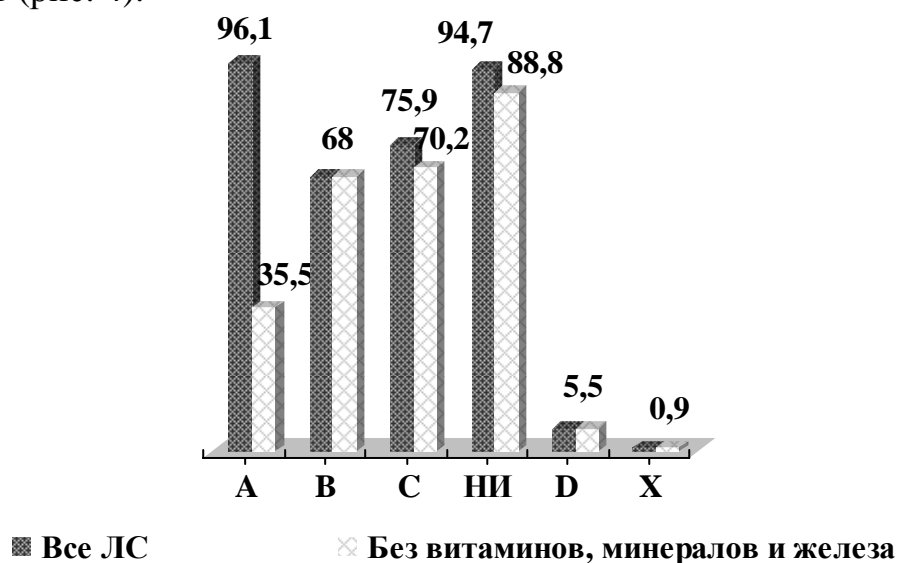


Рис. 4 Частота назначений ЛС различных категорий безопасности по классификации FDA, %

Таким образом, с точки зрения безопасности структура назначаемых ЛС вызывает, возможно, даже большую обеспокоенность, чем их количество.

### ***3. Частный анализ применения лекарственных средств***

#### ***3.1. Применение поливитаминов***

Как показало исследование, уровень назначения поливитаминов очень высокий (от 82,6% в Липецке до 100% в Брянске). Более чем в 90% случаев поливитаминные препараты назначались не постоянно, а курсами, в среднем  $2,0 \pm 0,9$  курса за период наблюдения беременной. Длительность одного курса варьировала в широких пределах и составила в среднем  $57,2 \pm 41,4$  дней. В целом только 121 (22,3%) женщине поливитамины были назначены до 8 недели беременности включительно. Несмотря на существующий во многих странах стереотип обязательной витаминпрофилактики при беременности, нет доказательств её преимущества в улучшении перинатальных исходов у женщин с благоприятным соматическим статусом.

#### ***3.2. Применение фолиевой кислоты***

Согласно данным многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ), при ежедневном использовании 0,4 мг фолиевой кислоты в периконцепционный период (4 недели до зачатия и 8 недель после него), в значительной степени – на 72% снижается риск развития дефектов нервной трубки у плода и некоторых других врождённых пороков, поэтому необходимость ранней профилактики дефицита фолиевой кислоты не вызывает сомнений. По результатам нашего исследования, фолиевую кислоту, хотя и назначали половине - 265 (48,8%) беременных, только 43 (7,9%) получали её в критический период в адекватной дозировке. К 12 неделям беременности назначение фолиевой кислоты возрастало до 20,4%. Это связано, вероятно, с тем, что женщины впервые приходят в женскую консультацию в более поздние сроки беременности, а практика индивидуального применения фолиевой кислоты до и после зачатия также не распространена. С этой целью может быть полезен опыт других стран, где

проводится дополнительная витаминизация пищевых продуктов ежедневного употребления, в т. ч. и для профилактики фолатзависимых пороков.

### ***3.2. Применение препаратов йода***

Несмотря на рекомендации ВОЗ, по йодной профилактике на этапе предгравидарной подготовки и во время беременности, и учитывая, что более половины территории России являются регионами с недостатком йода, препараты йода (калия йодид) в целом назначались лишь 70 (12,9%) женщин в среднем по  $1,5 \pm 0,9$  курса за беременность, продолжительностью  $32 \pm 12,5$  дней. Впервые препараты йода чаще назначались во II триместре ( $20,8 \pm 8$  нед.). Частота их применения в Калуге была значительно выше (62,2%), чем в других городах (1,1 – 27,1%). Вместе с тем, только 130 (23,9%) беременных периодически получали витаминно-минеральные комплексы, содержащие 150 мкг йода.

### ***3.3. Применение препаратов железа***

Большинству – 439 (80,9%) беременных назначались препараты железа, причём только в 8% случаев – профилактически. Чаще всего (58%) использовались препараты 2-х валентного железа, и менее чем в половине случаев (42%) назначались современные препараты в составе 2-х и 3-х валентного железа с повышенной биодоступностью и улучшенной переносимостью. Среди общего числа назначений 7,0% были сделаны в I триместре, 43,7% - во II, и 49,3% - в III. Нельзя признать обоснованной малую продолжительность курса лечения препаратами железа, которая в среднем составляла  $21,9 \pm 9,4$  дня; а учитывая, что среднее количество курсов в течение беременности было  $1,5 \pm 0,9$ , общая длительность лечения не превышала 4-х недель. Это может приводить к низкой эффективности лечения анемии. По данным ВОЗ и учитывая высокую распространённость анемии у беременных во всех городах ЦФО России (70,3 - 77,7%), целесообразным является широкое применение препаратов железа со второй половины беременности с профилактической целью.



### ***3.4. Применение ЛС для лечения раннего токсикоза***

Для лекарственной терапии раннего токсикоза, которая проводилась у 41 (7,6%) беременных, чаще всего применялись хофитол (48,8% пациенток), глюкоза с аскорбиновой кислотой парентерально (39,0%), метоклопрамид (29,3%), эссенциале (22,0%), поливитамины (19,5%), бифидумбактерин (14,6%), пиридоксин (12,2%), кокарбоксилаза (9,8%), метионин (7,3%). Для некоторых из назначаемых препаратов (эссенциале, метионин, хофитол, кокарбоксилаза) нет доказательств эффективности и безопасности применения при беременности по данным РКИ, и особенно в I триместре.

### ***3.5. Применение ЛС для лечения угрозы прерывания беременности***

Большинству - 404 (74,4%) женщин проводился хотя бы один курс лечения или профилактики невынашивания беременности средней длительностью  $28,2 \pm 26,1$  дней. Каждая пациентка получала в среднем  $2,9 \pm 1,9$  (от 1 до 11) препаратов на курс лечения.

В терапии угрозы прерывания беременности (УПБ) часто использовались спазмолитики (дротаверин и папаверин) – 85,1% беременных, витамины – 72,8%, седативные ЛС – 55,7%; достаточно часто –  $\beta$ -миметики – 36,9% и препараты магния – 35,1%; реже – гормональные ЛС (гестагены, ГК, эстрогены) – 18,3%, сульфат магния – 12,9%, ангиопротекторы – 11,4%. Для профилактики ФПН назначались рибоксин, метионин, актовегин, дипиридамол. Согласно многочисленным международным рекомендациям основу терапии УПБ в I триместре должна составлять психологическая поддержка; отсутствуют достоверные доказательства, что гормоны (эстрогены, прогестерон), витамины, седативные ЛС, НПВС и спазмолитики способствуют пролонгированию беременности. Вполне обоснованным является применение токолитиков (гинипрал, нифедипин, сульфат магния) для лечения УПБ во II и III триместре. Применение ГК (дексаметазон) оправдано при высоком риске наступления преждевременных родов, что подтверждено РКИ.

### 3.6. Фармакотерапия плацентарной недостаточности, задержки развития плода и хронической гипоксии плода

Лекарственная терапия данных состояний проводилась у 110 (20,3%) беременных и включала большой круг ЛС, среди которых наиболее часто применялись антиоксиданты и антигипоксантаы, инфузионная терапия, спазмолитики, антиагреганты и антикоагулянты, гепатопротекторы, ангиопротекторы, поливитамины, метаболические, растительные седативные средства. Средняя частота применения конкретных препаратов представлена на рисунке 5.

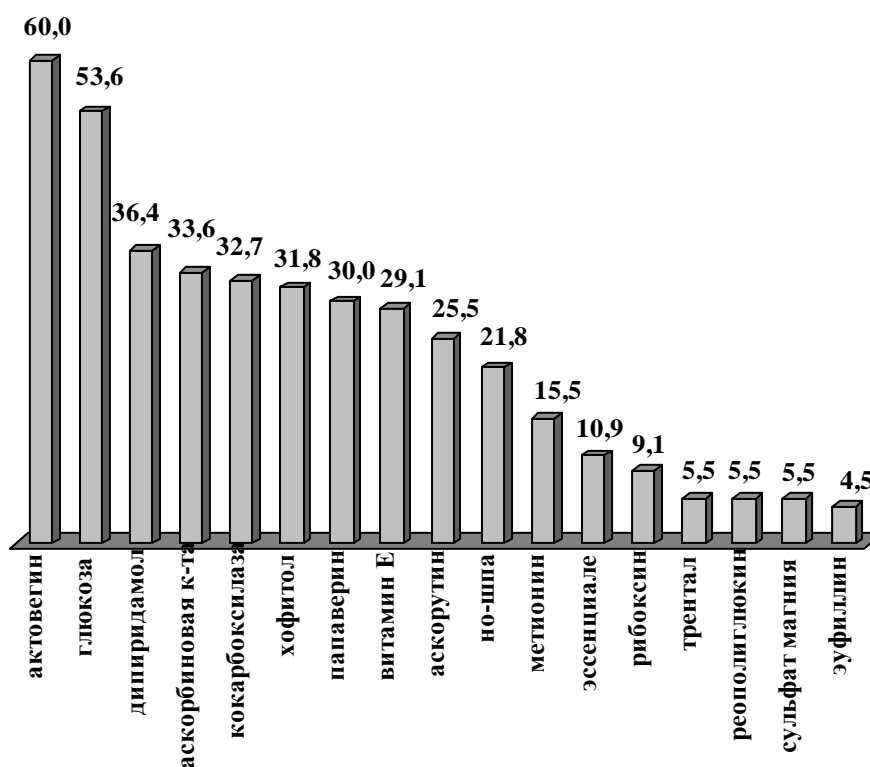


Рис. 5 Частота назначения наиболее распространённых ЛС для лечения ФПН, ВЗРП и ХГП (%)

Несмотря на то, что отечественные рекомендации оправдывают назначение вышеперечисленных препаратов, по данным РКИ, эффективность любых лечебных мероприятий при ФПН и связанных с ней ВЗРП и ХГП обычно снижена, а основными принципами должны быть профилактика, своевременное выявление и лечение патологии, которая приводит к развитию данных осложнений.

По нашим данным, только с целью профилактики ФПН и гестоза, которая проводилась у 369 (68%) беременных, хофитол был назначен каждой третьей (30,4%), актовегин и метионин – каждой пятой (19,8%) пациентке. Их использование одобрено и рекомендовано национальными руководствами. Однако во многих странах эти препараты не применяются из-за отсутствия доказательств их эффективности и безопасности при беременности.

### 3.7. Фармакотерапия гестоза

Доминирующими группами препаратов при лечении гестоза были антиоксиданты/антигипоксанты (аскорбиновая и глутаминовая кислоты, кокарбоксилаза, актовегин), метаболические ЛС (метионин, рибоксин), антиагреганты, спазмолитики, растительные мочегонные и седативные средства, ангиопротекторы (рис. 6). В среднем каждая беременная получала  $3,1 \pm 1,6$  (от 1 до 8) ЛС для лечения данной патологии.

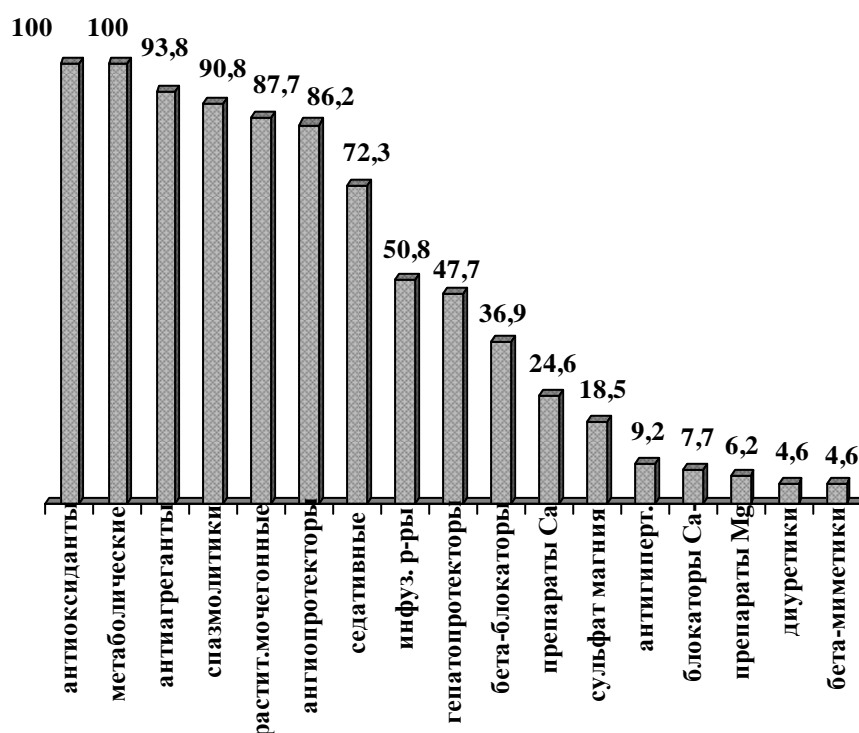


Рис. 6 Частота назначения различных групп ЛС при гестозе (%)

Приём препаратов кальция и антиагрегантов снижает риск развития гестоза, особенно в группах высокого риска, однако по-прежнему в РКИ не установлена эффективность применения препаратов магния, антиоксидантов,

витаминов С и Е, коллоидных растворов, а также других препаратов для профилактики и лечения гестоза.

Для лечения ведущего симптома гестоза - артериальной гипертензии часто назначались миотропные спазмолитики: папазол (43,1% беременных), эуфиллин (41,5%), сочетание дибазола с папаверином в инъекционной форме (6,2%), а также сульфат магния (18,5%), который не относится к гипотензивным ЛС, но является наиболее эффективным противосудорожным препаратом при гестозе. На втором месте по частоте назначения были бета-адреноблокаторы, наиболее активно назначался пропранолол (26,2%), чем атенолол (7,7%). Недостаточно использовались современные антигипертензивные ЛС - метилдопа (3,1%), нифедипин (3,1%), верапамил (4,6%).

### ***3.8. Фармакотерапия ИМВП***

Всем беременным с пиелонефритом и 14,8% пациенток с бессимптомной бактериурией назначались АБП. Наиболее часто использовались аминопенициллины (40,7%), нитрофураны (33,9%) и нитроксолин (20,3%). Однако, учитывая высокую резистентность к аминопенициллинам в России, препаратами выбора у беременных являются амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II-III поколения, которые использовались лишь в единичных случаях. Назначение нитроксолина следует расценить как ошибочное, т.к. эффективность его при ИМВП, также как и безопасность не доказана. При лечении неосложнённого пиелонефрита у беременных показано использование монотерапии, что и было применено в большинстве случаев (77,8%). В составе комбинированной или последовательной антибиотикотерапии чаще всего (в 40,0% случаев) использовали назначение ампициллина с нитрофурантоином.

### ***3.9. Лекарственная терапия в I триместре***

Большинству - 391 (72%) женщин назначалось одно или более ЛС до 13 нед. беременности; причём 75% из них получали 1 – 4 ЛС, каждая пятая (22%) – от 5 до 8, а 4% - от 9 до 16 различных препаратов.

Наиболее часто в ранние сроки назначались витамины (59,3% женщин), спазмолитики (34,8%), растительные седативные средства (16,4%), гормональные ЛС для лечения угрожающего выкидыша (10,1%), метаболические средства (8,1%), гепатопротекторы (7,9%), препараты магния (7,6%), железа (7,0%).

Основными среди всех показаний для фармакотерапии в I триместре были угрожающий выкидыш – 29,7%, профилактика гиповитаминоза – 24,5%, ранний токсикоз – 5,9%, профилактика ФПН – 5,5%.

В соответствии с классификацией FDA преимущественно назначались ЛС безопасные при беременности, в то же время в 39,3% случаев применялись препараты с неустановленным риском во время беременности (рис. 7).

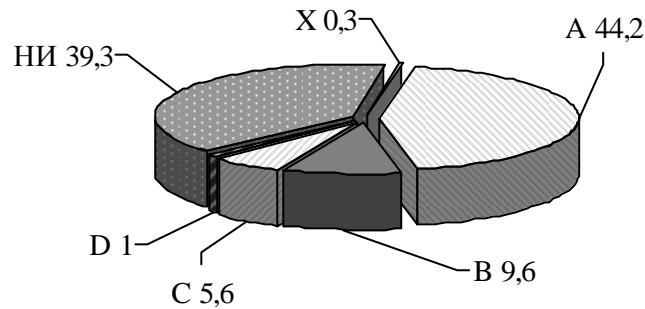


Рис. 7 Распределение ЛС, назначенных в I триместре по категориям безопасности FDA (% от всех назначений)

#### **4. Анонимный опрос беременных**

В ходе второго этапа исследования, для изучения действительной практики применения ЛС, проведен анонимный опрос и анализ медицинской документации 60 беременных. Срок беременности опрошенных пациенток составил в среднем  $38 \pm 1,4$  недель. Среднее количество назначенных врачами ЛС за период беременности –  $14,1 \pm 5,0$ ; за исключением витаминов, минералов, железа –  $9,1 \pm 4,1$ .

##### **4.1 Применение ЛС без назначения врача**

Среди опрошенных женщин более половины (58,3%) самостоятельно принимали в среднем за период беременности  $1,7 \pm 0,8$  (от 1 до 4) ЛС.

Чаще всего использовались средства для лечения простуды (интраназальные сосудосуживающие, отхаркивающие средства, местные АБП) - 31,7% беременных, анальгетики (парацетамол и его комбинации с аспирином и кофеином, метамизол-натрий) - 26,7%, препараты, влияющие на ЖКТ (антациды, слабительные) - 18,3% и витамины - 15%. В 63% случаев эти ЛС применялись внутрь, остальные – местно.

36,7% женщин применяли для самолечения препараты с неустановленной безопасностью при беременности (гомеопатические средства, форлакс, активированный уголь, фузафунгин) и 15% - с возможным риском для плода (аспиринсодержащие анальгетики, интраназальные средства, в т.ч. интерферон).

#### **4.2 Комплаентность лекарственной терапии**

Большинство (80%) женщин не принимали хотя бы одно из назначенных врачом ЛС, в среднем  $2,6 \pm 0,7$  (от 1 до 5) препаратов за беременность.

Наиболее часто не принимали препараты, назначенные для профилактики и лечения ФПН (хофитол, актовегин, метионин, курантил, эссенциале, рибоксин), витамины, препараты Са, Mg и железа, ЛС для лечения угрозы прерывания беременности (гинипрал, спазмолитики, прогестерон), местные гинекологические АМП (рис. 8).

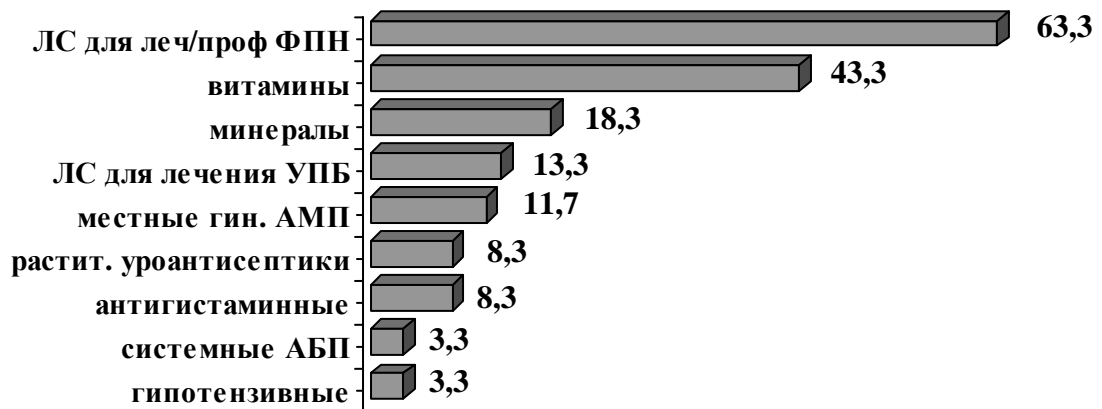


Рис. 8 Комплаентность к разным группам ЛС, %

Среди причин низкой комплаентности, чаще назывались беспокойство о влиянии их на плод (39,6% беременных), высокая стоимость (22,9%), и побочные эффекты, связанные с приёмом препаратов (6,0%).

Таким образом, очень важно, не только информировать женщин о возможном риске применения лекарств, но также и подробно разъяснять о неблагоприятных последствиях отказа или прекращения фармакотерапии назначенной врачом.

## **Выводы**

1. Лекарственная терапия во время беременности в ЦФО России назначается 100% женщин; в структуре потребления преобладают поливитамины (92,4% пациенток), препараты железа (80,9%), спазмолитики (70,7%), местные гинекологические антимикробные средства (50,3%), минералы (48,6%), растительные диуретики (47,7%), антиагреганты (46,2%), растительные седативные средства (43,8%), препараты, влияющие на печень и ЖВП (40,1%).
2. Основными показаниями для назначения лекарственной терапии являются профилактика и лечение угрозы прерывания беременности (22,7% среди всех показаний к применению ЛС), фето-плацентарной недостаточности (12,4%), гиповитаминоза (11,2%), анемии (10,7%), гестоза (10,1%).
3. Тактика фармакотерапии беременных не соответствует современным стандартам:
  - широкое использование препаратов с недоказанной клинической эффективностью и безопасностью при беременности (актовегин, метионин, рибоксин, хофитол, эссенциале, растительные средства);
  - частое назначение нерациональных комбинаций лекарственных средств, использование устаревших схем лечения;
  - полипрагмазия;
  - несоблюдение режимов дозирования и длительности терапии (препараты железа, АБП);

- недостаточное применение современных эффективных препаратов (железа, антигипертензивных, антибактериальных).
4. Без назначения врача лекарственные средства во время беременности применяют 58% женщин; не соблюдают рекомендации врача по приёму назначенных препаратов 80% беременных.
  5. Стереотипы профилактики и лечения большинства патологии при беременности соответствуют отечественным рекомендациям, однако существенно отличаются от международных стандартов.

### **Практические рекомендации**

- 1) Необходимо обновление отраслевых стандартов и внедрение протоколов ведения беременных в соответствии с данными доказательной медицины, а также разработка мер контроля их выполнения, направленных на улучшение качества лечения в условиях женской консультации и стационара.
- 2) Для повышения безопасности фармакотерапии беременных целесообразно внедрение в клиническую практику единых категорий риска лекарственных средств, например, используемых в Государственном реестре лекарственных средств (классификация Управления по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США):
  - A. В РКИ не выявлено риска неблагоприятного действия на плод.
  - B. РКИ у беременных не проводились, ЛС принимали ограниченное количество женщин, риск для плода не установлен.
  - C. Исследования на животных выявили неблагоприятное действие на плод, РКИ у беременных женщин не проводились, вероятно, обратимое повреждающее действие на плод.
  - D. Есть доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, польза может оправдывать использование ЛС.
  - X. Доказано тератогенное действие на плод человека, риск превышает потенциальную пользу ЛС.



- 3) Для повышения комплаентности фармакотерапии и снижения самолечения необходимо подготовить информационные листки в обменные карты беременных с рекомендациями по использованию лекарственных средств во время беременности и о немедикаментозных мерах лечения состояний, связанных с беременностью (тошнота, изжога, отёки, запоры и другие).
- 4) Целесообразно широкое внедрение профилактики фолатзависимых врождённых пороков путём обогащения пищевых продуктов массового потребления (например, хлеба) фолиевой кислотой.

### **Список научных работ по теме диссертации**

1. Применение лекарственных средств у беременных в городах России // Вестник Смоленской медицинской академии. Смоленск, 2004. - С. 32 – 33. (Соавт. А. Н. Иванян, Г. Д. Бельская).
2. Современные тенденции фармакотерапии во время беременности // Материалы VI Российского форума "Мать и дитя", тезисы докладов. – Москва, 2004. - С. 215. (Соавт. Г.Д. Бельская).
3. Частота и структура применения лекарственных средств у беременных // XI Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", тезисы докладов. Москва, 2004. - С. 355. (Соавт. С.А. Рачина, И.В. Андреева, А.Н. Иванян, Л.С. Страчунский).
4. Безопасность лекарственных средств, применяемых во время беременности в Центральной России // Материалы 33 конференции молодых учёных. – Смоленск: СГМА, 2005. - С. 82. (Соавт. А.Н. Иванян, Д.В. Галкин).
5. Оценка безопасности применения лекарственных средств у беременных в России // XII Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", тезисы докладов. Москва, 2005. - С. 556. (Соавт. Л.С. Страчунский, А.Н. Иванян).
6. Практика назначения антибактериальных препаратов во время беременности в Центральном регионе России // VII Международная

конференция МАКМАХ/ESCMID “Антимикробная терапия”, тезисы докладов. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2005. – Т. 7, № 2. - С. 20. (Соавт. Д.В. Галкин).

7. Prescription of drugs during pregnancy – what is going on in Russia? // Pharmacoepidemiology and Drug Safety. - 2005. – Vol. 14 (Suppl. 1). Abstr. № 339 (Co-author L. S. Stratchounski).
8. Safety of drugs prescribed during pregnancy in Russia: a way far from advised standards // Pharmacoepidemiology and Drug Safety. - 2005. – Vol. 14 (Suppl. 1). Abstr. № 323 (Co-author L. S. Stratchounski).