

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

**ЛЕКАРСТВА
В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ
И КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ**



Минск БГМУ 2025

УДК 615.032:[618.2+613.953.11]

А в т о р ы: И. С. Романова, Л. Н. Гавриленко, И. Н. Кожанова, М. М. Сачек, С. А. Мацкевич

Романова, И. С. Лекарства в период беременности и кормления грудью / И. С. Романова, Л. Н. Гавриленко, И. Н. Кожанова [и др.]. – Минск : БГМУ, 2025. – 128 с. ISBN 978-985-21-1999-3.

Монография разработана на основе результатов фармакоэпидемиологических исследований, проведенных в Республике Беларусь в период 2008–2009 гг. и 2017–2018 гг. Исследования включали анкетирования врачей акушеров-гинекологов, терапевтов и врачей общей практики, а также женщин в разные сроки беременности. Монография содержит справочную информацию по клинико-фармакологической характеристике, показаниям к медицинскому применению, противопоказаниям, ограничениям и особенностям применения лекарственных препаратов у женщин в период беременности и кормления грудью.

Предназначена для студентов медицинских учреждений высшего образования, клинических ординаторов, аспирантов, специалистов учреждений образования и научных организаций системы здравоохранения, а также врачей-специалистов организаций здравоохранения.

Табл. 10, ил. 17. Библиогр. 169 назв.

Рекомендовано Советом Бел. гос. мед. универ.

Рецензенты:

д-р мед. наук., проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии с курсом ФПКиПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета М. Р. Конорев; д-р мед. наук, доц., зав. каф. фармакологии Гродненского государственного медицинского университета В. И. Козловский

ISBN 978-985-21-1999-3

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2025

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АР — аллергический ринит
- АСК — ацетилсалициловая кислота
- АТХ классификация — анатомо-терапевтическая-химическая классификация
- АТФ — аденозинтрифосфорная кислота
- АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
- БАД — биологически активная добавка
- ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
- ГЭРБ — гастроэзофагеально рефлюксная болезнь
- ДИ — доверительный интервал
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ИМП — инфекции мочевыводящих путей
- ЛВ — лекарственное вещество
- ЛП — лекарственный препарат
- ЛС — лекарственное средство
- МНН — международные непатентованные наименования
- МНО — международное нормализованное отношение
- НМГ — низкомолекулярные гепарины
- НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
- НФГ — нефракционированный гепарин
- ОКС — острый коронарный синдром
- ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции
- ОШ — отношение шансов
- ПЭГ — полиэтиленгликоль
- ПЭС — противоэпилептические средства
- ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
- ФПН — фетоплацентарная недостаточность
- ЦНС — центральная нервная система
- DU (drug utilization) интервал — распределение лекарственных средств по частоте назначения: выделяется 90 % и 10 % интервал

ПРЕДИСЛОВИЕ

Фармакотерапия женщин в период беременности и кормления грудью является сложной клинической задачей. Ситуация осложняется, с одной стороны, увеличением числа женщин, нуждающихся в лекарственной терапии, с другой — распространением самолечения. Врачу, назначающему лекарственные препараты женщине в период беременности, приходится думать о безопасности и эффективности лечения не только самой пациентки, но и оценивать потенциальный риск влияния препаратов на развивающийся плод. Именно к этой ситуации очень точно подходит один из постулатов медицины — «Не навреди». Необходимо знать о существовании не только ближайших (выкидыши, недоношенность, пороки развития и т. д.), но и отдаленных последствий приема препаратов, зависящих от их вида и дозы, а также срока беременности, в котором этот препарат был назначен. Почти все лекарственные средства в той или иной степени попадают в грудное молоко, хоть и в меньших концентрациях, чем они находятся в крови матери, тем не менее, могут оказывать на организм ребенка фармакологическое воздействие. Некоторые препараты имеют побочное действие в виде угнетения лактации у матери. Врач, назначающий лечение женщине в период беременности или в период кормления грудью, должен знать о наиболее эффективных и безопасных подходах фармакотерапии.

Монография предназначена для студентов медицинских учреждений высшего образования, клинических ординаторов, аспирантов, специалистов учреждений образования и научных организаций системы здравоохранения, а также врачей-специалистов организаций здравоохранения.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее ответственный этап лечения — выбор лекарственного препарата (ЛП). С целью минимизации потенциального вреда для плода при назначении лекарственного средства (ЛС) женщинам в период беременности в разных странах разработаны классификации категорий риска, позволяющие выбрать наиболее безопасные подходы фармакотерапии.

Но здесь мы сталкиваемся с определенной неоднозначностью:

- категории риска чаще всего основываются на исследованиях у животных, что может не всегда подтверждаться у человека (в силу межвидовых различий);

- категории риска утверждаются при появлении ЛС на фармацевтическом рынке и чаще всего не меняются даже при наличии новых данных об их безопасности;

- при оценке риска чаще всего не учитываются триместры беременности;

- не все ЛП имеют категории риска (например, вакцины, комбинированные препараты);

- категории риска ЛП не актуальны для лечения женщин в период кормления грудью.

Наиболее часто цитируются три классификации категорий риска: американская, австралийская и шведская классификации (Food and Drug Administration (FDA), США, 1979 г., ADEC (Australian Drug Evaluation Committee), Австралия, 1989 г. и FAAS (Swedish Catalogue of Approved Drugs), 1978 г.), между которыми существуют различия в определении категорий (<https://www.fda.gov>). Основываясь на данных, полученных на людях и, в большей степени, на животных, ЛС разделяются на категории «А», «В», «С», «D», «X» (в классификации FAAS категория «X» отсутствует). С учетом определения категорий риска в каждой классификации, можно утверждать, что более строгие требования к категории «А» предъявляет классификация FDA (доказательства безопасности применения препарата установлены на основании контролируемых исследований у женщин в период беременности). Классификации ADEC и FAAS к категории «А» относят ЛП, «при применении которых большим количеством беременных женщин и женщин детородного возраста не наблюдалось увеличения частоты врожденных аномалий или других прямых или косвенных вредных эффектов на плод», т. е. доказательства безопасности получены либо в ретроспективных, либо проспективных исследованиях. Более подробная категория «В» (имеет три подгруппы на основании результатов токсикологических исследований у животных, включая изучение репродукции) в австралийской (ADEC) и шведской классификации (FAAS). Категория «С» основывается на неблагоприятном действии ЛП на плод у животных (FDA, ADEC, FAAS). Австралийская (ADEC) и шведская классификации (FAAS) к категории «С» относят также препараты, которые могут быть заподозрены в тератогенных эффектах.

Препараты категории «С» могут использоваться, если потенциальная польза для беременной превышает риск для плода (FDA). ЛП с категорией «D» имеют доказательства риска для плода, но могут применяться в угрожающей жизни ситуации у женщин в период беременности (FDA). В австралийской (ADEC) и шведской классификации (FAAS) для категории «D» оценивается частота появлений аномалий плода у человека или другие необратимые повреждения. В шведской классификации (FAAS) категория «D» включает препараты «с первичными тератогенными эффектами, которые могут прямо или косвенно оказывать вредный эффект на плод». К категории «X» отнесены препараты, противопоказанные в период беременности и женщинам детородного возраста (FDA, ADEC).

Американская классификация (FDA) 1979 г. (<https://www.fda.gov>) — это подход, разработанный для передачи типа и объема данных, которые были доступны в то время. Однако такой дизайн привел к тому, что клиницисты неверно интерпретировали рекомендации как систему оценки риска, а не категоризацию имеющихся данных. Почти два десятилетия спустя, в 1994 г., FDA учредило Целевую группу по маркировке беременных в попытке обеспечить более тщательную оценку риска воздействия лекарств на течение и исходы беременности. Эта попытка стратификации риска лекарств для беременных еще более усилилась с созданием реестров беременных в 2002 г. для продвижения клинических испытаний, изучающих использование новых лекарств беременными женщинами. В 2008 г. было опубликовано новое требование FDA к маркировке, которое в конечном итоге стало реализацией Правил маркировки беременных и кормящих матерей (PLLR) в 2015 г. (<https://www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/pregnancy-and-lactation-labeling-drugs-final-rule>). Изменение в процессе маркировки перешло от категории беременности с начальной буквенной оценкой к более структурированному подходу. Цель состояла в том, чтобы помочь врачам и пациентам лучше понять нюансы имеющихся данных. Новый формат PLLR включает доступные сводки данных, а также достоверность этих данных. Кроме того, предоставленные данные включают информацию о регистрах беременности, лактации, а также новый подраздел для женщин и мужчин репродуктивного возраста. Подраздел о женщинах и мужчинах с репродуктивным потенциалом включает информацию о необходимости тестирования на беременность, контрацепции и влиянии на бесплодие в связи с принимаемыми лекарствами.

График внедрения новой категоризации PLLR (<https://www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/pregnancy-and-lactation-labeling-drugs-final-rule>) требовал, чтобы заявки FDA на препараты с 30 июня 2015 г. и после этой даты были в новом формате PLLR. Препараты, которые были одобрены в период с 30 июня 2007 г. по 29 июня 2015 г., должны были перейти на новый формат PLLR к 30 июня 2019 г. Кроме того, заявки, утвержденные до 30 июня 2001 г. и имеющие прежний формат маркировки, не требовали

перехода на формат PLLR. Однако к 29 июня 2018 г. от них потребовали удалить буквенную маркировку. Учитывая все недостатки буквенной системы, для формата PLLR убраны буквенные маркировки, изменены и объединены разделы, относящиеся к беременности и лактации, и добавлен один новый раздел.

Преыдушие разделы «8.1 Беременность» и «8.2 Роды» теперь объединены в один раздел «8.1 Беременность». Этот раздел включил следующие подразделы: «Реестр воздействия при беременности», «Обзор рисков», «Клинические предупреждения» (Clinical Considerations) и «Обзоры информации» (Data). Подраздел «Реестр воздействия при беременности» учитывается только в том случае, если такой реестр существует для препарата. Подраздел «Обзор рисков» описывает и сообщает любые доступные данные о рисках для человека, животных, фармакологических рисках. Он также несёт справочную информацию о риске появления серьезных врожденных дефектов и риске прерывания беременности. В подразделе «Клинические предупреждения» подробно описаны риски, связанные с заболеванием, для матери и плода, соответствующие корректировки доз препарата, побочные реакции для матери и плода, влияние на процесс родов. В подразделе «Обзор информации» описывается вся информация, используемая в подразделах «Обзор рисков» и «Клинические предупреждения».

Преыдуший раздел «8.3 Кормящие матери» теперь становится «8.2 Лактация». Этот раздел также включает подразделы «Обзор рисков», «Клинические предупреждения» и «Обзор информации». «Обзор рисков» описывает присутствие препарата в грудном молоке и влияние на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, и содержит информацию о соотношении риск – польза. Подраздел «Клинические предупреждения» сообщает о контроле побочных реакций и их минимизации.

Говоря о новом разделе, включенном в PLLR, «8.3 Репродуктивный потенциал у мужчин и женщин» (Females and Males of Reproductive Potential). Этот раздел учитывается в следующих ситуациях: 1) если есть рекомендации или требования по тестированию на беременность и/или необходимость контрацепции до, во время или после медикаментозной терапии; 2) если есть данные о влиянии на фертильность у людей и/или животных, предполагающие прием лекарств. Подзаголовки в этом разделе включают «Тестирование на беременность», «Контрацепция» и «Бесплодие».

Хоть для формата PLLR требуется краткое, стандартизированное резюме имеющихся данных, отход от категорий беременности оказался в какой-то мере сложным переходом. FDA получило более десятка заявлений относительно предложенного правила, поддерживающего старую систему категорий. В этих заявлениях указывалось, что старая система была простой и эффективной, выражалась обеспокоенность тем, что описательная часть PLLR может оказаться запутанной и привести к непоследовательному принятию решений. Переход к повествовательному стилю не лишен риска

и требует анализа имеющихся данных вместо того, чтобы полагаться на обозначение категорий. *Маркировка безрецептурных препаратов не изменилась.*

Фармацевтический рынок предлагает огромное разнообразие ЛП, с активной рекламой в средствах массовой информации, что делает их доступными для потребителей, в том числе для беременных женщин. Довольно часто беременные женщины самостоятельно выбирают препараты растительного происхождения, ошибочно полагая, что такое лечение — самое безопасное. По результатам Норвежского исследования (Hedvig Nordeng et al., 2004) таких беременных женщин около 36 %, при этом частота потребления растительных сборов увеличилась к третьему триместру (имбирь, эхинацея, валериана, рыбий жир, травяные чаи и т. д.). Натуральные препараты у беременных женщин ассоциируются с безопасностью. Тем не менее, эффективность и безопасность применения большинства природных ЛП до настоящего времени остаются плохо изученными. Для многих препаратов растительного происхождения отсутствуют критерии стандартизации, не изучены активные действующие начала, не разработаны терапевтические дозировки, неизвестен механизм действия. Большинство пациентов, использующих фитотерапевтическое лечение, не информированы о побочных эффектах ЛС природного происхождения, об их взаимодействии с синтетическими препаратами. Длительное использование природных ЛС потенцирует изменение активности ферментов, участвующих в биотрансформации синтетических препаратов. Например, зверобой является мощным индуктором микросомальных ферментов печени, в частности цитохрома Р3А4, принимающего участие в метаболизме большого количества ЛС (антагонисты кальция, статины, антигистаминные, местные анестетики, половые гормоны и др.). Соответственно при совместном назначении с препаратами, содержащими зверобой, фармакокинетика ЛС может изменяться с возможными неблагоприятными последствиями.

Состояние здоровья современных женщин, увеличение возраста первородящих, ухудшение экологических условий жизни диктуют свои условия ведения беременности. Рост частоты встречаемости экстрагенитальной патологии (артериальной гипертензии, бронхиальной астмы, заболеваний почек и других хронических заболеваний) у беременных женщин часто требует назначения медикаментозной терапии для сохранения и нормального течения беременности. При этом желательно, чтобы подбор наиболее безопасных ЛП проводился еще на этапе планирования беременности.

Как показывают исследования, назначение лекарственной терапии в период беременности становится рутинной практикой (А. Lupattelli, 2014; С. Mary, 2012). Согласно данным целого ряда европейских и американских исследований, многие женщины в период беременности вынуждены принимать ЛП по поводу хронических или острых заболеваний (V. Egen-Lappe, 2003; V. Egen-Lappe, 2004; E. H. Riley, 2005; A. England, 2008). Проведенные

исследования указывают, с одной стороны, на достаточно частое применение ЛП беременными, с другой — дают возможность оценить степень приверженности к назначениям врача. Около 96 % женщин принимают рецептурные и безрецептурные препараты на протяжении беременности по результатам австралийского исследования (A. Lupattelli et al., 2014). Многоцентровое исследование в США (C. Mary, 2013) указывает на то, что 64 % беременных женщин принимали один или несколько ЛП (исключая витамины и минеральные средства. Согласно данным шведских исследователей (O. Stephansson et al., 2011), 57,6 % женщин принимали по крайней мере один ЛП в течение беременности. При этом наиболее часто назначаемыми препаратами были бета-лактамы антибиотики, в частности пенициллины. Канадское исследование применения антимикробных средств у беременных (C. Gamberini et al., 2023) также выявило преимущественное использование антибиотиков пенициллинового ряда. Было установлено, что антибактериальные препараты назначались 24,5 % беременных женщин преимущественно по поводу инфекций дыхательных путей и мочеполовой системы.

При проведении в Швеции исследования использования ЛС (O. Stephansson et al., 2011) было установлено, что приверженность к назначению препаратов во время беременности была высокой у женщин с хроническими заболеваниями (болезни щитовидной железы, эпилепсия, сахарный диабет) в отличие от женщин, получавших назначения по поводу острых состояний (антигистаминные препараты, местные противомикробные средства). Фармакоэпидемиологическое исследование в шести европейских странах (H. De Vigan et al., 1999), проведенное путем анкетирования женщин в первые три месяца после родов, показало, что в среднем 36,2 % европейек принимали какие-либо лекарства в I триместре беременности (от 22,5 % в Британии до 50,3 % во Франции).

Фармакоэпидемиологические исследования — один из вариантов оценки реальной практики назначения лекарственной терапии беременным женщинам. Такие исследования представляют собой трудоемкий процесс и в силу ограниченных возможностей исследователей дают приблизительную оценку сложившихся подходов к ведению беременных женщин. С развитием компьютерных технологий, созданием электронных историй болезни и амбулаторных карт становится реальностью объединение медицинской информации в «Регистр Беременных», что в свою очередь позволит проще, а значит эффективнее отслеживать ситуацию с лекарственными назначениями, оценивать их безопасность и соответствие имеющимся международным и национальным стандартам или рекомендациям, а также информировать врачей о результатах исследования в более короткие сроки.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

ПЕРИОДЫ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

I — предимплантационное развитие — начинается с момента оплодотворения до внедрения бластоцисты в децидуальную оболочку матки, которое обычно происходит на 5–6-й день после оплодотворения.

В этот период повреждающее воздействие ЛС обычно проявляется доимплантационной гибелью зародыша, т. е. эмбриолетальным эффектом.

II — имплантация, органогенез, плацентация — охватывает первые 12 недель и соответствует I триместру беременности. В этот период происходит активная дифференцировка и развитие тканей и органов, когда развивающийся организм очень уязвим для воздействия факторов внешней среды, в том числе ЛП, принимаемых женщиной. Наиболее чувствительной фазой являются 3–7-я недели органогенеза.

На данном этапе различают несколько видов повреждающего действия ЛС:

– постимплантационная гибель зародыша, или эмбриолетальный эффект;

– тератогенный эффект, когда ЛС вызывают в антенатальном периоде внутриутробного развития нарушения структурного, функционального и биохимического характера;

– эмбриотоксическое действие ЛС, которое может приводить к повреждению органов, нарушать их функционирование, но грубых уродств в развитии эмбриона не вызывает.

В клинической практике этим периодам внутриутробного развития соответствуют I критический период (1–3-я неделя внутриутробного развития) и II критический период (3–8-я неделя внутриутробного развития), когда наиболее опасно воздействие ЛС.

Учитывая опасность повреждающего действия ЛС на эмбрион (особенно в первые 7–8 недель), назначение гормональных препаратов (эстрогены и др.), цитостатиков, салицилатов, барбитуратов, сульфаниламидов и многих других ЛС должно быть исключено, а проведение фармакотерапии оправдано лишь по жизненным показаниям.

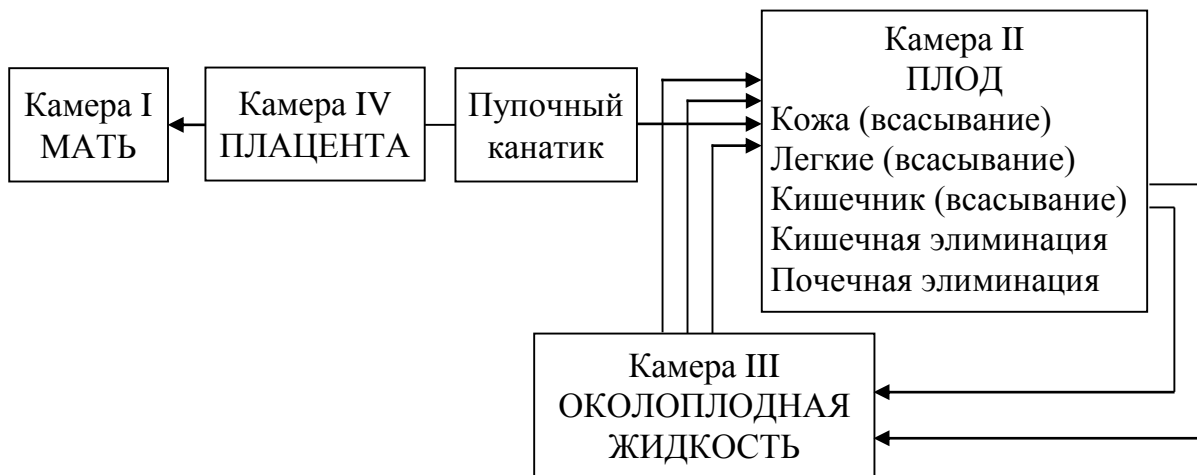
III — плодный период (фетогенез) — начинается с 12–13 недель беременности и продолжается до ее окончания (40 недель), включая II и III триместры беременности. В это время происходит развитие основных органов плода. В период фетогенеза практически не встречаются тератогенные поражения, за исключением аномалий развития половых органов у плодов женского пола, возникающих под влиянием препаратов андрогенного действия. Фетотоксическое действие ЛП в данный период проявляется общим токсическим влиянием на плод или возникновением какого-либо специфического эффекта (фетопатии).

В клинической практике наиболее чувствительной является 18–22-я неделя внутриутробного развития (III критический период), когда влияние ЛП может приводить к токсическому действию на органы плода, нарушению гемопоэза, продукции гормонов, изменению биоэлектрической активности головного мозга.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

В период беременности изменяются фармакокинетические параметры практически всех известных лекарственных веществ (ЛВ). Для описания фармакокинетики ЛВ во время беременности используют четырехкамерные фармакокинетические модели (рис. 1).

Диаплацентарный переход



Параплацентарный переход

Рис. 1. Особенности перемещения и элиминации лекарственных веществ в системе «мать–плацента–плод» (по J. Huter, 1981)

Уникальная особенность данной системы заключается в одновременной циркуляции ЛС и их метаболитов как в организме беременной, так и в организме плода, а также наличия двух путей их перемещения — трансплацентарного и параплацентарного. Особенности фармакокинетики лекарств при беременности определяются несколькими факторами.

1. Почечный кровоток. Особенностью почечного кровотока является увеличение его в I триместре беременности и постепенное уменьшение в дальнейшем. Начальное увеличение почечного кровотока достигает 30–50 % по сравнению с показателями у небеременных, а к концу беременности он может быть даже ниже, чем у небеременных. По некоторым данным, у здоровых небеременных женщин почечный кровоток составляет 1100 мл/мин. В I триместре беременности он увеличивается до 1460 мл/мин, во II равен 1150 мл/мин, в III — 1050 мл/мин; в последние 3 недели перед

родами почечный кровоток уменьшается до 820 мл/мин. Причины резкого увеличения кровоснабжения почек в начале беременности окончательно не выяснены. Во всяком случае, это увеличение не зависит от изменения общей гемодинамики у беременных.

Практически у всех беременных наблюдаются те или иные нарушения функции почек, зачастую спровоцированные самой беременностью. Это приводит, как правило, к увеличению периода полувыведения тех ЛС, которые в основном выводятся почками.

2. Гормональная перестройка. Гормональные изменения во время беременности приводят к замедлению окисления ряда ЛС. Прогестерон и прегнандиол, концентрация которых возрастает во время беременности, блокируют глюкуронилтрансферазу, что приводит к замедлению II фазы метаболизма ЛС (ослаблению процессов конъюгации). Особенно выраженное снижение активности этого процесса отмечается в III триместре беременности. Помимо этого, прогестерон и прегнандиол активируют сульфатирование ряда ЛС.

3. Изменения печеночной гемодинамики. Во время беременности возрастает объем циркулирующей крови и сердечный выброс, а печеночный кровоток не меняется, поэтому печеночный клиренс у беременных женщин снижается.

4. Биохимические изменения крови. По мере увеличения срока беременности в организме женщины происходит снижение концентрации сывороточных альбуминов с повышением уровня гликопротеидов, уменьшение концентрации в крови кислого гликопротеида, связывающегося с щелочно-реагирующими ЛС. Эти процессы приводят к снижению уровня связывания ЛС белками сыворотки крови и повышению их свободной фракции. В свою очередь, это оказывает влияние на эффективность и время полувыведения ЛС.

5. Изменение объема распределения. Почти все ЛС проходят через плаценту, что приводит к изменению кажущегося объема распределения препарата и, в свою очередь, к задержке ЛС в организме. В относительно небольшом количестве проникают через плацентарный барьер антацидные средства (34–35 %), барбитураты (24–28 %), диуретики, противогельминтные средства, в большом — анальгетики (63–64 %) и др. Схема, показывающая переход ЛС из артериальных сосудов матки через межворсинчатое пространство, мембраны хориальных пластинок к сосудам плаценты и далее через пупочную вену к плоду, представлена на рис. 2.

Возможны следующие механизмы трансплацентарного поступления ЛС от матери к плоду:

1. Диффузия — наиболее общий и важный путь переноса ЛС. Таким способом проникают через плаценту почти все ЛВ, если они растворимы в жирах или находятся в неионизированной (липофильной) форме (этиловый спирт, барбитураты и др.). Гидрофильные ЛС через плацентарный барьер диффундируют незначительно.

Выделяют облегченную диффузию (например, при переносе глюкозы), когда она происходит с большей скоростью, чем можно ожидать на основании ее физико-химических характеристик. Это связано с активностью клеток трофобласта и наличием той или иной системы-носителя.

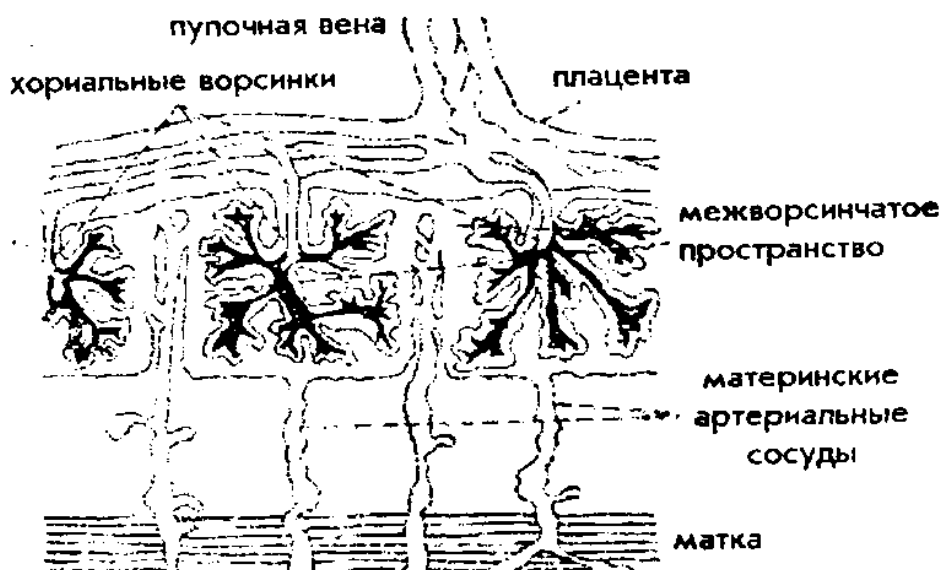


Рис. 2. Особенности трансплацентарного переноса лекарственных средств (по С. D. Munro, 1981)

2. Активный транспорт ЛС через плаценту осуществляется с затратой энергии, подчиняясь законам конкурентного ингибирования (фторурацил и др.).

3. Диаплацентарный пассаж через поры, имеющиеся в хориальной мембране. Диаметр пор приблизительно 1 нм. Молекулы водорастворимых ЛС (до 100 Да), в частности, мочевины, могут проходить через эти поры.

4. Пиноцитоз — поглощение микроворсинками синцития капелек материнской плазмы с содержащимися в них ЛС. Этот путь характерен преимущественно для ЛС белковой структуры.

Существует и обратный путь перехода ЛС и их метаболитов из организма плода в околоплодные воды, затем препарат резорбируется плацентой, которая является одним из основных экскреторных органов для большинства ЛС, поступающих в организм плода. На проникновение ЛС через плаценту оказывают влияние различные факторы:

– Уровень альбуминов и α 1-кислого протеина, связывающих ЛВ в плазме крови матери и плода. Интенсивность проникновения лекарства через плаценту пропорциональна количеству вещества, свободного от связи с белками сыворотки крови матери. Обычно к III триместру беременности у матери отмечается гипоальбуминемия, что приводит к увеличению свободной фракции ЛС и повышает их поступление через плаценту.

– Свойство ЛВ растворяться в липидах. Поскольку морфологический субстрат плацентарного барьера состоит в основном из фосфолипидов и липопротеидов, имеющих поверхностный заряд, через липидный слой легче

проникают жирорастворимые неионизированные вещества (этиловый спирт, барбитураты, ингаляционные средства для наркоза и др.). Крупномолекулярные соединения с разветвленными цепочками (гепарин, инсулин), курарепоподобные средства (миорелаксанты периферического действия), характеризующиеся высокой степенью ионизации и низкой растворимостью в липидах, через плаценту проходят плохо. Исключение составляют ЛС, циркулирующие в материнском кровотоке в очень высоких концентрациях. Непроницаемость плаценты для полярных соединений скорее относительна, чем абсолютна. Если градиент концентрации мать–плод достаточно высок, полярные соединения проникают через плацентарный барьер в измеримых количествах. Салицилаты, оказывающие тератогенное действие в I триместр беременности, почти полностью ионизированные при физиологических условиях рН, быстро проникают через плацентарный барьер. Это происходит потому, что небольшие количества неионизированных салицилатов являются высоко липофильными.

– Молекулярная масса ЛС также влияет на скорость переноса и количество вещества, проходящего через плаценту. Соединения с молекулярной массой 250–500 Da могут легко проникать через барьер в зависимости от их жирорастворимости и степени ионизации. ЛС с молекулярной массой 500–1000 Da пересекают его с большим трудом (этиловый спирт, сульфаниламиды, непрямые антикоагулянты и др.), а ЛС с молекулярной массой более 1000 Da — очень плохо (гепарин, инсулин и др.).

6. Морфофункциональная зрелость плаценты. По мере увеличения срока беременности происходят выраженные изменения в структуре плаценты (увеличение её площади и истончение слоев). Тканевый слой, находящийся между капиллярной сетью плода и материнским кровотоком, толщина которого в ранние сроки беременности 25 мкм, уменьшается до 2 мкм к концу беременности, что увеличивает трансплацентарный переход ЛС (в основном, за счет их пассивного транспорта). При нормальном развитии плаценты максимум проницаемости наблюдается к 32–35 неделям беременности.

7. Метаболическая функция плаценты. Биотрансформация ряда ЛС, происходящая в плаценте, приводит к тому, что к плоду возможно проникновение не только ЛС, но и их метаболитов. Каталитическая активность плаценты более выражена в конце беременности. В плаценте выявлен ряд ферментов: цитохром P450, дигидрогеназы, сульфатазы, индоламин-2,3-диоксигеназа и др. С последним связана активация метаболизма триптофана по альтернативному пути в кинуренин, что приводит к уменьшению содержания серотонина в головном мозге и изменению настроения и вкусового восприятия у беременных.

8. Интенсивность маточно-плацентарного кровотока и фетоплацентарного кровотока. В I и III триместр беременности плацентарная проницаемость возрастает. Кроме того, такие состояния как гестоз, гипоксия,

эндокринные расстройства и др. увеличивают проницаемость плаценты. По степени влияния на уровень маточно-плацентарного кровотока ЛС разделены на две группы:

I. Вещества, изменяющие маточно-плацентарное кровообращение:

– препараты, улучшающие маточно-плацентарное кровообращение посредством расширения сосудов кровеносного русла (дипиридамол, эуфиллин, бендазол, папаверин);

– препараты, улучшающие перфузионное давление в сосудах матки и плаценты (кофеин, никетамид, декстран).

II. Препараты, влияющие на токомоторную функцию матки и меняющие в матке уровень кровотока:

– токолитики — вещества, снижающие мышечный тонус матки (ацетилсалициловая кислота (АСК), метиндол, сульфат магния, верапамил, прогестерон и др.);

– токомиметики — вещества, усиливающие токомоторную функцию матки (эрготамин, окситоцин, хлорид кальция, норадреналин, анаприлин, аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), производные дигиталиса).

Учитывая особенности фармакокинетики ЛС в организме беременной женщины в зависимости от их элиминации, выделяют две группы:

I — ЛС, основным путем элиминации которых является почечная экскреция (антибиотики, дигоксин, лития карбонат и др.). При беременности их почечный клиренс увеличен.

II — ЛС, системный клиренс которых обусловлен функцией внепочечных механизмов (биотрансформация и др.). ЛС данной группы в зависимости от коэффициента их выведения печенью делятся на три подгруппы:

IIa — ЛС с повышенным коэффициентом выведения печенью $k > 0,7$ (альдостерон и др.);

IIб — ЛС со средним коэффициентом выведения печенью $k = 0,7-0,3$ (метронидазол, оксазепам и др.);

IIв — ЛС с низким коэффициентом выведения печенью $k < 0,3$ (клофелин, теофиллин, хлоразепам, диазепам и др.).

Для препаратов второй группы, выведение которых определяется печеночным клиренсом, имеют значение изменение печеночного кровотока и внутренний клиренс печени.

Поскольку печеночный кровоток при беременности усиливается незначительно, общий клиренс для ЛС IIб и IIв группы при беременности существенно не изменяется.

Для ЛС IIa группы системный клиренс в основном определяется скоростью процессов биотрансформации в печени, которые при физиологической беременности максимально напряжены. Это ведет к снижению клиренса препаратов печенью.

При гестозе беременных происходят дополнительные сдвиги в фармакокинетики ЛС. Задержка жидкости в экстрацеллюлярном пространстве

вызывает увеличение объема распределения ЛС, а угнетение дезинтоксикационной функции печени и снижение фильтрационной функции почек удлиняют период полувыведения ЛС. Таким образом, при нормально протекающей беременности увеличивается, а при гестозе беременных снижается почечный клиренс ЛС.

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики ЛС во время нормальной и патологической беременности представлены в табл. 1.

Таблица 1

Возможные влияния физиологических и патологических состояний в период беременности (II и III триместр) на фармакокинетику лекарственных средств

	Почечный клиренс ЛС	Связывание с белками	Объем распределения	Концентрация в плазме крови	Период полувыведения
Нормальная беременность	Увеличивается	Не изменяется или снижается	Увеличивается	Снижается	Не изменяется
Патологическая беременность					
Почечная недостаточность	Снижается	Не изменяется или снижается	Не изменяется	Увеличивается	Увеличивается
Отек	Увеличивается	Снижается	Увеличивается значительно	Снижается	Не изменяется или снижается
Протеинурия	Увеличивается значительно	Снижается значительно	Увеличивается значительно	Снижается	Снижается

**ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ
В ОРГАНИЗМЕ ПЛОДА**

Фармакокинетика ЛВ в организме плода имеет свои особенности. Важное значение имеют пути поступления препаратов в организм плода. После проникновения через плаценту ЛВ попадают в пупочную вену, затем 60–80 % крови поступает в печень через воротную вену, а 20–40 % пупочного кровотока через шунт поступает к мозгу и сердцу, минуя печень и не подвергаясь биотрансформации. При гипоксии плода доля крови, которая из пупочной вены сразу же поступает в системный кровоток, возрастает, что увеличивает вероятность повреждения жизненно важных органов.

Из околоплодных вод может осуществляться всасывание ЛС через кожу или (при их заглатывании) в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), в результате чего растворенные в них ЛС попадают в кишечник плода. В этом случае ЛС, прежде чем попасть в системный кровоток, проходят через печень, где могут подвергаться химической модификации. В то же время плод выделяет мочу, содержащую ЛВ, в околоплодные воды. Таким образом, ЛС может в течение длительного времени находиться в околоплодных водах.

В тканях плода осуществляется метаболизм многих ЛП, который может отличаться от метаболизма соответствующих препаратов у взрослых, что также может сказываться на их фармакокинетике. Метаболизм ЛС у плода осуществляется печенью, надпочечниками, кожей, легкими и кишечником, причем механизмы биотрансформации у плода могут отличаться от таковых у матери.

Метаболизм лекарств в организме плода замедлен по сравнению с метаболизмом у взрослых. Это объясняется низким уровнем активности ферментов. Ферментные системы, участвующие в метаболизме ЛС, обнаруживаются у плода, начиная с середины I триместра. При этом активность дегидрогеназ (алкогольдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа) во время беременности имеет тенденцию к дальнейшему снижению.

Активность окислительных ферментов плода составляет 20–80 % таковой у взрослых, поэтому у плода важную роль в биотрансформации ЛС играют надпочечники. Концентрация цитохрома P450 в надпочечниках плода выше, чем в печени.

Несовершенство энзимных систем, в частности недостаточность глюкоронил-трансферазной системы, частично компенсируется более ранним развитием сульфатазной активности. Инактивация ЛС частично происходит путем связывания с серной кислотой. В свою очередь, надпочечники плода чрезвычайно активны в отношении катализа переноса сульфатов. Особенностью метаболических процессов в организме плода является разная скорость созревания изоферментов цитохрома P450, что отражается на биотрансформации отдельных ЛП и может являться причиной неодинаковой окислительной способности в отношении препаратов, принадлежащих к одной группе. Например, теофиллин подвергается биотрансформации раньше и быстрее, чем кофеин.

Распределение ЛС в организме плода зависит от уровня белка в сыворотке крови, проницаемости тканевых барьеров, объема циркулирующей крови, способности некоторых ЛП накапливаться в тканях плода. В частности, концентрация морфина в центральной нервной системе плода в 2–3 раза выше, чем у матери, вследствие высокой проницаемости гематоэнцефалического барьера плода.

Липофильные вещества способны накапливаться в больших количествах в печени плода и подкожной клетчатке. Йодиды и тетрациклин имеют сродство к тканям щитовидной железы и костей скелета плода, прогестерон — к ткани фетальных надпочечников.

По мере увеличения срока гестации в организме плода увеличивается содержание воды в основном за счет объема внеклеточной жидкости. В результате возрастает объем распределения препаратов, растворимых в воде.

Белки сыворотки крови плода имеют низкую способность связывать салицилаты, сульфаниламиды, поэтому концентрация этих веществ в крови плода на 10–30 % ниже, чем в крови матери. Вместе с тем по отношению

к другим ЛС наблюдается обратная зависимость (вальпроевая кислота). Классификация ЛС по способности оказывать повреждающее действие на плод представлена в табл. 2. Учитывая вышеизложенные особенности фармакокинетики ЛС в системе «мать–плацента–плод», можно отметить важное значение состояния метаболических процессов в организмах беременной женщины и плода для реализации фармакологических эффектов ЛС, назначаемых во время беременности, что необходимо учитывать при проведении лекарственной терапии при беременности для уменьшения риска развития побочных эффектов и токсического действия ЛП.

Таблица 2

Классификация лекарственных средств по их способности оказывать повреждающее действие на плод

ЛС, эмбриотоксическое действие которых для человека установлено или имеются основания предполагать его	ЛС, обладающие возможным эмбриотоксическим действием или же результаты определения безопасности которых являются противоречивыми	ЛС, не оказывающие эмбриотоксического действия
Андрогены (вирилизация, укорочение конечностей, аномалии трахеи, пищевода, дефекты сердечно-сосудистой системы)	Глюкокортикоиды	Антигельминтные препараты
Гипотензивные препараты: гидрохлортиазид — холестаза, панкреатит; резерпин — гиперемия слизистой носа, летаргия, гипотермия, брадикардия	Транквилизаторы	Антигистаминные препараты
Анальгетики: АСК — неонатальные кровотечения, внутричерепные кровотечения у недоношенных, стойкая гипертензия легочной артерии; индаметацин — неонатальная гипертензия легочных артерий, нарушение сердечно-легочной адаптации, смерть плода; колхицин — спонтанные аборты	Нейролептики	Некоторые антигипертензивные препараты
Противоопухолевые средства: азатиопирин — стеноз легких, полидактилия, лицевой дисморфогенез; 5-фторурацил — аборты, дефекты черепно-лицевого отдела; меркаптопурин — аборты, дефекты черепно-лицевого отдела; метотрексат — отсутствие лобной кости, сращение костей черепа, аборты, задержка послеродового развития; винкристин — маленький плод	Противотуберкулезные препараты	Спазмолитики
Противосудорожные препараты: фенобарбитал — ухудшение слуха, угнетение ЦНС, анемия, тремор, синдром отмены, гипертензия; фенитоин — аномалии конечностей и черепно-лицевого отдела, задержка умственного развития, врожденные заболевания сердца, кровотечения; вальпроат натрия — расщелина позвоночника	Психогенные препараты	Барбитураты

ЛС, эмбриотоксическое действие которых для человека установлено или имеются основания предполагать его	ЛС, обладающие возможным эмбриотоксическим действием или же результаты определения безопасности которых являются противоречивыми	ЛС, не оказывающие эмбриотоксического действия
Антидепрессанты: литий — врожденные заболевания сердца, зоб, гипотония, неонатальный цианоз; диазепам — гипотермия, гипотония, раздвоение и аномалии конечностей; имипрамин — нарушения со стороны органов дыхания, дефекты конечностей, тахикардия, задержка мочи, неонатальный дистресс-синдром; нортриптилин — неонатальный дистресс-синдром, цианоз, гипертония, тремор, задержка мочи	Салицилаты	Дипиридамо́л
Пероральные антикоагулянты: варфарин — эмбриопатия, задержка развития, атрофия зрительного нерва, судороги, кровотечения, приводящие к летальному исходу	Гормоны щитовидной железы	Кофеин
Пероральные противодиабетические средства: хлорпропамид — частые пороки развития; глибенкламид, глибутид, бутамид — гипогликемия	Гиполипидемические препараты	Желчегонные средства
Анксиолитики: хлордиазепоксид — депрессия, абстиненция, гипервозбудимость	Противогрибковые препараты	Мочегонные препараты
Стрептомицин — глухота	Наркотические анальгетики	Гепарин
Тетрациклин — дисколлорация зубов, гипоплазия зубной эмали	Макролидные антибиотики	Пенициллин
Витамин А в дозе свыше 10000 МЕ/сут — дефекты сердечно-сосудистой системы, ушных раковин и др.		Гормоны гипофиза
Ретиноиды-аналоги витамина А: изотретиноин-роаккутан, этретинат, ацитретин — аномалии конечностей, черепно-лицевого отдела, аномалии сердца, ЦНС, мочеполовой системы, недоразвитие ушных раковин		Сульфаниламиды
Хинин — задержка психического развития, ототоксичность, аномалии мочеполовой системы, смерть плода		Витамины
Прогестины — маскулинизация женского плода, увеличение клитора, пояснично-крестцовое сращение		
Эстрогены — врожденные дефекты сердца, феминизация мужского плода, аномалии сосудов		
Дисульфирам — спонтанные аборт, расщепление конечностей, косолапость		
Диэтилстилбестрол — аденокарцинома влагалища, дефекты шейки матки, пениса, гипотрофия яичек		

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ

Состояние здоровья большинства женщин детородного возраста заставляет обсуждать вопросы медикаментозного лечения в еще один важный период — в период кормления грудью. Преимущества грудного вскармливания неоспоримы, для многих женщин этот период может занимать от нескольких месяцев до нескольких лет. К сожалению, врачи получают мало знаний о кормлении грудью и еще меньше о влиянии и последствиях лекарственной терапии матери на младенцев. Большей частью это связано с отсутствием конкретной информации соответствующих высококачественных исследований в период кормления грудью.

Хорошо известно, что при кормлении грудью не рекомендуется прием большинства ЛП. Большинство лекарств проникает в грудное молоко, поэтому назначать их следует с осторожностью (т. е. строго по показаниям, не превышая дозы и следя за состоянием ребенка). Следует учитывать, что даже малые концентрации ЛС в молоке могут вызывать разнообразные аллергические реакции у грудных детей, а побочные эффекты, вызываемые данным препаратом, могут возникнуть и у ребенка. Если женщина совмещает кормление грудью и лечение, требуется тщательная совместная работа с врачом для сохранения грудного вскармливания. В некоторых случаях может быть полезен подбор оптимальной схемы чередования времени приема препарата и времени кормления, рассчитанной так, чтобы время кормления не приходилось на период максимальной концентрации ЛС в крови. Если риск неблагоприятного воздействия лекарства на организм ребенка высок, то на время лечения нужно прекратить кормление грудью, но продолжить сцеживание молока для поддержания лактации, а после окончания курса лечения (с учетом периода выведения ЛС) возобновить кормление грудью.

Поступление ЛС в молоко матери определяется:

- липофильностью — увеличение липофильности сопровождается повышением концентрации ЛС в молоке;

- степенью связывания с белками крови — чем больше свободная фракция препарата в крови, тем больше его фильтрация в молоко. ЛС, в значительной степени связывающиеся с белками, остаются в плазме крови кормящей женщины, а имеющие сродство к липидам (например, барбитураты) концентрируются в молоке;

- дозой, кратностью и путем введения ЛП — при пероральном приеме препарата количество выводимого с молоком ЛС меньше, чем при парентеральном введении;

- режимом кормления — чем больше интервал времени от приема ЛС до кормления, тем ниже концентрация его в молоке (принимать ЛС лучше сразу после кормления).

Лекарственные средства, проникающие в грудное молоко и потенциально опасные для ребенка, представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Лекарственные средства, проникающие в грудное молоко
и потенциально опасные для ребенка**

Лекарственное средство	Нежелательные реакции
Назначение категорически противопоказано	
Фторхинолоны	Хондротоксичность, нарушение процесса роста
Сульфаниламиды	Билирубиновая энцефалопатия, сыпь, гемолитическая анемия у детей с дефицитом Г6ФД
Метронидазол	Мутагенное и канцерогенное действие, рвота, анорексия, диарея, угнетение функции костного мозга
Тинидазол	Мутагенное и канцерогенное действие
Налидиксовая кислота	Гемолитическая анемия у детей с дефицитом Г6ФД

К числу препаратов, применение которых противопоказано во время кормления грудью, относят ципрофлоксацин (артропатии), левомецетин (подавление костного мозга), радиоактивный йод (деструкция щитовидной железы), препараты золота (сыпь, нефрит, гепатит), циклофосфамид (нейтропения), йодсодержащие препараты и амиодарон (поражение щитовидной железы), андрогены, эрготомин (рвота, диарея), слабительные препараты (диарея). Кроме того, необходимо помнить, что некоторые лекарственные препараты подавляют лактацию (бромкриптин, тиазидовые диуретики, комбинированные оральные контрацептивы), поэтому их применять у женщин в период кормления грудью также не следует.

Относительно противопоказаны: салицилаты, аминохинолины, аминогликозиды, котримоксазол, этамбутол, метронидазол, изониазид, левамизол, сульфаниламиды, налидиксовая кислота, новокаинамид, хинидин, клофелин, диуретики, антидепрессанты (ингибиторы МАО), барбитураты, бензодиазепины, галоперидол, фенотиазин, глюкокортикоиды, пероральные сахароснижающие препараты, антигистаминные препараты, пероральные бронхолитики, эргометрин, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, сульфасалазин.

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**

Первое в Республике Беларусь фармакоэпидемиологическое исследование «Лекарственные средства и беременность» (ноябрь 2008 – ноябрь 2009 гг.) и второе (2022 г.) были проведены сотрудниками кафедры клинической фармакологии УО «БГМУ» с использованием анкет, разработанных на базе лаборатории экстрагенитальной патологии ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова Росмедтехнологий» с дополнениями от кафедры клинической фармакологии

УО «БГМУ» в части замены торговых наименований ЛП на международные непатентованные наименования (МНН) (приложения А, В). Исследование являлось частью Российского многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования с участием стран СНГ. При проведении анализа все ЛП, указанные в анкетах, были распределены в соответствии с анатомо-терапевтической-химической (АТХ) классификацией (что позволило унифицировать подходы к анализу полученной информации).

Основой для анализа полученной информации и формирования рекомендаций применения ЛП у беременных стали утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь нормативные документы, прежде всего инструкции по медицинскому применению ЛП, зарегистрированных в Республике Беларусь. Поскольку утвержденные инструкции по медицинскому применению ЛП основываются на клинических исследованиях препаратов с представлением информации об эффективности и безопасности, дополнительный поиск доказательной базы для ЛП не проводился.

На протяжении одного года (ноябрь 2008 – ноябрь 2009 гг.) в исследовании приняли участие 619 врачей и 1334 беременных женщин в пяти областях Республики Беларусь. Среди всех врачей 68,7 % составили акушеры-гинекологи, 18,7 % — терапевты, 12,6 % — врачи общей практики, эндокринологи, кардиологи, неврологи. Большинство специалистов ведет прием амбулаторно (46,8 %), в стационаре работают 34,9 % опрошенных врачей, совмещают работу в стационарах и женских консультациях.

Второе в Республике Беларусь фармакоэпидемиологическое исследование «Лекарственные средства и беременность» с использованием анкет, разработанных на базе лаборатории экстрагенитальной патологии ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова Росмедтехнологий», и дополненное сотрудниками кафедры клинической фармакологии (вопросы назначения венотоников), проводилось в клиниках г. Минска в период с октября 2017 г. по март 2018 г. с участием 293 беременных женщин и 61 врача.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ ВРАЧЕЙ И РЕКОМЕНДАЦИИ НА ОСНОВЕ СЛОЖИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (ПЕРВОЕ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БЕРЕМЕННЫХ

Все ЛП, указанные в анкетах, в соответствии с АТХ классификацией составили 9 основных терапевтических групп: L03 — иммуностимуляторы, J05 — противовирусные препараты для системного применения, R05 — препараты, применяемые при кашле и простудных заболеваниях, R02 —

препараты для лечения заболеваний горла, N02 — анальгетики, B01 — антикоагулянты, D08 — антисептики и дезинфицирующие препараты, J01 — противомикробные препараты для системного применения, A11 — витамины.

Выбор противовирусных препаратов для лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в I триместре сделали 172 врача. Не назначают противовирусные препараты либо направляют на консультацию к терапевту 65 (37,8 %) врачей, симптоматическую терапию рекомендуют 7 (4,1 %) врачей, воспользоваться фитотерапией и народными средствами советуют 8 (4,6 %) специалистов. Гомеопатическое средство указал 1 (0,6 %) врач. Наибольшее количество врачей (26 специалистов) рекомендуют интерферон человеческий лейкоцитарный (L03AB) для лечения ОРВИ в I триместре беременности (рис. 3). 16 врачей (9,3 %) предложили 10 наименований препаратов: «Генферон» (L03AB), «Иммунал» (L03AX), «Синупрет» (R05CB), «Панавир» (J05AX), «Курантил» (B01AC), «Гроприносин» (J05AX), «Инсти» (R05X), парацетамол (N02BE), «Бетадин» (D08AG), римантадин (J05AC).

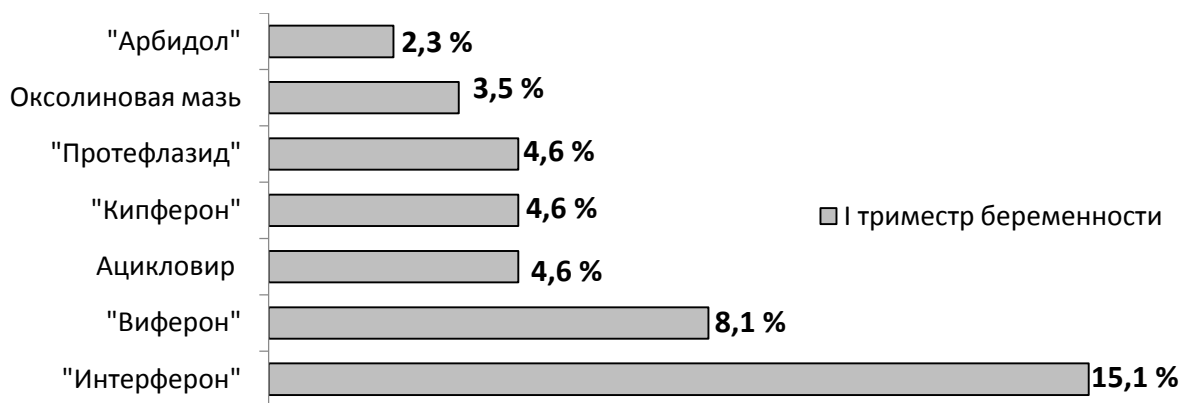


Рис. 3. Предпочтения врачей в выборе противовирусных препаратов в лечении острой респираторно-вирусной инфекции в I триместре беременности (% — доля врачей из 172)

Наиболее часто в I триместре врачи рекомендовали «Интерферон». Интерферон лейкоцитарный человеческий — смесь различных подтипов натурального интерферона альфа из лейкоцитов крови человека. Данных по опыту применения интерферона лейкоцитарного человеческого у беременных нет. Поэтому препарат применяют по назначению врача с учетом соотношения ожидаемой пользы для матери и возможного риска для плода и ребенка; в период лактации ограничений по применению нет.

Противовирусные препараты для лечения ОРВИ во II и III триместрах беременности указали 227 врачей. Противовирусные препараты не назначают либо направляют на консультацию к терапевту 56 (24,6 %) врачей, симптоматическую терапию и иммуностимуляторы отметили 7 (3,1 %) и 1 (0,4 %) врачей соответственно, воспользоваться фитотерапией и народными средствами советуют 4 (1,8 %) врача, гомеопатическое средство (оциллококцидум) указали 2 (0,8 %) врача. Наибольшее количество врачей (61 специалист)

рекомендуют ацикловир (рис. 4). 24 врача указали 10 наименований препаратов: «Протефлазид» (J05AX), «Иммунал» (L03AX), «Панавир» (J05AX), «Аугментин» (J01CR), «Сумамед» (J01FA), «Афлубин» (R05X), оксолиновая мазь (J05AX), «Арбидол» (J05AX), «Инсти» (R05X), парацетамол (N02BE).

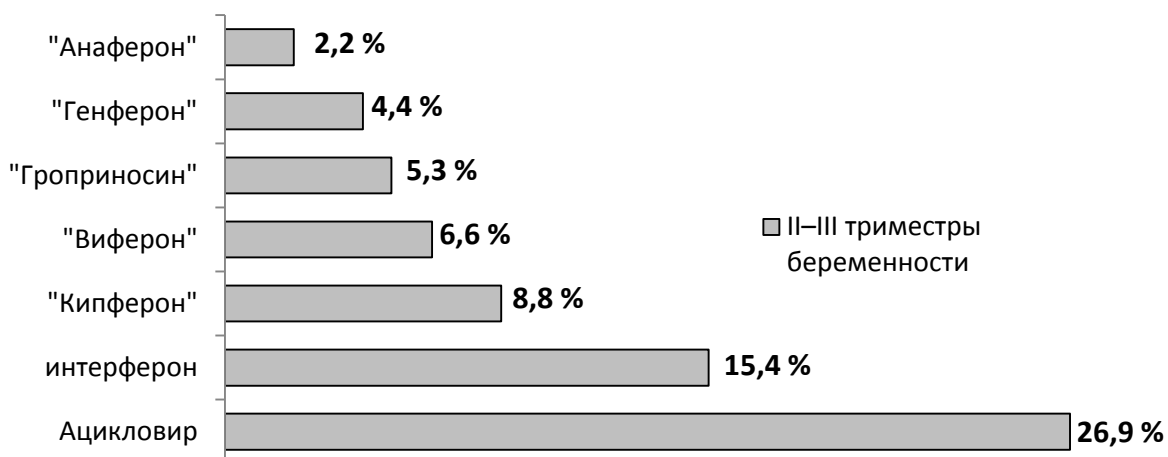


Рис. 4. Предпочтения врачей в выборе противовирусных препаратов в лечении острой респираторно-вирусной инфекции во II–III триместрах беременности (% — доля врачей из 227)

Во II–III триместрах врачи чаще рекомендовали ацикловир. Ацикловир — противовирусное средство для системного применения в лечении и профилактики инфекций, вызванных вирусом *Herpes simplex*. Применение ацикловира во время беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода; следует соблюдать особую осторожность, применяя препарат у кормящих матерей.

Без указания триместра беременности 20 врачей рекомендуют 11 наименований лекарственных препаратов: «Виферон» — 6 врачей, «Кипферон» — 6 врачей, ацикловир — 4 врача, интерферон — 4 анкетируемых. 6 специалистов указали 5 наименований препаратов: анаферон (J05AX), «Виролекс» (J05AB), интерферон человеческий лейкоцитарный (L03AB), аскорбиновая кислота (A11GA), оксолиновая мазь (J05AX), «Арбидол» (J05AX). «Гроприносин» (J05AX).

ЛС, имеющие категорию действия на плод по FDA: «Ацикловир», «Генферон» (интерферон альфа-2b, таурин, бензокаин), интерферон человеческий лейкоцитарный, «Римантадин» — категория «С», «Курантил», парацетамол, «Аугментин», «Сумамед» — категория «В».

ЛС, не имеющие категорию действия на плод по FDA: «Анаферон», «Арбидол», «Бетадин» (повидон-йод), «Гроприносин», «Иммунал» (эхинацея), «Инсти» (комбинированный препарат из коры ивы белой, листьев адхатоды сосудистой, листьев и цветков фиалки пахучей, корней и корневищ солодки голой, листьев чая китайского, плодов фенхеля обыкновенного, листьев эвкалипта шаровидного, корневищ валерианы лекарственной), оксолиновая мазь, «Панавир» (очищенный экстракт побегов растения, основное

действующее вещество — гексозный гликозид, состоящий из глюкозы, рамнозы, арабинозы, маннозы, ксилозы, галактозы, уроновых кислот), «Протефлазид» (флавоноиды диких злаков *Calamagrostis epigeios* L. и *Deschampsia caespitosa* L.), «Синупрет» (порошок корня горечавки, порошок цветков первоцвета, порошок травы щавеля, порошок цветков бузины, порошок травы вербены), «Афлубин», «Виферон» (интерферон $\alpha 2$) — безопасность не установлена, «Кипферон».

Противовирусные препараты не являются средствами первой линии в лечении ОРВИ у женщин в период беременности, поскольку большинство средств этой группы не могут быть абсолютно безопасными как в отношении самой беременной женщины, так и в отношении плода. Этим можно объяснить то, что большинство назначений, сделанных врачами в предложенной анкете, относятся к симптоматической терапии ОРВИ: иммуностимуляторы, препараты, применяемые при кашле и простудных заболеваниях, препараты для лечения заболеваний горла, анальгетики, витамины. Тем не менее доля препаратов, противопоказанных в период беременности либо применяемых после тщательной оценки риска/пользы для женщины и плода, оказалась достаточно велика. Абсолютно недопустимым является включение антибактериальных средств в схему лечения ОРВИ при беременности.

ЖАРОПОНИЖАЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

О назначении жаропонижающих ЛС получены ответы от 536 врачей из 619. В соответствии с АТХ-классификацией выбранные опрошенными специалистами препараты относятся к группам N02 — анальгетики и M01 — противовоспалительные и противоревматические препараты.

Большинство врачей выбрали парацетамол. 319 (60 %) опрошенных назначают парацетамол в I триместре, 348 (65 %) — во II триместре и 327 (61 %) — в III триместре беременности (рис. 5).

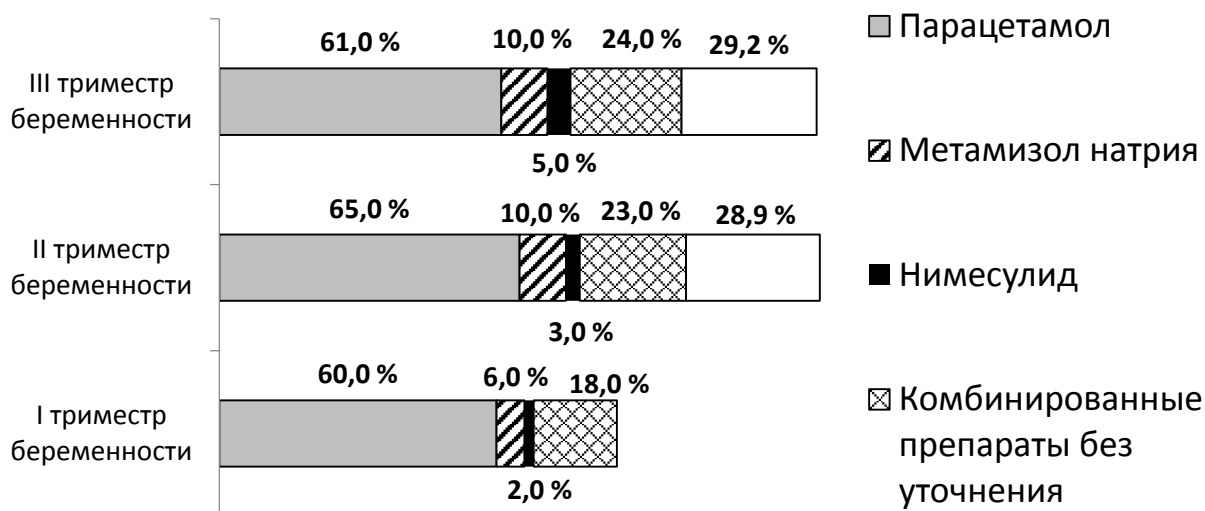


Рис. 5. Предпочтения врачей при назначении жаропонижающих средств (% — доля от общего числа врачей (536); АСК — ацетилсалициловая кислота)

По данным исследования, при выборе жаропонижающих ЛС часть врачей не указали триместр беременности, когда препарат может быть назначен (114 специалистов). Из них 86 (75 %) врачей выбрали парацетамол, 48 (42 %) — метамизол натрия, 41 (36 %) — нимесулид. Комбинированные средства от простуды или другие препараты (без конкретного указания наименования препарата) выбрали 122 (70 % и 37 % соответственно) врача, а ацетилсалициловую кислоту — 6 (5 %).

ЛС, имеющие категорию действия на плод по FDA: парацетамол — категория «В», АСК — категория «С», «D» (при применении максимальной дозы в III триместре).

ЛС, не имеющие категорию действия на плод по FDA: метамизол натрия, нимесулид — опасно.

Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), оказывающих в том числе жаропонижающий эффект, при беременности должно проводиться дифференцированно с учетом состава препаратов, срока беременности, риска развития нежелательного эффекта. Это связано, в первую очередь, с блокадой синтеза простагландинов препаратами группы НПВП и возможностью развития неблагоприятных последствий у плода и новорожденного. Во время беременности ЛС выбора в качестве анальгетика и антипиретика считается парацетамол. Парацетамол может быть использован во время беременности после тщательного анализа соотношения риска и пользы применения; парацетамол попадает в грудное молоко, но в клинически незначительных количествах (доступные опубликованные данные не содержат противопоказаний относительно кормления грудью; следует оценивать пользу для матери, исходя из клинической необходимости, и потенциальный риск для ребенка).

Поскольку влияние селективных ингибиторов ЦОГ-2 на течение беременности изучено недостаточно, следует воздержаться и от их применения.

Прием НПВП на ранних сроках беременности приводил к увеличению риска невынашивания на 59 %, изменяясь пропорционально увеличению дозы НПВП; максимальных значений он достигал у пациенток с низким индексом массы тела, а также у тех, кто принимал препараты вскоре после зачатия. Начиная с 30-й нед. гестации, следует воздержаться от применения НПВП из-за риска преждевременного закрытия артериального протока у плода, возникновения олигогидрамниона и нарушения функции почек у новорожденного. Низкодозную терапию ацетилсалициловой кислотой (80–300 мг/сут) при соответствующих показаниях можно проводить без ограничения.

ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

На вопрос о назначении обезболивающих средств у беременных при острой боли (головной, зубной) получены ответы 457 врачей. В соответствии с АТХ-классификацией, предложенные препараты относятся к группам А03А — препараты для лечения функциональных нарушений кишечника,

A11J — витамины в комбинации с другими препаратами другие, N01A — препараты для общей анестезии, N01B — местные анестетики, N02B — другие анальгетики и антипиретики, N05C — снотворные и седативные средства, R03D — другие препараты системного действия для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, R06A — антигистаминные препараты системного действия, M01A — нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты.

Обезболивающие средства для применения в I триместре беременности. Специалисты чаще всего предлагали метамизол натрия и его комбинированный препарат «Баралгин» (N02B) — 175 (38,3 %) врачей (рис. 6). В единичных случаях указывали дифенгидрамин (R06A), лидокаин (N01A), препараты магния (A11J), а также АСК, кеторолак (M01A), ибупрофен (M01A), ультракаин (N01B), папаверин (A03A), валериану (N05C).

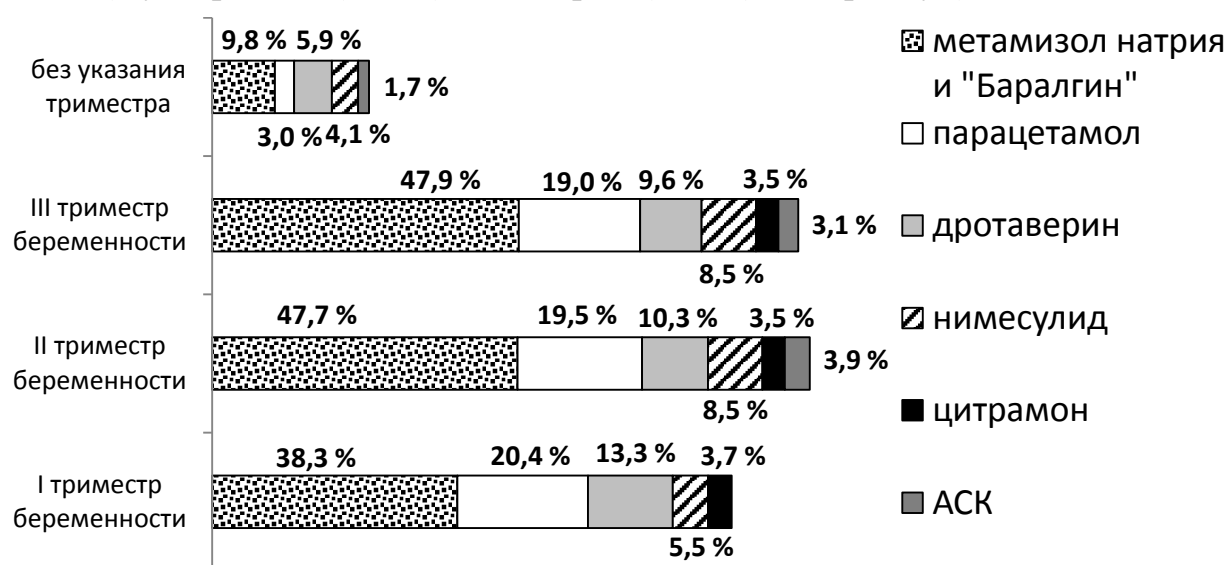


Рис. 6. Предпочтения врачей при назначении обезболивающих средств (% — доля от 457 врачей, участвующих в ответе на вопрос о назначении обезболивающих средств)

Обезболивающие средства для применения во II триместре беременности. В качестве обезболивающего во II триместре беременности наибольшее число врачей выбрали метамизол натрия и его комбинированный препарат «Баралгин» (N02B) — 218 (47,7 %) врачей (рис. 6). В единичных случаях, помимо препаратов, перечисленных при анализе назначений в I триместре беременности, предлагали трамадол (N02B), ибупрофен (M01A), диклофенак (M01A), АСК в комбинированных препаратах (N02B), комбинацию ибупрофена с парацетамолом (M01A), кеторолак (M01A), НПВП без уточнения.

Обезболивающие средства для применения в III триместре беременности. Большая часть врачей отметили метамизол натрия и его комбинированный препарат «Баралгин» (N02B) — 219 (47,9 %) врачей (рис. 6). Опрошенные специалисты также дали большое количество единичных ответов, совпадающих с ответами об использовании лекарств в I и во II триместрах.

Обезболивающие средства для применения при беременности без указания триместра. Врачи, не указавшие триместр при выборе обезболивающего (68 специалистов), чаще всего выбирали метамизол натрия (N02B) — 45 (9,8 %) врачей (рис. 6). Единичные назначения, помимо перечисленных, при анализе терапии по триместрам включали дроперидол (N01A), индометацин (M01A), ибупрофен (M01A).

ЛС, имеющие категорию действия на плод по FDA: АСК «С», «D» — при применении максимальной дозы в III триместре, дроперидол — категория «С», диклофенак — категория «В», «D» в III триместре, дифенгидрамин — категория «В», ибупрофен — категория «В», «D» в III триместре, индометацин — категория «В», «D» в III триместре, кеторолак — категория «С», лидокаин — категория «В», трамадол — категория «С».

ЛС, не имеющие категорию действия на плод по FDA: метамизол натрия, баралгин, нимесулид — опасно, дротаверин, ультакаин (артикаин) — безопасно; валериана, папаверин — безопасность действия на плод не установлена.

Большинство препаратов, которые врачи выбрали в качестве обезболивающих средств, либо противопоказаны в течение всего периода гестации, либо в определенные сроки беременности. Чаще всего врачи рекомендовали метамизол натрия. Метамизол натрия — производное пиразолона, применяют при болях, связанных с воспалительными процессами: миалгиях, невралгиях, артралгиях, а также при головной боли, болях, вызванной менструациями. Механизм действия обусловлен угнетением синтеза простагландинов за счет ингибирования циклооксигеназы в периферических тканях и центральной нервной системе (ЦНС). Препарат применяют при болях, связанных со спазмом гладких мышц (почечная, печеночная, кишечная колика), вводят внутривенно или внутримышечно. Применение метамизола натрия сопряжено с редкими и опасными для жизни рисками развития шока и агранулоцитоза. Метамизол проникает через плаценту. В отдельных случаях однократные дозы препарата могут быть приемлемы в течение первого и второго триместра, когда не существует других вариантов лечения; однако в целом использование метамизола не рекомендуется в I и II триместрах. Применение в III триместре противопоказано, поскольку может приводить к нарушению функции почек и сужению артериального протока; в случае однократного применения метамизола женщинами в период грудного вскармливания следует рекомендовать собирать и выбрасывать грудное молоко в течение 48 часов после приема препарата. Необходимо отказаться от применения метамизола натрия и не только у беременных женщин.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРИ КАШЛЕ

На вопрос о назначении ЛС при кашле получены ответы 366 врачей. В соответствии с АТХ-классификацией, предложенные препараты относятся к группам R05 — противокашлевые препараты и средства для лечения про-

студных заболеваний, R05CA — отхаркивающие препараты, R05CB — муколитические препараты, N02B — другие анальгетики и антипиретики.

ЛС для применения в I триместре беременности. Для лечения кашля у беременных в I триместре 34 (9,3 %) врача выбрали муколитики (R05CB) — ацетилцистеин, бромгексин, гвайфенезин. 10 (2,7 %) врачей указали солодку. 2 (0,5 %) врача выбрали термопсис. Большинство специалистов выбрали ответ «другие препараты» без уточнения конкретного названия — 175 (47,8 %) опрошенных.

ЛС для применения во II и III триместрах беременности. 157 (42,9 %) опрошенных выбрали амброксол, 70 (19,1 %) — бромгексин, 18 (4,9 %) — ацетилцистеин и 4 (1,1 %) — гвайфенезин, относящиеся к группе муколитиков (R05CB). Растительные препараты алтей и термопсис выбрали 3 (0,8 %) человека, солодку — 5 (1,4 %). Ответ «другие препараты» без уточнения указали 132 (36,1 %) врача. В качестве препарата для лечения кашля 4 (1,1 %) врача отметили АСК.

Часть опрошенных (56 врачей) при ответе на вопрос не указали триместр беременности. Большинство из них выбрали ответ «другие препараты» (53 специалиста, 94,6 %). Кроме этого, врачи выбрали амброксол — 11 человек (19,6 %), бромгексин — 12 человек (21,4 %), ацетилцистеин — 1 человек (1,8 %), гвайфенезин — 4 человека (1,1 %). Алтей и термопсис указали по 3 (5,4 %) опрошенных. 4 (7,1 %) врача выбрали солодку.

Для лечения кашля и в I и во II–III триместрах в единичных случаях был указан калия йодид (R05CA).

ЛС, имеющие категорию действия на плод по FDA: гвайфенезин, бромгексин, амброксол, ацетилцистеин — категория «С».

ЛС, не имеющие категорию действия на плод по FDA: калия йодид, термопсис, алтей — применение считается безопасным, солодка — безопасность действия на плод не установлена.

Муколитические и отхаркивающие средства. Ацетилцистеин в период беременности и грудного вскармливания следует применять только после тщательной оценки риска и пользы, амброксол проникает через плацентарный барьер (применение во время беременности не рекомендуется, особенно в первом триместре); препарат не рекомендован к применению в период грудного вскармливания.

Противокашлевые средства. Кодеин — противокашлевое средство центрального действия, по фармакологическим свойствам близок к морфину. Противопоказан особенно в I, III триместрах беременности — повышает риск врожденных аномалий (различные опухоли, пороки развития органов дыхания, расщелины неба, угнетение дыхания у новорожденных и др.); противопоказан при грудном вскармливании.

Другие противокашлевые препараты центрального действия, не обладающие наркотическим эффектом и не угнетающие дыхательный центр, во II и III триместре могут быть назначены коротким курсом. Бутамират не

следует применять во время беременности, кроме случаев крайней необходимости; в период грудного вскармливания противопоказан. Преноксидазин по некоторым данным не проникают через плацентарный барьер; необходима тщательная оценка возможного эффекта для матери и потенциального риска для плода при назначении в период беременности и кормления грудью.

Комбинированные препараты (эфедрин + глауцин, бутамират + гвайфенезин) с учетом их состава могут оказывать бронхолитическое, отхаркивающее, противокашлевое и противовоспалительное действие, выраженное в различной степени. При этом оба комбинированных препарата противопоказаны в I триместре беременности и в период кормления грудью; не рекомендуются во II и III триместрах беременности.

Экстракт тимьяна травы противопоказан в период беременности и в период грудного вскармливания. Безопасность растительных препаратов (алтей, термопсис) в период беременности не определена. Солодка имеет прямое противопоказание к назначению в период беременности. Солодка в значительной степени изменяет водно-солевой обмен в организме беременной женщины, что может приводить к отекам. Предположительно корень солодки может вызывать в организме гормональную (адренокортикоподобную) активность.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРИ НАСМОРКЕ

ЛС, которые врачи назначают **при насморке** у беременных, в соответствии с АТХ-классификацией относятся к группам R01 — препараты для лечения заболеваний носа, M01 — противовоспалительные и противоревматические препараты, M02 — препараты для наружного применения при болевом синдроме при заболеваниях костно-мышечной системы, L03 — иммуностимуляторы, R03 — препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, R05 — противокашлевые препараты и средства для лечения простудных заболеваний, S01 — офтальмологические препараты.

ЛС для применения в I триместре беременности. Полный список составили 31 наименование препаратов, которые указали 388 врачей. Чаще всего опрошенные предлагали «Пиносол» (R01) — 183 (47,2 %) специалиста. Прочие назначения были единичными: спрей «Виброцил» (R01), «Инсти» (R01), протаргол (R01), синупрет, хлорофиллипт, оксолиновая мазь, фузафунгин, фитопрепараты, сок алоэ, народные средства, физиопроцедуры, интраназальные капли, промывание солью, сок свеклы, сосудосуживающие, физиологический раствор.

ЛС для применения во II и III триместрах беременности предложили 410 врачей. Полный список включил 33 позиции. Наиболее часто упоминались: «Пиносол» (R01) — 194 (47,3 %) человека. Менее 3 % опрошенных предложили спрей «Виброцил» (R01), протаргол (R01), «Антифлу» (M02, комбинированный препарат, содержащий парацетамол, фенилэфрина гид-

рохлорид, хлорфенирамина малеат), доктор Мом (R05, комбинированный препарат, содержащий сухие экстракты, выделенные из адатоды васики листьев, корней, цветков, коры, алоэ барбадосского листьев, сока и мякоти, базилика священного листьев, семян и корней, девясила кистецветного корней, имбиря лекарственного корневищ, куркумы длинной корневищ, паслена индийского корней, плодов, семян, перца кубебы плодов, солодки голой корней, терминалии белерики плодов, левоментол), «Изофра» (R01), ИРС-19 (L03), нимесулид (M01), фенилэфрин (R01). Единичные назначения составили синупрет, оксолиновая мазь, сульфациламид (S01), фузафунгин, хлорофиллипт.

ЛС для применения при беременности без указания триместра отметили 43 специалиста. Чаще всего предлагали нафазолин (R01) — 19 (44,2 %) специалистов. Единичные назначения составили фузафунгин, оксолиновая мазь, «Синупрет», «Циннабсин», эпинефрин, а также ринофлуимуцил. Предложено использовать физиологический раствор, ингаляции эфирными маслами и содой, коланхоэ, сок алоэ.

Большая часть ЛС для лечения заболеваний носа (R01) имеют противопоказания к применению в период беременности (применение во время беременности возможно только в случае, если предполагаемая польза для матери превосходит возможный риск для плода) и лактации: ксилометазолин, оксиметазолин, нафазолин.

Нафазолин по химической структуре является производным имидазолина. Стимулируя α_2 -адренорецепторы, они оказывают сосудосуживающее действие, вызывая более длительное сужение периферических сосудов, чем фенилэфрин. Применяют местно при ринитах в виде капель и спрея. При интраназальном введении препаратов происходит сужение сосудов слизистой оболочки носовой полости, что уменьшает ее отечность и улучшает отток из околоносовых пазух. Снижается приток крови к венозным синусам и облегчается носовое дыхание.

Заложенность носа в период беременности может беспокоить женщину вследствие физиологического отека слизистой оболочки носа. При выраженном дискомфорте назначение сосудосуживающих препаратов должно быть кратковременным (не дольше 4–5 дней) и проводиться под контролем врача. Непрерывное использование ЛС противоотечного действия может приводить к хроническому отиту и атрофии слизистой оболочки носа.

Учитывая возможное системное сосудосуживающее действие, «Виброцил» не рекомендуется применять при беременности, но можно назначать в период грудного вскармливания. Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения препарата Изофра (фрамицетина сульфат) при беременности не проводилось. Препарат противопоказан к применению в период беременности и лактации.

Препарат «Инсти» врачи рекомендовали в единичных случаях в комплексном лечении насморка, но необходимо учитывать, что в соответствии

с информацией производителя, беременность и кормление грудью являются противопоказанием для его применения. Не имеется достаточных данных о потенциальной возможности тератогенного или токсического влияния на плод препарата «ИРС-19». В связи с этим использование препарата «ИРС-19» во время беременности не рекомендуется. Информация о применении в период лактации не представлена. Применение «Пиносол» в период беременности и лактации возможно. Для промывания носа беременным женщинам рекомендуются современные препараты на основе изотонических и гипертонических растворов.

ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРИ СЕЗОННОЙ АЛЛЕРГИИ (ПОЛЛИНОЗЕ)

На вопрос **«Какие противоаллергические средства вы применяете у беременных при сезонной аллергии (поллинозе)?»** ответили 532 врача. Проанализировано 787 ответов. Не назначают, направляют к другому специалисту 321 (60,3 %) врач, не считают нужным применение лекарств при сезонной аллергии 13 (2,4 %) врачей. Из 453 эпизодов назначения ЛС 422 (93,2 %) составили антигистаминные препараты для системного применения (R06A), 6,8 % — глюкокортикоиды для интраназального применения (без уточнения наименования ЛС). 7 врачей указали «другие препараты» без уточнения наименования препаратов.

Ринит может быть определен как состояние диффузного воспаления слизистой оболочки носа, характеризующейся одним или несколькими симптомами: затруднение носового дыхания, ринорея, зуд или чихание. При четкой связи возникновения симптомов с определенным аллергеном диагностика аллергического ринита (АР) не вызывает затруднений. Наряду с медикаментозным лечением при всех формах АР обязательным условием лечения следует считать элиминацию аллергенов.

Для лечения АР применяют интраназальные глюкокортикоиды, антигистаминные препараты, стабилизаторы мембран тучных клеток, топические деконгестанты и М-холиноблокаторы. Не все перечисленные группы препаратов безопасны и эффективны в лечении АР при беременности.

Для лечения АР у беременных женщин наиболее эффективными средствами являются назальные глюкокортикоиды, которые характеризуются низкой биодоступностью, минимальной абсорбцией из ЖКТ и почти полной биотрансформацией до неактивных метаболитов при первом прохождении через печень. Препаратом выбора для лечения АР у беременных женщин является будесонид (категория «В», FDA). Обзор проспективных исследований, проведенных в Швеции на протяжении 1995–2001 гг., с включением беременных женщин, принимающих интраназально и ингаляционно будесонид, и ретроспективное исследование с включением более 6600 беременных женщин, принимающих будесонид в форме назального спрея, подтвер-

дили безопасность даже раннего использования будесонида: отсутствие врожденных аномалий у плода или неблагоприятных исходов беременности (www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/jul_PI/Rhinocort_PI.pdf). Для других интраназальных глюкокортикоидов не получено данных об отрицательном влиянии препаратов на течение беременности, однако они отнесены к категории «С». По результатам опубликованного 8-недельного проспективного исследования применение флутиказона интраназально не влияло на развитие плода и исходы беременности.

Экспериментально установлены эмбриолетальный и тератогенный эффекты антигистаминных препаратов у различных видов грызунов при введении их в ранние сроки беременности: пороки развития черепа, мозга, печени, почек, резорбция эмбрионов. Данные о безопасности применения антигистаминных препаратов у людей противоречивы. По результатам различных клинических исследований и наблюдений, в том числе метаанализа, включающего более 200 тыс. беременных женщин, тератогенное действие антигистаминных препаратов при использовании в ранние сроки беременности не установлено. Тем не менее имеются сообщения о тератогенном влиянии препаратов на плод, вызывающем аномалии развития и резорбцию плода при использовании антигистаминных препаратов в I триместре беременности. Описаны случаи развития соединительной ткани за хрусталиком глаза у новорожденных, чьи матери принимали антигистаминные препараты на протяжении последних двух недель беременности.

Первое поколение антигистаминных препаратов для системного применения, включающее дифенгидрамин (категория «В»), прометазин (категория «С»), ципрогептадин (категория «В»), хлорфенирамин (категория «В»), гидроксизин (категория «С»), трипеленнамин (категория «В»), хлоропирамин (категория не установлена, назначение опасно), характеризуется высокой липофильностью и небольшой продолжительностью действия. Наиболее частыми побочными эффектами первого поколения антигистаминных препаратов является седативный и антихолинэргический эффекты, проявляющиеся сухостью слизистых оболочек, ухудшением зрения, запорами, задержкой мочи. Прометазин и гидроксизин имеют категорию риска «С» из-за отсутствия контролируемых исследований у людей. Мичиганское исследование (Michigan Medicaid Birth Defects Study) связывает появление расщелины верхнего неба у новорожденных с приемом гидроксизина беременными женщинами.

Ко второму поколению антигистаминных препаратов для системного применения относятся лоратадин (категория «В»), фексофенадин (категория «С»), цетиризин (категория «В»), хифенадин (категория не установлена: применение безопасно), эбастин (категория не установлена: применение опасно), дезлоратадин (категория «С»). Препараты второго поколения обладают выраженным селективным действием, быстрым наступлением клинического эффекта, слабыми липофильными свойствами, благодаря чему не проникают в центральную нервную систему, не действуют на рецепторы ве-

гетативной нервной системы и не проявляют побочные эффекты, характерные для препаратов первого поколения. В терапевтических дозах имеют хороший профиль безопасности.

Цетиризин. Небольшое проспективное сравнительное исследование сравнения цетиризина (39 беременных женщин) и гидроксизина (120 беременных женщин) не выявило различий в исходах беременности. По данным Шведского регистра (Swedish Medical Birth Registry) 17 766 женщин, принимали антигистаминные препараты (1995–1999 гг.), 917 из которых использовали цетиризин. По сравнению с общей популяцией не было отмечено увеличения риска врожденных аномалий или ухудшения родовой деятельности на фоне применения цетиризина. Проведенное в 2004 г. американское исследование с включением 144 беременных женщин (I триместр беременности) и данные Информационного центра врожденной патологии (г. Берлин, Германия) по 196 беременным женщинам (11 % в I триместре беременности), принимающих цетиризин, подтвердили данные Шведского регистра.

Фексофенадин. Фексофенадин — активный метаболит терфенадина. Не повышает риска появления тахиаритмий (не способствует удлинению интервала QT). Хотя в исследованиях на животных не было продемонстрировано тератогенного эффекта при приеме фексофенадина (установлено снижение веса и выживаемости щенков), ограниченные данные о применении фексофенадина у беременных женщин не выявили увеличения риска врожденных дефектов.

Лоратадин и дезлоратадин. На сегодняшний день известно несколько исследований с включением беременных женщин, принимающих лоратадин. Безопасность применения лоратадина подтверждена данными Шведского регистра (292 беременных женщины), многоцентрового сравнительного исследования (161 беременная женщина в I триместре). Сравнительное исследование лоратадина (210 беременных) и других антигистаминных препаратов (267 беременных женщин) с контрольной группой (929 беременных) не выявило увеличение риска врожденных аномалий в группе лоратадина.

Ранние исследования рассматривали связь развития гипоспадии (порок развития, при котором отверстие мочеиспускательного канала открывается на нижней поверхности полового члена, в мошонке или промежности) у новорожденных детей с приемом ларатадина беременными женщинами, однако эта ассоциация не была подтверждена в других исследованиях: мета-анализ сравнения 2694 новорожденных, матери которых принимали лоратадин в период беременности, и 450413 новорожденных, матери которых не принимали лоратадин.

Некоторые рекомендации и исследования указывают на преимущества первого поколения антигистаминных средств для применения у беременных женщин, опираясь на длительный опыт применения этих средств, а большинство препаратов второго поколения связывают с увеличением случаев развития врожденных патологий.

С 1993 г. хлорфенирамин и трипеленнамин рекомендованы Программой (the National Asthma Education and Prevention Program) и Рабочей группой по астме и беременности (Working Group on Asthma and Pregnancy) в качестве препаратов первой линии для лечения женщин в период беременности на основании данных о безопасности, полученных при исследованиях у животных и людей. Рекомендации по АР и его влиянию на астму (The Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma), опубликованные в 2001 г., не рекомендуют препараты первого поколения даже у небеременных из-за слабой селективности, наличия седативного и антихолинергического эффектов. При возможности эти препараты следует назначать на короткое время. Предпочтительнее второе поколение препаратов. Американская коллегия акушеров и гинекологов (The American College of Obstetricians and Gynecologists) и американская коллегия по аллергии, астме и иммунологии (The American College of Allergy, Asthma and Immunology) рекомендуют хлорфенирамин, трипеленнамин и гидроксизин в качестве препаратов выбора у беременных женщин. У пациенток с непереносимостью вышеуказанных препаратов и не отвечающих на их максимальные дозы препаратами выбора являются цетиризин и лоратадин, желательное назначение со II триместра беременности.

Согласно информации фирм производителей, хлоропирамин, клемастин, прометазин, цетиризин, хифенадин противопоказаны к применению у беременных женщин и в период лактации.

При беременности ограничено применение лоратадина, мебгидролина, фексофенадина жизненными показаниями при условии, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В случае необходимости назначения вышеуказанных антигистаминных препаратов грудное вскармливание следует прекратить.

Диметинден для перорального приема во II–III триместрах беременности назначается только по строгим показаниям. Также следует избегать местного применения геля диметиндена в I триместре беременности, особенно при нанесении геля на обширные области.

Дезлоратадин противопоказан при беременности в связи с отсутствием клинических данных, эбастин — безопасность применения у беременных женщин не изучена.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов и интраназальные антигистаминные препараты (азеластин) не рекомендуются в лечении АР у беременных женщин ввиду ограниченных исследований у животных и отсутствия достаточных данных о применении у беременных женщин.

Топические деконгестанты являются эффективными препаратами против заложенности носа, но не влияют на ринорею, зуд и чихание при АР. Длительность применения препаратов не должна превышать 4–5 дней. Вопросы выбора и назначения топических деконгестантов обсуждаются в разделе «Лечение насморка у беременных женщин».

Стабилизаторы мембран тучных клеток уступают по своей эффективности интраназальным глюкокортикоидам в контроле симптомов АР. Если стабилизаторы мембран тучных клеток были назначены до наступления беременности и был получен полный контроль над симптомами АР, в период беременности может быть рассмотрен вопрос о продлении лечения этими препаратами после оценки польза/риск (данные о безопасности применения недокромила у беременных женщин ограничены, хотя по результатам исследований у животных препарат отнесен к категории «В», FDA). Согласно информации производителя недокромил назначается при беременности (I триместр) и в период лактации с осторожностью.

В зарубежных рекомендациях ипратропия бромид в виде назального спрея рекомендуется при чрезмерной ринорее. Препарат практически не оказывает резорбтивного действия и практически не влияет на ЦНС. По результатам исследований у животных (не выявлено тератогенного влияния на развивающийся плод) ипратропия бромид отнесен к категории «В» FDA, но данные о применении в период беременности у людей ограничены. *Согласно информации производителя, ипратропия бромид противопоказан в I триместре беременности.*

Практические рекомендации. АР не является жизнеугрожающим заболеванием у беременных женщин, однако может влиять на качество жизни и ухудшать самочувствие женщины. При доказанной аллергической этиологии заболевания необходимо проводить мероприятия по элиминации аллергенов. Интраназальные кортикостероиды (будесонид) следует рекомендовать в качестве препарата первой линии (доказанная эффективность в лечении симптомов АР, низкая абсорбция, отсутствие системных эффектов и побочного действия на плод). Если интраназальные глюкокортикоиды не в полной мере контролируют симптомы заболевания, рассматривается назначение антигистаминных препаратов. Рекомендуется по возможности избегать назначения системных антигистаминных препаратов в I триместре беременности. При необходимости назначения предпочтительны хлорфенирамин, трипеленнамин, гидроксизин, лоратадин и цетиризин.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ

На вопрос «**Какие антикоагулянты вы назначаете беременным?**» ответили 398 (64,3 %) врачей, проанализировано 584 назначения. 16 врачей (4,1 %) антикоагулянты не назначают, направляют на консультацию к специалисту.

Среди 568 эпизодов назначения ЛС лидировали гепарин и его производные (B01AB) — 51,2 % (рис. 7).

В структуре назначений гепарина и его производных лидирует дальтепарин натрия (рис. 8).

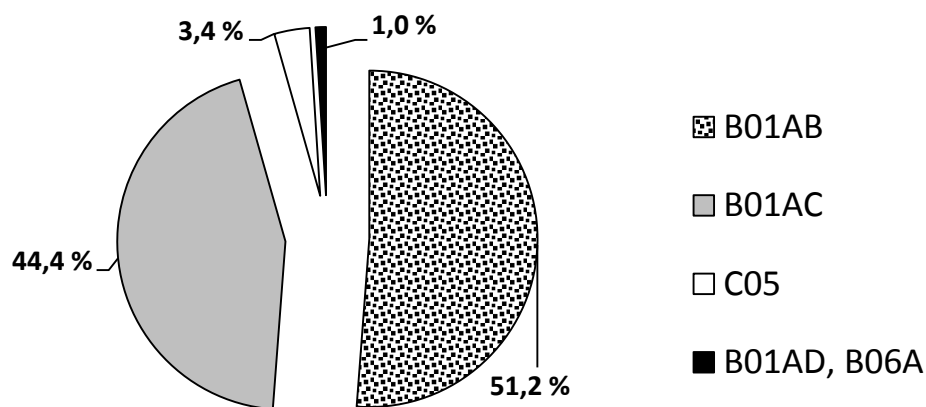


Рис. 7. Структура назначений антикоагулянтов. B01AB — гепарин и его производные; B01AC — ингибиторы агрегации тромбоцитов; C05 — ангиопротекторы; B01AD — ферментные препараты; B06A — другие гематологические препараты

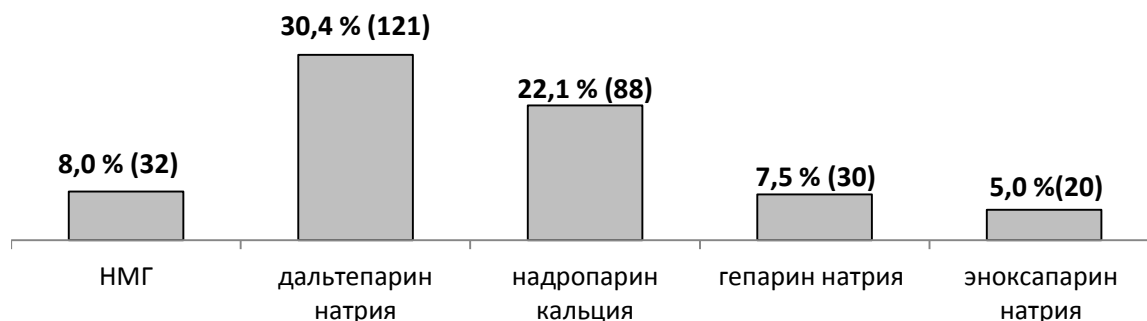


Рис. 8. Гепарин и его производные (B01AB). НМГ — низкомолекулярные гепарины (без уточнения наименования)

В группу ингибиторов агрегации тромбоцитов (B01AC) вошли дипиридамо́л — 170 (42,7 %) врачей и АСК — 80 (20,1 %) врачей. Ангиопротекторы (C05): диосмин рекомендовали 10 (2,5 %) врачей, пентоксифиллин — 8 (2,0 %), гепариновую мазь — 3 (0,8 %) врача.

Единичные назначения составили стрептокиназа (B01AD), урокиназа (B01AD) и актовегин (B06AB).

ЛС, имеющие категорию действия на плод по FDA: дипиридамо́л, урокиназа — категория «В», гепарин натрия, дальтепарин натрия, эноксапарин натрия — категория «В», пентоксифиллин, стрептокиназа — категория «С».

ЛС, не имеющие категорию действия на плод по FDA: надропарин кальция — опасно; диосмин, гепариновая мазь, актовегин — безопасность не установлена.

Риск венозного тромбоза и в целом тромбоемболических осложнений в период беременности увеличивается. Этому способствуют значительные изменения в системе коагуляции: повышается уровень фибриногена, VII, VIII, IX и X факторов свертывания крови; уровень протеина S снижается при увеличении резистентности к активации протеина С. Происходят нарушения в системе фибринолиза: сама плацента становится источником ингибиторов фибринолиза. Такие состояния как преэклампсия, нефротический

синдром, сопровождающиеся выраженной протеинурией, могут приводить к дефициту антитромбина, что также увеличивает риск тромбоза.

С другой стороны, обусловленная прогестероном венозная дилатация способствует увеличению венозной емкости сосудов, а также нарастание венозного давления за счет компрессии сосудов маткой (особенно при многоплодной беременности) приводит к замедлению кровотока в сосудах (установлено, что только через 6 недель после родов скорость кровотока в венах возвращается к норме).

В свою очередь эндотелиальная дисфункция сосудов малого таза, развивающаяся в период родов (в том числе при проведении кесарева сечения), также способствует тромбоэмболическим осложнениям. Эти факторы, способствующие гиперкоагуляции, увеличивают от 3 до 5 раз риск тромбоэмболических осложнений у беременных женщин по сравнению с небеременными: с 0,76 до 1,72 на 1000 беременных (R. V. Gherman, 1999; J. A. Heit, 2005; A. H. James, 2006).

Наследственная тромбофилия (дефицит антитромбина, протеина С, протеина S, наличие фактора 5 Лейдена и др.), антифосфолипидный синдром, тромбоз в анамнезе увеличивают риск тромбоэмболических осложнений как в период беременности, так и в послеродовой период. В небольшом проспективном исследовании 125 беременных женщин, имеющих в анамнезе венозный тромбоз, получали антикоагулянтную терапию, которая была кратковременно отменена в дородовой период и возобновлена после родов. Случаи повторного венозного тромбоза были зарегистрированы у 4,8 % пациенток, при этом половина повторных тромбозов отмечена в дородовой период. Среди женщин с тромбофилией частота повторных венозных тромбозов составила от 13 % до 20 % (95 % ДИ 2,5–56,5), у женщин с идиопатическим тромбом в анамнезе без тромбофилии — 7,7 % (95 % ДИ 0,01–25,1).

Тромбоэмболические осложнения в период беременности в основном проявляются тромбозом глубоких вен нижних конечностей и легочных вен. По результатам мета-анализа, проведенного J. G. Ray, установлено, что $\frac{2}{3}$ случаев тромбоза глубоких вен встречается в дородовой период с одинаковой частотой на протяжении трех триместров беременности. Половина (от 40 % до 60 %) случаев тромбоза легочных вен встречается в послеродовой период (E. L. Simpson, 2001; A. H. James, 2005). Данные статистических исследований в США и Европе указывают на причину смертей в 1,1–1,5 случаев на 100 000 родов от тромбоэмболических осложнений легочных вен. $\frac{1}{3}$ материнских смертей в Великобритании связана с венозным тромбозом.

Для лечения и профилактики тромбоэмболических осложнений у беременных женщин используются нефракционированный гепарин (НФГ) или низкомолекулярный гепарин (НМГ) (эноксапарин натрия, дальтепарин натрия), варфарин и АСК (низкие дозы).

Терапевтическое и профилактическое использование антикоагулянтов у беременных женщин представлено в табл. 4.

**Терапевтическое и профилактическое использование
анти тромботических препаратов у беременных женщин (S. Paul et al., 2009)**

Наименование ЛС	Механизм действия	Показания к назначению у беременных женщин	Рекомендуемые дозы
НМГ	Потенцирует анти тромбиную активность, преимущественно инактивирует фактор Ха, чем фактор II	Лечение острой венозной тромбоэмболии. В качестве длительной антикоагулянтной терапии. Профилактика венозной тромбоэмболии. В сочетании с АСК предупреждение повторных выкидышей у пациенток с антифосфолипидным синдромом	<i>Терапевтические дозы</i> Эноксапарин натрия 1 мг/кг дважды в сутки. Дальтепарин натрия 100 МЕ/кг дважды в сутки. <i>Профилактические дозы</i> Эноксапарин натрия 30 мг дважды в сутки или 40 мг один раз в сутки. Дальтепарин натрия 5000 МЕ один раз в сутки
НФГ	Потенцирует анти тромботическую активность, инактивирует фактор Ха и фактор II	Лечение острой венозной тромбоэмболии. В качестве длительной антикоагулянтной терапии Профилактика венозной тромбоэмболии. В сочетании с АСК предупреждение повторных выкидышей у пациенток с антифосфолипидным синдромом	<i>Терапевтические дозы</i> В/в 80 Ед/кг болюсно, 18 Ед/кг/ч, достигая АЧТВ 60–80 сек. П/к — начальная доза 216 Ед/кг каждые 12 ч, достигая к середине интервала между инъекциями АЧТВ 60–80 сек. <i>Профилактические дозы</i> 5000 Ед дважды в день I триместр; 7500 Ед дважды в день II триместр; 10000 Ед в III триместр
Варфарин	Снижает синтез II, VII, IX, X факторов свертывания крови в печени, ингибируя витамин «К»	Предупреждение тромбоза и тромбоэмболии у женщин с протезированием клапанов сердца в 12–36 недели гестации. Антикоагулянтная терапия в послеродовой период	Начальная доза 5–10 мг один раз в сутки, с последующим титрованием дозы до достижения МНО 3–2
АСК	Ингибитор агрегации тромбоцитов	Предупреждение повторных выкидышей (в сочетании с НМГ или НФГ) у женщин с антифосфолипидным синдромом. Предупреждение развития преэклампсии у женщин с высоким риском	81 мг один раз в сутки

Примечание: НМГ — низкомолекулярные гепарин; НФГ — нефракционированный гепарин; АСК — ацетилсалициловая кислота; в/в — внутривенно; п/к — подкожно; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение

Антикоагулянты показаны в первую очередь беременным женщинам с острым артериальным или венозным тромбозом, женщинам, имеющим венозный тромбоз до беременности и нуждающимся в длительной антикоагулянтной терапии, женщинам с антифосфолипидным синдромом в сочетании с повторным венозным тромбозом, а также женщинам с протезированными клапанами сердца.

Осложнения, которые встречаются при назначении антикоагулянтной терапии в популяции в целом, могут регистрироваться и у беременных женщин: кровотечения (характерны для всех антикоагулянтов), гепарин-индуцированная тромбоцитопения, гепарин-ассоциированный остеопороз, локальные гематомы и болезненность в местах инъекций.

Гепарин — антикоагулянт прямого действия с высокой молекулярной массой, абсолютно не проникает через плацентарный барьер, не обладает тератогенным эффектом и не обнаруживается в молоке матери в период лактации. Гепарин — непрямой ингибитор тромбина, который в комплексе с антитромбином III (АТ III) конвертирует этот плазменный ко-фактор из медленного в быстрый инактиватор тромбина, фактор Ха, и, в меньшей степени, факторы XIIa, XIa и IXa. Гепарин занимает особое место в акушерской практике в связи с тем, что обладает немедленным антикоагулянтным эффектом и имеет антидот.

Необходимо помнить: 1) что подбор дозы гепарина на основании показателя активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) у беременных женщин может проводиться при необходимости максимальной антикоагуляции или соответствовать дозе гепарина у небеременных. Увеличение концентрации гепаринсвязывающих белков, объема циркулирующей плазмы, почечного клиренса, факторов свертывания и разрушение гепарина плацентой у беременных могут приводить к увеличению потребности в гепарине; 2) при использовании подкожного введения гепарина в терапевтических дозах до родов необходимо помнить о возможном длительном антикоагулянтном эффекте (до 28 часов после последней подкожной инъекции (D. R. Anderson, 1991); 3) если у пациентки, получающей гепарин, развиваются преждевременные роды, для подавления гепаринизации целесообразно использовать антидот (протамин-сульфат).

По результатам ретроспективного когортного исследования, включающего 77 женщин, у которых наблюдали в общей сложности 100 беременностей и родов (J. S. Ginsberg et al., 1989), частота больших кровотечений до родов на фоне применения гепарина составила 1 % (95 % ДИ 0,2–5,4), что сопоставимо с частотой кровотечений, ассоциированных с терапией гепарина у небеременных женщин и с частотой кровотечений, обусловленных применением варфарина в лечении тромбоза глубоких вен.

Исследования у животных и людей выявили развитие остеопороза при длительном применении гепарина (J. D. Douketis et al., 1996; S. G. Shaughnessy et al., 1999). Были получены более низкие показатели плотности пояс-

нического отдела позвоночника при двойной фотонной абсорбциометрии в послеродовой период у 25 женщин, получающих гепарин более 1 месяца на протяжении беременности, в сравнении с не лечеными ($p = 0,0077$), независимо от дозы и длительности применения гепарина. Из 184 беременных женщин, которым гепарин назначался в качестве профилактики тромбоэмболий (в среднем 24500 ЕД за 24 часа на протяжении 17 недель), симптоматические переломы, обусловленные остеопорозом, были зарегистрированы в 2,2 % случаях в послеродовой период (Т. С. Dahlman, 1993).

Несмотря на недостаток контролируемых исследований, результатов проспективных обсервационных исследований, в настоящий момент НМГ широко используются для профилактики и лечения тромбоэмболических состояний у беременных женщин. В общей популяции НМГ доказали свою эффективность и безопасность в лечении венозной тромбоэмболии, острого коронарного синдрома (ОКС), а также в профилактике у пациентов с высоким риском тромбоэмболий. НМГ удобны при парентеральном введении, имеют высокую биодоступность и длительный период полувыведения, предсказуемый антикоагулянтный ответ. Лабораторный мониторинг антикоагулянтного эффекта НМГ не обязателен, но у беременных рекомендуется определение анти-Ха-фактора через 4 часа после инъекции НМГ. Эноксапарин натрия и дальтепарин натрия имеют категорию «В» по классификации FDA (США).

Результаты ретроспективных исследований и систематических обзоров (В. J. Sanson et al., 1999; J. Legercq et al., 2001; I. A. Greer, 2005) указывают на низкую частоту кровотечений у беременных женщин на фоне лечения НМГ. При анализе 64 исследований (I. A. Greer, 2005) применения НМГ (2777 беременных женщин) частота кровотечений составила 0,43 % (95 % ДИ 0,22–0,75) до родов и 0,94 % (95 % ДИ 0,61–1,37) после родов. Риск развития тяжелых аллергических реакций как в общей популяции, так и у беременных при применении НМГ ниже в сравнении с гепарином.

Влияние профилактических доз дальтепарина натрия (21 беременная женщина) и гепарина (23 беременных женщины) на плотность костной ткани изучалась в рандомизированном исследовании. Как отметили авторы исследования (V. Pettilä et al., 2002), плотность костной ткани на фоне применения НМГ не отличалась от результатов анализов у здоровых беременных женщин, а у пациенток, которым был назначен гепарин, плотность костной ткани была снижена. Схожие результаты были получены при проведении сравнительного когортного исследования, включающего 55 беременных, профилактически принимающих АСК и НМГ и 20 здоровых беременных, не принимающих лечение (A. J. Carlin et al., 2004). Подгрупповой анализ рандомизированного исследования (TIPPS) не выявил отличий в основных показателях минеральной плотности костной ткани у беременных женщин на фоне профилактического применения дальтепарина натрия в сравнении с плацебо (M. A. Rodger et al., 2007). С другой стороны, последние результаты

серии случаев не исключают связь развития остеопороза с применением НМГ (L. M. Byrd et al., 2008; E. Lefkou et al., 2010). Для более безопасного применения НМГ у беременных женщин необходимо учитывать наличие факторов риска остеопороза и индивидуальную чувствительность к препаратам.

Непрямые антикоагулянты проникают через плаценту, обнаруживаются в плазме крови плода в концентрациях, близких к таковым у матери. Имеются сообщения о врожденных пороках развития у детей, чьи матери принимали антагонисты витамина «К» во время беременности. По результатам систематического обзора публикаций за период 1966–1997 гг. и за период 2000–2009 гг. (W. S. Chan et al., 2000, A. Hassouna, 2010), применение антагонистов витамина «К» беременными женщинами ассоциировалось с развитием врожденных аномалий у 35 (6,4 %) из 549 новорожденных (95 % ДИ 4,6–8,9) и у 21 (3,7 %) из 559 новорожденных (95 % ДИ 1,9–4,8) соответственно. Наиболее частые эмбриопатии, которые регистрировались в двух вышеуказанных обзорах, — назальная гипоплазия и точечная эпифизарная дисплазия на фоне применения кумарина или варфарина. По результатам тех же исследований, не было случая врожденных аномалий у 125 новорожденных, матери которых в период беременности получали гепарин вместо антагонистов витамина «К» до или к 6 неделе беременности, или на протяжении всей беременности получали гепарин. Эти данные согласуются с результатами Европейского многоцентрового исследования (C. Schaefer et al., 2006), в котором не выявлены врожденные аномалии среди 235 новорожденных, матери которых прекратили прием антагонистов витамина «К» до 8 недели после первого дня последнего менструального цикла.

Варфарин отнесен FDA (США) у беременных к категории «D». Применение варфарина в любом триместре ассоциируется с аномалиями развития ЦНС, включая атрофию зрительного нерва, микроцефалию, замедление умственного развития. Наиболее высокий риск врожденных пороков при использовании препарата — между 6-й и 12-й неделями беременности. Прием варфарина должен быть прекращен с 34-й по 36-ю неделю беременности из-за риска развития кровотечения у плода, что связано с незрелостью ферментативных систем плода и относительно низкой концентрацией витамин К-зависимых факторов тромбообразования.

Альтернативой варфарину в наиболее опасные периоды гестации является назначение НФГ или НМГ.

Низкие дозы АСК (менее 100 мг/сут) безопасны и эффективны в снижении риска преэклампсии у беременных женщин и в лечении антифосфолипидного синдрома (в сочетании с профилактическими дозами НМГ или НФГ). В малых дозах АСК воздействует на соотношение простациклин/тромбоксан, избирательно ингибирует синтез тромбоксана, таким образом влияя на агрегационные свойства крови и микроциркуляцию. АСК блокирует циклооксигеназу эндотелиальных клеток, в которых синтезируется простациклин, описаны мембраностабилизирующие эффекты препарата.

Фондапаринукс натрия — селективный ингибитор активированного фактора X (Ха), нейтрализация которого прерывает коагуляционный каскад и ингибирует как образование тромбина, так и формирование тромбов. Исследования на животных показали, что фондапаринукс натрия проникает через плаценту в небольших количествах. Препарат рассматривают как альтернативу НМГ в случаях перекрестной аллергической реакции на НМГ и в качестве препарата выбора для лечения гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Фондапаринукс натрия имеет категорию «В» по классификации FDA (США) — изучение репродуктивной функции у животных не выявило риска врожденных аномалий, отсутствуют данные клинических исследований у беременных женщин.

Период кормления грудью. Варфарин может назначаться женщинам, кормящим грудью (варфарин не проникает в грудное молоко и не вызывает антикоагулянтный эффект у младенцев, чьи матери принимают варфарин) — уровень доказательности 1А. Гепарин не проникает в грудное молоко и может быть безопасен для кормящих женщин и младенцев, находящихся на грудном вскармливании (уровень доказательности 1А). НМГ могут назначаться женщинам, кормящим грудью (уровень доказательности 1В). Из 15 женщин, получавших НМГ после кесарева сечения, у 11 женщин препараты в небольшом количестве определялись в грудном молоке (С. Richter et al., 2001). АСК в небольших количествах выделяется с грудным молоком; у новорожденных элиминация салицилатов осуществляется значительно медленнее, чем у взрослых. АСК противопоказана в период кормления грудью. При необходимости назначения следует прекратить грудное вскармливание.

Практические рекомендации. С целью снижения риска венозного тромбоза беременным женщинам рекомендуется носить эластические чулки. Они предупреждают перерастяжение вен и таким образом спасают эндотелий от повреждения, препятствуют субэндотелиальному отложению коллагена.

У женщин с множественными тромбозами во время предыдущих беременностей профилактику тромбозов необходимо проводить НФГ или НМГ, начиная с 4–6-й недели беременности. Если предшествующие эпизоды тромбозов не связаны с беременностью, профилактику следует начинать на сроке 20 недель. У пациенток с врожденной или приобретенной тромбофилией длительность дородовой профилактики зависит от анамнеза и вида тромбофилии.

Для исключения риска развития эпидуральной гематомы на фоне назначения НМГ во время установки или удаления эпидурального катетера рекомендуется замена НМГ на НФГ приблизительно на 36-й неделе гестации, что даст возможность использовать местную анестезию в родах или при операционном вмешательстве. НФГ вводят внутривенно. Такая тактика позволяет быстро нивелировать антикоагуляцию, когда наступят роды, самостоятельные или путем стимуляции.

Для пациенток с протезированием клапанов сердца рекомендуется терапия НФГ или НМГ до 13-й недели, затем варфарином до середины III триместра, а затем снова НФГ или НМГ до родов.

Длительная антикоагуляционная терапия должна быть возобновлена после родов независимо от режима, который применялся во время беременности. Пациентки, имеющие тромбозы в анамнезе во время беременности или до беременности, должны получать антитромботические средства в течение 6 недель после родов (подкожно гепарин, а затем орально варфарин). У пациенток с тяжелыми тромбозами тромбопрофилактика назначается на срок до 3 месяцев (некоторые авторы указывают на срок до 6 месяцев).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРИ ВАГИНАЛЬНОМ КАНДИДОЗЕ

Лечение вагинального кандидоза в анкетах отметили 433 (69,9 % из принимавших участие в исследовании) врача, при этом 1,4 % врачей не назначают ЛС или направляют к специалисту. Из 1000 эпизодов назначений ЛС в соответствие с АТХ классификацией наибольшее количество составили производные имидазола (G01AF) — 54,6 %.

Пимафуцин (натамицин, G01AA) указали 157 (36,3 %) врачей. Тержинан (комбинированный препарат, содержащий тернидазол, неомицин, нистатин, преднизолон, G01BA) и «Залаин» (сетроконазол, G01AF) рекомендовали 67 (15,5 %) и 85 (19,6 %) соответственно, «Гино-травоген» (изоконазол, G01AF) — 55 (12,7 %) врачей. «Гинофорт» (бутоконазол, G01AF) отметили 150 (34,6 %) врачей, флуконазол (J02AC) — 36 (8,3 %), нистатин (G01AA) — 48 (11,1 %).

Миконазол (G01AF) в препаратах с различными торговыми наименованиями («Гинезол», «Нео-пенотран», «Миконазол») используют в лечении вагинального кандидоза 123 (28,4 %) врача. Клотримазол (G01AF) рекомендуют 133 (30,7 %) врача, «Бетадин» (повидон-йод, G01AX) — 83 (19,2 %), «Клион Д 100» (метронидазол и миконазол, G01AF) — 24 (5,5 %), «Полижинакс» (комбинированный препарат, содержащий неомицин, нистатин, полимиксин) — 29 (6,7 %).

Местные формы и свечи без уточнения отметили 10 врачей.

ЛС, имеющие категорию действия на плод по FDA: «Гинезол» (миконазол, G01AF), «Нео-пенотран» (метронидазол + миконазол), «Миконазол», флуконазол, клотримазол — категория «С», нистатин — категория «В», «С» при использовании внутрь.

ЛС, не имеющие категорию действия на плод по FDA: «Пимафуцин» (натамицин, G01AA), «Тержинан» (комбинированный препарат, содержащий тернидазол, неомицин, нистатин, преднизолон, G01BA), «Бетадин» (повидон-йод, G01AX), «Клион Д 100» (метронидазол и миконазол, G01AF), «Полижинакс» (комбинированный препарат, содержащий неомицин, нистатин, полимиксин), «Гинофорт» (бутоконазол, G01AF), «Залаин» (сетроконазол, G01AF), «Гино-травоген» (изоконазол, G01AF) — безопасность не установлена.

Все препараты (за исключением флуконазола), указанные в анкетах, имеют формы для местного применения при вагинальном кандидозе. Следует избегать назначения противогрибковых препаратов в I триместре беременности. Системные противогрибковые средства запрещены в любые сроки беременности. Если женщина принимала системные препараты, то планируемая беременность возможна через 6 месяцев после окончания лечения, эти сроки должны соблюдаться и у потенциального отца, если ему назначались системные противогрибковые средства.

Применение «Пимафуцина» (натамицин) возможно в период беременности и кормления грудью — назначается с осторожностью. Со II триместра беременности возможно применение «Тержинана» (комбинированный препарат, содержащий тернидазол, неомицин, нистатин, преднизолон, таблетки вагинальные) — нет данных о неблагоприятном влиянии на плод. Назначение «Тержинана» в I триместр беременности и при лактации возможно, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и младенца. Достаточных данных о применении «Залаина» (сетроконазол, суппозитории вагинальные) при беременности нет. Учитывая способ применения препарата (однократно), а также отсутствие системной абсорбции, применение «Залаина» при беременности и в период лактации возможно в том случае, если предполагаемая польза для матери превосходит возможный риск для плода или ребенка. При использовании содержащих изоконазол препаратов «Гино-травоген» (изоконазол) во время беременности отсутствуют указания на наличие у них риска тератогенности для человека. «Бетадин» (повидон-йод, вагинальные суппозитории) назначаются в период беременности и лактации с осторожностью. Применение «Гинофорта» (бутоконазол, вагинальный крем) во время беременности возможно, только если потенциальная польза для матери значительно превышает риск для плода. В настоящий момент не известно, выделяются ли компоненты препарата в грудное молоко, поэтому следует соблюдать осторожность при применении крема кормящими женщинами. Применение «Клион Д 100» (метронидазол и миконазол, таблетки вагинальные) во время беременности и кормления грудью в I триместре противопоказано. Метронидазол, входящий в состав препарата, проникает через гемато-плацентарный барьер. Пероральный метронидазол обнаруживается в материнском молоке в концентрации, равной его концентрации в плазме. Необходимо прекратить кормление грудью на время лечения и после окончания приема препарата еще на 1–2 суток. «Полижинакс» (комбинированный препарат, содержащий неомицин, нистатин, полимиксин, вагинальные капсулы) во время беременности не рекомендуется применять без консультации врача: противопоказан в I триместр беременности, применение во II, III триместрах возможно, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Грудное вскармливание следует прекратить при необходимости лечения «Полижинаксом».

Не рекомендуется применять «Миконазол» (суппозитории вагинальные) при беременности и в период лактации. «Гинезол» (миконазол, суппозитории вагинальные) в I триместре беременности назначается по строгим показаниям. Информация об использовании препарата в период лактации отсутствует. «Нео-пенотран» (миконазол, суппозитории вагинальные) назначается по строгим показаниям, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В период лечения «Нео-пенотраном» грудное вскармливание следует прекратить, поскольку метронидазол попадает в грудное молоко. Кормление грудью можно продолжить через 48 часов после окончания лечения «Нео-пенотраном». В экспериментальных исследованиях показано, что миконазол в высоких дозах оказывает фетотоксическое действие у животных. Исследования, изучавшие применение флуконазола при терапии вагинального кандидоза, подтвердили, что низкие дозы этого препарата не вызывают врожденных пороков. Тем не менее препарат противопоказан в период беременности. Флуконазол выявляется в грудное молоко, обнаруживается в молоке в тех же концентрациях, что и в крови, поэтому назначать препарат кормящим матерям не рекомендуется.

Нистатин противопоказан в период лактации, с осторожностью — в период беременности. Не было проведено достаточного количества исследований на животных, данные наблюдений с участием людей немногочисленны, в которых сообщались бы какие-либо вредные воздействия нистатина на течение беременности. «Клотримазол» (таблетки вагинальные): при проведении клинических и экспериментальных исследований не было установлено, что применение клотримазола в период беременности или в период кормления грудью оказывает отрицательное влияние на здоровье женщины или плод (ребенка). Препарат назначается, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода (ребенка).

Полиены (нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В) практически не всасываются при местном применении и приеме внутрь. В сообщениях о применении амфотерицина В (категория FDA — В) на всех стадиях беременности неблагоприятного влияния на плод не зарегистрировано. Полиены обладают самым широким среди противогрибковых препаратов спектром активности, однако при местном применении (нистатин, леворин, натамицин) они действуют преимущественно на *Candida spp.* Данные о проникновении полиенов в грудное молоко отсутствуют. Неблагоприятных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании, не отмечено. Рекомендуется применять с осторожностью.

Азолы (системные: итраконазол, флуконазол, кетаконазол, местного применения: клотримазол, миконазол) при системном применении нарушают синтез эстрогенов, эмбриотоксичны и тератогенны. Азолы, используемые местно, активны преимущественно в отношении *Candida spp.*, дерматомицетов, *M. furfur*. Действуют на ряд других грибов, вызывающих поверхностные микозы. Адекватных исследований безопасности применения азолов

у людей не проводилось. Кетоконазол проходит через плаценту. Флуконазол (категория С) может нарушать синтез эстрогенов. В эксперименте на животных при использовании больших доз флуконазола регистрировались расщелины неба, нарушения оссификации скелета, дислокация почек и др. Системное применение азолов у беременных не рекомендуется. Интравагинальное применение не рекомендуется в I триместре, в другие сроки беременности разрешено не дольше 7 дней. При интравагинальном применении топических противогрибковых препаратов абсорбция равна 3–10 % препарата. Азолы проникают в грудное молоко. Системное применение азолов при кормлении грудью не рекомендуется. Назначение итраконазола ведет к возникновению аномалий развития (в основном конечностей) у лабораторных млекопитающих. Полученные данные заставляют отказаться от использования этого препарата при терапии беременных. Исключения составляют серьезные грибковые инфекции, при которых он является препаратом выбора.

Аллиламины (тербинафин, нафтифин) противопоказаны при беременности и кормлении грудью.

Препараты разных групп: гризеофульвин в опытах на животных проявлял выраженное фетотоксическое и тератогенное действие, поэтому он противопоказан при беременности и кормлении грудью. Категория воздействия на плод «С».

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

На вопрос о выборе **антибактериального препарата для лечения инфекций дыхательных путей** 552 опрошенных дали 1984 ответа. Предложенные препараты в соответствии с АТХ-классификацией относятся к группам: J01C — бета-лактамы антибиотики — пенициллины, J01D — другие бета-лактамы антибактериальные препараты, J01F — макролиды, линкозамиды и стрептограммины, J01M — антибактериальные препараты — производные хинолона, J01G — аминогликозиды, J01E — сульфаниламиды и триметоприм.

Наибольшее количество врачей выбрали препараты трех групп: пенициллины (J01C) — 425 (77 %) врачей, цефалоспорины (J01D) — 298 (54 %) врачей и макролиды (J01F) — 264 (47,8 %) врача. В пределах этих групп опрошенные специалисты отдали предпочтение следующим препаратам. Из группы пенициллинов: амоксициллин/клавуланат, амоксициллин, ампициллин, бензилпенициллин; все перечисленные ЛС относятся к *категории «В»*.

Из группы цефалоспоринов: цефазолин, цефотаксим, цефтриаксон, цефуроксим, цефепим; все перечисленные препараты относятся к *категории «В»*.

Из группы макролидов названы ЛС, относящиеся к *категории «В»*, — эритромицин, азитромицин и препараты *без категории, безопасность действия на плод не установлена*, разрешенные к применению у беременных в определенных ситуациях: спирамицин (рекомендован для лечения ток-

соплазмоза в I триместре беременности), джозамицин — в инструкции указано применять с осторожностью, рекомендован для лечения хламидийной инфекции в I триместре беременности, а также относящийся к категории «С» кларитромицин.

Среди опрошенных 45 (8,2 %) врачей указали для лечения заболеваний дыхательных путей ЛС, относящиеся к категории «С», «D», либо не имеющие категории, не рекомендованные производителем для применения у беременных. Аминогликозиды выбрали 14 (2,5 %) опрошенных: гентамицин (*категория «С»*), амикацин (*категория «D»*), стрептомицин (*категория «D»*). Антибактериальные препараты — производные хинолона выбрали 32 (5,8 %) врача: офлоксацин (*категория «С»*), норфлоксацин (*категория «С»*), ципрофлоксацин (*категория «С»*), пефлоксацин (*категория С*). Антибактериальные препараты группы линкозамидов выбрали 8 (1,4 %) врачей: клиндамицин (безопасность действия на плод не установлена, в других источниках — *категория «В»*), линкомицин (безопасность действия на плод не установлена). Использовать сульфаниламидные препараты предложили 7 (1,3 %) врачей: ко-тримоксазол (*категория «С»*), сульфален (*категория «С»*), сульфадимидин (*категория «С»*). Один врач предложил хлорамфеникол (*категория «С»*).

Выбор антибактериального препарата во время беременности, с одной стороны, зависит от характера возбудителя, тяжести инфекционного процесса, особенностей фармакокинетики ЛС, степени его проникновения через плаценту, с другой — от степени риска возникновения повреждающего действия на плод с развитием тератогенного и эмбриотоксического действия, что существенно ограничивает перечень ЛП, назначаемых при беременности.

Среди назначений антибактериальных препаратов для лечения инфекций дыхательных путей преобладали пенициллины, цефалоспорины и макролиды. Из группы пенициллинов чаще использовались амоксициллин клавуланат, амоксициллин, из цефалоспоринов — цефазолин, цефотаксим, из макролидов — спирамицин, эритромицин, джозамицин. Обращает на себя внимание использование цефазолина (148 врачей, 26,9 %) как препарата выбора среди цефалоспоринов при бронхолегочных заболеваниях, а также назначение потенциально опасных в период беременности (*категория действия на плод «С»*) препаратов — фторхинолонов и аминогликозидов. Применение антимикробных ЛС при кормлении грудью указано в прил. С.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПИЕЛОНЕФРИТА

На вопрос о применении **антибактериальных препаратов для лечения пиелонефрита** у беременных ответили 560 врачей. Из них 141 (25,2 %) указали, что самостоятельно антибиотики при данном заболевании не назначают и прибегают к помощи консультанта-специалиста. Предложенные в анкетах препараты в соответствии с АТХ-классификацией относятся к группам: J01C — бета-лактамы антибиотики — пенициллины, J01X — другие антибактериальные препараты, J01D — другие бета-лактамы анти-

бактериальные препараты, J01F — макролиды, линкозамиды и стрептограммины, J01M — антибактериальные препараты — производные хинолона, J01G — аминогликозиды, G04 — препараты, применяемые в урологии.

Наибольшее количество врачей выбрали препараты трех групп: пенициллины (J01C) — 373 (66,6 %) врачей, цефалоспорины (J01D) — 323 (57,7 %) врачей и макролиды (J01F) — 173 (30,9 %) врача. В пределах этих групп опрошенные специалисты отдали предпочтение следующим препаратам: из группы пенициллинов — амоксициллин/клавуланат, амоксициллин, ампициллин, бензилпенициллин; все перечисленные ЛС относятся к *категории «В»*. Из группы цефалоспоринов — цефазолин, цефотаксим, цефтриаксон, цефуроксим, цефепим; все перечисленные препараты относятся к *категории «В»*. Из группы макролидов названы ЛС, относящиеся к категории «В» — эритромицин, азитромицин и препараты без категории, безопасность действия на плод не установлена и разрешенные к применению у беременных в определенных ситуациях: спирамицин — рекомендован для лечения токсоплазмоза в I триместре беременности, джозамицин — в инструкции указано применять с осторожностью, рекомендован для лечения хламидийной инфекции в I триместре беременности, а также относящийся к категории «С» кларитромицин.

Кроме этого, 85 (15,2 %) врачей выбрали для лечения острого пиелонефрита беременных нироксолин (категория «С»).

Среди опрошенных 45 (8,2 %) врачей указали ЛС, относящиеся к категории «С», «D», либо не имеющие категории, не рекомендованные производителем для применения у беременных. Аминогликозиды выбрали 12 (2,1 %) опрошенных: гентамицин (*категория «С»*), амикацин (*категория «D»*) и просто «аминогликозиды» без уточнений (J01). Антибактериальные препараты — производные хинолона выбрали 39 (7 %) врачей: офлоксацин (*категория «С»*), норфлоксацин (*категория «С»*), цiproфлоксацин (*категория «С»*), пefлоксацин (*категория «С»*) и «фторхинолоны» без уточнения. Антибактериальные препараты группы линкозамидов выбрали 8 (1,4 %) врачей: клиндамицин (безопасность действия на плод не установлена, в других источниках — категория «В»), линкомицин (безопасность действия на плод не установлена). В единичных случаях (менее 10 опрошенных специалистов) предлагались препараты растительного происхождения — канефрон (G04BX, комбинированный препарат, содержащий измельченное лекарственное сырье золототысячника травы, любистока лекарственного корня, розмарина листьев и дополнительные ингредиенты: кремния диоксид коллоидный, лактозы моногидрат, повидон, железа оксид красный, рибофлавин E101, кальция карбонат, декстроза, крахмал кукурузный, крахмал кукурузный модифицированный, воск горный гликолевый, повидон; касторовое масло, сахароза, шеллак, тальк, титана диоксид; безопасность действия на плод не установлена) и цистон (G04BX, комбинированный препарат, состоящий из экстрактов цветков двуплодника стебелькового, стеблей камнелом-

ки язычковой, стеблей марены сердцелистной, корневищ сыти пленчатой, семян соломоцвета шероховатого, надземной части оносмы прицветковой, целого растения вероники пепельной, порошка мумие очищенного, порошка извести силиката, надземной части базилика душистого, семян конских бобов, плодов якорцев стелющихся, семян мимозы стыдливой, целого растения павонии ароматной, целого растения хвоща полевого, семян тикового дерева; безопасность действия на плод не установлена), а также фуразидин (J01XE, безопасность действия на плод не установлена).

При выборе антимикробного препарата для лечения инфекции мочевыводящих путей у беременных кроме микробиологической активности, уровня резистентности, фармакокинетического профиля, доказанной эффективности препарата необходимо учитывать его безопасность и переносимость (критерии FDA), срок беременности (особенно тщательно подходить к назначению антимикробного препарата до 5-го месяца беременности), проводить тщательный контроль за состоянием матери и плода в период лечения.

В нашем исследовании врачи наиболее часто при выборе антибактериальных средств в лечении острого пиелонефрита отмечали пенициллины, цефалоспорины и макролиды. Из группы пенициллинов чаще выбирали амоксициллин клавуланат (9,8 % назначений), амоксициллин (8,7 %), из цефалоспоринов — цефазолин (8,6 %), цефотаксим (5 %), из макролидов — спирамицин (4 %), эритромицин (4 %), джозамицин (3,3 %). К сожалению, 125 врачей (22,3 %) при лечении острого пиелонефрита указали ампициллин — препарат с высоким уровнем резистентности (31,6 %) к наиболее частому возбудителю (*E. coli*) заболевания. Высокая частота назначения цефазолина (179 врачей, 15,2 %) — препарата, который недостаточно активен в отношении грамм-отрицательной микрофлоры. Необходимо отметить потенциально опасные препараты — фторхинолоны (выбрали 39 врачей), аминогликозиды (12 врачей) и нитроксалин (85 врачей). Назначение сульфаниламидов сопряжено с риском развития ядерной желтухи, гемолитической анемии у новорожденных, применение нитрофуранов — с гемолитической анемией у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатгидрогеназы при назначении препаратов в III триместре беременности. Аминогликозиды обладают нефро- и ототоксическим действием. Хинолоны/фторхинолоны вызывают развитие артропатий у новорожденных, нитроксалин — периферические полиневриты и атрофию зрительного нерва.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

На вопрос «**Какие лекарственные препараты вы применяете у беременных при урогенитальных инфекциях?**» ответили 557 врачей. В соответствии с АТХ-классификацией предложенные препараты относятся к следующим группам: J01C — бета-лактамы антибиотики — пенициллины, J01D — другие бета-лактамы антибактериальные препараты, J01F —

макролиды, линкозамиды и стрептограмины, J01G — аминогликозиды, J01M — антибактериальные препараты — производные хинолона, J01X — другие антибактериальные препараты.

Под названием «урогенитальные инфекции» объединены заболевания, отличительной чертой которых является поражение слизистых оболочек уретры и влагалища и которые нередко осложняются вовлечением в воспалительный процесс глубоких отделов генитального и мочевыделительного трактов, а также прямой кишки. Один из вариантов классификации урогенитальных заболеваний, основанный на этиологии заболевания, представлен ниже.

Инфекционные урогенитальные заболевания.

1. Неспецифические: неспецифический бактериальный вульвовагинит, бактериальный вагиноз.

2. Специфические: гонорея, трихомоноз, хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, дифтерийный вульвовагинит, генитальный туберкулез, кандидозный вульвовагинит, вирусный вульвовагинит (цитомегаловирус, вирус простого герпеса).

Наибольшее число врачей (397, 71,3 %) выбрали антибактериальные препараты группы макролидов, относящиеся к категории «B»: эритромицин и азитромицин; препараты без категории, безопасность действия на плод не установлена и разрешенные к применению у беременных в определенных ситуациях: спирамицин — рекомендован для лечения токсоплазмоза в I триместре беременности), джозамицин — в инструкции указано применять с осторожностью, рекомендован для лечения хламидийной инфекции в I триместре беременности, а также относящийся к категории «C» кларитромицин.

Группу пенициллина (категория «B») указали 196 (35,2 %) специалистов: амоксициллин/клавуланат, амоксициллин, ампициллин, бензилпенициллин. Группу цефалоспоринов (категория «B») выбрали 156 (28 %) врачей: цефазолин, цефотаксим, цефтриаксон, цефуроксим, цефепим. Метронидазол (категория «B») указали 168 (30,2 %) опрошенных. Препараты, относящиеся к группам аминогликозидов и производным хинолона, запрещенные или ограниченные к применению у беременных, выбрали 46 (8,3 %) специалистов: гентамицин (категория «C»), амикацин (категория «D»), стрептомицин (категория «D»), офлоксацин (категория «C»), норфлоксацин (категория «C»), ципрофлоксацин (категория «C»), пефлоксацин (категория «C»). В единичных случаях были предложены фуразидин (J01XE, безопасность действия на плод не установлена), клиндамицин (безопасность действия на плод не установлена, в других источниках — категория «B»), линкомицин (безопасность действия на плод не установлена).

Выбор антибактериального препарата должен основываться на высокой чувствительности возбудителя к данному препарату, то есть отсутствию бактериальной резистентности; способности антибиотика не только быстро проникать в пораженные воспалением органы мочеполовой системы, но и создавать терапевтически эффективные концентрации в моче, шеечно-

вагинальном секрете; наименьшей токсичности препарата по сравнению с другими, обладающими такой же антимикробной активностью; отсутствии противопоказаний к назначению препарата конкретной пациентке (фоновая патология, совместимость с лекарственными средствами сопутствующей терапии); хорошей переносимости; отсутствии выраженного влияния на микробиоценоз влагалища и кишечника. Способ введения и режим дозирования антибиотика должны предусматривать создание его эффективной концентрации в очаге воспаления и поддержание ее на необходимом уровне до стабильного терапевтического эффекта. Выбор продолжительности курса антибактериальной терапии зависит от особенностей цикла развития и размножения возбудителей, характера течения заболевания и тяжести обострения, а также от индивидуальной переносимости антибактериальных препаратов. При лечении урогенитальной инфекции у женщины обязательно обследование и лечение ее полового партнера.

ПОЛИВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

На вопрос «**В каких случаях вы назначаете поливитаминные препараты беременным?**» ответили 530 врачей. Проанализировано 543 ответа. Назначают всем 380 (71,5 %) врачей, не назначают — 81 (15,3 %). 57 (10,7 %) врачей поливитаминные препараты назначают при высоком риске осложнений (угроза выкидыша, соматические заболевания, ослабленный иммунитет, гестоз, анемия, кровотечения, носовые кровотечения, фетоплацентарная недостаточность (ФПН), гипоксия плода, сахарный диабет, многоплодная беременность, при гиповитаминозе, до 12 недель). 25 (4,7 %) специалистов уточнили, в каких ещё случаях назначают поливитаминные препараты: острые респираторно-вирусные заболевания, токсикоз, при коллагеновых заболеваниях, сезонно в осенне-зимний период, при доказанном дефиците витаминов, при недостаточном питании, с 12 недель, после 12 недель, с 20-й до 32-ю неделю беременности, всем, в зимне-весенний период, профилактика врожденных пороков развития, при хронической почечной недостаточности.

Полिवитаминные препараты в предложенных анкетах указали 389 врачей. 90 % DU (drug utilization) интервал из 770 полученных ответов составили 6 наименований поливитаминных препаратов: «Теравит прегна» указали 250 (64,3 %), «Витрум пренатал» — 186 (47,8 %), «Элевит пронаталь» — 111 (28,5 %), «Сана-сол» — 58 (14,9 %), «Гравитус» — 42 (10,8 %), «Матерна» — 28 (7,2 %).

В 10 % DU (drug utilization) интервал вошли поливитамины для беременных: «Гендевит», «Дуовит», «Антиоксикапс», «Ревит», «Кальцемин», «Магне В6», «Олиговит», «Аевит», «Гексавит», «Декамевит», «Азбука для беременных», «Прегнавит», витамин «Е», витамин «С», которые рекомендуют беременным в качестве поливитаминных препаратов 95 (24,4 %) врачей.

Большинство указанных в анкете поливитаминных препаратов имеют показания к назначению у беременных женщин, однако категория действия на плод таких препаратов не установлена. Некоторые витаминные комплексы не были разработаны специально для применения у беременных женщин и в период кормления грудью, соответственно эти препараты не сбалансированы по необходимым во время беременности и кормления грудью веществам. Витаминные комплексы «Антиоксикапс», «Ревит», «Олиговит», «Гексавит», «Аевит» не были разработаны специально для применения у беременных женщин и в период кормления грудью. Вышеуказанные препараты не сбалансированы по необходимым во время беременности и кормления грудью веществам: «Олиговит» не содержит фолиевую кислоту и отличается высоким содержанием витамина «А», «Аевит», «Антиоксикапс» имеют высокую концентрацию витамина «А» и отсутствие важных макро- и микроэлементов, «Ревит», «Гексавит», «Гендевит» не имеют в своем составе макро- и микроэлементов.

При назначении поливитаминных препаратов в период беременности или в период лактации необходимо учитывать их состав и суточную потребность беременной в витаминах (табл. 5) и минеральных веществах (табл. 6). Это является основным критерием безопасности, позволит избежать передозировки витаминов и обеспечит наиболее оптимальный выбор поливитаминного препарата.

Таблица 5

Суточная потребность в витаминах

	Витамины												
	А, МЕ	Е, МЕ	Д, МЕ	К, мкг	С, мг	В1, мг	В2, мг	В5, мг	В6, мг	Вс, мкг	В12, мкг	РР, мг	Н, мкг
Беременные	2667	10–15	400–600	65	70–100	1,5–2,0	1,6	4–7	2,5	400	3,0–4,0	16	30–100
В период кормления грудью	4333	12	400	65	110	1,6	1,8	4–7	2,3	300	4,0	19	30–100

Таблица 6

Суточная потребность в основных минеральных веществах

	Макро- и микроэлементы											
	железо, мг	кальций, мг	цинк, мг	йод, мкг	магний, мг	фосфор, мг	медь, мг	марганец, мг	хром, мкг	молибден, мкг	фтор, мг	селен, мкг
Беременные	60	300 макс 1200	5–15	175–200	50 макс. 320	450 макс 1200	1,5–3	2–5	50–200	75–200	1,5–3,8	65
В период кормления грудью	15	300 макс. 1200	10–19	200	50 макс. 355	600 макс. 1200	1,5–3	2–5	50–200	75–200	1,5–3,8	75

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РАЦИОНАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ВИТАМИНОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Выделяют жирорастворимые витамины: ретинол (А), токоферол (Е), колекальциферол (D₃), менадион (К); водорастворимые витамины: тиамин (В₁), рибофлавин (В₂), пантотеновая кислота (В₅), пиридоксин (В₆), фолиевая кислота (В_с), цианокобаламин (В₁₂), аскорбиновая кислота (С), никотиновая кислота (РР), а также поливитаминные препараты в комплексе с минеральными веществами.

Во время беременности концентрация витаминов в крови матери и плода различна и зависит как от потребности плода в том или ином витамине, так и от особенностей метаболизма в организме матери. В зависимости от срока беременности эти факторы меняются.

В период беременности потребность женского организма в витаминах возрастает на 20–25 %, что обусловлено изменениями обмена веществ, накоплением витаминов (А, группы В, С, фолиевой кислоты) в тканях плаценты и плода. Многие витамины в результате активного транспорта быстро проникают через плаценту и в повышенных количествах накапливаются в крови и тканях плода. При беременности одинаково опасен как дефицит, так и избыток витаминов, поскольку в эксперименте на животных показана опасность тератогенного действия как при гипо-, так и при гипервитаминозе.

Участие витаминов в биологических процессах роста и развития организма плода имеет во время беременности свои специфические особенности для каждого отдельного витамина. Так, ретинол (витамин А) необходим для сохранения целостности эпителиальных клеток, роста и плода, поддержания зрительной функции. Витамин А играет важную роль в окислительно-восстановительных процессах, участвует в синтезе мукополисахаридов, гликопротеинов, белков, липидов. Гиповитаминоз витамина А приводит к расстройству темновой адаптации. Установлено, что дозы витамина А, превышающие 24000–30000 МЕ в сутки приводят к тератогенному действию (анэнцефалия, расщепление твердого неба, уrogenитальной патологии).

Холекальциферол (витамин D₃) регулирует обмен кальция и фосфора в организме, минерализацию костной ткани, предупреждает развитие рахита у новорожденного. Гиповитаминоз витамина D₃ индуцирует у плода возникновение аномалий скелета, внешне напоминающих рахитический синдром. Передозировка витамина D₃ приводит к развитию кальциноза сосудов почек матери, кальцификации плаценты, костей лона и черепа ребенка.

В период беременности рибофлавин (витамин В₂) лимитирует действие тератогенных факторов, играет большое значение при формировании костного скелета, мышц, нервной системы. Недостаток витамина В₂ сопровождается деформацией конечностей, расщеплением твердого неба, гидронефрозом, гидроцефалией, аномалиями развития сердца. Это обусловлено нарушениями обменных процессов в организме, так как витамин В₂ входит

в состав коэнзимов различных ферментов, являющихся катализаторами окислительно-восстановительных реакций. Найдена связь между недостатком витамина и внутриутробной гибелью плода, неукротимой рвотой, снижением лактации.

В определенной степени защитную функцию по отношению к действию тератогенных факторов выполняет фолиевая кислота, которая принимает участие в синтезе аминокислот, нуклеотидов, нуклеиновых кислот. Фолиевая кислота необходима для нормального эритропоэза. Профилактическая доза фолиевой кислоты составляет 400 мкг, в настоящий момент существуют данные о целесообразности более высоких лечебных доз (3–4 мг в сутки) в профилактике и лечении тромбофилий, в т. ч. наследственных, гестозов, патологии свертывания крови, токсикозов, пороков развития нервной трубки плода. Более выраженный эффект наблюдается при предварительном приеме фолиевой кислоты, желательна за 6 месяцев до беременности. Дефицит фолиевой кислоты может тормозить митотическое деление эмбриональных клеток на стадии метафазы, вследствие чего возникают выраженные нарушения морфогенеза и тканей эмбриона (уродства центральной нервной системы, недоразвитие костно-мышечной системы, патология сердца и сосудов).

Цианокобаламин (витамин В₁₂) является важным фактором нормального роста, кроветворения и развития эпителиальных клеток, участвует в синтезе нуклеотидов, необходим для синтеза миелина и метаболизма фолиевой кислоты.

Аскорбиновая кислота (витамин С) во время беременности обеспечивает синтез коллагена, способствует сохранению целостности тканей мезенхимального происхождения, влияет на образование гемоглобина и созревание эритроцитов, участвует в формировании и поддержании структуры и функции хрящей и костей плода. Витамин С служит протектором редуктазы фолиевой кислоты, участвует в распределении и накоплении железа, улучшая его усвоение в пищеварительном тракте. Физиологический уровень витамина С имеет большое значение для нормального развития плаценты, повышения сопротивляемости организма к инфекции. Экспериментально установлено, что как избыток, так и недостаток витамина С в организме беременных животных приводит к прерыванию беременности, что, возможно, связано с активной ролью витамина С в функции желтого тела и обмена эстрогенов. Дефицит витамина С в организме матери может приводить к снижению защитных сил организма, анемии, повышению проницаемости сосудов, что проявляется кровоизлияниями в кожу, суставы, кровоточивостью десен. При избытке витамина С наблюдается увеличение риска заболеваний почек и связанных с ними гестозов, повышается уровень эстрогенов, нарушается питание эмбриона. При длительном применении высоких доз возможно возбуждение центральной нервной системы (беспокойство, бессонница, чувство жара), неблагоприятное воздействие на почки вследствие избыточного образования

щавелевой кислоты, угнетение инсулин-продуцирующей функции поджелудочной железы, повышение свертываемости крови, появление сахара в моче.

Во время беременности особенно необходим пиридоксин (витамин В₆) женщинам, ранее принимавшим оральные контрацептивы, истощающие депо пиридоксина в организме. Витамин В₆ в качестве кофермента принимает участие в белковом обмене и синтезе нейромедиаторов. Гипервитаминоз витамина В₆ при его избытке в пище беременных животных ведет к задержке развития плода.

Токоферол (витамин Е), обладая антиоксидантными свойствами (тормозит окисление ненасыщенных жирных кислот, препятствует образованию их перекисей, которые имеют значение в развитии атеросклероза), поддерживает стабильность эритроцитов и оказывает положительное влияние на функцию половых желез, нервной и мышечной ткани. Витамин Е широко распространен в различных продуктах питания, поэтому изолированный дефицит практически не встречается. Тем не менее, дефицит витамина Е может приводить к нарушению репродуктивной функции (сперматогенез, овогенез, развитие плаценты). Гипервитаминоз Е обладает эмбриотоксическим эффектом, вызывает развитие геморрагических осложнений в органах плода вследствие нарушения функции тромбоцитов.

Никотинамид участвует в организме беременной женщины в процессах тканевого дыхания, жирового и углеводного обмена, а пантотеновая кислота в качестве составной части коэнзима А играет важную роль в процессах ацетилирования и окисления, способствуя построению, регенерации эпителия и эндотелия.

Витамин Н (биотин) входит в состав ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы (пируватдегидрогеназы и транскетолазы). Дефицит витамина Н может приводить к возникновению тератогенных эффектов у плода.

Избыток или недостаток макро- и микроэлементов во время беременности также неблагоприятно сказывается на состоянии организма беременной и плода. Эти вещества оказывают регулирующее действие на кислотно-основной обмен, активность ферментных систем и гормонов. Потребность человека в микроэлементах (цинке, меди, марганце, кобальте, селене и др.) не слишком высока, однако они необходимы постоянно. Их недостаток вызывает снижение темпов роста и массы плода, приводит к учащению случаев развития уродств. Кальций необходим для роста костей и зубов, формирования нервной системы, сердца, мышц, регуляции ритма сердца и процесса свертывания крови. Кальций способствует профилактике остеопороза и кариеса у беременных женщин. Дефицит кальция может привести к задержке роста плода. Недостаток способствует развитию токсикозов и нейровегетативных нарушений. Магний участвует в формировании костей, регуляции работы нервной системы, обмене углеводов и энергетическом обмене. Улучшает кровоснабжение сердечной мышцы. Избыток магния снижает усвоение кальция. При недостатке магния повышается раздражительность.

Марганец влияет на развитие скелета, участвует в реакциях иммунитета, в кроветворении, тканевом дыхании. Дефицит марганца приводит к хрупкости костей, поражениям кожи, диспептическому синдрому, дегенеративным изменениям в яичниках и яичках, бесплодию. Медь способствует анаболическим процессам в организме, участвует в функционировании цитохромоксидазы, синтезе пигментов кожи, глаз, синтезе гемоглобина, влияет на функцию желез внутренней секреции. Дефицит меди приводит к нарушению формирования скелета, сердечно-сосудистой системы, диспептическим расстройствам. Большинство беременных получают необходимое количество селена с пищей. Селен необходим для поддержания иммунной системы. Селен обладает антиоксидантными свойствами: дополняет эффект витамина Е, защищает клетки и ткани от свободных радикалов. Дефицит селена может проявляться в склонности к воспалительным заболеваниям, репродуктивной недостаточности, гипотиреозу, замедлению роста и др. Фосфор входит в состав белков, нуклеиновых кислот, костной ткани. Соединения фосфора принимают участие в обмене энергии, влияют на деятельность сердца, почек. Цинк необходим для нормального развития тканей и костного скелета плода. Участвует в транспорте витамина А, синтезе гормонов (инсулине), белков и нуклеиновых кислот. Дефицит цинка проявляется атрофией слюнных и потовых желез, поражением слизистых оболочек (стоматит, эрозии, метаплазия эпителия бронхов, мочевых путей), поражением глаз (гемеролапия, конъюнктивит, слепота). Дефицит цинка приводит к замедлению роста, отставанию в половом развитии, снижению иммунитета. Недостаток цинка приводит к перенашиванию беременности. Хром регулирует углеводный обмен и уровень глюкозы в крови. Дефицит хрома приводит к повышению уровня глюкозы в крови и снижению толерантности к глюкозе, глюкозурии, повышению уровня триглицеридов и холестерина в плазме крови.

ПРЕПАРАТЫ ЙОДА

529 врачей указали **тактику назначения препаратов йода беременным**. Большинство врачей (400, 75,6 %) предлагают рутинное назначение препаратов, содержащих йод в дозе 200 мкг. Часть специалистов не назначают (76, 14,4 %) либо назначают при высоком риске осложнений (11, 2 %), не указывая, каких именно. Ответ «в других случаях» выбрал 51 (9,6 %) врач. При этом 32 специалиста указывают на необходимость консультации эндокринолога, 5 — на наличие сопутствующей патологии щитовидной железы. В единичных случаях были указаны: отсутствие противопоказаний; замена питанием, богатым йодом; необходимость назначения во второй половине беременности; а также назначение всем, за исключением больных тиреотоксикозом и раком щитовидной железы в анамнезе.

В предложенных анкетах 403 врача указали лекарственные препараты, содержащие йод, для применения у беременных женщин. В соответствии

с АТХ-классификацией препараты относились к группам: G01AX — прочие антисептики и противомикробные препараты для лечения гинекологических заболеваний, H03CA — препараты йода, A11B — поливитамины. Большинство опрошенных врачей указали калия йодид (H03CA) в виде разных фирменных препаратов: Йодомарин — 379 (94 %) врачей, Йодбаланс — 155 (38,5 %) врачей, калия йодид — 40 (9,9 %) врачей, Йодид-фармак — 4 (1 %). Помимо этого была предложена биологически активная добавка Йодактив — 14 (3,5 %) врачей. В единичных случаях предлагали поливитамины с йодом (A11B), йодированную соль и препараты для местного применения — Бетадин и Йодоксид (G01AX). Все ЛС, указанные в анкете, не имеют категорию действия на плод по FDA, считаются безопасными.

В период беременности и лактации препараты йода назначают по показаниям в физиологических (профилактических) дозах в тех случаях, когда поступление йода с пищей составляет меньше 150 мкг/сут. Рекомендуемые дозы йода (мкг/сут) для беременных и кормящих женщин в различных странах мира колеблются от 140 мкг/сут до 220 мкг/сут. При беременности применение возможно только в рекомендуемых дозах, так как йод проникает через плаценту и может привести к угнетению функции щитовидной железы и вызвать развитие гипотиреоза и зоба у плода.

Дефицит йода приводит к увеличению щитовидной железы как у матери, так и у плода. Щитовидная железа будущего ребенка закладывается на 4–5-й неделе беременности, поэтому, при необходимости, важно раннее применение йода в период беременности.

ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА

В каких случаях назначаются препараты железа указали 543 врача. Ответ «При уровне гемоглобина 100 г/л» выбрали 136 (25,0 %) врачей, «При уровне гемоглобина 110 г/л» — 375 (69,0 %). Не назначают, направляют к другому специалисту 30 (5,5 %) врачей. Ответ «Назначаю всем для профилактики анемии» отметили 154 (28,3 %) врача.

Препараты железа отметили 457 врачей. Без уточнения наименования ЛС препараты железа представлены в 66 (14,4 %) анкетах, биологически активные добавки (БАД) — в 19 (4,2 %).

Наибольшее количество врачей предлагают препараты, содержащие железа сульфат («Сорбифер дурулес», «Гардиферон») — 429 (93,9 %). Железа сульфат в комбинации с фолиевой кислотой («Гино-гардиферон») и железа сульфат в комбинации с аскорбиновой кислотой («Ферроплекс») выбрали 64 (14,0 %) и 29 (6,3 %) врачей соответственно. Железа глюконат («Ферронал») и железа глюконат в комбинации с марганца глюконат и меди глюконат («Тотема») назначают 65 (14,2 %) и 73 (16,0 %) врача соответственно. В своей практике 7 (1,5 %) врачей используют железа хлорид («Гемофер»). Препараты, активным ингредиентом которых является железа (III)

гидроксид полимальтозат («Феррум лек» и «Мальтофер»), указали 251 (54,9 %) врач. «Аскорутин» (аскорбиновая кислота и рутин), фолиевая кислота, поливитамины, содержащие железа глюконат в комбинации с фолиевой кислотой, тиамин (витамин В1), рибофлавином (витамин В2), пиридоксин (витамин В6), цианокобаламином (витамин В12), аскорбиновой кислотой, кальция пантотенатом, никотинамидом, отмечены в 38 (8,3 %) анкетах.

Категория действия на плод по FDA препаратов железа, отмеченных в анкетах, не установлена. В течение всего периода беременности и в период лактации применение препаратов «Тотема», «Гемофер», «Сорбифер Дурулес» возможно по показаниям в рекомендуемых дозах.

Не выявлено вредного воздействия на плод при приеме внутрь «Феррум лек», «Мальтофер», «Ферронал» в I триместре беременности. В ходе контролируемых исследований у беременных женщин (II, III триместры беременности) не отмечено отрицательного воздействия этих препаратов на организм матери и плода. Все эти препараты могут назначаться и в период лактации. В этом случае железо выделяется в грудное молоко, где оно содержится в комплексе с лактоферрином. Лишь небольшая часть железа из комплекса гидроксид железа (III) и полимальтоза (Феррум лек и Мальтофер) переходит в грудное молоко, поэтому появление побочных эффектов у ребенка при кормлении грудью маловероятно.

Назначение «Тардиферона» рекомендуется в профилактических целях: беременным женщинам по 1 таблетке или через день на протяжении последних двух триместров беременности (или начиная с 4-го месяца). По показаниям препарат может назначаться женщинам и в период кормления грудью.

Для профилактики дефицита железа и фолиевой кислоты при беременности «Гино-тардиферон» (в состав препарата входит мукопротеаза, обеспечивающая повышенную биодоступность иона железа и лучшую переносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта) назначают по 1 таблетке во II и III триместрах; препарат показан к применению в период лактации. «Ферроплекс» рекомендуется беременным во II и III триместрах беременности и при повышенной потребности в железе в период лактации.

Более чем у половины беременных женщин встречается скрытый дефицит железа. Рекомендуемая ежедневная доза железа для беременных и кормящих составляет 20–60 мг, потребность в железе особенно повышается во II, III триместрах беременности. Суточная потребность в железе для кормящих женщин — 15 мг. Дефицит железа приводит к развитию гипохромной анемии, повышенной утомляемости, головной боли, атрофическому глосситу, хейлиту, сухости слизистой оболочки полости рта и языка, атрофическому гастриту, желудочной диспепсии, иммунодефицитным состояниям.

Железодефицитная анемия является сопутствующим признаком гестозов, невынашивания беременности. У беременных с железодефицитной анемией риск развития геморрагического шока и ДВС-синдрома, как осложнение родов, выше, чем в общей популяции. Если у беременной женщины

отмечается анемия, препараты железа следует принимать на протяжении всей беременности.

Для профилактики и лечения железодефицитной анемии беременным женщинам в течение всего периода гестации рекомендуется прием препаратов железа, всасывание которых во много раз выше, чем железа из продуктов питания. При этом беременным не рекомендуется применять внутрь хлорид железа, препараты трехвалентного железа, а более предпочтительно использование препаратов двухвалентного железа.

В экстренных случаях, при плохой переносимости пероральных препаратов железа и при необходимости быстро повысить уровень железа в организме при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся нарушением всасывания железа, при беременности могут использоваться препараты для парентерального введения (если ожидаемая польза превышает риск отрицательного воздействия на плод).

ПСИХОТРОПНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

На вопрос о назначении психотропных ЛС ответили 519 опрошенных врачей, причем 437 (84,2 %) из них указали, что самостоятельно эту группу препаратов не назначают, а направляют пациенток к специалистам, и только 82 (15,8 %) специалиста предложили различные ЛС. В соответствии с АТХ-классификацией предложенные препараты относятся к группам: N05CM — другие снотворные и седативные препараты, N06BX — другие психостимуляторы и ноотропные препараты, N05A — антипсихотические препараты, N07X — другие препараты для лечения заболеваний нервной системы, N03A — противоэпилептические препараты, A12CC — препараты магния, C01EB — препараты для лечения заболеваний сердца другие, C01EX — препараты для лечения заболеваний сердца комбинированные другие, N05BA — производные бензодиазепаина.

Часть опрошенных отметили группу препаратов без конкретного уточнения: транквилизаторы — 14 (17,1 %) врачей, антиконвульсанты — 8 (9,8 %), вальпроаты — 2 (2,4 %), антидепрессанты, нейролептики и фитопрепараты — по 1 (1,2 %) врачу. В качестве психотропных препаратов врачами были предложены: карбамазепин (N03A, категория «D»), феназепам (N05B, «опасно»), диазепам (N05BA, категория «D»), хлордиазепоксид (элениум) (N05BA, категория «D»), клоназепам (N03A, категория «D»). В качестве психотропных средств врачи выбрали препараты, безопасность действия на плод которых не установлена: «Персен» (комбинированный препарат, содержащий экстракт валерианы, экстракт Melissa, экстракт мяты перечной, N05CM), глицин (N06BX), натрия бромид (N05CM), настойка пустырника (C01EB), зверобой (N07X), Магне В6 (A12CC), валериана (N05CM), «Седавит» (комбинированный седативный препарат, содержащий, экстракт из корневищ с корнями валерианы, экстракт плодов боярышника, экстракт

листьев мяты перечной, экстракт шишек хмеля, экстракт травы зверобоя, пиридоксина гидрохлорид, никотинамид, N05CM), хлорпромазин (N05A), «Ново-пассит» (комбинированный препарат, содержащий экстракты корневищ с корнями валерианы лекарственной, травы мелиссы лекарственной, травы зверобоя продырявленного, листьев и цветков боярышника однопетличного или колючего, травы пассифлоры инкарнатной (страстоцвета), соплодий хмеля обыкновенного, цветков бузины черной, N05CM). «Трикардин» (комбинированный препарат, содержит действующие вещества корневищ с корнями валерианы, травы пустырника, листьев боярышника, C01EX) — препарат, противопоказанный на всех сроках гестации.

Психотропные ЛП, указанные в анкетах, были проанализированы согласно информации, указанной производителями в инструкциях по применению. Информация о назначении бензодиазепинов представлена в разделе «Лечение бессонницы».

Противоэпилептические средства (ПЭС): наиболее высоким потенциалом тератогенного действия среди ПЭС обладает вальпроевая кислота. Вальпроевая кислота хорошо проникает через плацентарный барьер и накапливается в тканях плода. К наиболее характерным врожденным дефектам, вызываемым препаратом, относится расщелина позвоночника (*spina bifida*). Риск применения более новых ПЭС при беременности не определен. Окскарбазепин и габапентин вызывали тератогенный эффект у животных в дозах, в 1,2–4 раза превышающих терапевтические.

В доклинических исследованиях фелбамата, ламотригина, тиагабина, топирамата и вигабатрина тератогенное действие не выявлено. Важная роль тератогенного действия ПЭС принадлежит дефициту фолатов. Дефицит фолатов во время беременности сопряжен с повышенным риском врожденных аномалий, замедленного внутриутробного роста и спонтанных аборт. В последние годы показано, что фенитоин, обладающий мембраностабилизирующим эффектом, способен влиять на натриевые и калиевые каналы в миокарде. Возможно, что он вызывает у плода брадикардию или аритмию, приводящую к гипоксии, которая, в свою очередь, является причиной замедления внутриутробного роста или смерти. ПЭС способны вызывать серьезные осложнения в постнатальном периоде. К их числу относятся выраженная седация, синдром отмены и кровотечения у новорожденных. Последнее осложнение наиболее часто развивается при применении препаратов, индуцирующих ферменты цитохрома P450, — карбамазепина, фенитоина, примидона, фенобарбитала и этосуксимида. Оно описано и при использовании вальпроата натрия. Женщинам детородного возраста в период лечения карбамазепином рекомендуется использовать негормональные средства контрацепции. В случае необходимости применения карбамазепина при беременности (особенно в I триместре) следует тщательно взвесить ожидаемую пользу лечения для матери и риск для плода. При этом карбамазепин рекомендуется применять только в виде монотерапии в минимальных

эффективных дозах. Имеются данные о тератогенном влиянии препарата на плод. Побочные явления, возникающие у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, в случае применения матерью карбамазепина — летаргия (редко), снижение аппетита.

Антидепрессанты. Препаратами выбора следует считать нортриптилин и дезипрамин, альтернативным средством — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин). Лечение нортриптилином и дезипрамином должно проводиться под контролем концентраций препаратов в крови (не реже 1 раза в триместр). Их дозы следует корректировать по ходу беременности, в III триместре может понадобиться значительное повышение доз. Применение антидепрессантов в поздние сроки беременности с целью профилактики синдрома отмены у новорожденного требует более детального изучения. На сегодняшний день не существует четких рекомендаций по данному вопросу. Если принято решение отменить антидепрессанты, их дозу нужно снижать постепенно (примерно 25 % в неделю).

Нейролептики (антипсихотические средства). Все антипсихотические средства хорошо проникают через плацентарный барьер и потенциально опасны в отношении неблагоприятного воздействия на плод и новорожденного. Типы побочных реакций нейролептиков у матери и новорожденных зависят от силы антипсихотического действия, определяющей дозы препаратов. При применении препаратов с невысокой антипсихотической активностью (хлорпромазин, прохлорперазин, трифлупромазин, тиоридазин) у матерей часто наблюдаются седативный эффект, обусловленный влиянием на центральные гистаминовые рецепторы, желудочно-кишечные расстройства, тахикардия (антихолинэргический эффект), гипотензия (α-адреноблокирующий эффект), гиперпролактинемия и редко — экстрапирамидные нарушения и холестатическая желтуха. У новорожденных, внутриутробно подвергшихся воздействию этих препаратов, могут развиваться тахикардия, дисфункция желудочно-кишечного тракта, седация и гипотензия.

Для препаратов с более сильным антипсихотическим действием (флуфеназин и галоперидол) характерны экстрапирамидные реакции — острая дистония, акатизия, паркинсонизм и поздняя дискинезия. У новорожденных они проявляются гиперактивностью, усилением сухожильных рефлексов, двигательным беспокойством и патологическими движениями. Эти экстрапирамидные расстройства могут персистировать у детей в течение нескольких месяцев. Дополнительными признаками активации экстрапирамидной системы у новорожденных являются тремор, произвольные движения рук, повышенный мышечный тонус, энергичное сосание, дугообразное выгибание спины, пронзительный крик.

Несмотря на риск развития экстрапирамидных расстройств у новорожденных, предпочтение в период беременности рекомендуют отдавать нейролептикам с высокой антипсихотической активностью (флуфеназин, галоперидол, перфеназин, тиотиксен и трифлуоперазин), которые не вызы-

вают у матери антихолинергического, гипотензивного и выраженного седативного эффектов. Данные о применении у беременных женщин хлорпроксена, клозапина, локсапина, мезоридазина, молиндона, оланзапина, пимозиды и респеридона крайне ограничены, поэтому в отношении их рекомендации не сформулированы. Применение длительно действующих (депо) препаратов с высокой антипсихотической активностью (флуфензина энантат, флуфеназина деканоат, галоперидола деканоат) должно избегаться с целью ограничения продолжительности возможных токсичных эффектов у новорожденных.

ЛЕЧЕНИЕ БЕССОННИЦЫ

На вопрос о лечении бессонницы ответили 386 врачей. В соответствии с АТХ-классификацией, предложенные врачами препараты для лечения бессонницы у беременных относятся к группам: А12СС — препараты магния, С01ЕВ — препараты для лечения заболеваний сердца другие, N05В — анксиолитики, N05ВА — производные бензодиазепаина, N05С — снотворные и седативные средства, N05СМ — другие снотворные и седативные препараты, N06ВХ — другие психостимуляторы и ноотропные препараты, R06А — антигистаминные препараты системного действия, С01ЕХ — препараты для лечения заболеваний сердца комбинированные другие.

Для лечения бессонницы в I триместре беременности в единичных случаях (менее 3 % врачей) предлагали: «Барбовал», фенобарбитал, валидол, С01ЕХ (*безопасность действия на плод не установлена*), «Трикардин» (С01ЕХ, *безопасность действия на плод не установлена*), «Феназепам» (N05В, *опасно*), «Тофизопам» (N05ВА, *безопасность действия на плод не установлена*), «Диазепам» (N05ВА, категория «D»). Ряд опрошенных предложили препараты, *безопасность действия на плод которых не установлена*: натрия бромид (N05СМ), настойка боярышника (С01ЕВ). Единичные назначения составили дифенгидрамин (R06АА, категория «B») и препараты магния (А12СС).

Единичные назначения во II и III триместрах беременности составили: зопиклон (N05С, *опасно*), валокордин (N05СМ, *безопасность действия на плод не установлена*), корвалол (N05СМ, *безопасность действия на плод не установлена*), хлордиазепоксид (элениум) (N05ВА, категория «D»).

Единичные назначения без указания триместра беременности сходны с таковыми для I и II–III триместров.

Потребность во сне может меняться в зависимости от пола и возраста. Для взрослого человека достаточным считается 7–8 часовой сон. Хроническое недосыпание оказывает пагубное воздействие на жировой и углеводный обмен веществ, обучение и познавательную функцию, социальные отношения, качество выполнения работ, психическое здоровье и качество жизни в целом. На клеточном уровне даже один краткий эпизод острого ограничения сна (4–8 часов) ассоциируется со снижением иммунной актив-

ности клеток: повышается уровень циркуляции воспалительных маркеров (интерлейкин-1, интерлейкин-2, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α , и С-реактивного белка). Кроме того, эпидемиологические данные подтверждают вывод о том, что ограничение сна (менее 6 часов в сутки) или длительный сон (более 9 часов в сутки) связаны с увеличением риска смерти.

Как указывает Британская Ассоциация, бессонница может приводить не только к снижению качества жизни, но и ассоциироваться с увеличением риска депрессии, тревоги, страха, нарушению работы сердечно-сосудистой системы (уровень доказательности А. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, 2009г.).

Беременной женщине для здоровья и хорошего самочувствия необходим здоровый и крепкий сон. Исследование Hedman et al., проведенное с включением 325 финских женщин, продемонстрировало изменение длительности сна в зависимости от срока беременности: до беременности продолжительность сна составляла 7,8 часов в сутки, в I триместре беременности увеличилась до 8,2 часов, ко II триместру снизилась до 8,0 часов и оставалась неизменной — 7,8 часов — на поздних сроках беременности. На основании опросника 127 беременных женщин на разных сроках гестации в исследовании Mindell and Jacobson определена средняя продолжительность сна — 7,7 часов в сутки, при этом женщины отметили, что нуждаются в среднем в 8,2-часовом сне, что указывает на недостаток полноценного отдыха в период беременности. Несколько исследований, использующих объективные методы оценки, выявили, что беременные женщины спят на 30 минут меньше, чем они субъективно отмечают. Несмотря на то, что исследования у беременных женщин проводятся, оптимальная продолжительность сна в период беременности до сих пор не определена.

К сожалению, нарушение сна у беременных — явление достаточно частое. Исследования показывают, что 84 % беременных женщин беспокоят один или более симптомов бессонницы (плохое качество сна, трудности с засыпанием, частые пробуждения, ранее пробуждение и др.). Беременные женщины чаще всего жалуются на нарушение сна в I и III триместрах. Анализ литературы позволяет утверждать, что частота встречаемости бессонницы в III триместре беременности превышает частоту проблем, связанных с физическими и психосоциальными изменениями. На начальной стадии беременности бессонница обусловлена гормональными сдвигами, которые происходят в женском организме в этот период. С течением беременности нарушение сна может усугубляться, что связано с увеличением живота, активностью и шевелением плода. В поздние сроки беременности мешает уснуть учащенное мочеиспускание (увеличившаяся в размерах матка давит на мочевой пузырь, теперь его требуется опорожнять гораздо чаще), трудно выбрать комфортную и удобную позу для сна. Довольно часто беременные жалуются на боли в спине, пояснице, ночные судороги в ногах. Беспокоит волнение, чувство страха и тревоги, связанное с предстоящими родами, что

может отражаться на качестве сна. Известны исследования, подтверждающие взаимосвязь между депрессией и бессонницей у беременных (по данным А. Kızıllırmak et al., 2012, риск развития бессонницы в 2,6 раза выше у пациенток с симптомами депрессии). Причинами ухудшения ночного сна могут быть нарушения носового дыхания в ночное время (храп). По данным Guilleminault et al., храп встречается у женщин в 3,7 % случаев до беременности и увеличивается до 11,8 % случаев к 6-му месяцу беременности. Немногочисленные исследования указывают на взаимосвязь между длительностью рабочей недели и нарушением сна у беременных женщин.

Ограниченные данные, требующие дальнейших исследований, позволяют предположить наличие связи между ограниченностью сна у беременных женщин и неблагоприятными исходами, в частности увеличением длительности родов, преждевременными родами, усилением боли и дискомфортом во время родов, увеличением частоты преждевременных родов.

Рекомендации по нормализации сна у беременных женщин должны быть направлены прежде всего на улучшение гигиены сна и технику релаксации. Одним из вариантов немедикаментозного лечения может быть предложена когнитивно-поведенческая терапия (может быть групповая или индивидуальная), проводимая специалистом и направленная на изменение сна, поведения, мыслей и эмоций, окружающих сон. Рекомендуются занятия умеренной физической нагрузкой в течение дня и спокойная вечерняя прогулка, которая насытит организм кислородом и расслабит перед сном. Необходимо избегать чрезмерных нагрузок, в течение дня найти время для занятия плаванием (все зависит от срока беременности и самочувствия). Обращать внимание на правильное питание: вечерний прием пищи должен быть за 1–2 часа до сна. Исключить крепкий чай, кофе, особенно перед сном. Перед сном беременной советуют не думать ни о чем плохом, почитать интересную книгу (вариант — скучную) или послушать спокойную музыку. Следует создавать комфортную температуру воздуха в спальне и обязательно ее проветривать перед сном. Вечером принимать теплый душ. Ночная одежда (рубашка, пижама) должна быть удобной, сшитой из натуральных материалов, не стесняющей движений и дыхания. Беременной женщине для сна требуются специальные подушки (клиновидной формы, предназначенные для того, чтобы подкладывать под живот). Можно подложить дополнительную подушку под голову, в некоторых случаях это не только облегчает дыхание, но и оказывается эффективным средством против изжоги. Рекомендуется спать на левом боку — так усиливается приток крови к матке (на последних месяцах беременности не рекомендуется спать на спине, так как под тяжестью матки может пережиматься нижняя полая вена — это является причиной потери сознания у беременной и кислородного голодания у ребенка).

Нарушение сна у беременной женщины могут вызвать такие сопутствующие заболевания как депрессия, боль и т. д., устранение которых приводит

к нормализации сна. Необходимо обращать внимание на сопутствующую терапию: некоторые ЛС способны самостоятельно вызывать расстройство сна (диуретики, противоопухолевые средства, средства, подавляющие аппетит, препараты, содержащие женьшень, психостимуляторы, теофиллин и т. д.).

При необходимости фармакологического вмешательства беременным женщинам для лечения инсомнии ЛС назначаются на короткий срок и в минимально эффективной дозе: доксиламин (таблетки, покрытые оболочкой, 15 мг, таблетки шипучие, 15 мг) внутрь за 15–30 мин до сна по $1/2$ –1 таблетке в сутки; применение доксиламина возможно на любом сроке беременности. В случае применения на поздних сроках беременности возможны атропиновые и седативные эффекты ЛП у новорожденного. Длительность назначения доксиламина для коррекции сна не должна превышать 5–7 дней. Учитывая возможность седативного эффекта или усиления возбуждения у новорожденных, не рекомендуется применять доксиламин в период кормления грудью.

В общей практике для лечения нарушений сна используются следующие группы препаратов:

- бензодиазепины;
- агонисты бензодиазепиновых рецепторов (золпидем, залеплон и эсзопиклон);
- агонисты мелатониновых рецепторов (рамельтеон);
- антидепрессанты (обсуждение препаратов представлено в разделе «Лечение»);
- антигистаминные препараты;
- ЛС растительного происхождения.

Опыт лечения нарушения сна у беременных женщин накоплен в отношении бензодиазепинов. Все представители класса проникают через плаценту и экскретируются в грудное молоко.

Для лечения инсомнии в общей популяции пациентов используют бензодиазепины короткого действия (период полувыведения менее 5 часов) — триазолам, мидазолам, препараты средней продолжительности действия (период полувыведения 5–10 часов) — лоразепам, нитразепам, оксазепам и др.), препараты длительного действия (период полувыведения более 10 часов) — хлордиазепоксид, диазепам, феназепам. Различия препаратов обусловлены их фармакокинетикой и показаниями к применению в конкретных случаях бессонницы. Например, в случае нарушения засыпания следует отдавать предпочтение препаратам короткого действия. К нежелательным реакциям короткодействующих бензодиазепинов относят сонливость, головокружение и головную боль; для препаратов длительного действия характерен так называемый «эффект похмелья» — наблюдаемое днем остаточное седативное действие, сопровождающееся снижением концентрации внимания, головной болью и замедленной нервно-мышечной реакцией.

В нескольких исследованиях на животных применение бензодиазепинов до родов ассоциировалось с тератогенным эффектом (ротолицевой расще-

линой, аномалиями скелета). Ранние исследования (случай-контроль) применения бензодиазепинов у беременных женщин отмечали увеличение риска появления расщелины губы и верхнего неба. В последующих исследованиях такой зависимости не было обнаружено. Результаты мета-анализов также неоднозначные. По данным 23 объединенных когортных исследований влияния бензодиазепинов на развитие врожденных пороков (ОШ 0,90; 95 % ДИ 0,61–1,35) или на появление ротолицевой расщелины (ОШ 1,19; 95 % ДИ 0,34–4,15) не установлено. Тогда как объединенные результаты исследований случай-контроль свидетельствуют об увеличении риска развития как больших врожденных пороков (ОШ 3,01; 95 % ДИ 1,32–6,84), так и появления ротолицевой расщелины (ОШ 1,79; 95 % ДИ 1,13–2,82).

Известно, что бензодиазепины создают высокие концентрации в крови плода, которые могут превышать таковые у матери в 2–3 раза. Сразу после родов у новорожденных, подвергшихся длительному внутриутробному воздействию бензодиазепинов (даже при применении в минимальных эффективных дозах), наблюдается симптомокомплекс, получивший название «синдрома ленивого ребенка»: мышечная гипотония, низкое количество баллов по шкале Апгар, нарушение реакции на низкие температуры и неврологическая депрессия. Есть сообщения о развитии респираторных нарушений и гипотермии у детей, матери которых принимали бензодиазепины в поздние сроки беременности. Бензодиазепины вызывают синдром отмены у новорожденных, проявляющийся гипертензией, гиперрефлексией, беспокойством, повышенной возбудимостью, судорогами, нарушением сна, постоянным криком, тремором или подергиванием конечностей, брадикардией, цианозом, жевательными движениями и вздутием живота.

Список препаратов для лечения бессонницы, указанных врачами, в основном содержит препараты растительного происхождения, безопасность и эффективность которых в период беременности и кормления грудью не полностью изучена.

Практические рекомендации. Хороший сон — немаловажный фактор благоприятного течения беременности. Для нормализации сна следует использовать прежде всего немедикаментозные методы, направленные на улучшение гигиены сна, нормализацию режима труда и отдыха, улучшение психологического здоровья женщины. Нет доказательств эффективности применения гипноза для лечения бессонницы у беременных женщин. При необходимости использовать ЛС в наименьшей эффективной дозе и на непродолжительный период (1–2 нед). Препаратами выбора являются короткодействующие бензодиазепины, которые безопаснее назначать со II триместра беременности. В связи с потенциальной тератогенностью, по возможности, нужно избегать применения бензодиазепинов в I триместре беременности.

При необходимости назначения бензодиазепинов в период кормления грудью ЛС следует принимать сразу после кормления и/или перед наиболее продолжительным периодом сна ребенка.

ЛЕЧЕНИЕ РАННЕГО ТОКСИКОЗА

В предложенных анкетах лечение раннего токсикоза указали 382 (62,8 %) врача, при этом без уточнения наименований ЛС 42 (10,8 %) врача выбрали дезинтоксикационную терапию, 9 (2,3 %) — седативные препараты и 16 (4,1 %) врачей — фитопрепараты. Режим дня и диеты советовали придерживаться 14 (3,6 %) врачей. В соответствии с АТХ классификацией фармакотерапию раннего токсикоза составили ЛС из 14 групп, 6 из которых вошли в 90 % DU интервал (А03 — препараты для лечения функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, А05 — препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, А11 — витамины, N05 — психолептики, В05 — плазмозамещающие и перфузионные растворы, А12 — минеральные добавки).

Предпочтения врачей оказались следующими: Метоклопрамид (А03FA) рекомендуют 238 (61,2 %) врачей, домперидон (А03FA) — 16 (4 %) врачей. 70 (17,9 %) врачей рекомендуют назначать экстракт листьев артишока — хофитол (А05АХ).

Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей — эссенциале (А05ВА), силимарин (силибинин, А05ВА), метионин (А05ВА), гепатил (А05ВА) — указали 45 (12,2 %) врачей.

Лечение раннего токсикоза витаминами и поливитаминами (А11) без указаний определенного ЛС рекомендовали 40 (10,3 %) врачей, фолиевой кислотой (В03ВВ) и токоферолом ацетат (А11НА) — 19 (6,2 %) врачей, аскорбиновой кислотой (А11ГА) — 29 (7,5 %) врачей. Валериану (N05С) предлагают включать в схему лечения 43 (11 %) врача.

Группа плазмозамещающих и перфузионных растворов (В05) представлена следующими препаратами: декстрога, реополиглюкин, трисоль. Эти ЛС рекомендовали 58 (14,9 %) врачей. Минеральные добавки (А12), куда вошли препараты магния (А12СС) различных торговых наименований («Магвит», «Магневит», «Магний В6») в анкетах указали 42 (10,7 %) врача.

Единичные назначения составили: этаперазин (перфеназин N05АВ03), диазепам (N05ВА), настойка пустырника (С01ЕВ), корвалол (N05СМ), которые рекомендуют для лечения раннего токсикоза 14 (3,6 %) врачей.

Кислоту урсоедоксихолиевую (А05АА) рекомендовали 5 (1,3 %) врачей.

ЛС, имеющие категорию действия на плод по FDA: метоклопрамид (категория «В»). Домперидон, аскорбиновая кислота (для инъекционных форм) — категория «С», фолиевая кислота, токоферол ацетат — категория «А», диазепам — категория «D».

ЛС, не имеющие категорию действия на плод по FDA: эссенциале, силимарин (силибинин), метионин, «Хофитол», «Гепатил» — считаются безопасными; валериана, декстрога, реополиглюкин, трисоль, «Магвит», «Магневит», «Магний В6», этаперазин (перфеназин), настойка пустырника,

корвалол — безопасность действия на плод не установлена. Кислота урс-деоксихолиевая — опасно.

Модифицированная шкала PUQE была разработана для применения во время беременности, она позволяет оценить степень тяжести тошноты и рвоты (G. Koren et al., 2005).

Модифицированная шкала PUQE (G. Koren et al., 2005)

1-й вопрос: как долго Вы чувствовали тошноту, неприятные ощущения или боль в желудке в течение последних 24 часов?				
не было	1 час и менее	2–3 часа	4–6 часов	более 6 часов
1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов
2-й вопрос: была ли у Вас рвота и сколько раз в течение последних 24 часов?				
не было	1–2 раза	3–4 раза	5–6 раз	7 раз и более
1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов
3-й вопрос: сколько раз у Вас были позывы, которые не привели к рвоте?				
не было	1–2 раза	3–4 раза	5–6 раз	7 раз и более
1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов

Интерпретация результатов опроса: легкая тошнота/рвота — менее 6 баллов; умеренная — от 7 до 12 баллов; выраженная — более 13 баллов.

Фармакотерапия в зависимости от рассчитанных баллов.

Умеренная/средняя степень тошноты и рвоты (индекс PUQE 7–12 баллов): прометазин или прохлорперазин, или метоклопрамид; при наличии дегидратации — инфузионная терапия.

Тяжелая степень тошноты и рвоты или неукротимая рвота беременных (индекс PUQE 13 и более баллов):

– 1-я линия: пиридоксин 10–25 мг 3–4 раза в сутки внутрь в комбинации с доксиламином 12,5 мг 3–4 раза в сутки внутрь;

– 2-я линия: прометазин (пипольфен) 12,5–25 мг внутрь, внутримышечно, внутривенно или ректально каждые 4–8 часов; дифенгидрамин (димедрол) 25–50–100 мг внутрь или ректально каждые 4–6 часов или 10–50 мг внутривенно каждые 4–6 часов; прохлорперазин 5–10 мг орально каждые 6–8 часов или 12,5 мг через каждые 8 часов внутривенно или внутримышечно или 25 мг ректально 1 раз в день; хлорпромазин 10–25 мг через каждые 4–6 часов внутрь, внутривенно, внутримышечно или 50–100 мг ректально через каждые 6–8 часов;

– 3-я линия: метоклопрамид 5–10 мг внутримышечно, внутривенно или внутрь каждые 8 часов; прометазин (пипольфен) 12,5–25 мг внутримышечно, внутривенно, внутрь или ректально каждые 4 часа или триметобензамид 200 мг ректально каждые 6–8 часов; при наличии дегидратации: внутривенные инфузии, метоклопрамид 5–10 мг внутривенно каждые 8 часов или прометазин (пипольфен) 12,5–25 мг внутривенно каждые 4 часа;

– 4-я линия: препараты 3-й линии + метилпреднизолон (с осторожностью) 16 мг каждые 8 часов внутривенно 3 дня со снижением дозы в течение

2 недели или гидрокортизон 100 мг 2 раза в день внутривенно, и после достижения клинического эффекта переход на преднизолон 40–50 мг ежедневно внутрь, постепенно снижая дозу, ориентируясь на клиническую необходимость, или ондансетрон 4–8 мг каждые 6–8 часов внутрь или 8 мг внутривенно каждые 12 часов.

Инфузионная терапия — физиологический раствор с дополнительным содержанием хлорида калия в каждом флаконе или полиионные сбалансированные кристаллоиды под контролем ежедневного мониторинга электролитов является наиболее подходящим для внутривенной инфузионной терапии. Инфузия декстрозы/глюкозы не должна использоваться, если сывороточные уровни натрия не являются нормальными, и инфузия должна сопровождаться введением тиамина. Объем инфузии — 1000–3000 мл в сутки в зависимости от состояния. Мочевина и уровни электролитов плазмы должны ежедневно определяться у женщин, требующих внутривенного введения жидкости. Также у женщин, требующих инфузионной терапии, ежедневный мониторинг электролитов важен для профилактики и лечения гипонатриемии и гипокалиемии (национальный клинический протокол «Тошнота и рвота беременных»). Национальная Палата Инновационного Здравоохранения Республики Узбекистан, Министерство здравоохранения Республики Узбекистан).

ПРЕПАРАТЫ ПРИ ИЗЖОГЕ

Назначения **при изжоге у беременных** предложили 453 (73,2 %) врача. Не назначают или направляют к специалисту 10 (2,2 %) врачей; соблюдение диеты, фитотерапию, применение соды, семя льна рекомендуют 16 (3,5 %) врачей. В структуре лекарственных назначений в соответствии с АТХ классификацией преобладали препараты, применяемые при состояниях, связанных с нарушениями кислотности (А02), — 88,7 %. Препараты для лечения функциональных нарушений со стороны ЖКТ (А03) занимают среди лекарственных назначений 5,8 %, противодиарейные препараты биологического происхождения, регулирующие равновесие кишечной микрофлоры (А07), — 2,7 %, другие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушений обмена веществ (А16) — 0,2 %, препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей (А05) — 0,6 %, препараты, способствующие пищеварению (в т. ч. ферментные препараты) (А09), — 0,2 %.

Проанализировано 583 эпизода назначения ЛС. Большинство врачей рекомендуют препараты, применяемые при состояниях, связанных с нарушениями кислотности (А02).

В общей структуре назначений ЛС при изжоге преобладали комбинации и комплексы соединений алюминия, кальция и магния — 88,3 % (515 назначений). Препарат «Ренни» рекомендуют 223 (49,2 %) врача. «Альмагель», «Маалокс», «Алюмаг» считают нужным включать в схему лечения изжоги 126 (27,8 %) врачей. 158 (34,8 %) врачей указали «Гефал», «Фосфалюгель»,

«Гастал». «Магнагель» отметили 8 (1,8 %) врачей. Антациды без уточнения наименования указали 10 (2,2 %) врачей.

18 (3,9 %) врачей в лечение изжоги включают препарат, противопоказанный в период беременности, — иберогаст (А03АХ), в состав которого входит спиртовой экстракт свежесобранного горького ибериса, спиртовой экстракт корней дягиля, спиртовой экстракт лепестков ромашки, спиртовой экстракт тмина, спиртовой экстракт плодов расторопши, спиртовой экстракт листьев Melissa, спиртовой экстракт листьев мяты перечной, спиртовой экстракт чистотела, спиртовой экстракт корней солодки.

Препарат «Смекта» (диосмектит, А07ВС), назначение которого в случае необходимости возможно в терапевтических дозах беременным и в период лактации, и домперидон (А03F), который назначается в период беременности с осторожностью, предлагают включать в схему лечения изжоги 15 (3,3 %) и 14 (3,0 %) врачей соответственно.

Единичные назначения составили: хофитол (артишока листьев экстракт, А05АХ), метоклопрамид (А03F), омепразол (А02ВС), фамотидин (А02ВС), панкреатин (А09АА), «Гептрал» (А16АА), уголь активированный (А07ВА), которые предлагают 11 (2,4 %) врачей.

ЛС, имеющие категорию действия на плод по FDA: фамотидин, метоклопрамид — категория В. Омепразол — категория С.

ЛС, не имеющие категорию действия на плод по FDA: «Алюмаг», «Иберогаст», «Гептрал» — опасно. «Альмагель», «Маалокс», «Ренни», «Гастал», «Фосфалюгель», «Магнагель», «Смекта», «Хофитол», «Гефал», уголь активированный, панкреатин — безопасность действия на плод не установлена.

Изжога, возникающая из-за попадания кислого содержимого желудка в пищевод, часто беспокоит женщину на протяжении всей беременности (по результатам исследований, данный симптом отмечают от 30 % до 50 % беременных женщин). В большинстве случаев изжога исчезает после родов. Основные причины возникновения изжоги во время беременности — повышение внутрибрюшного давления и изменение гормонального статуса. Повышенное внутрибрюшное давление, которое создается растущей маткой, увеличивает нагрузку на «слабые места» пищеварительного тракта, что способствует выпячиванию части желудка через диафрагму (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы). Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы мешает пищеводному сфинктеру выполнять свою функцию и способствует забросу кислого содержимого желудка в пищевод. Изжога может быть основным симптомом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Во время беременности в женском организме вырабатывается особый гормон — прогестерон. Прогестерон, способствуя расслаблению пищеводного сфинктера, вызывает заброс соляной кислоты из желудка в пищевод, в результате чего возникает неприятное чувство изжоги.

Общие рекомендации. Чтобы избавиться от изжоги во время беременности, беременной женщине прежде всего следует исключить из рациона

питания жирную, жареную пищу, кофе, крепкий чай, газированные напитки. Питание должно осуществляться малыми порциями, 5–6 раз в день, в одно и то же время, пищу необходимо тщательно пережевывать. В рацион питания беременной женщины следует включить молоко и молочные продукты, нежирные сорта мяса, протертые овощи. После еды рекомендуется постоять или посидеть; в таком положении тела вероятность появления изжоги меньше. Иногда справиться с изжогой помогает приподнимание головного конца кровати, на которой спит беременная (на 10–15 см). В некоторых случаях значительное облегчение при изжоге приносит прием щелочной минеральной воды (воду следует пить мелкими глотками).

Лекарственная терапия. Наиболее безопасными в лечении изжоги у беременных являются антацидные средства. Известно о трех плацебо-контролируемых исследованиях (со значительными методологическими ограничениями) антацидных средств у беременных женщин. В сравнении с плацебо алюминий фосфат (комбинированный препарат, содержащий магнезию и алюминий гидроксид), бикарбонат натрия способствовали исчезновению чувства изжоги. Антациды не всасываются в кровь и не могут повлиять на развивающийся плод. Тем не менее во время беременности и в период лактации антациды следует применять с осторожностью, строго по показаниям, в терапевтических дозах и короткими курсами. Препараты магния, алюминия могут подвергаться частичной абсорбции после взаимодействия с соляной кислотой. Прием больших доз карбоната кальция во время беременности сопряжен с высоким риском развития гиперкальциемии у плода. Имеются данные клинических наблюдений, что антациды способны вызывать нежелательные побочные эффекты (гиперкальциемия, гипермагниемия, повышенные сухожильные рефлексy) у плодов и/или новорожденных, матери которых длительное время и в высоких дозах применяли антацидные препараты, содержащие алюминий, кальций и/или магний. Существуют единичные спорадические отчеты об аномалиях развития плода, связанных с длительным применением высоких доз алюминий-содержащих антацидов в период беременности. Следует избегать назначения бикарбоната натрия из-за риска развития метаболического алкалоза и возможной задержки жидкости. Магний трисиликат, входящий в состав антацидных средств, ассоциируется с респираторным дистресс-синдромом, гипотонией и повреждениями сердечно-сосудистой системы у плода. В целом магнийсодержащие антациды должны быть исключены в последнем триместре беременности, поскольку могут способствовать ослаблению родовой деятельности.

Состав комбинированных антацидных средств, наиболее часто рекомендуемых врачами для лечения изжоги у беременных, представлен в табл. 7.

Согласно инструкции производителя, «Фосфалюгель», «Альмагель», «Ренни» назначаются в период беременности и лактации с осторожностью. «Алюмаг» противопоказан при беременности и в период кормления грудью. Применение «Маалокса» во время беременности и при кормлении грудью

возможно, только если ожидаемая польза от его применения для матери оправдывает потенциальный риск для плода или младенца. «Гефал» и «Магнагель» (противопоказаны в I триместр беременности) при необходимости могут назначаться с особой осторожностью беременным и в период кормления грудью.

Таблица 7

**Состав комбинированных антацидных средств,
наиболее часто рекомендуемых врачами для лечения изжоги у беременных**

Торговое наименование лекарственного средства	Активные ингредиенты
«Ренни»	Кальция карбонат, магния карбонат основной
«Альмагель»	Алюминия гидроокиси, магния гидроокиси
«Маалокс»	Алгелдрат, магния гидроксид
«Алюмаг»	
«Гефал»	Алюминия фосфат
«Фосфалюгель»	
«Гастал»	Алюминия гидроксида-магния карбоната гель, магния гидроксид
«Магнагель»	Гидроокись алюминия, магний трисиликат

Блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов — эффективные средства в лечении изжоги и гастроэзофагеального рефлюкса. 4-недельное двойное слепое контролируемое рандомизированное исследование продемонстрировало снижение симптомов изжоги на 44 % при приеме ранитидина (150 мг два раза в день) в сравнении с плацебо ($p < 0,05$). Исследование имело ряд ограничений: длительность исследования 1 месяц, небольшая выборка (30 человек). Снижение симптомов изжоги на 52 % в группе принимающих комбинацию антацидных средств и ранитидина и на 44 % в группе принимающих только антацидные средства было выявлено в другом двухнедельном исследовании.

Ранитидин, фамотидин, циметидин можно назначать беременным женщинам только при неэффективности изменения образа жизни и режима питания и при рефрактерности антацидных средств (по действию на плод отнесены к категории В FDA). В эксперименте на животных (крысы, кролики) при введении фамотидина и ранитидина в дозах, превышавших среднетерапевтическую дозу для человека в 160–200 раз, неблагоприятного действия на плод не выявлено. Известно, что все препараты данной группы проходят через плаценту. В опытах на крысах, подвергавшихся внутриутробному воздействию циметидина, во взрослом возрасте выявлено снижение концентрации тестостерона и гипофункция мужских половых желез с уменьшением массы тканей, зависимых от уровня мужских половых гормонов. Согласно инструкции производителя, учитывая возможность оказания неблагоприятного влияния блокаторов гистаминовых H_2 -рецепторов на репродуктивную функцию, все препараты группы при беременности противопоказаны, особенно в I триместре беременности. Препараты выде-

ляются с грудным молоком, при необходимости применения решается вопрос о прекращении грудного вскармливания.

У небеременных женщин ингибиторы протонного насоса более эффективны по сравнению с антацидами и блокаторами гистаминовых H_2 -рецепторов. Ингибиторы протонного насоса при лечении гастроэзофагеального рефлюкса у беременных женщин — препараты резерва (не было выполнено наблюдательных или контролируемых исследований этих препаратов у беременных женщин). В многочисленных экспериментальных исследованиях на крысах и кроликах показано, что при введении препарата лансопризола в дозах, в 40 раз превышающих рекомендуемую дозу для человека, неблагоприятного влияния препарата на репродуктивную функцию плода не обнаружено. Опыты на беременных крысах также показали, что омепразол в дозах, в 345 раз превышающих дозу для человека, какого-либо тератогенного действия не оказывает, однако у кроликов, получавших омепразол в дозах, в 17–172 раза превышающих дозу для человека, препарат вызывал дозозависимое повышение летальности эмбрионов, частоты резорбции плода и прерывание беременности. В соответствии с классификацией FDA, омепразол имеет категорию риска «С», лансопризол, пантопризол, рабепразол — категорию «В». По результатам многоцентровых отчетов «случай-контроль» на сегодняшний день известны 62 случая врожденных аномалий при применении лансопризола, 53 случая — при применении пантопризола и 295 случаев врожденных нарушений развития плода при применении омепразола. Описаны два случая успешного лечения беременных женщин с синдромом Золлингера–Эллисона высокими дозами омепразола.

Применение ингибиторов протонного насоса не рекомендуется при беременности и лактации, при необходимости назначения необходимо учитывать ожидаемую пользу для матери и потенциальный риск для плода.

В отношении ЛС, оказывающих защитное действие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки («Де-нол», «Вентер»), клинические и экспериментальные данные о действии препаратов на плод отсутствуют, поэтому в связи с недостаточностью информации прием препаратов данной группы при беременности не рекомендован.

Практические рекомендации. Лечение изжоги у беременных женщин и у женщин в период кормления грудью необходимо начинать с рекомендаций по изменению образа жизни и режима питания. Наиболее безопасными ЛС в лечении изжоги у беременных и у женщин, кормящих грудью, являются антацидные средства в терапевтических дозах и короткими курсами. Магнийсодержащие антациды должны быть исключены в последнем триместре беременности. Бикарбонат натрия и антациды, содержащие магний трисилкат, противопоказаны в период беременности.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРИ ЗАПОРАХ

На вопрос в анкете «**Какие ЛС назначаете при запорах у беременных?**» ответили 429 врачей, проанализировано 535 назначений. Не назначают без консультации со специалистом 6 (1,4 %) опрошенных. Придерживаться диеты с включением в рацион питания кураги, кефира, чернослива советуют 45 (10,5 %) врачей. Фитотерапию рекомендуют 32 (7,4 %) специалиста. Слабительные препараты без уточнения отметили 7 (1,6 %) врачей. 230 (53,6 %) врачей назначают лактулозу (A06AD), 131 (30,5 %) — препараты, активным веществом которых являются сеннозиды А и В (A06AB), 23 (5,4 %) — «Форлак» (макрогол, A06AD). «Бисакодил» (A06AB) назначают 22 (5,1 %) врача. «Гутталакс» (натрия пикосульфат, A06AB) отмечен в 15 (3,5 %) анкетах. 12 наименований лекарств упомянуты в 24 (5,6 %) анкетах: касторовое масло (клевещины обыкновенной семян масло, A06AB), препараты магния и «Магне В6» (A11JB), «Лацидофил» (A07FA), ректальные свечи с папаверином, ректальные свечи с облепихой, «Маалокс» (алгедрат и магния гидроксид, A02AX), «Релиф» (печени акулы масло, фенилэфрин, C05AX), «Линекс» (A07FA), «Хилак форте» (A07FA), «Бактисубтил» (A07FA), «Иберогаст» (A03AX), «Смекта» (диосмектит A07BC).

ЛС, имеющие категорию действия на плод по FDA: лактулоза — категория «В», «Сенаде», «Бисакодил» — категория «С»

ЛС, не имеющие категорию действия на плод по FDA: «Маалокс», «Иберогаст», «Смекта», «Гутталакс», касторовое масло, «Магне В6», «Лацидофил», «Релиф», «Линекс» — безопасность действия на плод не установлена, «Хилак форте», «Бактисубтил» — безопасно.

В период беременности хронические запоры — наиболее частая патология желудочно-кишечного тракта. По результатам систематического обзора Кохрановской базы данных, запоры в период беременности беспокоят от 11 до 38 % женщин (D. J. Jewell, 2001). По данным российских исследований, распространенность запоров среди беременных женщин достигает 66,8 % (С. Г. Бурков, 200). Предрасположенность к запорам в период беременности обусловлена физиологическими и анатомическими изменениями в организме женщины. Повышенный уровень прогестерона и его метаболитов активируют ингибирующий гастроинтестинальный гормон и ингибируют вещества, стимулирующие перистальтику (гастрин, холецистокинин, энкефалины, субстанцию Р), что приводит к снижению тонуса гладкой мускулатуры, в том числе и мускулатуры толстого кишечника. Снижение двигательной активности беременной женщины, применение препаратов, содержащих железо и (или) кальций, могут способствовать проблемам, связанным с нормальным опорожнением толстого кишечника (А. И. Парфенов, 2002; L. Dukas et al., 2003). Прохождение каловых масс затрудняется также сдавливанием кишечника увеличенной маткой в более поздние сроки беременности.

Запор при беременности вызывает нарушения в биоценозе толстой кишки, что приводит к нарушению биоценоза цервикального канала и, в свою очередь, является причиной восходящего инфицирования плода и развития различных осложнений гестационного периода (А. И. Парфенов, 2002).

Лечение запоров у беременных женщин сводится, прежде всего, к изменению образа жизни и питания: рекомендуется начинать утро со стакана теплой воды с добавлением нескольких капель лимона; употреблять достаточное количество жидкости (1,5–2 литра в сутки при отсутствии противопоказаний); исключить черный чай, кофе; не следует увлекаться шоколадом, манной кашей, черникой — все эти продукты, также как и прием пищи сухомятку, обладают закрепляющим действием. Рекомендуется исключить продукты, вызывающие повышенное газообразование в кишечнике (бобовые, яблочный и виноградный соки), а также овощи, богатые эфирными маслами (лук, чеснок, редис, редька). Можно включить в рацион продукты, богатые клетчаткой, она не переваривается, а лишь набухает, увеличивая объем каловых масс, и способствует опорожнению кишечника (хлеб грубого помола, яблоки, морковь, сливы, тыква, кабачки, сухофрукты и т. д.). Рекомендуются кисломолочные продукты (кефир, простокваша); полезны растительные жиры — при расщеплении они образуют жирные кислоты, стимулирующие перистальтику. Полезно добавлять в пищу отруби, которые приводят к увеличению каловых масс, тем самым стимулируют моторно-эвакуаторную функцию кишечника. Рекомендуется частый прием пищи (5–6 раз в день) малыми порциями, необходимо избегать состояния голода или переедания; исключить из питания продукты с высоким содержанием крахмала; ограничить употребление белого риса, белого хлеба, кондитерских изделий. При отсутствии противопоказаний полезны занятия лечебной физкультурой, плавание в бассейне, прогулки на свежем воздухе.

Необходимо помнить, что очистительные клизмы в период беременности нежелательны, поскольку могут привести к повышению маточного тонуса.

При неэффективности немедикаментозных методов лечения запоров назначаются слабительные средства. Согласно классификации, все слабительные средства подразделяются на следующие группы:

1. ЛП, вызывающие химическое раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника.

2. ЛП, вызывающие увеличение объема и разжижение кишечного содержимого.

3. ЛП, способствующие размягчению каловых масс.

ЛП, вызывающие химическое раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника:

– содержащие антрагликозиды: препараты на основе корня ревеня; коры крушины, плодов жостера, травы сены;

– синтетическое средство: бисакодил;

– растительные масла: масло касторовое.

Группа ЛП, вызывающих химическое раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника, не рекомендуется к назначению в качестве слабительных препаратов в период беременности. Известно, что касторовое масло депонируется в стенке кишечника и может приводить к нарушению всасывания жирорастворимых витаминов (витамины А, D). Касторовое масло повышает тонус миометрия, может вызывать преждевременные роды. Препарат противопоказан в период беременности.

Главный компонент антрагликозидов — эмодин. Вещества, образующиеся из эмодина, под влиянием микрофлоры всасываются в тонком кишечнике, поступают в печень (энтерогепатическая циркуляция) и выводятся слизистой оболочкой толстой кишки. Механизм действия сводится к стимуляции перистальтики толстой кишки путем раздражения слизистой оболочки высвобождающимися медиаторами, которые действуют на нервные окончания ауэрбахового сплетения, контролирующего тоническую и сократительную функцию кишечника. В доклинических исследованиях (U. Mengs, 1986) не было установлено увеличения тератогенного эффекта при применении препаратов сенны у крыс (в 2–200 раз превышающие терапевтические дозы для человека) и у кроликов (в 2–20 раз превышающие терапевтические дозы для человека). Для анализа взаимосвязи применения женщинами в период беременности препаратов сенны и риска развития врожденных аномалий проведено исследование «случай-контроль» сравнения 22 843 и 38 151 новорожденных соответственно с наличием и без врожденных аномалий (Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities — HCCSCA). Установлено 506 (2,2 %) случаев лечения женщин в период беременности препаратами сенны в первой группе и 937 (2,5 %) — во второй. Авторы исследования (N. Acs et al., 2009) утверждают, что лечение препаратами сенны не ассоциируется с высоким риском врожденных аномалий — ОШ 0,8; 95 % ДИ 0,4–1,4.

При приеме внутрь или при ректальном применении бисакодила в щелочной среде происходит гидролиз с образованием активного метаболита — бифенола, оказывающего раздражающее действие на слизистую толстой кишки, стимулируется выведение воды и электролитов в просвет кишечника, что в результате приводит к размягчению стула, ускорению перистальтики. При необходимости назначения бисакодила в таблетированной форме следует выбирать препарат в кишечнорастворимой оболочке (рН-чувствительной оболочке, обеспечивающей высвобождение активного вещества в начальном отделе толстой кишки, тем самым минимизируя вероятность возникновения нежелательных явлений).

Учитывая свойство слабительных средств наряду с рефлекторным влиянием на перистальтику кишечника одновременно стимулировать сократительную деятельность матки, их назначение в период беременности не рекомендовано, поскольку имеется опасность возникновения спонтанного аборта или преждевременных родов. Препараты противопоказаны в период

беременности и кормления грудью. Препараты, содержащие антрагликозиды, и синтетическое средство бисакодил, могут вызывать рефлекторные боли в животе, диарею, нарушение водно-электролитного обмена, развитие привыкания.

ЛП, вызывающие увеличение объема и разжижение кишечного содержимого:

– неорганические средства (солевые слабительные — осмотические): магния сульфат, натрия пикосульфат;

– органические: растительного происхождения — отруби, морская капуста, метилцеллюлоза, семя льна, семя подорожника;

– синтетические — сорбит, ксилит, маннит, лактулоза, макрогол (полиэтиленгликоль).

Средства, увеличивающие объем кишечного содержимого, требуют приема большого количества жидкости, что может нарушать водный баланс, приводить к задержке жидкости в организме и развитию отеков. Тем не менее средства, относящиеся к этой группе слабительных, не всасываются (G. Cullen et al., 2007) и не увеличивают риск врожденных пороков (H. Jick et al., 1981) при применении беременными женщинами. Средства, увеличивающие объем кишечного содержимого, могут быть рекомендованы в качестве терапии хронических запоров в период беременности, однако такие препараты не всегда эффективны и ассоциируются с такими побочными эффектами, как развитие метеоризма и спазма (G. Cullen et al., 2007).

Данные о достоверных и хорошо контролируемых исследованиях натрия пикосульфата у беременных женщин отсутствуют. Длительный опыт применения не выявил отрицательного влияния препарата на беременность. Прием препарата в I триместре беременности противопоказан. Во II, III триместрах беременности (как и при использовании других слабительных средств) прием препарата возможен только по назначению врача.

Лактулоза не раздражает слизистую оболочку толстой кишки, не вызывает привыкания, не имеет эмбриотоксического и мутагенного действия, обладает пробиотическим действием. Под действием лактулозы образуются короткоцепочечные жирные кислоты, которые снижают pH содержимого толстой кишки. Лактулоза оказывает гиперосмотическое слабительное действие, стимулирует перистальтику кишечника, улучшает всасывание фосфатов и солей кальция и способствует выведению ионов аммония. Нет опубликованных результатов эпидемиологических исследований по влиянию лактулозы на развитие врожденных аномалий у человека. Лактулоза разрешена к применению у беременных и кормящих женщин (не влияет на лактацию, состав и качество молока).

Слабительные, содержащие полиэтиленгликоль, рекомендованы Американской гастроэнтерологической ассоциацией как безопасные и предпочтительные для лечения запоров у беременных и кормящих женщин (G. Cullen, O'Donoghue, 2007).

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) 3350, ПЭГ 4000 — белый порошок без запаха и вкуса, по внешнему виду напоминает парафин, растворим в воде. Терапевтический эффект ПЭГ при запорах связан с его высокой гигроскопичностью, которая позволяет гидратировать содержимое кишечника, что приводит к разрешению запора физиологичным путем.

Фармакокинетические исследования подтверждают, что ПЭГ не всасывается и не подвергается метаболизму в ЖКТ, обладает высокой гигроскопичностью, его эффективность не зависит от состояния микрофлоры кишечника, отсутствует всасывание. Некоторые препараты, содержащие ПЭГ, могут поддерживать электролитный баланс организма (включают в своем составе натрия хлорид, натрия сульфат, натрия бикарбонат, калия хлорид). В доклинических исследованиях тератогенного эффекта ПЭГ не выявлено, данных о влиянии ПЭГ на беременность у человека отсутствуют. Установлена эффективность и безопасность препарата в послеродовой период у 225 женщин в открытом проспективном исследовании (G. Nardulli et al., 1995).

ЛС из оболочки семян подорожника овального (псиллиум) можно применять для лечения беременных женщин и в период кормления грудью. Растворимые пищевые волокна в составе псиллиума адсорбируют воду, приобретают гелеобразную вязкую структуру, ферментируются кишечной микрофлорой и оказывают мягкий слабительный эффект. Полезным является свойство препарата связывать желчные кислоты в толстой кишке и способствовать их выведению вместе с калом, что в свою очередь снижает обратное всасывание желчных кислот, стимулирует их биосинтез в печени из холестерина и в результате оказывает гиполипидемический эффект. По результатам наблюдения за 299 беременными женщинами (199 женщин в I триместре беременности), применение псиллиума не ассоциируется с риском тератогенного эффекта.

ЛП, способствующие размягчению каловых масс: вазелиновое масло, масло миндальное, глицерол, докузат натрий. Известны результаты нескольких исследований применения докузата натрия (категория действия на плод «С» по классификации FDA) в период беременности, в которых не было выявлено увеличения риска развития врожденных аномалий (табл. 8).

Случай гипوماгнемии у новорожденного был зарегистрирован в результате длительного применения женщиной докузата натрия (100–200 мг в сутки) на протяжении беременности (A. M. Schindler, 1984).

Суппозитории с глицерином оказывают умеренное раздражающее воздействие на прямую кишку, не влияя на маточный тонус, притягивают воду, что способствует размягчению каловых масс. Суппозитории с глицерином можно использовать беременным женщинам и в период кормления грудью (суппозитории противопоказаны при обострении геморроя, анальных трещинах, воспалительных и опухолевых процессах в прямой кишке). Доклинические исследования не выявили тератогенного эффекта при назначении глицерина per os крысам, мышам и кроликам в дозе более 1 г/кг/день (TERIS database).

Клинические исследования применения докузата натрия у беременных

Препарат	Тип исследования	Количество участников	Результаты
Докузат натрия (O. P. Heinonen, D. Slone et al., 1977)	Проспективное	116 беременных женщин в разные сроки беременности	Риск врожденных аномалий не увеличен*
Докузат натрия (H. Jick, L. B. Holmes et al., 1981)	Наблюдение	473 беременные женщины в I триместре беременности	Риск развития врожденных аномалий не увеличен* (1/473 = 0,2 %)
Докузат натрия (P. Aselton, H. Jick et al., 1985)	Наблюдение	319 беременных женщин в I триместре беременности	Риск врожденных аномалий не увеличен* (3/319 = 0,9 %)
Докузат натрия (G. G. Briggs, R. K. Freeman et al., 2011)	Наблюдение	232 беременные женщины в I триместре беременности	Риск врожденных аномалий не увеличен* (9/232 = 3,9 %)

Примечание. * Врожденные аномалии — дефекты сердечно-сосудистой системы, расщелина твердого неба, «spina bifida», полидактилия, гипоспадия.

Местнораздражающее действие оказывают и газообразующие слабительные свечи: суппозитории с лития бикарбонатом (карбонат лития 300 мг, бикарбонат натрия 150 мг, лимонная кислота 200 мг, фумаровая кислота 250 мг), суппозитории с ревенем (экстракт ревеня 800 мг, бикарбонат натрия 500 мг), кальциолакс (кальция 600 мг, бикарбонат натрия 500 мг, лимонная кислота 100 мг), ферролакс (лактат железа 800 мг, бикарбонат натрия 600 мг, лимонная кислота 100 мг). В их состав входит бикарбонат натрия, который при растворении свечи распадается с образованием углекислого газа (что повышает давление в прямой кишке и раздражает рецепторы слизистой). Слабительные свечи эффективны только при проктогенных запорах, связанных с нарушением рефлекса дефекации. Слабительные свечи нельзя применять длительно: постоянное раздражение рецепторов может привести к потере ими чувствительности и усугублению запора.

В последнее время в комплексном лечении запоров у беременных женщин рассматривается еще одна группа ЛП, не относящаяся к слабительным средствам, — пробиотики (S. A. Longo, 2010). Существует положительный опыт применения наиболее изученных на сегодняшний день штаммов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* у пациентов старшего возраста и у детей, страдающих запорами (A. C. Ouwehand et al., 2002; A. Chmielewska, H. Szajewska, 2010). Безопасность применения пробиотиков (в основном штаммов *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. в монотерапии или в комбинации) доказана на основании результатов 8 рандомизированных исследований с участием 1500 беременных женщин на 32–36 неделях гестации: отсутствуют статистически значимые различия в весе новорожденных, случаях кесарева сечения, сроках наступления родов (J. Dugoua et al., 2009).

В двух проспективных исследованиях не было увеличения риска врожденных аномалий при использовании штамма *Lactobacillus* spp. в ранние сроки беременности (H. Jick et al., 1981; P. Aselton et al., 1985).

Проспективное исследование с участием 20 беременных женщин старше 18 лет (срок беременности — 12–34 недели) продемонстрировало эффективность и безопасность применения пробиотиков у данной категории пациентов в лечении запоров (Inge de Milliano et al., 2012). Применение в течение 4 недель пробиотиков (на основе комбинации пробиотических штаммов *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Bifidobacterium longum* W108, *Lactobacillus casei* W79, *Lactobacillus plantarum* W62 и *Lactobacillus rhamnosus* W71 — 4×10^9 CFU) повлияло на частоту дефекации у беременных женщин (с 3,1 до 6,7 раз в неделю, $p < 0,01$), существенно уменьшило ощущение неполного опорожнения кишечника (с 90 % до 40 %, $p < 0,01$), напряжения во время дефекации, эпизодов боли в животе (с 60 % до 20 %, $p = 0,01$).

Малая вероятность попадания пробиотиков в грудное молоко в связи с низкой системной абсорбцией препаратов. В рандомизированном исследовании (T. Abrahamsson et al., 2009) продемонстрировано незначительное увеличение штамма *Lactobacillus reuteri* в молозиве кормящих грудью женщин по сравнению с плацебо.

Практические рекомендации. Одним из лечебных мероприятий, направленных на устранение запоров у беременных, является изменение характера питания. При этом рекомендуют увеличение потребления жидкости и пищу с повышенным содержанием клетчатки. Необходим частый прием пищи малыми порциями. Обязательным является включение в пищевой рацион отрубей и пищевых добавок, которые приводят к увеличению каловых масс, что в свою очередь стимулирует моторно-эвакуаторную функцию сигмовидной и прямой кишки. При отсутствии противопоказаний необходимо применение элементов лечебной физкультуры, прогулок, плавания. Нежелательно назначать очистительные клизмы в период беременности. При неэффективности немедикаментозных методов лечения второй линией терапии следует считать слабительные средства. В период беременности и кормления грудью в виде эпизодических приемов разрешены к применению суппозитории (эффект наступает относительно быстро). Большинство слабительных средств не имеет системной абсорбции, однако назначение слабительных средств должно быть кратковременным во избежание возможного развития дегидратации и нарушения электролитного баланса у беременных женщин. Следует избегать назначения препаратов, вызывающих химическое раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника. Прием солевых слабительных может провоцировать развитие диареи и нарушение водно-электролитного обмена. Слабительные средства на основе полиэтиленгликоля и лактулозы эффективны в лечении запоров любого типа, разрешены к применению в период беременности и кормления грудью. Однако

до сих пор отсутствуют клинические исследования влияния этих препаратов на течение беременности и плод. Следует избегать высоких доз лактулозы из-за возможного резкого газообразования. Место пробиотиков в комплексном лечении запоров у беременных и кормящих женщин остается дискуссионным.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ

Гепатопротекторы в анкетах указали 427 (68,9 %) врачей. 13 опрошенных такие препараты не назначают либо предлагают фитопрепараты. В общей структуре назначений преобладали препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей (A05) — 614 (93,4 %) эпизодов (рис. 9).

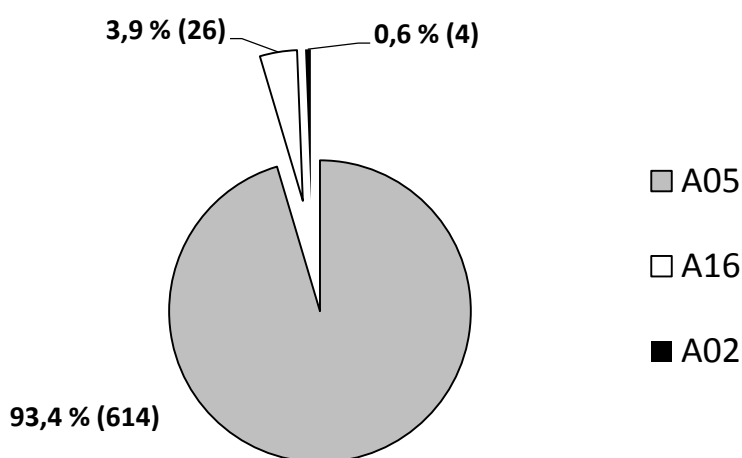


Рис. 9. Структура назначений гепатопротекторов, указанных в анкетах врачей. A16 — другие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушений обмена веществ, A02 — препараты, применяемые при состояниях, связанных с нарушением кислотности, A05 — препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей

К гепатопротективным средствам относятся ЛС, повышающие устойчивость гепатоцитов к неблагоприятному воздействию различных факторов и усиливающие их детоксицирующие функции.

В основе действия всех гепатопротекторов лежит воздействие на патогенетические механизмы, а не на причину заболевания печени. К ним относят ингибиторы перекисного окисления липидов, эссенциальные фосфолипиды и препараты растительного происхождения.

В патогенезе гестоза ведущая роль принадлежит сосудистым и волемическим расстройствам, а также диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови, которые приводят к микроциркуляторным нарушениям в паренхиматозных органах (в основном печени), обуславливающим основные клинические проявления.

Применяемые при патологии гепатобилиарной системы желчегонные средства во время беременности рекомендуется назначать строго по показаниям и коротким курсом.

Применение комбинированных препаратов на основе растительных компонентов, а также силимарина при беременности возможно только под контролем врача. Нет данных о неблагоприятном воздействии препаратов на репродуктивную функцию у животных. Длительных контролируемых исследований у людей не проводилось. Применение этих препаратов во время беременности и в период лактации возможно только по показаниям, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и младенца.

Кислота урсодеооксиголевая и препараты на основе аденометионина противопоказаны в период беременности.

338 врачей рекомендуют прерывать беременность **в случае приема беременной в первые 2 недели после зачатия ЛС, обладающего доказанным тератогенным действием**. 118 врачей советуют не предпринимать никаких действий, т. к. это не опасно. Применение ЛП, противопоказанных в I триместре беременности, не является показанием к искусственному прерыванию беременности. С момента зачатия до 11-го дня эмбрион реагирует на неблагоприятные воздействия по принципу «все или ничего»: погибает или выживает без каких-либо повреждений. Требуется отмена препарата и проведение ультразвукового обследования плода в плановом порядке (11–12 нед. и 19–22 нед.).

РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН (ПЕРВОЕ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Из 1334 беременных женщин, принявших участие в исследовании, 46,2 % женщин проживают в г. Витебске и Витебской области, 32,9 % — в г. Минске и Минской области, 11,8 % — в г. Могилеве и Могилевской области, 4,9 % — в г. Гомеле и Гомельской области, 3,9 % — в г. Гродно и Гродненской области, 0,3 % — в Брестской области. Средний возраст женщин составил $26,7 \pm 5,1$ лет. Срок беременности $27,7 \pm 9,3$ недель (от 3 до 41 недели), более 50 % женщин имели срок беременности от 30 до 40 недель (700 женщин). Первая беременность была у 50,2 % женщин, вторая — у 29,7 %, третья — у 11,8 %, четвертая и более — у 8,3 % женщин.

65,5 % женщин (874) считают себя здоровыми и не отмечают у себя никаких хронических заболеваний.

В структуре экстрагенитальной патологии, отмеченной в анкетах, преобладают заболевания ЖКТ (у 26,3 % беременных), 23,3 % женщин отметили у себя заболевания почек и органов малого таза, 21,8 % — заболевания дыхательных путей, болезни глаз отметили 7,5 % женщин; сердечно-сосудистые заболевания, а также эндокринные заболевания и заболевания щитовидной железы беспокоят более чем 6 % беременных. Инфекционные и аллергические заболевания отметили 1,7 % и 1 % женщин соответственно. Среди заболеваний ЖКТ преобладает гастрит (19,1 % женщин), среди забо-

леваний почек и органов малого таза — пиелонефрит (10,8 %), среди заболеваний дыхательных путей — тонзиллит (12,2 %).

На вопрос в анкете «**Принимаете ли Вы все лекарства, назначенные врачами?**» ответили 1272 (95 %) женщин. Принимали все ЛС 91,8 % человек, принимали не все препараты — 0,09 %, не принимали — 8,1 %. Из 112 женщин, не принимающих ЛС, 36 человек считают, что препаратов слишком много. 31 женщина не принимает препараты из-за их дороговизны, 24 человека боятся влияния на ребенка, 6 женщин предпочитают травы, 5 человек следуют другим рекомендациям, 1 человек забывает, другие причины без уточнения отметили 9 человек.

1223 женщины из 1334 заполнивших анкеты указали используемые ЛС. При этом 76,2 % женщинам назначали от одного до четырех ЛС, 22,9 % получали 5 и более ЛС, 0,9 % — 10 и более ЛС. Проанализированы 4295 случаев назначения ЛС из 43 основных терапевтических групп, среди которых 12 групп составили 90 % DU интервал. В структуре 4295 назначений витамины (A11) занимают 27,2 %, минеральные добавки (A12) — 4,0 %, препараты для лечения заболеваний щитовидной железы (H03) — 13,2 %, антикоагулянты (B01) — 8,7 %, антианемические препараты (B03) — 6,5 %, препараты для лечения функциональных нарушений со стороны ЖКТ (A03) — 5,2 %, препараты для лечения урологических заболеваний (G04) — 3,3 %, антисептики и противомикробные препараты для лечения гинекологических заболеваний (G01) — 3,3 %, психолептики (N05) — 2,9 %, противомикробные препараты для системного применения (J01) — 2,3 %, другие гематологические препараты (B06) — 1,8 %, половые гормоны и модуляторы половой системы (G03) — 1,7 %.

В 10 % DU вошли препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей (A05), препараты для лечения заболеваний сердца (C01), прочие препараты для лечения гинекологических заболеваний (G02), препараты для лечения бронхиальной астмы (R03), иммуностимуляторы (L03), блокаторы кальциевых каналов (C08), лекарственные травы, плазмозамещающие и перфузионные растворы (B05), другие препараты для лечения заболеваний нервной системы (N07), периферические вазодилататоры (C04), кортикостероиды для системного применения (H02), бета-адреноблокаторы (C07), ангиопротекторы (C05), комбинированные растительные препараты, противовоспалительные и противоревматические препараты (M01), гормоны гипоталамуса и гипофиза и их аналоги (H01), противогрибковые препараты для системного применения (J02), препараты для лечения сахарного диабета (A10), противодиарейные, кишечные противовоспалительные и противомикробные препараты (A07), психоаналептики (N06), слабительные (A06), гемостатические препараты (B02), препараты, применяемые при кашле и простудных заболеваниях (R05), препараты, применяемые при состояниях, связанных с нарушениями кислотности (A02), анальгетики (N02), антигистаминные препараты для системного применения (R06), препараты

для лечения заболеваний носа (R01), препараты для лечения ран и язв (D03), противогрибковые препараты для лечения заболеваний кожи (D01), противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи (D06), противопро- тозойные препараты (P01), противоэпилептические препараты (N03), прочие препараты для лечения заболеваний кожи (D11).

Витамины (A11) указали 1170 (95,7 %) беременных. Среди витаминов чаще отмечали фолиевую кислоту. Поливитамины принимали 513 пациенток. Все поливитамины были распределены в соответствии с содержанием в них витамина А (ретинола). Поливитамины с содержанием витамина А от 3000 МЕ до 5000 МЕ получала 321 женщина (27,4 % из 1170 человек), с содержанием витамина А от 500 мкг до 800 мкг — 30 пациенток (2,5 % из 1170).

Единичные назначения составили «Аевит» (витамин Е + ретинол) — 0,1 %, «Рутоскорбин» (1 таблетка содержит 50 мг кислоты аскорбиновой и 50 мг рутина) — 0,1 % и «Антиоксикапс» (бета-каротина 6 мг, витамина Е 15 мг, витамина С 75 мг) — 0,2 %. Пиридоксин и тиамин получали 16 (1,3 %) женщин.

Минеральные добавки (A12) указали 599 (49 %) беременных. Чаще всего врачи назначали «Магне В₆» (магния лактата дигидрат 470 мг (соответствует 48 мг магния (Mg²⁺) пиридоксина гидрохлорид 5 мг) — в 277 (46,2 %) случаях. Единичные назначения составили калия оротат (оротовая кислота) и кальция глюконат.

Препараты для лечения заболеваний щитовидной железы (H03) были назначены 565 (46,2 %) беременным. В 525 случаях был указан калия йодид, что составило 92,9 % в структуре назначений препаратов для лечения заболеваний щитовидной железы. «Левотироксин натрия» получали 27 (4,7 % из 565 человек) беременных. «Тимазол» указала одна беременная. Йод без уточнения наименования ЛС отметили 9 (1,6 % из 565) женщин.

БАД («Йод-актив», содержащий молоко сухое обезжиренное, лактозы моногидрат, йодказеин, в т. ч. йод 50 мкг ± 5 мкг, кальция стеарат одноводный) принимали две женщины.

Антианемические препараты (B03) отметила 281 (23 %) женщина. «Железо» без уточнения наименования ЛП и неклассифицируемые препараты были в 51 анкете, что составило 18,1 % в структуре антианемических препаратов.

Железа сульфат принимали 111 (39,5 % из 281) женщин. Железа сульфат в комбинации с фолиевой кислотой указали 4 (1,4 %) беременных. Железа глюконат и железа глюконат в комбинации с марганца глюконат и меди глюконат получали 60 (21,3 % из 281) женщин. Препараты, активным ингредиентом которых является железа (III) гидроксид полимальтозат, принимали 55 беременных.

Антикоагулянты (B01) получали 374 (30,6 %) беременных. 345 женщин принимали ингибитор агрегации тромбоцитов дипиридамола (B01AC). В структуре назначений дипиридамола занимает 99,2 % от общего количества.

Препараты для лечения функциональных нарушений со стороны ЖКТ (А03) отметили 222 (18,2 %) женщины. Препараты (без уточнения наименования) для лечения функциональных нарушений со стороны ЖКТ были указаны в 3 анкетах (1,3 %).

Папаверин и папаверин в свечах составили 58,1 % (129 назначений) в структуре назначений препаратов для лечения функциональных нарушений со стороны ЖКТ. Папаверин в комбинации с бендазолом («Папазол») — 6 (2,7 %). Дротаверин занимает 36,9 % (82 случая) в структуре назначений. Единичные назначения составили домперидон и метоклопрамид.

Препараты для лечения урологических заболеваний (G04) принимала 141 (11,5 %) женщина. Более половины всех назначений занимает «Канефрон» — 66,6 %, доля «Хофитола» — 33,4 %. Одно драже «Канефрона» содержит: травы золототысячника (*Centaurium umbellatum*, Gentianaceae) 18 мг, корни любистока (*Levisticum officinale*, Apiaceae) 18 мг, листья розмарина (*Rosmarinus officinale*, Lamiaceae) 18 мг. «Хофитол» содержит артишока листьев экстракт (*Synarae scomuli foliae extract*).

Антисептики и противомикробные препараты для лечения гинекологических заболеваний (G01) были назначены 141 (11,5 %) женщине. 19 наименований ЛС составили 4 фармакологические/химические подгруппы (табл. 9).

Таблица 9

Применяемые в реальной практике беременным женщинам антисептики и антимикробные препараты для лечения гинекологических заболеваний

Фармакологическая/химическая подгруппа ЛС	Количество беременных	% от 141
Прочие антисептики и противомикробные препараты для лечения гинекологических заболеваний (G01AX): «Бетадин», «Вагинорм С», «Гексикон», «Генферон», свечи «Синтамициновые»	41	29,1 %
Производные имидазола (G01AF): «Гинофорт», «Гиналгин», «Гинезол», «Гино-травоген», «Залаин», «Клион-Д», клотримазол, метронидазол, «Нео-пенотран»	53	37,6 %
Антибиотики (G01AA): «Далацин», нистатин, «Пимафуцин», «Полижинакс»	25	17,7 %
Антисептики в комбинации с кортикостероидами (G01BA): «Тержинан»	22	15,6 %

«Бетадин» (повидон-йод) составил 23,4 % в структуре назначений антисептиков и противомикробных препаратов для лечения гинекологических заболеваний, «Гинезол» (миконазол) — 7,1 %, клотримазол — 7,1 %, метронидазол — 9,2 % в структуре назначений. Комбинированный препарат «Тержинан» (тернидазол 200 мг, неомицина сульфат 100 мг (65 тыс. МЕ), нистатин 100 тыс. МЕ, преднизолон метасульфобензоат натрия 4,7 мг, что соответствует содержанию преднизолон 3 мг) занимает 15,6 %, «Полижинакс» (неомицина сульфат 35 тыс. МЕ, полимиксина В сульфат 35 тыс. МЕ, нистатин 100 тыс. МЕ) — 8,5 % в структуре назначений. Доля «Пимафуцина» (натамицин) составила 5,7 %, «Нео-пенотрана» (метронидазол + микро-

назол) — 4,2 %, «Гинофорта» (бутоконазол) — 4,2 %. Другие препараты: «Вагинорм» (аскорбиновая кислота), «Гексикон» (хлоргексидина биглюконат), «Генферон» (интерферон альфа-2b + Таурин + Бензокаин), «Гиналгин» (метронидазол 250 мг, хлорхинальдол 100 мг), «Гинотравоген» (изоконазол), «Далацин» (клиндамицин), «Залаин» (сертаконазол), «Клион-Д» (метронидазол + миконазол), нистатин, свечи с нистатином, «Синтамициновые» свечи (хлорамфеникол) составили 20,5 % в структуре назначений.

Психолептики (N05) в анкетах отметили 126 (10,3 %) женщин. В структуре назначений преобладала валериана — в 90,4 % случаях. «Персен» (экстракт валерианы корневищ с корнями, экстракт мелиссы лекарственной листьев, экстракт мяты перечной листьев) указали в 9 анкетах. Единичные назначения составили диазепам и «Корвалол» (этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты, фенобарбитал, масло мяты перечной).

Противомикробные препараты для системного применения (J01) были назначены 99 (8,1 %) беременным женщинам (рис. 10).



Рис. 10. Структура назначений противомикробных препаратов для системного применения (% — доля от 99 назначений)

Среди указанных препаратов преобладали макролиды и линкозамиды (джозамицин, кларитромицин, клиндамицин, спирамицин, азитромицин, эритромицин), которые были отмечены в 42 анкетах.

Группу *другие гематологические препараты* (B06) составил один препарат — актовегин, который отметили 76 (6,2 %) женщин.

Половые гормоны и модуляторы половой системы (G03) получали 30 (2,4 %) беременных. 16 назначений составил «Утрожестан» (прогестерон), 14 — «Фолликулин».

Следующий пункт в анкете «**Напишите все лекарства, травы, биологически активные добавки к пище, гомеопатические препараты, витамины, которые Вы принимаете самостоятельно (без назначения врача)**»

заполнили 365 (27,4 %) среди опрошенных беременных женщин. 8 (2,2 %) женщин не принимают без консультации врача какие-либо препараты.

Проанализировано 617 эпизодов назначений препаратов (4 назначения невозможно отнести к какой-либо классификации). Указанные в анкетах препараты составили 32 основные терапевтические группы и 4 группы нелекарственных препаратов: БАДы, лекарственные травы, травяные чаи, гомеопатические препараты. 13 групп вошли в 90 % DU (drug utilization) интервал: витамины (A11) занимают 38,8 %, минеральные добавки (A12) — 10,1 %, препараты для лечения заболеваний щитовидной железы (H03) — 9,6 %, лекарственные травы — 7,2 %, травяные чаи — 4,7 %, антианемические препараты (B03) — 3,1 %, БАДы — 2,9 %, психолептики (N05) — 2,8 %, препараты для лечения функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (A03) — 2,4 %, препараты для лечения урологических заболеваний (G04) — 2,3 %, антикоагулянты (B01) — 2,1 %, анальгетики (N02) — 1,6 %, противодиарейные, кишечные противовоспалительные и противомикробные препараты (A07) — 1,5 %.

В 10 % DU вошли антисептики и противомикробные препараты для лечения гинекологических заболеваний (G01), препараты, применяемые при состояниях, связанных с нарушением кислотности (A02), препараты для лечения заболеваний горла (R02), препараты, применяемые при кашле и простудных заболеваниях (R05), общетонизирующие препараты (A13), психоаналептики (N06), препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей (A05), противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи (D06), препараты для лечения заболеваний носа (R01), гомеопатические препараты, ангиопротекторы (C05), половые гормоны и модуляторы половой системы (G03), противовоспалительные и противоревматические препараты (M01), стоматологические препараты (A01), препараты, способствующие пищеварению (в т. ч. ферментные препараты) (A09), препараты для лечения сахарного диабета (A10), гиполипидемические препараты (C10), прочие препараты для лечения гинекологических заболеваний (G02), иммуностимуляторы (L03), другие гематологические препараты (B06), кортикостероиды для системного применения (H02), диуретики (C03), не классифицируемые препараты.

Витамины (A11) самостоятельно принимали 238 (66,6 %) беременных. Без уточнения наименования ЛС (витамины и поливитамины) отметили 53 (14,8 %) женщины. 131 женщина указали поливитамины с уточнением наименования: среди них 89 беременных принимают поливитамины с содержанием витамина А от 3000 МЕ до 5000 МЕ, с содержанием витамина А 1500 МЕ — 16 человек, с содержанием витамина А от 500 мкг до 800 мкг — 26 человек.

Минеральные добавки (A12) указали 62 (17,4 %) беременных. В структуре минеральных добавок лидирующее место занимают «Кальцемин» — комбинированный препарат, содержащий кальций в виде кальция цитрата

и кальция карбоната, витамин D3, медь (в виде меди оксида), цинк (в виде цинка оксида), марганец (в виде марганца сульфата), бор (в виде натрия бората) и «Магне В6» (магния лактата дигидрат 470 мг, соответствует 48 мг магния (Mg²⁺) пиридоксина гидрохлорид 5 мг).

Препараты для лечения заболеваний щитовидной железы (H03) указали 59 (16,5 %) беременных. Йод без уточнения наименования ЛС отметили 2 женщины. В структуре назначений препаратов для лечения заболеваний щитовидной железы преобладал «Йодомарин» — 81,3 % назначений. «Йодобаланс» составил 13,5 %, «Эутирокс» (левотироксин натрия) — 1,7 % от всех назначений.

14 наименований лекарственных трав использовали 44 (12,3 %) женщины. Список лекарственных трав и сборов составили: брусничник, зверобой, календула, липа, мелиса, мята, настой ромашки, пустырник, отвар шиповника, расторопша, сок подорожника, шалфей, шиповник, эхинацея. Применение лекарственных трав в период беременности (см. прил. D).

6 наименований чая указали 29 (8,1 %) беременных: почечный чай, ромашковый чай, фито чай, чай «успокой», чай «Leros», чай для беременных.

Антианемические средства (B03) принимали 19 (5,3 %) женщин. «Железо» без уточнения наименования ЛС и неклассифицируемые препараты были в 5 (1,4 %) анкетах. Железа сульфат и железа сульфат в комбинации с фолиевой кислотой принимали 12 женщин. Железа глюконат и железа глюконат в комбинации с марганца глюконат и меди глюконат получали 2 женщины.

БАД указали 18 (2,9 %) беременных.

Психолептики (N05) в анкетах отметили 17 (4,8 %) женщин. Большинство принимали валериану — 15. «Зопиклон» и «Корвалол» (этиловый эфир α-бромизовалериановой кислоты, фенобарбитал, масло мяты перечной) были указаны в единичных анкетах.

Препараты для лечения функциональных нарушений со стороны ЖКТ (A03). Дротаверин принимали 15 (4,2 %) женщин.

Препараты для лечения урологических заболеваний (G04) указали 14 (3,9 %) женщин, 4 из которых принимали «Канефрон», 10 — «Хофитол».

Антикоагулянты (B01) отметили 13 (3,6 %) беременных: «Курантил» (дипиридамол) — 11 женщин, «Трентал» (пентоксифиллин) — 2.

Анальгетики (N02) принимали 10 (2,8 %) опрошенных. АСК и комбинацию АСК с кофеином и парацетамолом («Аскофен») указали 6 беременных. По два человека отметили «Анальгин» (метамизол натрия) и «Фервекс» (парацетамол 500 мг фенирамина малеат 25 мг аскорбиновая кислота 200 мг).

Противодиарейные, кишечные противовоспалительные и противомикробные препараты (A07) самостоятельно принимали 9 (2,5 %) женщин. Бифидобактерин (*Bifidobacterium bifidum*) указали 4, активированный уголь — 3 женщины. Комбинированный препарат «Линекс» (в 1 г порошка содержится 300 мг *Lactobacillus acidophilus*, 300 мг *Bifidobacterium infantis*, 300 мг *Enterococcus faecium*, вспомогательные вещества — лактоза, крахмал карто-

фельный; вспомогательные вещества — магния стеарат; оболочка капсулы — метилгидроксibenзоат, пропиленгидроксibenзоат, титана диоксид (E171), желатин) принимала одна беременная. Смекту (смектит диоктаэдрический) указала одна беременная.

На вопрос в анкете **«Кто посоветовал принимать те или иные препараты?»** получено 387 ответов от 321 (24,1 %) женщины. Принимают по своему решению 42,1 % беременных, по совету работника аптеки 32,1 % женщин, по совету родственников, друзей — 24,6 %. Рекламу на телевидении, в прессе отметили 4,4 %, другое указали 17,4 % беременных.

Следующий пункт в анкете **«Перечислите препараты, которые Вы эпизодически (кратковременно) применяете, например, при головной боли, ОРЗ, температуре, кашле, насморке, молочнице»** заполнили 769 (57,6 %) женщин. Проанализировано 1720 эпизодов назначений ЛП. 5 женщин не принимают препараты без консультации врача.

Указанные в анкетах ЛП составили 35 основных терапевтических групп и 4 группы средств, не относящихся к лекарствам, среди которых 9 групп представили 90 % DU (drug utilization) интервал. В структуре 1720 назначений анальгетики (N02) занимают 34,3 %, антисептики и противомикробные препараты для лечения гинекологических заболеваний (G01) — 16,8 %, препараты для лечения заболеваний носа (R01) — 12,7 %, препараты, применяемые при кашле и простудных заболеваниях (R05) — 10,3 %, препараты для лечения функциональных нарушений со стороны ЖКТ (A03) — 5,6 %, лекарственные травы и фитотерапия — 4,5 %, препараты для лечения заболеваний горла (R02) — 3,4 %, противовоспалительные и противоревматические препараты (M01) — 2,5 %.

В 10 % DU вошли кишечные противовоспалительные и противомикробные препараты (A07), психолептики (N05), не классифицируемые препараты, препараты, применяемые при состояниях, связанных с нарушениями кислотности (A02), витамины (A11), противомикробные препараты для системного применения (J01), иммуностимуляторы (L03), стоматологические препараты (A01), противогрибковые препараты для системного применения (J02), прочие препараты для лечения заболеваний кожи (D11), противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи (D06), препараты для лечения заболеваний щитовидной железы (H03), гомеопатические средства, слабительные (A06), общетонизирующие препараты (A13), противогрибковые препараты для лечения заболеваний кожи (D01), антисептики и дезинфицирующие препараты (D08), препараты для лечения урологических заболеваний (G04), противовирусные препараты для системного применения (J05), препараты, способствующие пищеварению (в т. ч. ферментные препараты) (A09), минеральные добавки (A12), ангиопротекторы (C05), антигистаминные препараты для системного применения (R06), препараты для лечения заболеваний глаз (S01), БАД, препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей (A05), препараты для лечения заболеваний

сердца (C01), бета-адреноблокаторы (C07), психоаналептики (N06), препараты для лечения бронхиальной астмы (R03), другие препараты для лечения заболеваний органов дыхания (R07).

Анальгетики (N02) принимали 590 (76,7 %) опрошенных. В структуре анальгетиков преобладала АСК и комбинированные препараты, содержащие АСК («Аскофен», «Цитрамон») — 40,7 %. Парацетамол и комбинированные препараты, содержащие парацетамол («АнтиГриппин», «Колдрекс», «Негриппин», «Панадол», «Ринзасип», «Терафлю», «Фервекс», «Эффералган упса»), занимают 38,3 %, метамизол натрия и комбинированные препараты, содержащие метамизол натрия («Баралгин», «Спазмалгон», «Темпалгин»), — 21 % в структуре анальгетиков.

Антисептики и противомикробные препараты для лечения гинекологических заболеваний (G01) принимали 289 (37,6 %) женщин. 18 наименований ЛС составили 4 фармакологические/химические подгруппы (табл. 10).

Таблица 10

**Применяемые эпизодически беременными женщинами
в реальной практике антисептики и антимикробные препараты
для лечения гинекологических заболеваний**

Фармакологическая/химическая подгруппа ЛС	Количество беременных	% от 289
Прочие антисептики и противомикробные препараты для лечения гинекологических заболеваний (G01AX): «Бетадин»	42	14,5
Производные имидазола (G01AF): «Гинофорт», «Гиналгин», «Гинезол», «Гино-травоген», «Залаин», «Клион-Д», клотримазол, метронидазол, «Нео-пенотран»	139	48
Антибиотики (G01AA): «Далацин», нистатин, «Пимафуцин», «Полижинакс»	71	24,6
Антисептики в комбинации с кортикостероидами (G01BA): «Тержинан»	37	12,8

«Бетадин» (повидон-йод) составил 10,7 % в структуре антисептиков и антимикробных препаратов для лечения гинекологических заболеваний, «Гинезол» (миконазол) — 15,2 %, «Клотримазол» — 13,5 %, метронидазол — 0,3 %. Комбинированный препарат «Тержинан» (тернидазол 200 мг, неомицина сульфат 100 мг (65 тыс. МЕ), нистатин 100 тыс. МЕ, преднизолон метасульфобензоат натрия 4,7 мг, что соответствует содержанию преднизолон 3 мг) занимает 12,8 % в структуре назначений, «Полижинакс» (неомицина сульфат 35 тыс. МЕ, полимиксина В сульфат 35 тыс. МЕ, нистатин 100 тыс. МЕ) — 5,8 %, «Пимафуцин» (натамицин) — 10,4 %, «Нео-пенотран» (метронидазол + миконазол) — 1,4 %, «Гинофорт» (бутоконазол) — 4,8 %, «Залаин» (сертаконазол) — 7,9 %, нистатин и свечи с нистатином — 6,6 %, «Гинотравоген» (изоконазол) — 1,7 %, «Гиналгин» (метронидазол 250 мг, хлорхинальдол 100 мг) — 1 %, «Клион-Д» (метронидазол + миконазол) — 2,1 % и «Далацин» (клиндамицин) — 0,3 %.

Препараты для лечения заболеваний носа (R01) принимали 218 (28,3 %) беременных. В структуре назначений препаратов для лечения заболеваний носа преобладал оксиметазолин (рис. 11).

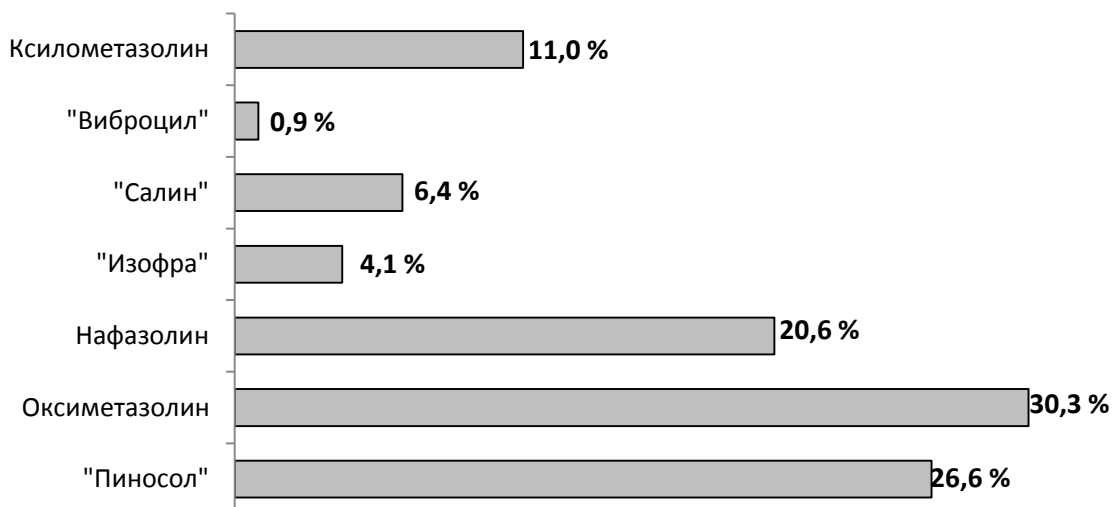


Рис. 11. Структура препаратов для лечения заболеваний носа, применяемых эпизодически беременными женщинами (% — доля от 218)

Препараты, применяемые при кашле и простудных заболеваниях (R05) в анкетах указали 177 (23,0 %) беременных. В структуре препаратов, указанных в анкетах, преобладал комбинированный препарат «Инсти» (кора ивы белой 750 мг, листья адхатоды сосудистой 300 мг, листья и цветки фиалки пахучей 100 мг, корни и корневища солодки голой 550 мг, листья чая китайского 125 мг, плоды фенхеля обыкновенного 75 мг, листья эвкалипта шаровидного 35 мг, корневища валерианы лекарственной 100 мг) — 28,2 % среди назначений (рис. 12).

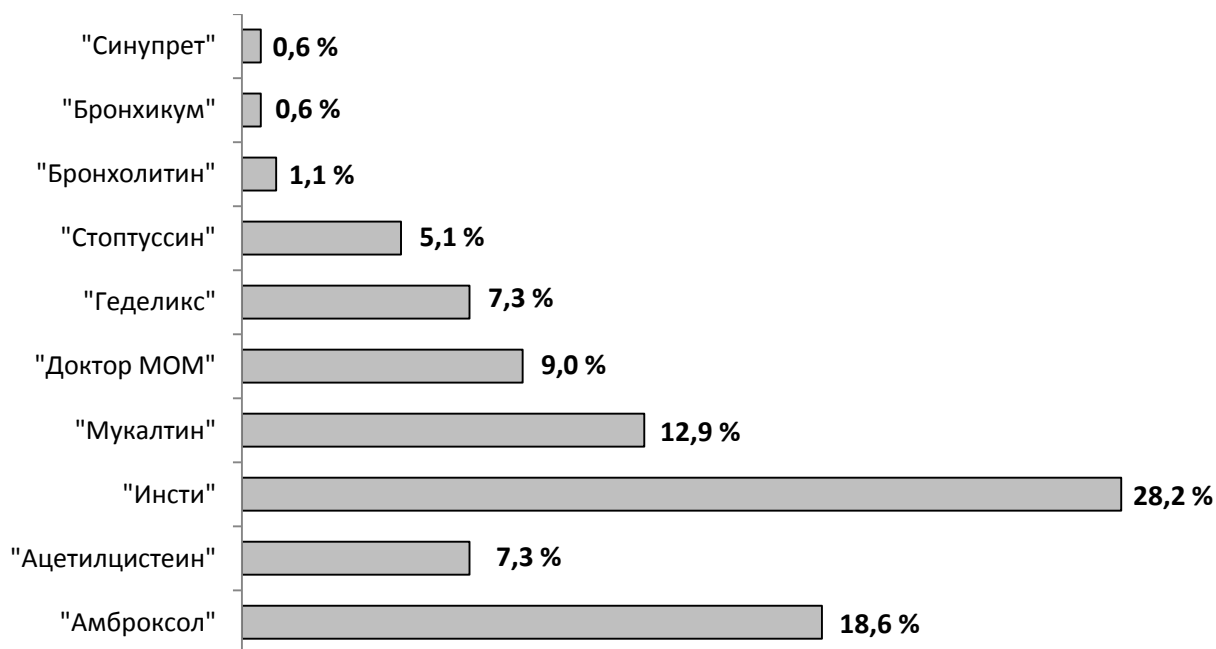


Рис. 12. Структура препаратов, применяемых эпизодически беременными женщинами при кашле и простудных заболеваниях (% — доля от 177)

Препараты для лечения функциональных нарушений со стороны ЖКТ (A03) отмечены в 96 (12,5 %) анкетах. В структуре указанных препаратов дротаверин занимает 82,3 %, папаверин и папаверин в свечах — 9,4 %, папаверин в комбинации с бендазолом («Папазол») — 6,2 %, свечи «Бускопан» (гиосцина бутилбромид 10 мг) — 2,1 %.

15 наименований лекарственных трав и фитотерапию в качестве эпизодического лечения используют 77 (10 %) женщин. Список лекарственных трав и сборов составили: брусничник, грудной сбор, календула, кора дуба, корень солодки, липовый цвет, малинник, мать-и-мачеха, подорожник, ромашка, трава хвоща полевого, шалфей, шиповник, элеутерококк, эхинацея. Частные вопросы применения лекарственных трав в период беременности (см. прил. D).

Препараты для лечения заболеваний горла (R02) указали 58 (7,5 %) беременных. В структуре указанных в анкетах препаратов для лечения заболеваний горла лидировали «Ингалипт», «Ангинал», «Орасепт» и др.

Противовоспалительные и противоревматические препараты (M01) эпизодически принимали 43 (5,6 %) женщины. В структуре противовоспалительных и противоревматических препаратов ибупрофен и ибупрофен в сочетании с парацетамолом («Ибуклин») занимает 46,5 %, «Нимесулид» — 27,9 %, «Кеторолак» — 23,2 % и «Кетопрофен» — 2,3 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ ВТОРОГО ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Второе в Республике Беларусь фармакоэпидемиологическое исследование «Лекарственные средства и Беременность» проведено в период с октября 2017 г. по март 2018 г. с участием 293 беременных женщин и 61 врача.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

В исследовании приняли участие 61 врач, из которых 75,4 % — акушеры-гинекологи, 7 % — терапевты, 17,6 % — другие специалисты. Стаж работы составил 14,5 лет (от 1 года до 40 лет). В анкету были включены 33 вопроса, касающиеся назначения ЛП при различных заболеваниях. Статистически обработан материал по предпочтению врачей в выборе жаропонижающих ЛС, антибиотиков при пиелонефрите, антикоагулянтов, флеботоников и препаратов железа.

О назначении **жаропонижающих ЛС** получены ответы от 58 (95,1 %) врачей из 61. Выбранные специалистами препараты относятся к группам: N02 — анальгетики, M01 — противовоспалительные и противоревматические препараты, R06 — антигистаминные препараты системного действия, A03AD — папаверин (спазмолитики).

В структуре назначений лидировал парацетамол (N02BE) (рис. 13).

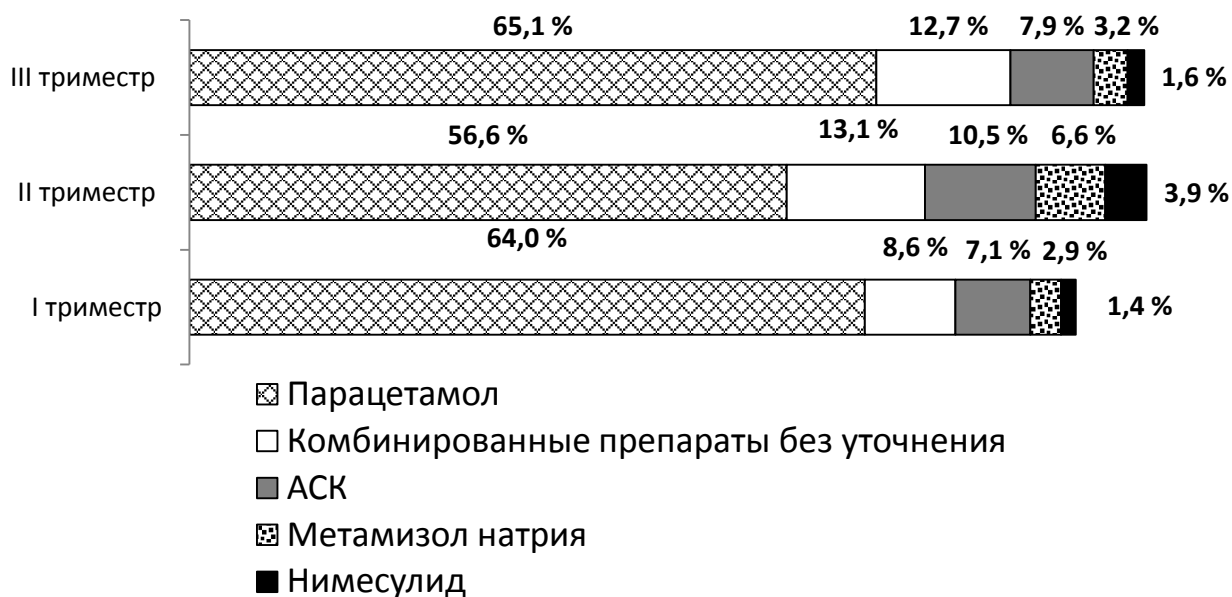


Рис. 13. Структура назначений жаропонижающих средств (% — доля от общего числа назначений; АСК — ацетилсалициловая кислота)

В сравнении с первым фармакоэпидемиологическим исследованием снизилась частота назначения АСК, повысилась доля врачей, назначающих комбинированные препараты. Сохраняются предпочтения врачей в назначении парацетамола в качестве основного жаропонижающего ЛС.

На вопрос о применении **антибиотиков для лечения пиелонефрита** у беременных ответили 60 (98,4 %) врачей. Из них 10 (16,7 %) указали, что самостоятельно антибиотики при данном заболевании не назначают и прибегают к помощи консультанта-специалиста. Предложенные в анкетах препараты относятся к группам: J01C — бета-лактамы антибиотики — пенициллины, J01X — другие антибактериальные препараты, J01D — другие бета-лактамы антибактериальные препараты, J01F — макролиды, линкозамиды и стрептограммины, J01M — антибактериальные препараты — производные хинолона, G04 — препараты, применяемые в урологии.

В структуре назначений (рис. 14) лидировали цефалоспорины (J01D) — 56 (39,2 %), пенициллины (J01C) — 53 (35,8 %) и макролиды (J01F) — 15 (10,1 %). Из группы пенициллинов назначались преимущественно амоксициллин/клавуланат, амоксициллин, ампициллин — *категория «В»*.

Из группы цефалоспоринов — преимущественно цефтриаксон, цефотаксим, цефуроксим (*категория «В»*). Из группы макролидов — эритромицин, азитромицин (*категория «В»*) и препараты без категории (безопасность действия на плод не установлена) — спирамицин, джозамицин, кларитромицин.

Выявлено преимущественное назначение АБ группы цефалоспоринов (в большинстве случаев цефтриаксон) в качестве фармакотерапии пиелонефрита, что существенно отличается от предпочтений врачей в первом фармакоэпидемиологическом исследовании (пенициллины).

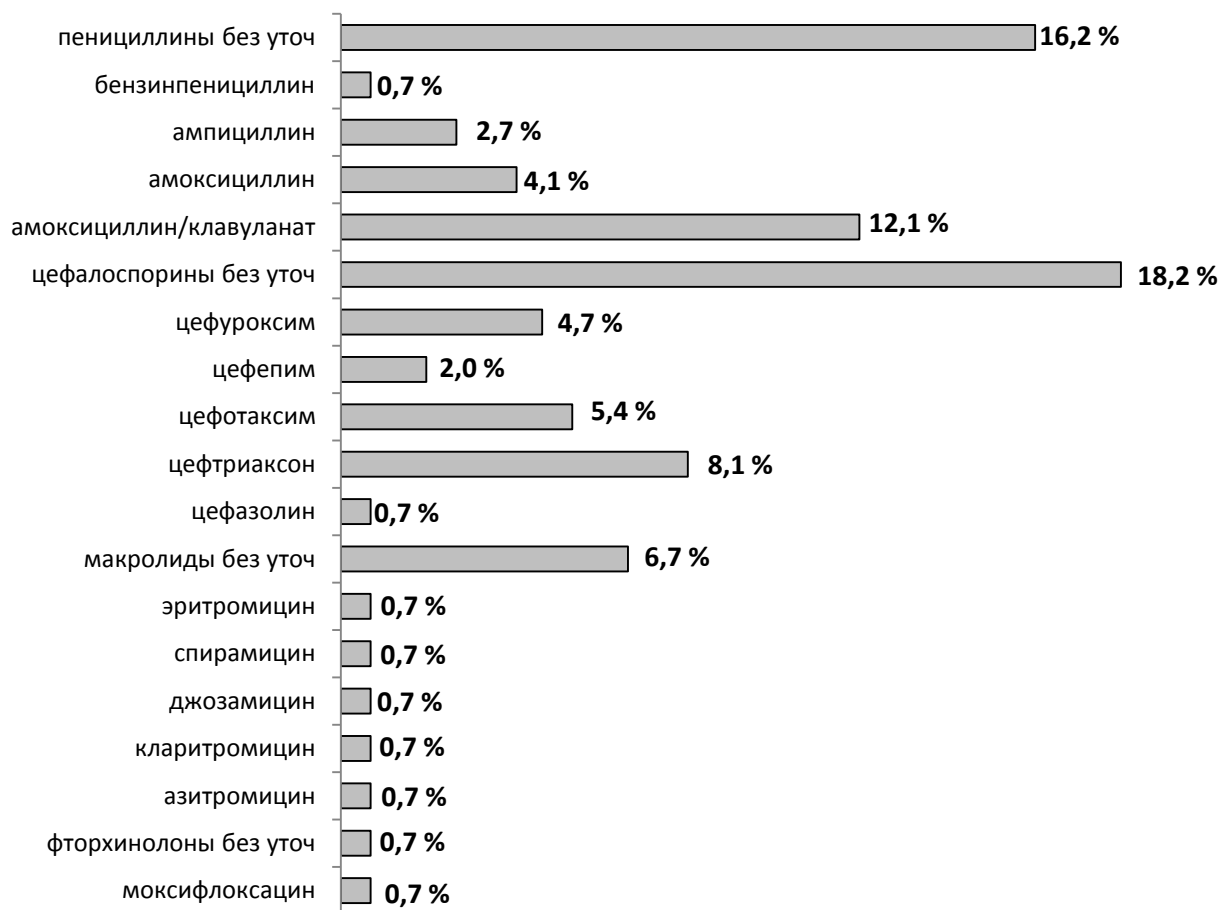


Рис. 14. Структура назначений антибиотиков для лечения острого пиелонефрита (% — доля от общего числа назначений)

На вопрос «**В каких случаях назначаются препараты железа?**» ответили 58 (95,1 %) врачей: при уровне гемоглобина ниже 100 г/л — 12 (20,0 %) врачей, при уровне гемоглобина ниже 110 г/л — 35 (58,0 %). Не назначают, направляют к другому специалисту 5 (8 %) врачей. Назначают всем для профилактики анемии 6 (10 %) врачей.

В структуре назначений (рис. 15) препаратов железа лидируют ЛП с активным ингредиентом железа (III) гидроксид полимальтозатом («Феррум лек», «Мальтофер», «Ферромед», «Ферроксид») — 39 назначений (40,6 %). В 23,9 % (23 назначения) случаях врачи предлагают препараты, содержащие железа сульфат в комбинации с фолиевой кислотой («Гино-тардиферон», «Ферретаб»), а в 20,25 % (20 назначений) случаях — только железа сульфат («Сорбифер Дурулес», «Тардиферон»).

Доля железа глюконата в комбинации с марганца глюконатом и меди глюконатом («Тотема») в структуре назначений составила 9,4 % (9 назначений), железа сульфата с аскорбиновой кислотой («Ферроплекс») — 2 % (2 назначения).

В результате анкетирования выявлено снижение частоты назначения препаратов, содержащих железо сульфат («Сорбифер Дурулес», «Тардиферон»), и преимущественное использование препаратов, активным ингреди-

ентом которых является железа (III) гидроксид полимальтозат («Феррум лек», «Мальтофер», «Ферромед», «Ферроксид»).

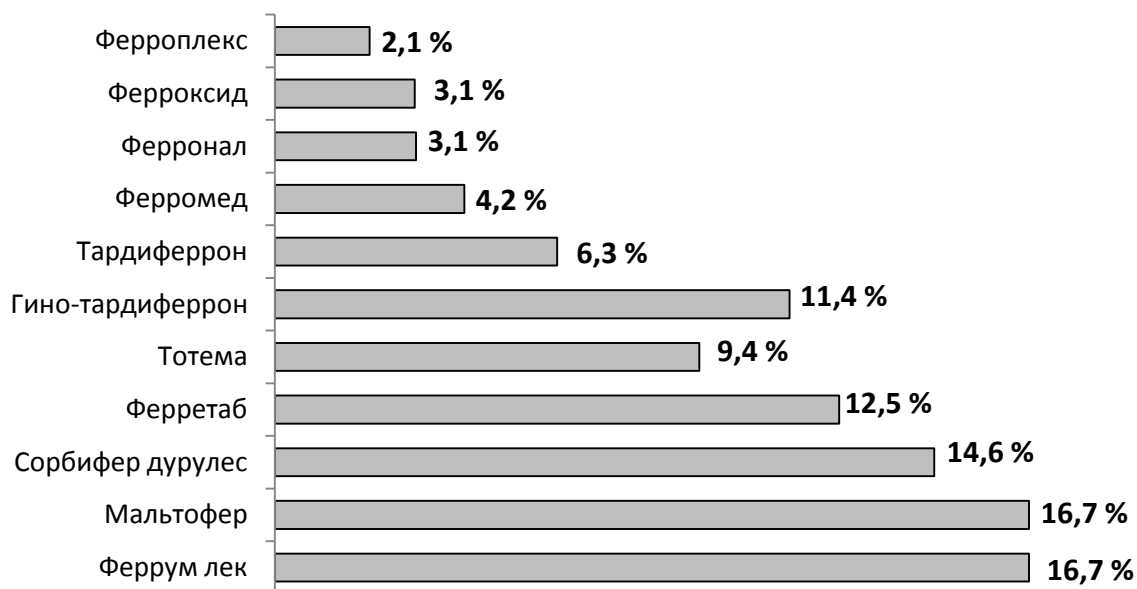


Рис. 15. Структура назначений препаратов железа беременным женщинам (% — доля от общего числа назначений)

В ходе проведённого анкетирования 46 (75,4 %) врачей указали в показаниях для назначения **флеботоников** (рис. 16) варикозное расширение вен и геморрой, из которых 2 (4 %) врача для назначения конкретного препарата направляли пациентку к хирургу. Наиболее часто назначаемым флеботоником является «Флебодиа 600», назначаемая 32 (72 %) врачами.

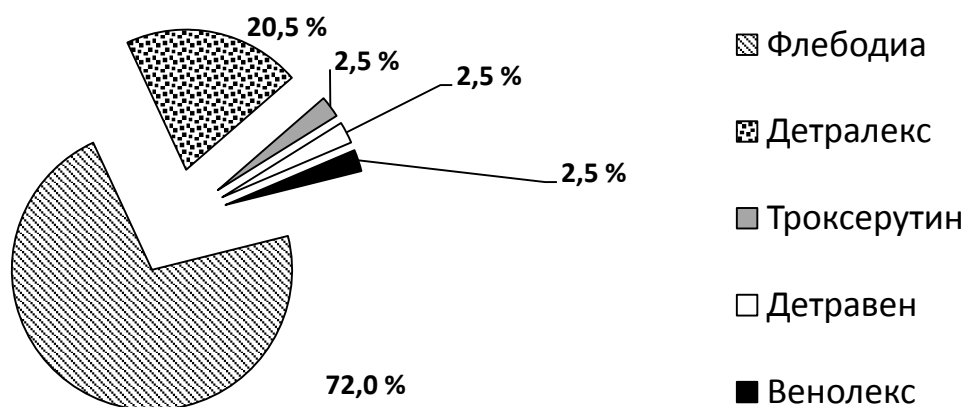


Рис. 16. Структура назначений флеботоников беременным женщинам (% — доля от общего числа назначений)

На вопрос: «**Какие антикоагулянты вы назначаете беременным?**» ответил 51 (83,6 %) врач, проанализировано 74 назначения. 1 врач (1,6 %) антикоагулянты не назначает, направляет на консультацию к специалисту.

Среди 73 эпизодов назначения ЛС лидировали гепарин и его производные (В01АВ) — 68,9 % (рис. 17). В структуре назначений гепарина и его производных лидирует фрагмин (дальтепарин натрия).

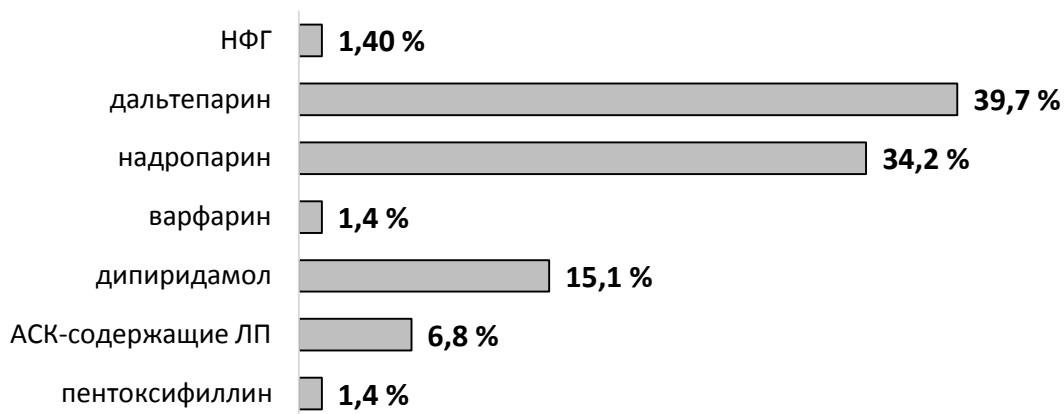


Рис. 17. Структура назначений «антикоагулянтов» (% — доля от общего числа назначений)

13,2 % врачей при ответе на вопрос о назначении антикоагулянтов указывали ЛС, не относящиеся к данному классу: ингибиторы агрегации тромбоцитов (B01AC) — дипиридамолом (11 назначений, 5 %); ингибиторы агрегации тромбоцитов (B01AC06) — АСК-содержащие препараты (5 назначений, 6,8 %) и периферический вазодилататор, производное пурина (C04AD03) — пентоксифиллин (1 назначение, 1,4 %).

В сравнении с первым фармакоэпидемиологическим исследованием выявлена тенденция к снижению назначения дипиридамола (категория В) и пентоксифилина (категория С) в качестве «антикоагулянтов», что свидетельствует о повышении уровня осведомленности врачей в использовании конкретных групп ЛП при определенной нозологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Средний возраст беременных женщин, включенных во второе фармакоэпидемиологическое исследование, составил 28,6 лет, срок беременности — 27,8 недель (от 5 до 42 недели). У 46 % женщин — первая беременность, у 37 % — вторая, у 11 % — третья, у остальных — четвертая и более (6 %). При анкетировании беременные женщины указали ЛП, которые были назначены врачами на стационарном этапе лечения и на этапе наблюдения в женской консультации.

На вопрос в анкете «**Принимаете ли вы все лекарства, назначенные врачами?**» ответили 293 (100 %) женщины. Принимали все ЛП 271 (92,5 %) человек, 5 (1,7 %) женщин принимали не все препараты, не принимали — 17 (5,8 %).

В сравнении с первым фармакоэпидемиологическим исследованием процент приверженности пациенток к лечению остался неизменным.

Причины, по которым не принимали ЛС, отметили 17 (5,8 %) женщин: считают, что ЛС вызывают побочные эффекты 6 женщин (34 %), препаратов слишком много — 3 женщины (18 %), ЛС оказывают отрицательное влияние на развитие плода — 3 женщины (18 %), травы являются более эф-

фективными — 2 женщины (12 %), цена на препарат слишком высокая — 1 женщина (6 %). 2 женщины (12 %) отметили, что не принимают ЛП, назначенные врачом на данный момент, т. к. следуют ранее полученным рекомендациям другого лечащего врача.

Выявлено, что наиболее частой причиной отказа от приема ЛП пациенткой являются наличие побочных эффектов от приема препарата, что существенно отличается от результатов анкетирования пациенток в первом фармакоэпидемиологическом исследовании (отказ от приема ЛС вследствие большого количества назначаемых ЛС и их дороговизны).

271 (92,5 %) пациентка из 293 заполнивших анкеты указали используемые во время беременности ЛП. При этом 74,2 % женщин назначали от одного до четырех ЛС, 25,4 % получали 5 и более ЛС, 0,4 % — 10 и более ЛС. Проанализированы 979 случаев назначения ЛС из 30 основных терапевтических групп, среди которых 11 групп составили 90 % DU интервал.

В структуре 979 назначений препараты для лечения заболеваний щитовидной железы (H03) занимают 15,4 %, витамины (A11) — 11,3 %, спазмолитики (A03) — 10,1 %, препараты магния (A12CC) — 8,9 %, половые гормоны и модуляторы половой системы (G03) — 8,2 %, антисептики и противомикробные препараты для лечения гинекологических заболеваний (G01) — 7,7 %, антианемические препараты (B03) — 7,15 %, антиагреганты (B01AC) — 4,5 %, препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей (A05) — 2,8 %, препараты кальция (A12A) — 2,3 % и антикоагулянты (B01) — 1,9 %.

В 10 % DU вошли препараты для лечения заболеваний сердца (C01), прочие препараты для лечения гинекологических заболеваний (G02), иммуностимуляторы (L03), блокаторы кальциевых каналов (C08), лекарственные травы, плазмозамещающие и перфузионные растворы (B05), другие препараты для лечения заболеваний нервной системы (N07), периферические вазодилататоры (C04), кортикостероиды для системного применения (H02), бета-адреноблокаторы (C07), ангиопротекторы (C05), комбинированные растительные препараты, противовоспалительные и противоревматические препараты (M01), противогрибковые препараты для системного применения (J02), препараты для лечения сахарного диабета (A10), слабительные (A06), гемостатические препараты (B02), препараты, применяемые при состояниях, связанных с нарушениями кислотности (A02), анальгетики (N02), препараты для лечения заболеваний носа (R01).

По результатам первого фармакоэпидемиологического исследования наблюдалось преобладание в структуре врачебных назначений витаминов и минеральных добавок (27,2 %), что значительно отличается от полученных результатов.

Пункт в анкете «**Напишите все лекарства, травы, биологически активные добавки к пище, гомеопатические препараты, витамины, которые Вы принимаете самостоятельно (без назначения врача)**» заполнили

70 (25,8 %) опрошенных беременных женщин. Проанализировано 103 эпизода назначений препаратов. Указанные в анкетах препараты составили 15 основных терапевтических групп и 4 группы нелекарственных препаратов: БАД, лекарственные травы, травяные чаи, гомеопатические препараты. 7 групп вошли в 90 % DU (drug utilization) интервал: витамины (A11) занимают 53,4 %, травяные чаи — 15,5 %, БАД — 5,8 %, препараты магния (A12CC) — 3,9 %, препараты кальция (A12A) — 2,9 %, гомеопатические препараты — 2,9 % и антианемические препараты (B03) — 1,9 %.

В 10 % DU вошли антисептики и противомикробные препараты для лечения гинекологических заболеваний (G01), препараты для лечения заболеваний горла (R02), препараты для лечения заболеваний носа (R01), противовоспалительные и противоревматические препараты (M01), препараты, способствующие пищеварению (в т. ч. ферментные препараты) (A09), комбинированные растительные препараты, другие гематологические препараты (B06), прочие препараты для лечения гинекологических заболеваний (G02), иммуностимуляторы (L03).

В результате анкетирования был выявлен значительный рост частоты использования парафармацевтической продукции беременными пациентками по сравнению с предыдущим исследованием.

На вопрос в анкете «**Кто посоветовал принимать те или иные препараты?**» получено 103 ответа от 70 (23,8 %) женщин. Препараты, принимаемые женщиной по своему решению, составили 61,2 % от общего числа, по совету родственников, друзей — 20,4 %, по совету работника аптеки — 7,8 %. Реклама на ТВ, в прессе явилась главным фактором выбора ЛС пациенткой в 1,9 %, другое указали 8,7 % беременных.

В предыдущем исследовании выбор препаратов, применяемых во время беременности, осуществлялся пациенткой в большинстве случаев на основе собственного решения либо по совету работника аптеки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение лекарственной терапии беременной женщине является одной из сложных проблем для любого врача, однако ни одному врачу этой проблемы не избежать.

О наличии риска применения того или иного препарата в период беременности можно судить по прямым клиническим наблюдениям (по этическим соображениям клинические исследования с включением беременных женщин не проводятся). Однако эти данные малочисленны. С другой стороны, экспериментальное изучение свойств лекарств в опытах на лабораторных животных не всегда является основой для применения у человека. Вещество, безвредное для животных, может быть опасным для человека. Это связано с межвидовыми различиями, которые обусловлены разницей во внутренней

чувствительности эмбриональных и фетальных процессов к проникновению химических веществ, скоростью эмбриогенеза, особенностями фармакокинетических факторов. Фармакологическое и тератогенное действие большинства лекарств на плод изучено недостаточно. Не существует ни одного ЛП, которое можно считать абсолютно безопасным для применения в период беременности. Практически любое ЛС прямо или опосредованно через материнский организм оказывает влияние на развитие плода.

Необходимо знать, что некоторые препараты, принимаемые женщиной еще до зачатия, могут оказывать тератогенное действие и вызывать пороки развития. Например, ретиноиды — тератогены с длительным латентным периодом — могут повлиять на развитие плода даже в случае, если курс их применения завершён до зачатия. Ряд препаратов (средства для наркоза, противоэпилептические средства, диазепам, спиронолактон, циметидин) оказывают влияние на гаметогенез, также могут вызывать пороки развития. Например, приём диазепама отцом увеличивает вероятность незаращения верхней губы и/или твёрдого нёба у будущего ребёнка. В сперме мужчин, получающих противоэпилептические средства, особенно фенитоин, обнаружены морфологически изменённые и малоподвижные сперматозоиды.

При назначении ЛП женщинам в период беременности необходимо стараться избегать любых лекарств во время I триместра беременности (кроме случаев, обусловленных жизненной необходимостью), т. к. они могут оказывать эмбриотоксическое, тератогенное, мутагенное действие и другие нежелательные эффекты.

Проведенное впервые в Республике Беларусь эпидемиологическое исследование с включением 1334 беременных женщин и 619 врачей, наблюдающих и назначающих фармакотерапию беременным женщинам, позволило изучить подходы к назначению ЛС при беременности, а также оценить уровень самолечения. Установлено, что 84,0 % врачей, включенных в исследование, пользуются классификацией ЛП по критериям безопасности для плода (FDA). По данным опроса самих беременных женщин, они принимают ЛС, назначенные врачами, но при этом 65,5 % женщин считают себя здоровыми и не отмечают у себя никаких хронических заболеваний.

По результатам второго фармакоэпидемиологического исследования выявлена тенденция к снижению назначения препаратов, характеризующихся высоким тератогенным эффектом (в частности, относящихся к категориям C, D и X, FDA), в сравнении с первым фармакоэпидемиологическим исследованием: среди жаропонижающих средств снизилась частота назначения АСК (категория C), в структуре назначений антикоагулянтов снизилась частота назначения пентоксифиллина (категория C). Установлено преимущественное назначение АБ группы цефалоспоринов (в большинстве случаев, цефтриаксон) в качестве фармакотерапии пиелонефрита, что существенно отличается от предпочтений врачей в первом фармакоэпидемиологическом исследовании (пенициллины). Обнаружено уменьшение доли препаратов, содержащих железа сульфат («Сорбифер Дурулес», «Гардиферон»), и увеличение препа-

ратов, активным ингредиентом которых является железа (III) гидроксид полимальтозат («Феррум лек», «Мальтофер», «Ферромед», «Ферроксид»). Установлено, что наиболее частой причиной отказа от приема ЛП пациенткой являются наличие нежелательных эффектов от приема препарата, что существенно отличается от результатов анкетирования пациенток в первом фармакоэпидемиологическом исследовании (отказ от приема ЛП вследствие большого количества назначаемых ЛС и их дороговизны). Также в результате анкетирования выявлен значительный рост частоты использования парафармацевтической продукции беременными пациентками по сравнению с предыдущим исследованием.

В период беременности и грудного вскармливания потребность организма женщины во многих жизненно важных витаминах и минеральных веществах существенно возрастает, и даже самая оптимальная диета не всегда может обеспечить полный набор компонентов, необходимых для нормального развития будущего ребенка и сохранения здоровья матери. Для восполнения этого дефицита разработаны специальные поливитамины (включающие те или иные витамины и минеральные компоненты), позволяющие осуществлять индивидуальный подбор с учетом необходимости и аллергической настроенности каждой беременной женщины.

Беременность — физиологическое состояние, лишь часть женщин нуждается в назначении ЛС. Профилактическое назначение препаратов в период беременности должно быть строго обоснованным и целесообразным.

Практическое применение результатов фармакоэпидемиологического мониторинга может быть выражено в разработке образовательных программ, контроле оптимального применения ЛС и выделении вариантов нерационального использования ресурсов, что имеет своей конечной целью улучшение качества лечения экстрагенитальной патологии у беременных женщин.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Шефер, К.* Анальгетики, противоревматические средства, миорелаксанты и средства от подагры / К. Шефер, Х. Шпильманн, К. Феттер // Лекарственная терапия в период беременности и лактации : пер. с нем. – М. : Логосфера, 2010. – Гл. 2.1. – С. 56–87.
2. *Амброксол.* Инструкция (информация для специалиста) по медицинскому применению лекарственного средства : утв. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 24 апр. 2020 г. № 494. – URL://www.rceth.by/NDfiles/instr/17_12_1369_s.pdf (дата обращения: 03.12.2024).
3. *Анальгин.* Общая характеристика препарата : утв. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 13 дек. 2022 г. № 1780. – URL://www.rceth.by/NDfiles/instr/20_11_158_s.pdf (дата обращения: 27.11.2024).
4. *Ацетицистеин.* Инструкция (информация для специалиста) по медицинскому применению лекарственного средства : утв. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 16 сент. 2006 г. № 835. – URL: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/16_09_1926_s.pdf (дата обращения: 03.12.2024).
5. *Ацикловир.* Общая характеристика лекарственного препарата : утв. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 24 июня 2024 г. № 895. – URL: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/11319_24_s.pdf (дата обращения: 12.11.2024).
6. *Безопасность* лекарств : руководство по фармаконадзору / под ред. А. П. Викторова, В. И. Мальцева, Ю. Б. Белоусова. – Киев : МОРИОН, 2007. – 240 с.
7. *Белоусов, Ю. Б.* Введение в клиническую фармакологию / Ю. Б. Белоусов, М. В. Леонова. – М. : МИА, 2002. – 126 с.
8. *Белоусов, Ю. Б.* Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств / Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич ; науч. ред. А. С. Духанин. – М. : Литтерра, 2005. – 288 с. – (Рациональная фармакотерапия ; спец. вып.).
9. *Бенедиктов, И. И.* Акушерская фармакотерапия / И. И. Бенедиктов, С. А. Шардин, Д. И. Бенедиктов. – Свердловск : Изд-во Урал. ун-та, 1988. – 150 с.
10. *Бронхikum С* : инструкция по применению. – URL: <https://apteka.103.by/bronhikum-s-instruktsiya/#4> (дата обращения: 05.12.2024).
11. *Бронхолитин.* Краткая характеристика препарата : утв. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 11 янв. 2017 г. № 20. – URL: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/2271_96_01_06_11_16_s.pdf (дата обращения: 09.12.2024).
12. *Заболевания* органов пищеварения и беременность / И. Н. Уланова, С. Г. Бурков, Т. Л. Лапина [и др.] // Краткое руководство по гастроэнтерологии / под ред. В. Т. Ивашкина, Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. – М. : М-Вести, 2001. – Гл. 14.3. – С. 397–406.
13. *Иванова, А. А.* Нестероидные противовоспалительные средства у беременных женщин: риски развития нежелательных явлений / А. А. Иванова, А. С. Колбин // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8, № 3. – С. 58–64.
14. *Интерферон* человеческий лейкоцитарный : инструкция по применению. – URL: <https://apteka.103.by/interferon-chelovecheskij-lejkotcitarnij-instruktsiya/> (дата обращения: 12.11.2024).
15. *Кодеин* (codeine) описание // Видаль : справ. лекарств. средств. – URL: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/262> (дата обращения: 04.12.2024).
16. *Левадная, А. В.* Лекарственная терапия во время грудного вскармливания / А. В. Левадная, С. И. Жданова // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 79–84.
17. *Либексин.* Инструкция (для специалиста) по медицинскому применению препарата : утв. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 19 апр. 2019 г. № 475. – URL: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/1640_95_01_06_08_11_16_19_s.pdf (дата обращения: 05.12.2024).

18. *Многоцентровое* проспективное эпидемиологическое исследование антибиотикорезистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей у беременных – АРИМБ // Антибиотики и антимикробная терапия. – URL: <http://old.antibiotic.ru/iastmac/ru/gosnet/arimb.shtml> (дата обращения: 06.02.2025).
19. *Нафазолин*. Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению лекарственного средства : утв. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 19 февр. 2018 г. № 148. – URL: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/8341_02_07_12_14_18_s.pdf (дата обращения: 05.12.2024).
20. *Парацетамол*. Общая характеристика лекарственного препарата : утв. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 13 окт. 2023 г. № 504. – URL: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/23_10_280_s.pdf (дата обращения: 19.11.2024).
21. *Парфенов, А. И.* Профилактика и лечение запоров у беременных / А. И. Парфенов // Гинекология. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 135–137.
22. *Практическое* руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – URL: <https://microbius.ru/library/pod-red-l-s-strachunskogo-yu-b-belousova-s-n-kozlova-prakticheskoe-rukovodstvo-po-antiinfekcionnoy-himioterapii> (дата обращения: 06.02.2025).
23. *Рациональная* фармакотерапия заболеваний органов дыхания : руководство для практикующих врачей / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, В. В. Архипов [и др.] ; под общ. ред. А. Г. Чучалина. – М. : Литтерра, 2004. – 874 с.
24. *Синекод*. Общая характеристика лекарственного препарата : утв. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 14 нояб. 2022 г. № 1570. – URL: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/7635_06_11_15_16_19_22_s.pdf (дата обращения: 05.12.2024).
25. *Стоптуссин* // Регистр лекарственных средств России. – URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/stoptussin-6487#sposob-primeneniia-i-dozy> (дата обращения: 09.12.2024).
26. *Трошина, Е. А.* Профилактика дефицита йода у беременных и кормящих женщин / Е. А. Трошина // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 250–252.
27. *A comparative* evaluation of the transport of H₂-receptor antagonists by the human and baboon placenta / J. M. Dicke, R. F. Johnson, G. I. Henderson [et al.] // The American Journal of the Medical Sciences. – 1988. – Vol. 295, № 3. – P. 198–206.
28. *A histomorphometric* evaluation of heparin-induced bone loss after discontinuation of heparin treatment in rats / S. G. Shaughnessy, J. Hirsh, M. Bhandari [et al.] // Blood. – 1999. – Vol. 93, № 4. – P. 1231–1236.
29. *Adjusted* subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis / R. Hull, T. Delmore, C. Carter [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1982. – Vol. 306, № 4. – P. 189–194.
30. *Antibiotic* use in pregnancy: a global survey on antibiotic prescription practices in antenatal care / C. Gamberini, S. Donders, S. Al-Nasiry [et al.] // Antibiotics. – 2023. – Vol. 12, № 5.
31. *Antacids* vs. antacids plus non-prescription ranitidine for heartburn during pregnancy / W. Rayburn, E. Liles, H. Christensen, M. Robinson // International Journal of Gynaecology and Obstetrics. – 1999. – Vol. 66, № 1. – P. 35–37.
32. *Antiplatelet* agents for preventing pre-eclampsia and its complications / L. Duley, D. J. Henderson-Smart, M. Knight, J. F. King [et al.] // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2004. – № 1.
33. *A prospective* investigation of the relationships among sleep quality, physical symptoms, and depressive symptoms during pregnancy / E. Kamysheva, H. Skouteris, E. H. Wertheim [et al.] // Journal of Affective Disorders. – 2010. – Vol. 123, № 1–3. – P. 317–320.
34. *A review* of antihistamines used during pregnancy / S. Kar, A. Krishnan, K. Preetha, A. Mohankar // Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics. – 2012. – Vol. 3, № 2. – P. 105–108.

35. *Aspirin* for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review / A. Coomarasamy, H. Honest, S. Papaioannou [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 2003. – Vol. 101, № 1. – P. 1319–1332.
36. *A televised*, web-based randomised trial of an herbal remedy (valerian) for insomnia / A. D. Oxman, S. Flottorp, K. Håvelsrud [et al.] // *PLoS One*. – 2007. – Vol. 2, № 10.
37. *Banks, S.* Behavioral and physiological consequences of sleep restriction / S. Banks, D. F. Dinges // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2007. – Vol. 3, № 5. – P. 519–528.
38. *Beebe, K. R.* Sleep disturbance in late pregnancy and early labor / K. R. Beebe, K. A. Lee // *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*. – 2007. – Vol. 21, № 2. – P. 103–108.
39. *Benzodiazepine* use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies / L. R. Dolovich, A. Addis, J. M. Vaillancourt [et al.] // *BMJ*. – 1998. – Vol. 317, № 7162. – P. 839–843.
40. *Bousquet, J.* Allergic rhinitis and its impact on asthma / J. Bousquet, P. Van Cauwenberge, N. Khaltaev // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2001. – Vol. 108, Suppl. 5. – P. S147–S334.
41. *Briggs, G. G.* Drugs in pregnancy and lactation : a reference guide to fetal and neonatal risk / G. G. Briggs, R. K. Freeman, S. J. Yaffe. – 9th ed. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2011. – 1703 p.
42. *Chmielewska, A.* Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation / A. Chmielewska, H. Szajewska // *World Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 69–75.
43. *Cullen, G.* Constipation and pregnancy / G. Cullen, D. O'Donoghue // *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 21, № 5. – P. 807–818.
44. *Childbearing* in women with and without a history of affective disorder. II. Electroencephalographic sleep / P. A. Coble, C. F. Reynolds 3rd, D. J. Kupfer [et al.] // *Comprehensive Psychiatry*. – 1994. – Vol. 35, № 3. – P. 215–224.
45. *Carmona, R. H.* Frontiers of knowledge in sleep and sleep disorders: opportunities for improving health and quality of life / R. H. Carmona // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2005. – Vol. 1, № 1. – P. 83–89.
46. *Chambers, C. D.* Drug safety in pregnant women and their babies: ignorance not bliss / C. D. Chambers, J. E. Polifka, J. M. Friedman // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2008. – Vol. 83, № 1. – P. 181–183.
47. *Chan, W. S.* Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature / W. S. Chan, S. Anand, J. S. Ginsberg // *Archive of Internal Medicine*. – 2000. – Vol. 160, № 2. – P. 191–196.
48. *Chan, W. S.* Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature / W. S. Chan, S. Anand, J. S. Ginsberg // *Archive of Internal Medicine*. – 2000. – Vol. 160, № 2. – P. 191–196.
49. *Circadian* interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep / A. N. Vgontzas, D. A. Papanicolaou, E. O. Bixler [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1999. – Vol. 84, № 8. – P. 2603–2607.
50. *Circadian* sleep, illumination, and activity patterns in women: influences of aging and time reference / G. Jean-Louis, D. F. Kripke, S. Ancoli-Israel [et al.] // *Physiology & Behavior*. – 2000. – Vol. 68, № 3. – P. 347–352.
51. *Comparison* of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism / C. Kearon, J. S. Ginsberg, M. J. Kovacs [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2003. – Vol. 349, № 7. – P. 631–639.
52. *Conservation* of photoperiod-responsive mechanisms in humans / T. A. Wehr, D. E. Moul, G. Barbato [et al.] // *The American Journal of Physiology*. – 1993. – Vol. 265, № 4, Pt. 2. – P. 846–857.

53. *Correlates of prescription drug use during pregnancy* / E. H. Riley, E. Fuentes-Afflick, R. A. Jackson [et al.] // *Journal of Women's Health*. – 2005. – Vol. 14, № 5. – P. 401–409.
54. *Dahlman, T. C. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin* / T. C. Dahlman // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1993. – Vol. 168, № 4. – P. 1265–1270.
55. *Diet, physical inactivity and the prevalence of constipation throughout and after pregnancy* / E. Derbyshire, J. Davies, V. Costarelli, P. Dettmar // *Maternal & Child Nutrition*. – 2006. – Vol. 2, № 3. – P. 127–134.
56. *Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis* / R. Hull, J. Hirsh, R. Jay [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 1982. – Vol. 307, № 27. – P. 1676–1681.
57. *Drug use during pregnancy in Sweden — assessed by the Prescribed Drug Register and the Medical Birth Register* / O. Stephansson, F. Granath, T. Svensson [et al.] // *Clinical Epidemiology*. – 2011. – Vol. 3. – P. 43–50.
58. *Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. The EUROMAP group* / C. Olesen, F. H. Steffensen, G. L. Nielsen [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 1999. – Vol. 55, № 2. – P. 139–144.
59. *Drugs in pregnancy: consensus conference on teratogen information services : abstr. of NATO adv. res. workshop, Prague, 16–18 Apr. 2004.* – [Publ.] *Reproductive Toxicology*. – 2004. – Vol. 19, № 2. – P. 239–260.
60. *Double-blind, placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy* / J. D. Larson, E. Patatianian, P. B. Miner Jr. [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 1997. – Vol. 90, № 1. – P. 83–87.
61. *Dvorchik, B. H. Drug disposition during pregnancy* / D. H. Dvorchik // *International Journal of Biological Research in Pregnancy*. – 1982. – Vol 3, № 3. – P. 129–137.
62. *Dukas, L. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women* / L. Dukas, W. C. Willett, E. L. Giovannucci // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 98, № 8. – P. 1790–1796.
63. *Effects of pregnancy on mothers' sleep* / C. Hedman, T. Pohjasvaara, U. Tolonen [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2002. – Vol. 3, № 1. – P. 37–42.
64. *Effect of probiotics on constipation, fecal azoreductase activity and fecal mucin content in the elderly* / A. C. Ouwehand, H. Lagström, T. Suomalainen, S. Salminen // *Annals of Nutrition & Metabolism*. – 2002. – Vol. 46, № 3–4. – P. 159–162.
65. *Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk* / H. K. Meier-Ewert, P. M. Ridker, N. Rifai [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 43, № 4. – P. 678–683.
66. *Egen-Lappe, V. Drug prescription in pregnancy: analysis of a large statutory sickness fund population* / V. Egen-Lappe, J. Hasford // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2004. – Vol. 60, № 9. – P. 659–666.
67. *Elias, J. Are probiotics safe for use during pregnancy and lactation?* / J. Elias, P. Bozzo, A. Einarson // *Canadian Family Physician*. – 2011. – Vol. 57, № 3. – P. 299–301.
68. *Ellegård, E. K. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in pregnancy rhinitis* / E. K. Ellegård, M. Hellgren, N. G. Karlsson // *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*. – 2001. – Vol. 26, № 5. – P. 394–400.
69. *Enrolling pregnant women: issues in clinical research* / M. C. Blehar, C. Spong, C. Grady [et al.] // *Women's Health Issues*. – 2013. – Vol. 23, № 1. – P. e39–e45.
70. *Epidemiology and causes of preterm birth* / R. L. Goldenberg, J. F. Culhane, J. D. Iams, R. Romero // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371, № 9606. – P. 75–84.

71. *Evaluation of an association between loratadine and hypospadias* — United States, 1997–2001 // MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2004. – Vol. 53, № 10. – P. 219–221.
72. *Excretion of low molecular weight heparin in human milk* / C. Richter, J. Sitzmann, P. Lang [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2001. – Vol. 52, № 6. – P. 708–710.
73. *Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review* / C. Gilbert, P. Mazzotta, R. Loebstein, G. Koren // Drug Safety. – 2005. – Vol. 28, № 8. – P. 707–719.
74. *First-trimester drug use and congenital disorders* / H. Jick, L. B. Holmes, J. R. Hunter [et al.] // JAMA. – 1981. – Vol. 246, № 4. – P. 343–346.
75. *First-trimester drug use and congenital disorders* / P. Aselton, H. Jick, A. Milunsky [et al.] // Obstetrics and Gynecology. – 1985. – Vol. 65, № 4. – P. 451–455.
76. *Gastrointestinal conditions during pregnancy* / S. A. Longo, R. C. Moore, B. J. Canoneri, A. Robichaux // Clinics in Colon and Rectal Surgery. – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 80–89.
77. *Gluck, P. A. A review of pregnancy outcomes after exposure to orally inhaled or intranasal budesonide* / P. A. Gluck, J. C. Gluck // Current Medical Research and Opinion. – 2005. – Vol. 21, № 7. – P. 1075–1084.
78. *Greer, I. A. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy* / I. A. Greer, C. Nelson-Piercy // Blood. – 2005. – Vol. 106, № 2. – P. 401–407.
79. *Heinonen, O. P. Birth defects and drugs in pregnancy: maternal drug exposure and congenital malformations* / O. P. Heinonen, D. Slone, S. Shapiro. – Littleton : Publ. Sci. Group, 1977. – 400 p.
80. *Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin* / T. E. Warkentin, M. N. Levine, J. Hirsh [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1995. – Vol. 332, № 20. – P. 1330–1335.
81. *Heparin therapy during pregnancy. Risks to the fetus and mother* / J. S. Ginsberg, G. Kowalchuk, J. Hirsh [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 1989. – Vol. 149, № 10. – P. 2233–2236.
82. *Is a multispecies probiotic mixture effective in constipation during pregnancy? A pilot study* / I. de Milliano, M. M. Tabbers, J. A. van der Post, M. A. Benninga // Nutrition Journal. – 2012. – Vol. 11.
83. *Incaudo, G. A. The diagnosis and treatment of allergic rhinitis during pregnancy and lactation* / G. A. Incaudo, P. Takach // Immunology and Allergy Clinics of North America. – 2006. – Vol. 26, № 1. – P. 137–154.
84. *Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy* / L. H. Wang, H. C. Lin, C. C. Lin [et al.] // Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2010. – Vol. 88, № 3. – P. 369–374.
85. *Insufficient sleep — a population-based study in adults* / C. Hublin, J. Kaprio, M. Partinen, M. Koskenvuo // Sleep. – 2001. – Vol. 24, № 4. – P. 392–400.
86. *Jewell, D. J. Interventions for treating constipation in pregnancy* / D. J. Jewell, G. Young // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2000. – Vol. 2001, № 2.
87. *Källén, B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome* / B. Källén // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2002. – Vol. 11, № 3. – P. 146–152.
88. *Källén, B. Monitoring of maternal drug use and infant congenital malformations. Does loratadine cause hypospadias?* / B. Källén, P. O. Olausson // International Journal of Risk & Safety in Medicine. – 2001. – Vol. 14, № 3–4. – P. 115–119.
89. *Katz, P. O. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy* / P. O. Katz, D. O. Castell // Gastroenterology Clinics of North America. – 1998. – Vol. 27, № 1. – P. 153–167.

90. Keleş, N. Treatment of allergic rhinitis during pregnancy / N. Keleş // American Journal of Rhinology. – 2004. – Vol. 18, № 1. – P. 23–28.
91. Kendall-Tackett, K. A new paradigm for depression in new mothers: the central role of inflammation and how breastfeeding and anti-inflammatory treatments protect maternal mental health / K. Kendall-Tackett // International Breastfeeding Journal. – 2007. – Vol. 2.
92. Kızıllırmak, A. Insomnia in pregnancy and factors related to insomnia / A. Kızıllırmak, S. Timur, B. Kartal // The Scientific World Journal. – 2012. – Vol. 2012.
93. Klebanoff, M. A. Outcomes of pregnancy in a national sample of resident physicians / M. A. Klebanoff, P. H. Shiono, G. G. Rhoads // The New England Journal of Medicine. – 1990. – Vol. 323, № 15. – P. 1040–1045.
94. Клиническая фармакология при беременности : пер. с англ. : в 2 т. / И. Амон, В. Бэннер, И. Брендел [и др.] ; под ред. Х. П. Кьюмерли, К. Брендела. – М. : Медицина, 1987. – Т. 1. – 328 с.
95. Lagace, E. Safety of first trimester exposure to H₂ blockers / E. Lagace // The Journal of Family Practice. – 1996. – Vol. 43, № 4. – P. 342–343.
96. Lee, K. A. Parity and sleep patterns during and after pregnancy / K. A. Lee, M. E. Zaffke, G. McEnany // Obstetrics and Gynecology. – 2000. – Vol. 95, № 1. – P. 14–18.
97. Lee, K. A. Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron / K. A. Lee, M. E. Zaffke, K. Baratte-Beebe // Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine. – 2001. – Vol. 10, № 4. – P. 335–341.
98. Lee, K. A. Sleep disturbances, vitality, and fatigue among a select group of employed childbearing women / K. A. Lee, J. F. DeJoseph // Birth. – 1992. – Vol. 19, № 4. – P. 208–213.
99. Lee, K. A. Sleep in late pregnancy predicts length of labor and type of delivery / K. A. Lee, C. L. Gay // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2004. – Vol. 191, № 6. – P. 2041–2046.
100. Lee, K. A. Toward optimal health: the experts respond to sleep deprivation. Interview by Jodi Godfrey Meisler / K. A. Lee, G. Zammit // Journal of Women's Health. – 1998. – Vol. 7, № 10. – P. 1205–1210.
101. Long-term dalteparin in pregnancy not associated with a decrease in bone mineral density: substudy of a randomized controlled trial / M. A. Rodger, S. R. Kahn, A. Cranney [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2007. – Vol. 5, № 8. – P. 1600–1606.
102. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National institute of child health and human development network of maternal-fetal medicine units / S. Caritis, B. Sibai, J. Hauth [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1998. – Vol. 338, № 11. – P. 701–705.
103. Meadows, M. Pregnancy and the drug dilemma / M. Meadows // FDA Consumer. – 2001. – Vol. 35, № 3. – P. 16–20.
104. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study / A. Lupattelli, O. Spigset, M. J. Twigg [et al.] // BMJ Open. – 2014. – Vol. 4, № 2.
105. Meining, A. The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease / A. Meining, M. Classen // The American Journal of Gastroenterology. – 2000. – Vol. 95, № 10. – P. 2692–2697.
106. Mengs, U. Reproductive toxicological investigations with sennosides / U. Mengs // Arzneimittel-Forschung. – 1986. – Vol. 36, № 9. – P. 1355–1358.
107. Mindell, J. A. Sleep disturbances during pregnancy / J. A. Mindell, B. J. Jacobson // Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing. – 2000. – Vol. 29, № 6. – P. 590–597.
108. National patterns of medication use during pregnancy / E. Lee, M. K. Maneno, L. Smith [et al.] // Pharmacoepidemiol and Drug Safety. – 2006. – Vol. 15, № 8. – P. 537–545.
109. Nordeng, H. Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women / H. Nordeng, G. C. Havnen // Pharmacoepidemiology and Drug Safety. – 2004. – Vol. 13, № 6. – P. 371–380.

110. *Normal pregnancy, daytime sleeping, snoring and blood pressure* / C. Guilleminault, M. Querra-Salva, S. Chowdhuri, D. Poyares // *Sleep Medicine*. – 2000. – Vol. 1, № 4. – P. 289–297.
111. *Osteopenic fractures in pregnancy: is low molecular weight heparin (LMWH) implicated?* / L. M. Byrd, C. R. Shiach, C. R. Hay, T. A. Johnston // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2008. – Vol. 28, № 5. – P. 539–542.
112. *Outcome of pregnancies experienced during residency* / L. M. Osborn, D. L. Harris, J. C. Reading, M. B. Prather // *The Journal of Family Practice*. – 1990. – Vol. 31, № 6. – P. 618–622.
113. *Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans* / M. Irwin, J. McClintick, C. Costlow [et al.] // *FASEB Journal*. – 1996. – Vol. 10, № 5. – P. 643–653.
114. *Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study* / G. Belenky, N. J. Wesensten, D. R. Thorne [et al.] // *Journal of Sleep Research*. – 2003. – Vol. 12, № 1. – P. 1–12.
115. *Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin* / V. Pettilä, P. Leinonen, A. Markkola [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2002. – Vol. 87, № 2. – P. 182–186.
116. *Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled cohort study* / O. Diav-Citrin, S. Shechtman, A. Aharonovich [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2003. – Vol. 111, № 6. – P. 1239–1243.
117. *Prenatal exposure to loratadine in children with hypospadias: a nested case-control study within the Danish National Birth Cohort* / L. Pedersen, M. Nørgaard, M. V. Skriver [et al.] // *American Journal of Therapeutics*. – 2006. – Vol. 13, № 4. – P. 320–324.
118. *Prescription drugs during pregnancy and lactation — a Finnish register-based study* / H. Malm, J. Martikainen, T. Klaukka [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2003. – Vol. 59, № 2. – P. 127–133.
119. *Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106,000 pregnancies in Norway 2004–2006* / A. Engeland, J. G. Bramness, A. K. Daltveit [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2008. – Vol. 65, № 5. – P. 653–660.
120. *Prescription drug use in pregnancy* / S. E. Andrade, J. H. Gurwitz, R. L. Davis [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2004. – Vol. 191, № 2. – P. 398–407.
121. *Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database* / I. Lacroix, C. Hurault, M. F. Sarramon [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2009. – Vol. 65, № 8. – P. 839–846.
122. *Prevalence of self-reported poor sleep in a healthy population aged 50–65* / D. L. Bliwise, A. C. King, R. B. Harris, W. L. Haskell // *Social Science & Medicine*. – 1992. – Vol. 34, № 1. – P. 49–55.
123. *Probiotic lactobacilli in breast milk and infant stool in relation to oral intake during the first year of life* / T. R. Abrahamsson, G. Sinkiewicz, T. Jakobsson [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2009. – Vol. 49, № 3. – P. 349–354.
124. *Probiotic safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of Lactobacillus, Bifidobacterium, and Saccharomyces spp* / J. J. Dugoua, M. Machado, X. Zhu [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. – 2009. – Vol. 31, № 6. – P. 542–552.
125. *Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication* / S. Ito, A. Blajchman, M. Stephenson [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1993. – Vol. 168, № 5. – P. 1393–1399.

126. *Prospective* controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy / A. Einarson, B. Bailey, G. Jung [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 1997. – Vol. 78, № 2. – P. 183–186.
127. *Prospective* observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control / A. J. Carlin, R. G. Farquharson, S. M. Quenby [et al.] // *Human Reproduction*. – 2004. – Vol. 19, № 5. – P. 1211–1214.
128. *Quick* reference from the working group report on managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment / U. S. dep. of health and hum. serv., Natl. inst. of health, Natl. heart, lung, and blood inst. – URL: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/astpreg_qr.pdf (date of access: 08.09.2024).
129. *Randomised* controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies) / R. Rai, H. Cohen, M. Dave, L. Regan // *BMJ*. – 1997. – Vol. 314, № 7076. – P. 253–257.
130. *Review*: low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? / E. Lefkou, M. Khamashta, G. Hampson, B. J. Hunt // *Lupus*. – 2010. – Vol. 19, № 1. – P. 3–12.
131. *Richter, J. E.* Gastroesophageal reflux disease during pregnancy / J. E. Richter // *Gastroenterology Clinics of North America*. – 2003. – Vol. 32, № 1. – P. 235–261.
132. *Risk* of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis / E. B. Schwarz, M. E. Moretti, S. Nayak, G. Koren // *Drug Safety*. – 2008. – Vol. 3, № 9. – P. 775–788.
133. *Safety* of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review / B. J. Sanson, A. W. Lensing, M. H. Prins [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 1999. – Vol. 81, № 5. – P. 668–672.
134. *Safety* of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of clot in this pregnancy study group / P. Brill-Edwards, J. S. Ginsberg, M. Gent [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 343, № 20. – P. 1439–1444.
135. *Santos, F.* Prevalence and predictors of anti-infective use during pregnancy / F. Santos, D. Oraichi, A. Bérard // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. – 2010. – Vol. 19, № 4. – P. 418–427.
136. *Schindler, A. M.* Isolated neonatal hypomagnesaemia associated with maternal overuse of stool softener / A. M. Schindler // *Lancet*. – 1984. – Vol. 2, № 8406.
137. *Senna* treatment in pregnant women and congenital abnormalities in their offspring — a population-based case-control study / N. Acs, F. Bánhidly, E. H. Puhó, A. E. Czeizel // *Reproductive Toxicology*. – 2009. – Vol. 28, № 1. – P. 100–104.
138. *Seto, A.* Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis / A. Seto, T. Einarson, G. Koren // *American Journal of Perinatology*. – 1997. – Vol. 14, № 3. – P. 119–124.
139. *Sleep* and mortality: a population-based 22-year follow-up study / C. Hublin, M. Partinen, M. Koskenvuo, J. Kaprio // *Sleep*. – 2007. – Vol. 30, № 10. – P. 1245–1253.
140. *Sleep* and sleep disorders in pregnancy / J. R. Santiago, M. S. Nolleto, W. Kinzler, T. V. Santiago // *Annals of Internal Medicine*. – 2001. – Vol. 134, № 5. – P. 396–408.
141. *Sleep* deprivation during pregnancy and maternal and fetal outcomes: is there a relationship? / J. J. Chang, G. W. Pien, S. P. Duntley, G. A. Macones // *Sleep Medicine Reviews*. – 2010. – Vol. 14, № 2. – P. 107–114.
142. *Sleep* deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation / M. R. Irwin, M. Wang, C. O. Campomayor [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2006. – Vol. 166, № 16. – P. 1756–1762.

143. *Sleep* disturbances in depressed pregnant women and their newborns / T. Field, M. Diego, M. Hernandez-Reif [et al.] // *Infant Behavior & Development*. – 2007. – Vol. 30, № 1. – P. 127–133.
144. *Sleep* disturbances in depressed and nondepressed pregnant women / M. L. Okun, K. Kiewra, J. F. Luther [et al.] // *Depression and Anxiety*. – 2011. – Vol. 28, № 8. – P. 676–685.
145. *Sleep* disturbances in a young adult population: can gender differences be explained by differences in psychological status? / E. Lindberg, C. Janson, T. Gislason [et al.] // *Sleep*. – 1997. – Vol. 20, № 6. – P. 381–387.
146. *Sleep* in normal late pregnancy / G. Hertz, A. Fast, S. H. Feinsilver [et al.] // *Sleep*. – 1992. – Vol. 15, № 3. – P. 246–251.
147. *Sleep* in women across the life cycle from adulthood through menopause / M. L. Moline, L. Broch, R. Zak, V. Gross // *Sleep Medicine Reviews*. – 2003. – Vol. 7, № 2. – P. 155–177.
148. *Spiegel, K.* Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function / K. Spiegel, R. Leproult, E. Van Cauter // *Lancet*. – 1999. – Vol. 354, № 9188. – P. 1435–1439.
149. *Successful* pregnancy in association with Zollinger-Ellison syndrome / M. A. Harper, J. E. McVeigh, W. Thompson, J. E. Ardill // *American Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 1995. – Vol. 173, № 3, Pt. 1. – P. 863–864.
150. *Summary* of findings / Natl. Sleep Found. – 2007. – URL: https://www.thensf.org/wp-content/uploads/2021/03/2007-SIA-Summary_Of_Findings.pdf (date of access: 06/02/2025).
151. *Swanson, N. G.* Working women and stress / N. G. Swanson // *Journal of the American Medical Women's Association*. – 2000. – Vol. 55, № 2. – P. 76–79.
152. *The safety* of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study / O. Diav-Citrin, J. Arnon, S. Shechtman [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2005. – Vol. 21, № 3. – P. 269–275.
153. *The effects* of long-term heparin therapy during pregnancy on bone density. A prospective matched cohort study / J. D. Douketis, J. S. Ginsberg, R. F. Burrows [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 1996. – Vol. 75, № 2. – P. 254–257.
154. *Therapeutic* drug use during pregnancy: a comparison in four European countries. OECM working group. Occupational exposures and congenital anomalies / C. De Vigan, H. E. De Walle, S. Cordier [et al.] // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 1999. – Vol. 52, № 10. – P. 977–982.
155. *The first-night* effect may last more than one night / O. Le Bon, L. Staner, G. Hoffmann [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2001. – Vol. 35, № 3. – P. 165–172.
156. *The risk* of birth defects in multiple births: a population-based study / Y. Tang, C. X. Ma, W. Cui [et al.] // *Maternal and Child Health Journal*. – 2006. – Vol. 10, № 1. – P. 75–81.
157. *The safety* of omeprazole during pregnancy: a multicenter prospective controlled study / A. Lalkin, R. Loebstein, A. Addis [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 1998. – Vol. 179, № 3, Pt. 1. – P. 727–730.
158. *The use* of newer asthma and allergy medications during pregnancy. The American college of obstetricians and gynecologists (ACOG) and the American college of allergy, asthma and immunology (ACAAI) // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2000. – Vol. 84, № 5. – P. 475–480.
159. *The use* of probiotics in healthy volunteers with evacuation disorders and hard stools: a double-blind, randomized, placebo-controlled study / M. Del Piano, S. Carmagnola, A. Anderloni [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 44, Suppl. 1. – P. S30–S34.
160. *Uglane, M. T.* Restless legs syndrome in pregnancy is a frequent disorder with a good prognosis / M. T. Uglane, S. Westad, B. Backe // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2011. – Vol. 90, № 9. – P. 1046–1048.

161. *Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs during pregnancy and the risk of miscarriage* / D. K. Li, J. R. Ferber, R. Odouli, C. Quesenberry // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 219, № 3. – P. 275.e1–275.e8.
162. *Use of antihistamine medications during early pregnancy and isolated major malformations* / S. M. Gilboa, M. J. Strickland, A. F. Olshan [et al.] // *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*. – 2009. – Vol. 85, № 2. – P. 137–150.
163. *Use of polyethylene glycol in the treatment of puerperal constipation* / G. Nardulli, F. Limongi, G. Sue [et al.] // *G.E.N.* – 1995. – Vol. 49, № 3. – P. 224–226.
164. *Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics* // *Pediatrics*. – 2000. – Vol. 105, № 4, pt. 1. – P. 880–887.
165. *Validation studies of the Pregnancy Unique-Quantification of Emesis (PUQE) scores* / G. Koren, C. Piwko, E. Ahn [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 241–244.
166. *Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies* / J. Lepercq, J. Conard, A. Borel-Derlon [et al.] // *BJOG*. – 2001. – Vol. 108, № 11. – P. 1134–1140.
167. *Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study* / C. Schaefer, D. Hannemann, R. Meister [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2006. – Vol. 95, № 6. – P. 949–957.
168. *Weber-Schoendorfer, C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study* / C. Weber-Schoendorfer, C. Schaefer // *Reproductive Toxicology*. – 2008. – Vol. 26, № 1. – P. 19–23.
169. *Wolfson, A. R. Pregnancy and the postpartum period* / A. R. Wolfson, K. A. Lee // *Principles and practice of sleep medicine* / ed. : M. H. Kryger, T. Roth, W. C. Dement. – 4th ed. – Philadelphia, 2005. – Ch. 109. – P. 1278–1286.

АНКЕТА ВРАЧА

Анкета разработана на базе лаборатории экстрагенитальной патологии ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова Росмедтехнологий» с дополнениями от кафедры клинической фармакологии УО БГМУ в части замены торговых наименований ЛП на МНН.

Уважаемые коллеги, пометьте значком \surd **все положения** (в одном пункте их может быть **несколько!**), согласующиеся с Вашей практикой лечения беременных, и **впишите недостающую информацию**.

Примечание: в тексте анкеты лекарственные препараты указаны под международным непатентованным наименованием.

Лечебное учреждение (ЛПУ) _____

Ф.И.О. _____ (указывать не обязательно)

_____ (регион)

Ваша специальность:

Акушер-гинеколог Терапевт Другая (укажите какая) _____

Стаж работы по специальности _____ лет, **в стационаре и/или амбулаторно** (подчеркните).

Какие противовирусные средства Вы применяете для лечения ОРВИ у беременных?

в I триместре _____

во II–III триместре _____

Какие жаропонижающие средства Вы применяете у беременных в I триместре?

ацетилсалициловая кислота парацетамол комбинированные средства

метамизол натрия нимесулид другие препараты (укажите какие)

Какие жаропонижающие средства Вы применяете у беременных во II триместре?

ацетилсалициловая кислота парацетамол комбинированные средства

метамизол натрия нимесулид другие препараты (укажите какие)

Какие жаропонижающие средства Вы применяете у беременных в III триместре?

ацетилсалициловая кислота парацетамол комбинированные средства

метамизол натрия нимесулид другие препараты (укажите какие)

Какие препараты Вы применяете у беременных при кашле?

в I триместре _____

во II–III триместре _____

Какие препараты Вы применяете у беременных при насморке?

в I триместре _____

во II–III триместре _____

Какие антибиотики Вы применяете у беременных при бронхолегочных заболеваниях (выберите препараты или допишите)?

Пенициллины: бензилпенициллин ампициллин амоксициллин амоксициллин/клавуланат _____

Цефалоспорины: цефазолин цефуроксим цефотаксим цефтриаксон цефепим _____

Макролиды: эритромицин спирамицин джозамицин кларитромицин азитромицин _____

Фторхинолоны: норфлоксацин офлоксацин пефлоксацин ципрофлоксацин _____

Аминогликозиды: стрептомицин гентамицин амикацин _____

Линкозамиды: линкомицин клиндамицин _____

Хлорамфеникол (левомицетин) _____

Сульфаниламиды: сульфадимидин ко-тримоксазол _____

Другие _____

Не назначаю, направляю к другому специалисту

Какие антибиотики Вы применяете у беременных при остром пиелонефрите (выберите препараты или допишите)?

Пенициллины: бензилпенициллин ампициллин амоксициллин амоксициллин/клавуланат _____

Цефалоспорины: цефазолин цефуроксим цефотаксим цефтриаксон цефепим _____

Макролиды: эритромицин спирамицин джозамицин кларитромицин азитромицин _____

Фторхинолоны: норфлоксацин офлоксацин пефлоксацин ципрофлоксацин _____

Аминогликозиды: стрептомицин гентамицин амикацин _____

Линкозамиды: линкомицин клиндамицин _____

Хлорамфеникол (левомицетин) _____

Нитроксолин _____

Другие _____

Не назначаю, направляю к другому специалисту

Какие лекарственные препараты Вы применяете у беременных при урогенитальных инфекциях (выберите препараты или допишите)?

Пенициллины: бензилпенициллин ампициллин амоксициллин амоксициллин/клавуланат _____

Цефалоспорины: цефазолин цефуроксим цефотаксим цефтриаксон цефепим _____

Макролиды: эритромицин спирамицин джозамицин кларитромицин
азитромицин _____

Фторхинолоны: норфлоксацин офлоксацин пefлоксацин ципрофлоксацин

Аминогликозиды: стрептомицин гентамицин амикацин _____

Иммуноглобулин человеческий

Метронидазол _____

Другие _____

Не назначаю, направляю к другому специалисту

Какие обезболивающие средства Вы применяете у беременных при острой боли (головной, зубной)?

в I триместре _____

во II триместре _____

в III триместре _____

Какие противоаллергические средства Вы применяете у беременных при сезонной аллергии (поллинозе)?

лоратадин хлоропирамин клемастин прометазин ГКС интраназально другие препараты (укажите какие) _____

Не считаю нужным применение лекарств

Не назначаю, направляю к другому специалисту

В каких случаях Вы назначаете поливитаминные препараты беременным?

Не назначаю Назначаю всем

При высоком риске осложнений (укажите каких) _____

В других случаях (укажите в каких) _____

Какие поливитаминные препараты Вы применяете у беременных?

В каких случаях Вы назначаете препараты йода беременным?

Не назначаю Назначаю всем в дозе _____

При высоком риске осложнений (укажите каких) _____

В других случаях (укажите в каких) _____

Какие препараты йода Вы применяете у беременных?

В каких случаях Вы назначаете препараты железа беременным?

Назначаю всем для профилактики анемии

При уровне гемоглобина ниже 110 г/л

При уровне гемоглобина ниже 100 г/л

Не назначаю, направляю к другому специалисту

Какие препараты железа Вы применяете у беременных?

Какие психотропные препараты Вы применяете у беременных (подчеркните или укажите иные)?

Транквилизаторы (феназепам, клонозепам) _____

Антидепрессанты трициклические (амитриптилин, имипрамин) _____

Антидепрессанты других классов (пароксетин, флуоксетин, тианептин, миансерин, миртазапин) _____

Нейролептики (тиоридазин, хлорпромазин, хлорпротиксен, флупентиксол) _____

Антikonвульсанты (карбамазепин, вальпроаты, соли лития) _____

Другие препараты _____

Не назначаю, направляю к другому специалисту

Какие препараты Вы назначаете при бессоннице у беременных?

в I триместре _____

во II–III триместре _____

Какие препараты Вы назначаете при раннем токсикозе у беременных?

Какие препараты Вы назначаете при изжоге у беременных?

Какие препараты Вы назначаете при запорах у беременных?

Какие гепатопротекторы Вы назначаете беременным?

Какие антикоагулянты Вы назначаете беременным?

Какие препараты Вы назначаете беременным при вагинальном кандидозе (молочнице)? _____

Пользуетесь ли Вы классификацией лекарственных препаратов по критериям безопасности для плода (FDA, 2002 г.)? Да Нет

Были ли в Вашей практике случаи проявления тератогенного или эмбриотоксического эффектов фармакотерапии?

Нет Да, при приеме препарата _____

По Вашему мнению, в каком случае при миопии показано родоразрешение путем кесарева сечения?

при миопии слабой степени при миопии средней степени при миопии высокой степени степень не имеет значения, нужно ориентироваться на _____

При приеме беременной в первые 2 недели после зачатия лекарственного средства, обладающего доказанным тератогенным действием, нужно:

Рекомендовать прерывание беременности

Не предпринимать никаких действий, т. к. это не опасно

АНКЕТА ДЛЯ ПАЦИЕНТКИ

Уважаемая будущая мама!

Просим Вас принять участие во Всероссийском исследовании применения лекарственных средств во время беременности. Эта анкета разработана для того, чтобы получить полные сведения о том, какие препараты назначают врачи своим пациенткам и насколько пациентки соблюдают назначения врача. Заполнив эту анкету, Вы внесете свой вклад в разработку рекомендаций по рациональному использованию лекарственных средств во время беременности.

Пометьте значком ✓ правильный ответ (ответов может быть несколько) и впишите необходимую информацию.

Регион _____

Населенный пункт _____

Профессия/деятельность _____

Образование _____

Возраст _____

Срок беременности _____

Какая беременность по счету _____

Какие хронические заболевания у Вас есть? _____

1. Перечислите все лекарства, которые назначили Вам врачи в настоящее время: _____

2. Принимаете ли Вы все лекарства, назначенные врачами? да нет.
Если **ДА**, переходите к 4 вопросу. Если **НЕТ**, подчеркните в первом вопросе те лекарства, которые **НЕ** принимаете.

3. Объясните, почему Вы не принимаете назначенные врачами лекарства?
 дорого; боюсь влияния на ребёнка; не хочу принимать слишком много лекарств, предпочитаю травы; следую ранее полученным другим рекомендациям (родственников, аптечных работников, врачей); другие причины: _____

4. Заполните таблицу. Напишите все лекарства, травы, биологически активные добавки к пище, гомеопатические препараты, витамины, которые Вы принимаете самостоятельно (без назначения врача).

Название препарата/ БАД/ травы/ поливитамина	Кто посоветовал Вам это средство?
	<input type="checkbox"/> родственники, друзья <input type="checkbox"/> работник аптеки <input type="checkbox"/> реклама на TV, в прессе <input type="checkbox"/> принимаю по своему решению <input type="checkbox"/> другое _____
	<input type="checkbox"/> родственники, друзья <input type="checkbox"/> работник аптеки <input type="checkbox"/> реклама на TV, в прессе <input type="checkbox"/> принимаю по своему решению <input type="checkbox"/> другое _____
	<input type="checkbox"/> родственники, друзья <input type="checkbox"/> работник аптеки <input type="checkbox"/> реклама на TV, в прессе <input type="checkbox"/> принимаю по своему решению <input type="checkbox"/> другое _____
	<input type="checkbox"/> родственники, друзья <input type="checkbox"/> работник аптеки <input type="checkbox"/> реклама на TV, в прессе <input type="checkbox"/> принимаю по своему решению <input type="checkbox"/> другое _____
	<input type="checkbox"/> родственники, друзья <input type="checkbox"/> работник аптеки <input type="checkbox"/> реклама на TV, в прессе <input type="checkbox"/> принимаю по своему решению <input type="checkbox"/> другое _____

Если в таблице не хватило места, допишите на обратной стороне анкеты.

5. Перечислите препараты, которые Вы эпизодически (кратковременно) применяете, например, при головной боли, ОРЗ, температуре, кашле, насморке, молочнице: _____

Благодарим Вас за заполнение анкеты. Если Вы согласны в будущем участвовать в анкетировании, сообщите Вашу контактную информацию:

Имя _____ Отчество _____

Адрес электронной почты _____

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Лекарственные средства	Проникновение в материнское молоко, влияние на грудного ребенка	Применение при кормлении грудью
Азитромицин		На время лечения грудное вскармливание должно быть исключено
Азлоциллин		Применение противопоказано
Азтреонам		Применение противопоказано
Амикацин	Выделяется с грудным молоком в небольших количествах	На время лечения следует отказаться от кормления грудью
Амоксициллин	Проникает в грудное молоко	При лактации применяют по жизненным показаниям, на время лечения грудное вскармливание исключено
Амоксициллин/клавуланат		С осторожностью
Ампициллин		Применение противопоказано
Ампициллин/оксациллин	Выделяется с грудным молоком в низких концентрациях	При необходимости применения следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания
Бензилпенициллин	Проникает в грудное молоко	При необходимости применения следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания
Ванкомицин	В эксперименте обнаружено, что выделяется с грудным молоком крыс	Противопоказан, при необходимости применения грудное вскармливание следует прекратить
Гентамицин		Применение противопоказано
Джозамицин		Разрешено по показаниям
Доксициклин	Негативно влияет на формирование скелета, вызывает жировую дистрофию печени	При необходимости применения грудное вскармливание следует прекратить
Имипенем/циластин	Не установлено, выделяется ли с грудным молоком	При необходимости применения следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания
Канамицин		На время лечения следует исключить грудное вскармливание
Кларитромицин		Применение противопоказано
Клиндамицин	Проникает в грудное молоко	Применение противопоказано
Ко-тримоксазол	Компоненты препарата выделяются с грудным молоком, могут вызывать ядерную желтуху и гемолитическую анемию у младенца	При необходимости применения следует прекратить грудное вскармливание
Левифлоксацин	Выделяется с грудным молоком	Применение противопоказано

Лекарственные средства	Проникновение в материнское молоко, влияние на грудного ребенка	Применение при кормлении грудью
Ломефлоксацин	Не установлено, выделяется ли с грудным молоком человека, в эксперименте обнаружено, что ломефлоксацин и его метаболиты проникают в грудное молоко животных	Применение противопоказано
Линкомицин		При необходимости применения грудное вскармливание следует прекратить
Меропенем	Выделяется с грудным молоком	Возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для младенца
Метронидазол		Применение противопоказано
Мидекамицин		Применение противопоказано
Моксифлоксацин	Экскретируется в грудное молоко и может вызывать негативные побочные реакции у детей, находящихся на грудном вскармливании; в экспериментах вызывал артропатию у молодых растущих животных	Применение противопоказано, при необходимости назначения на время лечения следует прекратить грудное вскармливание
Налидиксовая кислота		Применение противопоказано
Неомицин	В небольших количествах выделяется с грудным молоком	Применение противопоказано
Нетилмицин	В небольших количествах выделяется с грудным молоком	При необходимости применения следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания
Нитроксилин		Применение противопоказано
Нитрофурантоин		Применение противопоказано
Норфлоксацин	Выделяется с грудным молоком, в эксперименте вызывал артропатию у молодых растущих животных	Применение противопоказано
Оксациллин	–	При необходимости применения необходимо прекратить грудное вскармливание
Пефлоксацин	В эксперименте установлено токсическое действие на хрящевую ткань у молодых растущих животных	Применение противопоказано
Пиперациллин	С грудным молоком выделяется небольшая часть введенной дозы	С осторожностью

Лекарственные средства	Проникновение в материнское молоко, влияние на грудного ребенка	Применение при кормлении грудью
Пиперациллин/тазобактам	Выделяется с грудным молоком	С осторожностью
Рифампицин	Выделяется с грудным молоком	При необходимости применения следует прекратить грудное вскармливание
Спрафлоксацин	–	Применение противопоказано
Стрептомицин	Выделяется с грудным молоком, может оказывать негативное влияние на младенца	Применение противопоказано
Тетрациклин	–	При необходимости применения следует прекратить грудное вскармливание
Тикарциллин/клавуланат	–	С осторожностью
Тейкопланин	–	С осторожностью
Феноксиметипенициллин	Выделяется с грудным молоком	Применение по показаниям возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для младенца
Хлорамфеникол	При приеме внутрь проникает в грудное молоко. При местном применении возможна системная абсорбция	На время лечения следует прекратить грудное вскармливание
Цефадроксил	–	На время лечения следует прекратить грудное вскармливание
Цефаклор	Выделяется с грудным молоком	При необходимости следует прекратить грудное вскармливание
Цефалексин	–	Возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для младенца
Цефамандол	–	Только если ожидаемый терапевтический эффект превышает возможное негативное действие
Цефепим	Выделяется с грудным молоком	С осторожностью
Цефиксим	–	Применение противопоказано
Цефокситин	–	Оправданно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для младенца
Цефоперазон	–	Применение противопоказано
Цефоперазон/сульбактам	–	Оправданно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для младенца
Цефотаксим	Выделяется с грудным молоком	Возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для младенца

Лекарственные средства	Проникновение в материнское молоко, влияние на грудного ребенка	Применение при кормлении грудью
Цефтазидим	Выделяется с грудным молоком в низких концентрациях	Возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для младенца
Цефтибутен	–	С осторожностью
Цефтриаксон	Выделяется с грудным молоком в низких концентрациях	Возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для младенца
Цефуроксим	Выделяется с грудным молоком в низких концентрациях	С осторожностью, применение возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для младенца
Ципрофлоксацин	В эксперименте вызывал артропатию	Применение противопоказано
Эритромицин	Выделяется с грудным молоком	При назначении следует воздержаться от кормления грудью

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ТРАВЫ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

I. Травы, нарушающие нормальное течение беременности:

- алоэ древовидное (входит в состав желудочно-кишечных сборов, сборов, возбуждающих аппетит, назначается для стимуляции иммунитета);
- барбарис обыкновенный (встречается в противоанемических сборах, рекомендуется для улучшения работы печени, возбуждения аппетита, при желчно-каменной болезни);
- душица лекарственная (используется для улучшения аппетита, в желудочно-кишечных, легочно-бронхиальных, успокоительных сборах);
- любисток лекарственный (часто используется как приправа, включен в успокоительные, отхаркивающие, мочегонные и обезболивающие сборы);
- крушина ломкая (используется как слабительное и при язвенной болезни желудка);
- пижма обыкновенная (ядовита, повышает тонус матки, повышает АД. Входит в состав многих сборов);
- ревеня тангутский (применяется как слабительное и желчегонное средство. Может нарушать формирование костной ткани плода из-за высокого содержания щавелевой кислоты).

II. Травы, нарушающие плацентарное кровообращение, т. е. циркуляцию крови в плаценте, обеспечение плода кислородом и питательными веществами:

- иссоп лекарственный — может повышать тонус матки, усиливая риск преждевременного прерывания беременности (входит в состав сборов для лечения бронхиальной астмы, желудочно-кишечных заболеваний, стенокардии, неврозов, анемии);
- шалфей лекарственный (включается в мочегонные и желудочно-кишечные сборы, применяется в виде водного настоя для полоскания горла при простудных заболеваниях, стоматитах, ангинах, используется как приправа).

III. Травы, которые могут вызвать у ребенка аллергическую предрасположенность:

- земляника лесная — может повышать тонус матки и спровоцировать преждевременное прерывание беременности (рекомендуется при заболеваниях желудка и кишечника, при мочекаменной болезни, авитаминозах, анемии и др.);
- череда трехраздельная (используется в сборах для лечения кожных заболеваний, а также как потогонное и мочегонное средство).

IV. Травы, которые нарушают нормальное развитие плода:

- морская капуста — из-за риска передозировки йода;
- шпинат огородный и щавель кислый — из-за высокого содержания щавелевой кислоты могут нарушать образование костей у ребенка.

V. Оказывают неблагоприятное влияние на материнский организм:

– мордовник обыкновенный — повышает тонус мышц и усиливает чувствительность к боли (входит в сборы для лечения ряда неврологических и терапевтических заболеваний);

– солодка голая — повышает АД, задерживает воду в организме, вызывая отеки (очень часто назначается при хронических и острых заболеваниях легких и бронхов, при некоторых эндокринных заболеваниях);

– настой березового гриба чаги — задерживает воду в организме.

VI. Травы, усугубляющие явления раннего токсикоза и позднего гестоза. Могут вызывать тошноту, рвоту, изжогу, метеоризм:

– багульник болотный — ядовит, вызывает воспаление слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, расширяет сосуды, понижает АД (используется в основном как отхаркивающее при бронхиальной астме);

– валериана лекарственная — при длительном приеме или при высоких дозировках может вызывать головную боль, тошноту, тормозить пищеварение, нарушать работу сердца и повышать нервозность;

– донник лекарственный — ядовит, провоцирует головные боли, головокружение, тошноту, рвоту, сонливость (входит в отхаркивающие, мочегонные сборы, назначают при метеоризме, бессоннице, ревматических болях);

– полынь горькая — опасна при передозировке, может вызывать судороги, галлюцинации и другие нарушения психики. Необходимо учесть, что организм беременной и ее ребенка более чувствительны к различным химическим веществам, и дозы (настоев в том числе) должны быть уменьшены (назначается для возбуждения аппетита, как желчегонное и при различных хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта);

– чистотел большой — относится к ядовитым травам, от него возможны тошнота, рвота, понос, угнетение дыхания.

VII. Повышают АД:

– бессмертник песчаный — назначается при заболеваниях желчного пузыря и печени;

– зверобой продырявленный (некоторыми авторами причисляется к ядовитым растениям) — сужает сосуды, нарушает кровообращение плаценты, повышает АД.

VIII. Отрицательно влияют на работу почек:

– аир болотный — противопоказан из-за выраженного мочегонного действия (входит в состав желудочно-кишечных и противоязвенных сборов);

– василек синий — содержит циановый компонент, требует особенно осторожного обращения, противопоказан из-за мочегонного эффекта и содержания цианидного комплекса (входит в желчегонные, мочегонные сборы, применяется при сердечнососудистых и глазных болезнях и др.);

– девясил высокий — используется в отхаркивающих и желудочно-кишечных сборах;

– марена красильная — раздражает слизистую оболочку желудка, назначается при мочекаменной болезни;

– можжевельник (ягоды) — используется как мочегонное, слабительное, потогонное средство, усиливает отделение желудочного сока;

– рододендрон золотистый — ядовитое растение, вызывает сильное слюнотечение, рвоту, боли в желудке и по ходу кишечника, брадикардию, нарушения дыхания, снижение АД, угнетение функции почек;

– сельдерей пахучий;

– укроп пахучий.

IX. Травы, влияющие на свертываемость крови:

– горец птичий, почечуйный, перечный — кроме сильного кровесвертывающего действия вызывает сокращение матки с риском прерывания беременности;

– кровохлебка лекарственная (используется в сборах при холециститах, метеоризме, энтероколитах, заболеваниях органов дыхания);

– кошачья лапка (бессмертник) — обладает сильным кровесвертывающим действием, повышает АД;

– крапива двудомная — широко используется в фитотерапии, стимулирует половые железы, нарушая естественный гормональный фон;

– кукуруза (рыльца) (рекомендуется обычно как желчегонное и мочегонное средство);

– крестовник обыкновенный — вызывает сердцебиение, сухость во рту, имеет канцерогенное действие.

X. Травы, стимулирующие половые железы и нарушающие гормональный фон:

– одуванчик лекарственный (широко применяется в фитотерапии);

– орех грецкий — может спровоцировать спазм сосудов головного мозга, повышает свертываемость крови;

– Melissa лекарственная;

– хмель обыкновенный (наиболее часто встречается в сборах при различных почечных заболеваниях и для лечения бессонницы, нервного напряжения);

– лапчатка гусиная (назначается как кровеостанавливающее и мочегонное средство);

– смородина черная (назначается при заболеваниях почек, авитаминозах, кровотечениях и лучевой болезни, АГ, простудных заболеваниях и как желчегонное);

– тысячелистник обыкновенный — растение ядовито, вызывает головокружение, кожные сыпи, повышает свертываемость крови и тонус матки;

– адаптогены: аралия маньчжурская, заманиха, женьшень обыкновенный, левзея сафлоровидная или маралий корень, лимонник китайский, радиола розовая, элеутерококк колючий — стимулируют половые железы, нарушая нормальный гормональный фон, повышают АД, вызывают сердце-

биение, тахикардию, бессонницу, головные боли, повышают нервозность. Во время беременности их можно применять лишь строго по показаниям, уменьшенными дозами, укороченными курсами и обязательно под контролем врача.

XI. Ядовитые растения: авран лекарственный, белена черная, белладонна (или красавка), дурнишник обыкновенный, дымянка лекарственная, живокость высокая, копытень европейский, крестовник плосколистный, кубышка желтая, купальница европейская, черемуха обыкновенная, чистец лесной, кирказон ломоносовидный, ластовень лекарственный, молочай глянцевитый, мыльнянка лекарственная, окопник лекарственный, очиток едкий, папоротник мужской, переступень белый, пион уклоняющийся, прострел раскрытый, рута пахучая, сирень обыкновенная, хвощ полевой.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	3
Предисловие.....	4
Введение.....	5
Особенности применения лекарственных средств в период беременности.....	10
Периоды внутриутробного развития.....	10
Фармакокинетика лекарственных веществ в период беременности.....	11
Фармакокинетика лекарственных веществ в организме плода.....	16
Особенности применения лекарственных препаратов в период кормления грудью.....	20
Фармакоэпидемиология и рекомендации по применению лекарственных средств при беременности.....	21
Результаты анкетирования врачей и рекомендации на основе сложившейся практики применения лекарственных препаратов (первое фармакоэпидемиологическое исследование).....	22
Противовирусные средства для лечения острых респираторных вирусных инфекций у беременных.....	22
Жаропонижающие лекарственные средства.....	25
Обезболивающие лекарственные средства.....	26
Лекарственные средства при кашле.....	28
Лекарственные средства при насморке.....	30
Противоаллергические лекарственные средства при сезонной аллергии (поллинозе).....	32
Антикоагулянты.....	36
Лекарственные средства при вагинальном кандидозе.....	44
Препараты для лечения инфекций дыхательных путей.....	47
Препараты для лечения пиелонефрита.....	48
Лекарственные препараты при урогенитальных инфекциях.....	50
Поливитаминовые препараты.....	52
Клинико-фармакологическая характеристика и рациональное применение витаминов во время беременности.....	54
Препараты йода.....	57
Препараты железа.....	58
Психотропные лекарственные средства.....	60

Лечение бессонницы	63
Лечение раннего токсикоза	68
Препараты при изжоге	70
Лекарственные средства при запорах.....	75
Гепатопротекторы	82
Результаты анкетирования беременных женщин (первое фармакоэпидемиологическое исследование)	83
Результаты второго фармакоэпидемиологического исследования	93
Результаты анкетирования врачей.....	93
Результаты анкетирования беременных женщин	97
Заключение.....	99
Список использованной литературы	102
Приложение А.....	112
Приложение В.....	116
Приложение С.....	118
Приложение D.....	122

Научное издание

Романова Ирина Сергеевна
Гавриленко Лариса Николаевна
Кожанова Ирина Николаевна и др.

ЛЕКАРСТВА В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ

Ответственная за выпуск И. С. Романова
В авторской редакции
Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 04.09.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «PROJECTA Special».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 7,44. Уч.-изд. л. 8,0. Тираж 23 экз. Заказ 618.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.