

**Лекарственная терапия  
в период беременности**

**2**

## 2.1 Анальгетики, противоревматические средства, миорелаксанты и средства от подагры

### ▶ 2.1.1 Парацетамол

**Фармакология и токсикология.** *Парацетамол* (например, ben-u-ron<sup>®</sup>, Enelfa<sup>®</sup>) обладает анальгетическими и антипиретическими свойствами, его хорошо переносят пациентки. В терапевтической дозе препарат не ингибирует синтез простагландинов. Его эффект обусловлен действием на гипоталамические центры.

Как и большинство других препаратов, парацетамол проникает через плаценту. Сначала, основываясь на результатах отдельных исследований, предполагали его тератогенное действие на организм человека. Впоследствии вопрос о токсическом действии парацетамола на плод также широко обсуждался. В частности, при ретроспективном исследовании 206 больных грудных детей Werler и соавт. (2002) обнаружили связь между приемом беременными парацетамола в комбинации с псевдоэфедрином в I триместре и возникновением у их детей гастрошизиса (врожденного мышечного дефекта в стенке желудка). Cleves (2004) не нашел корреляцию между возникновением дефектов межжелудочковой перегородки сердца у детей и приемом матерями парацетамола. В другом исследовании обсуждался вопрос о возможном повышении риска развития бронхиальной астмы и увеличении уровня IgE у детей дошкольного возраста, если их матери принимали парацетамол на поздних сроках беременности [Shaheen, 2005; Shaheen 2002]. Помимо методических недостатков исследования, такая связь выглядит маловероятной с биологической точки зрения. Обобщая имеющиеся данные, можно сделать заключение об отсутствии убедительных свидетельств тератогенности парацетамола для человека (обзор см. Briggs, 2005). О передозировке лекарственного препарата при попытках суицида см. раздел 2.22.4.

Наблюдаемые на лимфоцитах отдельные генотоксические эффекты [Hongslo, 1991], по-видимому, не имеют клинического значения.



**Практические рекомендации.** Парацетамол служит средством выбора как анальгетик и антипиретик. Его можно назначать на любых сроках беременности в обычных дозах.

### ▶ 2.1.2 Ацетилсалициловая кислота

**Фармакология.** *Ацетилсалициловая кислота* (ASS; например, Aspirin<sup>®</sup>, ASS ratiopharm<sup>®</sup>) в зависимости от дозы угнетает синтез тромбоксана, простагландинов и факторов свертывания крови, зависящих от витамина К. Эти свойства препарата обуславливают разнообразие показаний для его использования. При применении низкой дозы (до 300 мг/сут) проис-

ходит торможение синтеза тромбозина и уменьшение агрегации тромбоцитов, поэтому препарат назначают для профилактики тромбоэмболии. При разовой дозе 500 мг и выше вследствие угнетения синтеза простагландинов он оказывает анальгетическое, антипиретическое и противовоспалительное действия. Вследствие незначительной терапевтической широты в области противовоспалительных дозировок (3000 мг/сут и более) вместо ацетилсалициловой кислоты все чаще используют новые нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

Салицилаты являются липофильными веществами. После перорального приема они быстро всасываются и легко проходят через плаценту в плод. Их метаболизм и элиминация после связывания с глюкуроновой кислотой в печени плода и новорожденного происходят медленно вследствие сниженной ферментативной активности и незначительной скорости клубочковой фильтрации в почках.

**Низкодозная терапия.** Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (80–300 мг/сут) как ингибитора агрегации тромбоцитов используют для профилактики тромбоэмболии, а также с целью предотвращения преэклампсии. Кроме того, обсуждается вопрос о пользе применения низких доз ацетилсалициловой кислоты для профилактики возможных спонтанных аборт и других осложнений беременности у женщин, в крови которых определяют антитела к кардиолипину или фосфолипидам, что наблюдается как при системной красной волчанке, так и при ее отсутствии [Backos, 1999]. В проспективном исследовании, проведенном по методу «случай–контроль» и включавшем беременных ( $n = 101$ ), у которых в анамнезе зафиксировано, по меньшей мере, 2 спонтанных аборта или определялись аутоантитела, не удалось установить снижения частоты абортов после приема салицилатов в комбинации с преднизолоном (в контрольной группе женщины получали плацебо). Однако в группе беременных, получавших препарат, отмечен существенно более высокий риск преждевременных родов [Laskin, 1997]. С помощью мета-анализа было показано, что по сравнению с контрольной группой риск спонтанного аборта не снижался, но риск преждевременных родов был значительно ниже [Kozeg, 2003, 2002 A]. Благодаря комбинированной терапии преднизолоном и ацетилсалициловой кислотой удалось повысить частоту наступления беременности у женщин, имевших аутоантитела и желавших иметь ребенка, когда повторные попытки оплодотворения *in vitro* (IVF) до лечения оказывались безуспешными [Geva, 2000, 1998]. Результаты исследований пациенток с внутриматочным оплодотворением (IUI) подтвердили эффективность терапии такого рода [Hsieh, 2000].

Многие исследования были посвящены выяснению роли низкодозной терапии в профилактике нарушений плацентации, следствием которых являются высокое давление у женщины в период беременности и внутриутробная задержка развития плода. Крупномасштабное исследование на эту тему было проведено «Сотрудничающей группой по изучению эффекта низких доз аспирина на беременность» (CLASP) (1994) на большой выборке женщин (9000 беременных). В отличие от ранее

полученных данных было установлено, что положительный эффект такого лечения следует ожидать лишь у беременных с рано развивающейся (до 20 недель беременности) преэклампсией и наличием патологии в анамнезе. В группе пациенток, получавших препарат, отмечено благоприятное влияние терапии на артериальное давление у матери и рост ребенка при дозе 80 мг/сут и раннем начале лечения — до 16 недели беременности. У других беременных благоприятный эффект такого лечения (хотя оно было начато в сроки до 20 недели беременности) не был столь очевидным [Heyborne, 2000; Knight, 2000; Cartis, 1998; Golding, 1998; Rotchell, 1998]. Это касается и лечения уже существующей преэклампсии.

**Токсикология.** У животных некоторые салицилаты в больших дозах вызывают врожденные пороки развития. В работах отдельных исследователей, в частности проведенных по методу «случай–контроль» на очень небольших выборках, тератогенные эффекты описаны также у человека, например повышенный риск гастрошизиса вследствие разрыва в области эмбриональной *Arteria omphalomesenterica* [Martinez-Frias, 1997; Torfs, 1996]. При ретроспективном исследовании 206 грудных детей с гастрошизисом оказалось, что доля матерей, получавших ASS, больше, чем в контрольной группе [Werler, 2002]. Мета-анализ данных по применению ASS в I триместре беременности показал небольшое увеличение риска гастрошизиса без общего повышения риска возникновения пороков развития [Kozer, 2002 В]. Установлена корреляция между развитием аномалий почек у детей и приемом матерью ASS в I триместре беременности. Это могло бы свидетельствовать о несколько повышенном риске пороков развития почек [Abe, 2003], однако такой вывод сомнителен ввиду малого числа наблюдений. Ретроспективный анализ данных Шведского регистра родов показал, что не существует связи между возникновением дефектов сердечно-сосудистой системы и приемом ASS во время беременности [Källén, 2003]. Во многих других публикациях не отмечены токсические для человека эффекты [Briggs, 2005; Slone, 1976]. Таким образом, тератогенный потенциал широко применяемых и проверенных препаратов этой группы является минимальным. В исследованиях, проведенных на большой выборке пациенток (19 000 беременных, получавших ASS в I или II триместрах беременности), не установлены нарушения умственного развития детей в раннем возрасте (до 4 лет) [Klebanoff, 1988]. О передозировке препарата при попытках суицида см. раздел 2.22.4.

В одной из работ описан повышенный риск аборт, связанный с приемом ASS к моменту зачатия [Li, 2003]. Однако сведения о дозах препарата отсутствуют, а число беременных, принимавших ASS (22 из 1055), и тех из них, у которых произошел спонтанный аборт (5 из 22), столь невелико, что оценивать эти данные следует очень осторожно, хотя теоретически такой эффект можно объяснить, учитывая роль простагландинов при имплантации зародыша.

**Предродовая фаза.** Поскольку ингибиторы синтеза простагландинов снижают сократимость матки, салицилаты могут увеличить продолжи-

тельность беременности и процесса родов в результате ослабления родовой деятельности. В связи с этим ранее салицилаты использовали для ослабления родовой деятельности. Кроме того, после приема салицилатов у матери наблюдалась повышенная кровопотеря.

Подавление синтеза простагландинов, начиная примерно с 28–30 недели беременности, может привести к сужению или преждевременному закрытию боталлова протока. Такой зависимый от времени и дозы эффект был зарегистрирован при лечении индометацином (см. раздел 2.1.11), но может наблюдаться и в случае приема ASS (но не при низкодозной терапии!).

У недоношенных детей (но не у здоровых доношенных новорожденных) описано повышение частоты внутричерепных кровоизлияний, если мать в последнюю неделю беременности принимала ASS в дозе, оказывающей анальгетическое или противовоспалительное действие [Rumack, 1981].

Низкодозное лечение не вызывает преждевременного закрытия артериального протока и свертывания крови у плода или новорожденного и не нарушает здоровья матери [Vetter, 1995; CLASP, 1994; DiSessa, 1994; Sibai, 1993, 1989; Veille, 1993]. Описан только один случай, когда прием ASS в низких дозах обусловил появление легкого внутричерепного кровоизлияния у доношенного ребенка. Протромбиновое время и международное нормализованное отношение (МНО) у ребенка были повышены, неврологическая симптоматика не обнаружена [Sasisharan, 2001].



**Практические рекомендации.** ASS представляет собой анальгетическое и жаропонижающее средство второго выбора во время беременности; следует предпочесть парацетамол. В III триместре беременности салицилаты нельзя принимать регулярно, а дозы должны быть ниже, чем обычно используемые для получения противовоспалительного эффекта. Однако допустимо однократное применение анальгетических доз. Для длительного противовоспалительного лечения лучше использовать НПВС, например ибупрофен (закрытие полости артериального протока с 28–30 недели!). Однако в случае проведения регулярного лечения ацетилсалициловой кислотой в больших дозах в III триместре беременности необходимо контролировать состояние артериального протока у плода с помощью доплеровской сонографии. Кроме того, следует принять во внимание, что у новорожденных, особенно недоношенных, прием матерью только одной анальгетической дозы ASS (500 мг) может повысить склонность плода к кровотечению при родах. Низкодозную терапию ASS при соответствующих показаниях можно проводить без ограничений.

### ▶ 2.1.3 Соединения пиразолона и фенилбутазона

#### Соединения пиразолона

**Фармакология и токсикология.** *Метамизол* (анальгин) (например, Novalgin<sup>®</sup>, Novaminsulfon<sup>®</sup>), *феназон* (например, Migrâne-Kranit<sup>®</sup>) и *пропи-*

*феназон* (например, DEMEX®) утратили свое значение как анальгетические и антипиретические средства вследствие нежелательного влияния на гемопоэз и заменены парацетамолом и другими анальгетиками. Соединения пиразолона и фенилбутазона обладают антагонистическим по отношению к простагландинам действием и, начиная с 28–30 недели беременности, способны вызвать преждевременное закрытие боталлова протока у плода.

Известен случай, когда женщине незадолго до родов были назначены высокие дозы *метамизола* для лечения почечной колики, после этого был диагностирован олигогидрамнион [Catalan, 1995]. Бразильские авторы сообщили о существовании связи между приемом матерью метамизола и повышением частоты возникновения опухоли Вильмса у детей — данные, до настоящего времени не получившие подтверждения в работах других авторов [Sharpe, 1996]. В ретроспективном исследовании показано, что у женщин, принимавших во время беременности метамизол, чаще, чем в контрольной группе, рождались дети, у которых в возрасте до 18 месяцев развивался острый лейкоз. Напрашивается вывод, что существует значительно более высокий риск возникновения лейкоза у детей раннего возраста, матерей которых лечили метамизолом во время беременности [Alexander, 2001]. Однако это заключение основано на малом количестве приведенных наблюдений и недостаточной информации о сроках применения препарата. В других случаях указания на эмбриотоксическое действие метамизола на организм человека отсутствуют. В проспективном исследовании 108 беременных, получавших в I триместре метамизол, не обнаружено значимое повышение риска грубых дефектов развития плода [Bag-Oz, 2005]. Эти данные подтверждены результатами собственных проспективных исследований 154 женщин, получавших этот препарат в I триместре беременности.

Относительно эффекта *пропифеназона* мы располагаем данными собственных проспективных исследований (34 наблюдения) по применению препарата в I триместре беременности. 3 беременности закончились ее прерыванием, в 8 наблюдениях произошел спонтанный аборт, в 23 случаях родились живые дети. У абортированных плодов выявлены грубые пороки развития (дефект нервной трубки). В целом нет оснований говорить о риске тератогенного эффекта пропифеназона.

О применении *феназона* и *пропифеназона* в период беременности документированные данные отсутствуют.

## Соединения фенилбутазона

*Фенилбутазон* (например, Ambene®) и родственные соединения, такие как *фампрофазон*, *кебузон*, *мофебутазон* (например, Mofesal®) и *окси-фенбутазон*, представляют собой слабые анальгетики и антипиретики, обладающие сильным противовоспалительным действием за счет ингибирования синтеза простагландинов. Применение фенилбутазона показано при болезни Бехтерева. Соединения фенилбутазона могут

неблагоприятно влиять на гемопоэз, приводят к задержке жидкости в организме и обладают выраженным кумулятивным действием (время полувыведения составляет 30–170 час), что нежелательно в период беременности. В опытах на животных обнаружен тератогенный эффект фенилбутазона. Для оценки эмбриотоксического действия на организм человека данных недостаточно, но существенный тератогенный потенциал препарата маловероятен. В результате подавления синтеза простагландинов соединения фенилбутазона, подобно ацетилсалициловой кислоте и другим НПВС, могут вызывать преждевременное закрытие артериального протока у плода, если принимать препараты после 28–30 недели беременности (обзор *см.* Briggs, 2005).



**Практические рекомендации.** Следует отказаться от применения метамизола, феназона и пропифеназона. Анальгетиком выбора служит парацетамол, который в определенных случаях применяют в комбинации с кодеином. Тем не менее, согласно современным данным, использование одного из названных средств в I триместре беременности не сопряжено с риском для плода; вместе с тем необходимо продолжать диагностические исследования, а в случае возникновения ситуации, связанной с риском, следует подумать о возможности прерывания беременности (*см.* раздел 1.15). Если лечение этими препаратами проводят после 30 недели беременности, необходимо контролировать состояние артериального протока у плода, используя метод доплеровской сонографии.

#### ▶ 2.1.4 Применение комбинаций анальгетиков



**Практические рекомендации.** Совместное применение различных анальгетиков не рекомендуется. Исключение составляет комбинация парацетамол + трамадол, используемая в случае обоснованной необходимости. Конкретные свидетельства их эмбриотоксического действия на организм человека отсутствуют, однако существует вероятность повышения риска токсического эффекта в связи с увеличением количества компонентов в комбинации. Кроме того, такое комбинированное лечение не удовлетворяет требованиям рациональной лекарственной терапии и увеличивает ее стоимость. Тем не менее, согласно современным данным, комбинированная терапия в I триместре беременности не сопряжена с риском, однако необходимо продолжать диагностические исследования, а в случае возникновения ситуации, связанной с риском, может потребоваться прерывание беременности (*см.* раздел 1.15).

Последствия наружного применения при болях в суставах во время беременности комбинации *нонивамида* и *никобоксила* или других *никотинатов* (например, Finalgon®, Rubriment®) систематически не исследованы, но такая комбинация при разумном использовании едва ли способна вызвать эмбриотоксический эффект.

### ▶ 2.1.5 Морфин, гидроморфон и другие опиоидные анальгетики

Опиаты представляют собой сильные анальгетики центрального действия, сопоставимые по своему эффекту с морфином — основным алкалоидом опиума. Подобно морфину, они также могут вызвать лекарственную зависимость, а у новорожденных привести к угнетению дыхания и симптомам отмены. Опиаты подразделяют на чистые агонисты (эндорфины, морфин и другие терапевтически сходные опиаты), чистые антагонисты (*наллоксон*) и вещества, относящиеся к группе агонисты-антагонисты (*пентазоцин*). Оценка токсического потенциала опиатов в период беременности зависит от способа их применения: кратковременного терапевтического использования, например в перинатальную фазу, или чрезмерного употребления (*см. также* раздел 2.21.10).

Эндогенные эндорфины специфически взаимодействуют с опиоидными рецепторами и могут вызвать морфиноподобный эффект.

Систематические исследования тератогенности *морфина* (например, Carpro®) или *гидроморфона* (например, Dilaudid®) не проведены. Однако до сих пор нет свидетельств, что эти вещества вызывают пороки развития плода у человека.

Известен случай, когда для лечения хронических болей беременной была назначена длительная терапия *морфином*, вводимым интратекально. Ребенок родился здоровым с нормальным количеством баллов по шкале Апгар без воспалительной симптоматики; его развитие в возрасте 18 месяцев было нормальным [Oberlander, 2000]. По данным собственных проспективных исследований (5 наблюдений), в которых было проведено длительное лечение опиатами, 3 ребенка родились недошенными, а 1 — зрелым с симптомами отмены. Дефекты развития не определялись. Однократное внутримышечное введение 10–15 мг морфина после 18 недели беременности привело к уменьшению дыхательных движений плода при его неизменной общей подвижности. Соотношение содержания морфина в плазме плода и матери составляло 0,6 [Korepuck, 2000].

### ▶ 2.1.6 Петидин

**Фармакология.** *Петидин* (Dolantin®) вследствие своего непревзойденного спазмоанальгетического действия при родах долгое время считался анальгетиком выбора. Он не замедляет процесс родов и не ослабляет родовую деятельность.

Петидин также не оказывает неблагоприятного влияния на интенсивность вторичного кровотечения после родов и на обратное развитие матки в послеродовом периоде. Его концентрация в плазме плода может превышать таковую в сыворотке матери. У новорожденных петидин вследствие сниженной интенсивности метаболизма разрушается медленно, время его полувыведения увеличено до 18 час (вместо 3–

4 час у взрослых), как и его активного метаболита *норпетидина* (29–85 час) [Caldwell, 1978].

**Токсикология.** *Петидин* относится к наиболее изученным спазмоанальгетикам, применяемым при родах. Описанный после его парентерального введения метаболический ацидоз [de Boer, 1987; Kariniemi, 1986], вероятно, связан с индивидуальной передозировкой и последующей гипотонической реакцией системы кровообращения у матери. У новорожденных могут наблюдаться угнетение дыхания и нарушения адаптации с нейрофизиологическими проявлениями, которые наблюдаются в первые дни жизни. Эффект угнетения дыхания зависит, в первую очередь, от величины интервала между инъекцией препарата и родоразрешением, а также от зрелости ребенка. Для недоношенных детей эти явления представляют большую опасность. При исследовании группы, состоящей из 13 первородящих женщин, оказалось, что новорожденные сосут слабее в первые 45 мин, если петидин вводили женщинам в пределах 5 час до окончания родов. Сосательная активность коррелировала с концентрацией петидина в плазме новорожденных, но не с концентрацией метаболита норпетидина [Nissen, 1997]. Интенсивность и частота сосания в первые 3 суток после рождения у 9 доношенных новорожденных, матерям которых за 1–12,5 час до окончания родов вводили внутримышечно 75–100 мг петидина, были отчетливо снижены по сравнению с контрольной группой [Hafström, 2000]. Это объясняется удлинением периода полувыведения петидина у новорожденных. Видеосъемка 10 новорожденных, находившихся под влиянием петидина, также показала слабость сосания и снижение подвижности пальцев рук по сравнению с детьми, матери которых анальгетик не получали. Кроме того, дети матерей, получавших препарат, имели незначительно повышенную температуру тела и больше кричали [Ransjö-Arvidson, 2001].

Сравнение действия петидина и мептазинола при родах показало, что существенных различий между ними нет. В одном из исследований установлено, что мептазинол вызывал более выраженный анальгетический эффект [Nicholas, 1982]. В другом рандомизированном исследовании и в результате мета-анализа базы данных Cochrane не было выявлено различий в активности обоих веществ [Elbourne, 2000; Morrison, 1987]. В целом пациентки переносили петидин лучше, чем мептазинол.



**Практические рекомендации.** Спазмолитик петидин при необходимости можно использовать при родах. В случае преждевременных родов его применение имеет относительные противопоказания. При соответствующих показаниях допустимо его использование в I триместре беременности.

### ▶ 2.1.7 Кодеин и оксикодон

**Фармакология и токсикология.** *Кодеин* (например, Codicaps®, Codipront®) представляет собой производное морфина с менее выраженным,

чем у морфина, анальгетическим и седативным действием. Кодеин применяют либо отдельно в качестве противокашлевого средства, либо в комбинации с анальгетическими препаратами — парацетамолом и ацетилсалициловой кислотой. Кодеин может вызывать привыкание. Для злоупотребляющих препаратом беременных ежедневная доза составляет 300–600 мг (до 2000 мг); в других случаях кодеин используют для замены героина.

В 1970-х гг. появилось несколько публикаций, в которых пороки развития дыхательных путей, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и возникновение расщелин губ, челюсти и неба у плода связывали с применением кодеина. Но эти данные не были подтверждены в других исследованиях (обзор см. Briggs, 2005). Собственные наблюдения 124 беременных, получавших кодеин в I триместре, не выявили повышения риска возникновения грубых дефектов развития плода. В 12 случаях длительного применения кодеина также не обнаружены дефекты развития, однако у 4 новорожденных, матери которых злоупотребляли кодеином, отмечены симптомы отмены вплоть до судорог. Исследование детей с нейробластомой показало, что доля матерей, принимавших кодеин во время беременности или лактации, выше, чем в здоровой контрольной группе [Cook, 2004]. Однако о существовании причинной связи следует говорить крайне осторожно, учитывая небольшое число наблюдений и другие факторы.

По результатам исследования 100 пациенток, получавших оксикодон (OXYGESIC®) в I триместре беременности, отсутствуют свидетельства тератогенности препарата [Schick, 1996].

Лечение кодеином в период родов, как и другими опиатами, может привести к угнетению дыхания у новорожденных, а в случае злоупотребления препаратом — к появлению симптомов отмены (см. раздел 2.21.10).



**Практические рекомендации.** Во время беременности кодеин используют в качестве анальгетика (в сочетании с парацетамолом). Его можно применять при мучительном сухом кашле, когда другие противокашлевые средства не дают эффекта. В каждом случае необходимо учитывать наркотические свойства препарата. При настоятельных показаниях допустимо также использование оксикодона. В зависимости от дозы препарата и срока его применения у новорожденных возможны угнетение дыхания и симптомы отмены. Длительное применение препаратов этой группы допустимо лишь при настоятельных показаниях. Применение данных препаратов вместо героина при наркотической зависимости см. раздел 2.21.10.

## 2.1.8 Фентанил, альфентанил, ремифентанил и суфентанил

**Фармакология и токсикология.** *Фентанил* (например, Fentanyl-Janssen®) часто применяют при родовспоможении. Препарат вводят внутри-

венно и эпидурально. Его концентрация в крови из пуповины составляет 30–50% концентрации в плазме матери. По-видимому, риск неонатального угнетения дыхания незначителен, если между применением фентанила и родами проходит достаточно длительный срок. У 137 детей, рожденных матерями, получавшими фентанил в течение 24 час после родов, не было различий по сравнению с контрольной группой по таким показателям, как угнетение дыхания, количество баллов по шкале Апгар, потребность в налоксоне, а также неврологическим параметрам [Rayburn, 1989]. В этом исследовании последнее введение фентанила было выполнено в среднем за 112 мин до родов. В другом исследовании в группе из 15 новорожденных также не наблюдали ни угнетение дыхания, ни неврологические отклонения в первые 24 час после родов. Аппликацию фентанила проводили примерно за 10 мин до кесарева сечения [Eisele, 1982]. Доношенные здоровые новорожденные, родившиеся у женщин ( $n = 101$ ), которым при родах эпидурально вводили фентанил, не имели признаков угнетения дыхания. Авторы указывают, что эпидуральная анестезия фентанилом при родах, вероятно, благоприятнее в отношении вскармливания детей, чем внутривенное введение препарата (общий наркоз) [Jordan, 2005]. Другие исследователи отмечают, что контролируемую внутривенную анальгезию фентанилом при родах новорожденные переносят так же хорошо, как и эпидуральную анестезию [Nikkola, 1997].

Известен случай, когда во время всей беременности применяли пластырь с фентанилом, чрескожная доза которого составляла примерно 125 мкг/час. У доношенного ребенка, родившегося здоровым, количество баллов по шкале Апгар было нормальным. Однако через 24 час появились легкие симптомы отмены (повышенная возбудимость и приступы крика), которые исчезли через 4 дня. Уровень препарата в крови ребенка непосредственно после рождения составлял около 30% материнского, а через день после родов — только 9% [Regan, 2000].

В наших собственных исследованиях 22 женщин, которые получали фентанил в I триместре беременности, а также в наблюдениях других авторов не выявлена тератогенность препарата. При этом фентанил был обнаружен в органах плода в ранние сроки беременности [Cooper, 1999].

Во многих публикациях описано внутривенное и эпидуральное применение *альфентанила* (Rapifen®) при родовспоможении (обзор см. Briggs, 2005; Gin, 2000). Его переносимость для новорожденных, вероятно, такая же, как и фентанила. Отмечены незначительные нервно-мышечные функциональные отклонения в первые 30 мин после родов. Концентрация препарата в крови из пуповины составляла примерно 30% материнской.

В нескольких недавних проведенных исследованиях для уменьшения болей при родах был использован *ремифентанил*. В одном из этих исследований сообщается, что приходилось часто прерывать терапию вследствие сильного нежелательного эффекта препарата: у женщин возникали тошнота, рвота, угнетение дыхания или зуд. Ни в одном из

случаев нежелательные явления у новорожденных не наблюдали (обзор см. Briggs, 2005).

Данные о применении *суфентанила* у 351 женщины при родах показали отчетливое снижение количества случаев возникновения гипотонии по сравнению с другими методами анальгезии, но существенно выраженные колебания частоты сердечбиений у плода или чаще появляющуюся фетальную брадикардию [van de Velde, 2001].

Сообщения о тератогенном эффекте *альфентанила*, *ремифентанила* (Ultiva®) и *суфентанила* (Sufenta®) отсутствуют. Однако для окончательной оценки риска тератогенного действия этих препаратов имеющихся к настоящему времени данных недостаточно.



**Практические рекомендации.** По показаниям фентанил, а также другие препараты этой группы можно применять на любых сроках беременности. При введении препарата незадолго до родов необходимо учитывать возможность угнетения дыхания у новорожденных, как это свойственно всем анальгетикам опиатного ряда. Если проводят спинальную анальгезию, необходимо избегать воздействия на кровообращение матери (гипотония).

## ▶ 2.1.9 Другие наркотические анальгетики и анальгетики центрального действия

**Фармакология и токсикология.** *Пентазоцин* (Fortral®) использовали в США внутривенно в комбинации с антигистаминным препаратом *трипеленамином* под названием «T's and Blues» как наркотическое средство. В экспериментах на животных эта комбинация не оказывала тератогенного эффекта. Однако у крыс после пренатальной аппликации отмечена повышенная частота внутриутробного замедления роста и нарушения поведения. Сопоставимый эффект выявлен и у человека после употребления этого наркотического средства. Сведения о терапевтическом применении препарата отсутствуют. При повторном приеме до конца беременности необходимо иметь в виду возможность появления симптомов отмены (беспокойство, тремор, мышечный гипертонус, диарея и рвота). Пентазоцин может повышать тонус матки (обзор см. Briggs, 2005).

В отличие от пегидина *пентазоцин*, как и *тилидин* (в составе Valogon N®), при родовспоможении используют редко. Указания на тератогенное действие обоих препаратов на организм человека отсутствуют.

В Германии чаще всего в качестве анальгетика назначают *трамадол* (например, Tramal®). Его анальгетическое действие соответствует действию кодеина, но в 10 раз слабее, чем у морфина. Однако в отличие от морфина трамадол в эквивалентных дозах не вызывает заметного угнетения дыхания. Злоупотребление трамадолом ведет к наркотической зависимости. Трамадол, используемый при родах, уступал петидину по своему обезболивающему эффекту и нежелательному действию на организм матери. Однако различия между этими препаратами по влиянию на неонатальное развитие не найдены [Keskin, 2003]. Резуль-

таты мета-анализа базы данных Cochrane показали, что эти препараты по эффективности не различались [Elbourne, 2000]. Наша база данных охватывает 94 проспективных наблюдения беременных с применением трамадола в I триместре. Среди 78 новорожденных 5 детей имели грубые пороки развития (6,4%), в том числе 2 — дефект межпредсердной перегородки, транспозицию крупных сосудов и расщелину позвоночника (*spina bifida*), а 1 — врожденную катаракту и микрофтальмию. По крайней мере в одном случае мать дополнительно принимала препарат, вызывающий тератогенный эффект (в частности, карбамазепин). Эти результаты не дают оснований подозревать эмбриотоксический эффект препарата, тем более, что до настоящего времени не получены достоверные свидетельства тератогенного действия трамадола и других опиоидных анальгетиков на организм человека.

Отсутствуют также сведения об эмбриотоксическом эффекте таких препаратов, как *бупренорфин* (Temgesic®; см. раздел 2.21.10), *декстро-пропоксифен*, *флутиртин* (Katadolon®), *метпазиол* (Meptid®), *налбуфин* (Nubain®), *нефопам* (например, Silentan®) и *пиритрамид* (Dipidolor®), однако систематические исследования тератогенности этих препаратов не проведены.

Все морфиноподобные опиаты в зависимости от дозы и интервалов между введениями могут приводить к угнетению дыхания и симптомам отмены у новорожденных. В особенности это относится к случаям их применения вместо наркотиков (см. также раздел 2.21.10). Симптомы отмены у новорожденных, как и при использовании героина, могут появляться не сразу, а через некоторое время.



**Практические рекомендации.** При соответствующих показаниях во время беременности можно использовать апробированные лекарственные средства данной группы, такие как трамадол, а также бупренорфин. Однако в качестве болеутоляющего средства предпочтительно применять парацетамол (вместе с кодеином) или ибупрофен (до 30 недели беременности). Согласно имеющимся данным, назначение других перечисленных в этом разделе средств не связано с риском, но требует проведения дальнейших диагностических исследований, а в случае возникновения ситуации с высоким риском может потребоваться прерывание беременности.

### ▶ 2.1.10 Налоксон

**Фармакология и токсикология.** *Налоксон* (например, Narcanti®) обладает способностью устранять действие опиатов, угнетающее дыхание. У детей, матери которых во время беременности злоупотребляли опиатами, налоксон может вызвать симптомы отмены. Тератогенное действие налоксона на организм человека до настоящего времени не описано.



**Практические рекомендации.** Налоксон можно назначать при соответствующих показаниях.

### ▶ 2.1.11 Классические нестероидные противовоспалительные средства

**Фармакология.** К лекарственным препаратам этой группы относятся *диклофенак* (например, Diclac<sup>®</sup>, Voltaren<sup>®</sup>), *ибупрофен* (например, Dolgit<sup>®</sup>), *индометацин* (например, Indo-СТ<sup>®</sup>), *кеторофен* (например, Alrheumun<sup>®</sup>, Orudis<sup>®</sup>), *кеторолак*, *лорноксикам* (Telos<sup>®</sup>), *мефенамовая кислота* (например, Ponalar<sup>®</sup>, Parkemed<sup>®</sup>), *мелоксикам* (Мобес<sup>®</sup>), *набутетон*, *напроксен* (например, Proxen<sup>®</sup>), *нимесулид*, *пироксикам* (например, Felden<sup>®</sup>), *сулиндак*, *супрофен*, *теноксикам* и *тиaproфеновая кислота* (например, Surgam<sup>®</sup>). Противовоспалительное действие всех этих средств основано на торможении синтеза простагландинов, которые высвобождаются в процессе воспаления.

*Мелоксикам* и *нимесулид* подавляют преимущественно, но не избирательно, активность циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2). *Ибупрофен* и *индометацин* — это наиболее исследованные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [Norton, 1997]. Данные о концентрации *диклофенака* в организме плода приведены в работе Siu (2000): перед прерыванием беременности между 8 и 12 неделями у 30 женщин, которые дважды получили по 50 мг препарата, он присутствовал в образцах тканей плода в концентрации, равной его концентрации в крови матери. В отличие от этого после двукратного введения 500 мг *напроксена* его концентрация в образцах тканей плода была в 10 раз меньше концентрации в крови матери. В ходе развития беременности обнаружен несколько повышенный трансплацентарный перенос *напроксена*. О токолизе под влиянием НПВС см. раздел 2.14.8.

**Пороки развития.** Указания на повышенный риск возникновения пороков развития плода у человека при использовании препаратов этой группы отсутствуют. Ретроспективный анализ данных Шведского регистра родов, охватывающего 2557 живых новорожденных, матери которых принимали НПВС в I триместре, показал, что риск возникновения дефектов развития в целом не увеличивается, а лишь незначительно повышается частота дефектов сердечно-сосудистой системы независимо от лекарственного препарата [Ericson, 2001]. Наши собственные проспективные исследования, относящиеся к *ибупрофену*, включают 188 беременных, получавших препарат в I триместре. В 21 наблюдении было проведено искусственное прерывание беременности, в 18 — произошел спонтанный аборт, в 149 — беременность завершилась рождением живого ребенка. В общей сложности были выявлены 6 грубых пороков развития, среди них 3 дефекта межпредсердной перегородки, в одном случае — в сочетании со стенозом клапана легочной артерии, а также с расщелиной позвоночника, губы/нёба и комплексными дефектами скелета. В целом эти наблюдения не дают оснований говорить о повышенном риске спонтанного аборта или общем риске развития врожденных дефектов.

Систематические исследования по применению *индометацина* в I триместре беременности не проведены. Собственные проспективные исследования включают 172 беременных, получавших в I триместре

диклофенак. В 22 наблюдениях было проведено искусственное прерывание беременности, в 15 — произошел спонтанный аборт, в 135 — беременность завершилась рождением живого ребенка. Грубые пороки развития выявлены в 6 случаях, среди них два дефекта предсердной перегородки и по одному случаю гидроцефалии, двойной закладки почек, агенезии почек и двусторонней косолапости. Эти наблюдения не свидетельствуют о повышении риска развития врожденных дефектов.

Ретроспективный анализ данных Шведского регистра родов показал, что применение в I триместре напроксена не повышает общий риск дефектов развития, а лишь незначительно увеличивает риск возникновения расщелин [Ericson, 2001], а также дефектов сердечно-сосудистой системы [Källén, 2003]. Описан один случай, когда у новорожденного были большая двусторонняя расщелина губы и неба, гипертелоризм, широкое основание носа, глубоко посаженные уши, а также асимметричное отсутствие концевых фаланг обеих стоп; мать ребенка до 5 недели беременности получала *бизопролол*, *напроксен* и *суматриптан* [Kajantie, 2004]. Срок применения этих препаратов свидетельствует против причинной связи между их приемом и развитием дефектов. В проведенном нами проспективном исследовании 10 случаев применения напроксена в I триместре беременность у 2 женщин завершилась спонтанным абортом, а 8 новорожденных были здоровы.

**Спонтанный аборт.** В двух работах описан повышенный риск спонтанного аборта в результате приема нестероидных противовоспалительных средств [Li, 2003; Nielsen, 2001]. Однако незначительное число наблюдений в обоих исследованиях делает такое заключение сомнительным. Кроме того, в одной из этих работ указано, что препараты были назначены, однако не сообщается, действительно ли их применяли. Точные данные о препаратах отсутствуют в обеих публикациях.

**Действие на кровообращение и другие системы органов плода.** Применение в III триместре беременности НПВС может вызывать преждевременное закрытие артериального протока у плода [Mas, 1999]. Анализ мекония новорожденных для выяснения возможной связи между приемом НПВС и персистирующей легочной гипертензией показал, что у новорожденных с этим заболеванием *ибупрофен*, *напроксен*, *индометацин*, а также *ацетилсалициловую кислоту* обнаруживают в 2 раза чаще, чем у здоровых детей [Alano, 2001].

Чем более зрелым является плод, тем больше вероятность закрытия артериального протока при противовоспалительной терапии [Rasanen, 1995]. Этот эффект наблюдали уже с 27 недели беременности [Bivins, 1993]. До 32 недели влияние НПВС на кровообращение плода отмечено в 5–10% случаев, после 32 недели — в 50%, а после 34 недели — в 100% [Moise, 1993, 1988]. После пренатального применения НПВС у новорожденных наблюдали также парадоксальный эффект: персистирующий артериальный проток. Его необходимо было закрыть с помощью хирургического вмешательства [Norton, 1993]. Авторы высказывают мнение, что в этом случае *индометацин* вызвал повреждение интимы протока, что препятствовало его спонтанному закрытию.

В результате преждевременного закрытия протока у новорожденных может возникнуть легочная гипертензия. Например, это произошло у доношенного ребенка, мать которого страдала тромбофлебитом и за 2 недели до родов помимо гепарина получала *диклофенак* в дозе 75 мг/сут в течение 5 дней. Легочная гипертензия персистировала 22 дня, и в этот период потребовалось лечение с помощью ингаляций высоких доз NO. Но и после этого сохранялся рефлюкс трехстворчатого клапана, явно вызванный ишемией [Zenker, 1998]. Известен другой случай легочной гипертензии у новорожденного с закрытым артериальным протоком, когда на 39 неделе вследствие брадикардии плода пришлось прибегнуть к кесареву сечению. За 3 дня до этого мать получила *диклофенак* [Siu, 2004]. Еще в одном случае женщина в последние 4 дня до родов получала 2 раза в день по 220 мг *напроксена*; у родившегося доношенным ребенка через 2 час после родов возникла легочная гипертензия при гипертрофии правого сердца и закрытом артериальном протоке. Симптоматика нормализовалась после кислородной терапии, проводимой в течение 2 дней жизни. Через 5 месяцев ребенок был клинически здоров при незначительной гипертрофии правых отделов сердца, обнаруживаемой эхокардиографически [Talati, 2000].

Функции почек у плода и новорожденного также могут пострадать (вплоть до анурии), если в III триместре беременности женщину лечили НПВС. Этот эффект объясняется снижением перфузии почек и повышением содержания циркулирующего вазопрессина [van der Heijden, 1994; Walker, 1994]. Сниженная перфузия почек плода служит также причиной некротизирующего энтероколита у новорожденных, подвергшихся в пренатальный период воздействию НПВС [Ojala, 2000; Parilla, 2000; Major, 1994; Norton, 1993]. Нарушения функции почек и некротизирующей энтероколит встречались также у новорожденных, у которых артериальный проток персистировал после родов в результате воздействия *индометацина*. Известны также случаи внутричерепных кровоизлияний, особенно у недоношенных детей, вследствие, возможно, подавления агрегации тромбоцитов, индуцированного индометацином [Norton, 1993].

Можно полагать, что описанные нарушения со стороны органов плода могут возникать при использовании всех НПВС (например, закрытие протока под влиянием *кетопрофена* и *нифлумовой кислоты*) [Radi, 1999; Llanas, 1996].

Описаны два казуистических случая выключения функции почек (потребовался перевод на диализ) под влиянием *нимесулида*, действующего преимущественно как ингибитор ЦОГ-2, после того как нимесулид использовали для лечения женщин на поздних сроках беременности. В одном случае препарат применяли в дозе 200 мг/сут с 26 до 32 недели беременности с целью токолиза [Balasubramaniam, 2000; Peruzzi, 1999]. У ребенка, родившегося на 33 неделе беременности, выявлена острая почечная недостаточность, после того как на 30 неделе был диагностирован олигогидрамнион; беременная уже в I триместре, т.е. до наступления фазы чувствительности, получала *нимесулид*, *диклофенак* и *парацетамол* [Benini, 2004]. В другом случае описан ребенок с хроническим

поражением почек после 4-недельного лечения матери *нимесулидом*, начиная с 30 недели беременности; уже через 2 недели после начала лечения диагностировали олигогидрамнион. Даже в возрасте 20 месяцев ребенку была необходима консервативная терапия [Magnani, 2004]. Holmes и соавт. (2000) также сообщили о случае олигогидрамниона, который возник через 3 недели после начала лечения нимесулидом на 24 неделе беременности с целью предупреждения родовой деятельности; после окончания лечения состояние нормализовалось. Родившийся в срок ребенок был здоров. Сходные данные приведены в сообщении о 5 беременностях, при которых применяли нимесулид из-за преждевременной родовой деятельности. У всех женщин примерно через 3 сут после начала лечения появился гидрамнион, после окончания терапии состояние нормализовалось. Ни у одного из детей не было явного повреждения почек [Locatelli, 2001]. В проспективном исследовании 44 беременных, получавших нимесулид для профилактики преждевременной родовой деятельности, примерно у 50% после 4-недельной терапии возник олигогидрамнион; после завершения лечения объем околоплодных вод восстановился. В одном случае острой почечной недостаточности у недоношенного ребенка не было проведено контрольное исследование матери. Ни в одном из случаев не потребовалось прекращения лечения вследствие закрытия артериального протока [Sawdy, 2004]. Paladini (2005) описал 10 наблюдений закрытия артериального протока у новорожденных после приема матерями двух отдельных максимальных анальгетических доз незадолго до родов [Paladini, 2005].

Другие авторы не обнаружили нежелательных эффектов у новорожденных после токолиза с помощью *сундака* у 10 беременных в сроки 28–32 недель [Sawdy, 2003]. Активные (сульфидные) метаболиты *сундака* проникают через плаценту в незначительном количестве, поэтому не должны вызывать изменений фетального кровообращения, которые можно было бы выявить с помощью доплеровской сонографии [Carlan, 1995, 1992; Kramer, 1995]. Это преимущество лекарственного препарата по сравнению с другими НПВС в других работах не подтверждено [Kramer, 1999].



**Практические рекомендации.** Хорошо апробированные НПВС, например ибупрофен и диклофенак, можно использовать в качестве анальгетиков или противовоспалительных средств в I и II триместрах беременности. Начиная с 30 недели следует воздержаться от их применения. Если эти препараты все же используют для лечения на поздних сроках беременности, необходимо регулярно контролировать кровообращение плода (1–2 раза в неделю) с помощью метода сонографии, чтобы выявить возможные изменения гемодинамики в артериальном протоке и исключить возникновение олигогидрамниона. Токолиз с применением антагонистов простагландинов предпринимать не рекомендуется. После проведения лечения НПВС в I триместре беременности нет необходимости в инвазивной диагностике. Прерывание желанной и нормально протекающей беременности на основании возможного риска не показано (см. раздел 1.15).

### ▶ 2.1.12 Селективные ингибиторы циклооксигеназы 2

**Фармакология и токсикология.** Предполагалось, что лекарственные средства этой группы будут обладать существенно лучшей переносимостью, поскольку они избирательно ингибируют циклооксигеназу 2 (ЦОГ-2), играющую большую роль в процессах воспаления, а также уменьшат риск возникновения желудочно-кишечных расстройств и повреждений почек, которые возникают при использовании классических НПВС, неспецифически подавляющих активность циклооксигеназы 1. К новым ингибиторам ЦОГ-2 относятся *целекоксиб* (Celebrex®), *эторикоксиб* (Arcoxia®), *лумиракоксиб*, *нарекоксиб* (Dynastat®), *рофекоксиб* (VIOXX®) и *вальдекоксиб* (Vextra®), характеризующиеся временем полувыведения от 8 до 17 час. *Рофекоксиб* уже изъят из продажи вследствие сильного нежелательного действия на сердце. То же относится и к *вальдекоксибу*, вызывающему тяжелые кожные реакции. Вследствие возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и почек препараты группы коксибов не подлежат терапевтическому применению. Нет указаний, что во время беременности ингибиторы ЦОГ-2 имеют преимущества перед классическими НПВС.

Данные о применении ингибиторов ЦОГ-2 в период беременности немногочисленны. В опытах на животных не выявлены специфические эмбриотоксические повреждения, которые могли бы быть, исходя из подавления этими ингибиторами действия простагландинов.

В собственных проспективных исследованиях, включавших 21 беременную, которые применяли *целекоксиб* в I триместре, не выявлено грубых пороков развития плода. По материалам, представленным фирмой-изготовителем (19 беременностей), при применении *рофекоксиба* в I триместре в 17 случаях родились здоровые дети, в 2 наблюдениях произошел спонтанный аборт [Merck & Co, 2004]. Из 40 собственных проспективно документированных случаев лечения *рофекоксибом* в I триместре 2 беременности завершились ее прерыванием, 5 — спонтанным абортом и 32 — рождением живых детей. У 2 детей обнаружены пороки развития: у одного — грубый дефект межпредсердной перегородки, у другого — транспозиция крупных сосудов. Из 5 женщин, получавших во время беременности *вальдекоксиб*, 4 родили здоровых детей, 1 беременность была прервана (собственные данные).

В небольшом рандомизированном исследовании *целекоксиб* и *индометацин* не отличались по своему токолитическому эффекту. Однако при использовании *целекоксиба* не обнаружено частичное преждевременное закрытие артериального протока, а также снижение объема амниотической жидкости, которые наблюдались в случае применения *индометацина* [Stica, 2002]. При рандомизированном сопоставлении действия *рофекоксиба* и сульфата магния не удалось установить различия в эффективности токолиза и выраженности неонатальных нежелательных явлений [McWorther, 2004]. Небольшое число наблюдений не позволяет вынести окончательное заключение. Хорошо изученное фетотоксическое действие классических НПВС и ацетилсалициловой

кислоты на поздних сроках беременности следует ожидать также при использовании ингибиторов ЦОГ-2.

Результаты небольшого рандомизированного исследования позволили сделать вывод, что после приема *рофекоксиба* (в контрольной группе — плацебо) имела место запоздавшая овуляция. Это может приводить к снижению фертильности в случае приема рофекоксиба к моменту зачатия (данный эффект уже обсуждался в связи с применением других НПВС) [Pall, 2001].

В настоящее время имеющиеся данные относительно применения *коксибена* в период беременности не позволяют оценить величину риска.



**Практические рекомендации.** Влияние селективных ингибиторов ЦОГ-2 на течение беременности изучено недостаточно, поэтому следует воздержаться от их использования. Однако по имеющимся к настоящему времени сведениям, прием этих препаратов в I триместре не создает ситуацию риска, которая требовала бы проведения инвазивной диагностики или прерывания желанной нормальной беременности (см. раздел 1.15). Для подтверждения нормального развития плода рекомендуется проводить УЗИ.

### ▶ 2.1.13 Лечение мигрени

Различают медикаментозную профилактику мигрени и лечение приступов мигрени. Патофизиологически приступ протекает в 3 стадии:

- *продромальная стадия* с сужением сосудов пораженного полушария головного мозга;
- *болевая стадия* с расширением сосудов;
- *стадия отека* с повышением проницаемости сосудов, которая может продолжаться длительное время.

Для лекарственной терапии используют различные препараты, некоторые из них детально описаны в других разделах книги.

Общеупотребительные для профилактики и терапии мигрени лекарственные препараты с некоторыми ограничениями можно использовать и во время беременности [Göbel, 1999]. Ни одно из этих средств не вызывает подозрений на его тератогенность для человека. Однако некоторые из них, например *цикланделат* и *флунаризин*, пока изучены недостаточно. Рекомендуемые для профилактики мигрени дозы блокаторов  $\beta$ -рецепторов *метопролол* и *пропранолол* могут вызывать относительную брадикардию у плода. Это не опасно, однако интерпретация данного явления может быть неверной, если факт лекарственного лечения остался неизвестным.

#### Профилактика мигрени

Метопролол, пропранолол, цикланделат, флунаризин, ацетилсалициловая кислота, магнезия, amitriptilin, naproxen (только до 30 недели беременности).

### Лечение легких приступов мигрени

---

Прокинетиические противорвотные средства в начале приступа: метоклопрамид, домперидон. Анальгетики через 15 мин: парацетамол, до 30 недели также ибупрофен и ацетилсалициловая кислота.

---

### Лечение тяжелых приступов мигрени

---

Суматриптан (другие триптаны используют лишь при отсутствии эффекта или непереносимости суматриптана).

---

## Анальгетики

**Фармакология и токсикология.** *Парацетамол* (например, ben-u-ron<sup>®</sup>, Enelfa<sup>®</sup>) (см. раздел 2.1.1) отдельно при мигрени часто не помогает. Может оказаться эффективной его комбинация с *кофеином* или *кодеином* (например, Prontopyrin<sup>®</sup> plus, talvosilen<sup>®</sup>). *Ацетилсалициловая кислота* (см. раздел 2.1.2) и противовоспалительные препараты, например *ибупрофен* (см. раздел 2.1.11), после 30 недели беременности могут вызывать преждевременное закрытие артериального протока у плода. Кроме того, ацетилсалициловая кислота нарушает свертывание крови, что особенно важно при угрозе преждевременных родов.

## Противорвотные и прокинетиические средства

**Фармакология и токсикология.** Противорвотный препарат *метоклопрамид* (см. раздел 2.4.6) действует против сопутствующей тошноты и, подобно *домперидону*, способствует всасыванию анальгетиков, ускоряя их прохождение через желудок.

## Производные эрготамина

**Фармакология и токсикология.** *Дигидроэрготамин* (DHE; например, DET MS<sup>®</sup>, Dihydergot<sup>®</sup>), тонизирующий сосуды, раньше считали противопоказанным в период беременности вследствие его родства с эрготамином, алкалоидом спорыньи. Однако в результате гидрирования дигидроэрготамин плохо проникает через биологические мембраны и после приема внутрь всасывается в незначительном количестве. Пик действия наступает через 2 час. Дигидроэрготамин разрушается в печени, и его метаболиты выводятся с жёлчью. В ряде случаев он дает эффект, однако в последние недели перед родами его можно принимать только внутрь, а при готовности к родам вообще нельзя применять. После перорального приема в терапевтической дозе эмбриотоксического эффекта можно не опасаться. Однако при передозировке и парентеральном введении исключить риск нельзя. Анализ данных Шведского регистра

родов показал, что у детей 52 женщин, получавших препарат в I триместре беременности, не было грубых пороков развития [Källén, 2001]. По данным собственных проспективных исследований, из 44 женщин, получавших препарат в I триместре беременности, 37 родили живых детей. Из них 2 ребенка имели грубые пороки развития (дефект межпредсердной перегородки, дефект нервной трубки).

Гегидрированные алкалоиды, в частности *эрготамина тартрат* (например, Ergo-Kranit® akut), теоретически в силу своих фармакологических свойств должны вызывать более сильные сокращения матки и нарушения проницаемости плаценты, чем дигидроэрготамин, приводя таким образом к повреждению или гибели плода (обзор *см.* Briggs, 2005). Однако до сих пор описаны лишь единичные случаи пороков развития (аномалий) и мертворождений [Hughes, 1988; собственные наблюдения]. В эпидемиологических исследованиях до настоящего времени не получено достоверных данных повышения общей частоты возникновения пороков развития [Raymond, 1995]. Описаны 2 случая синдрома Мёбиуса (нарушение развития черепно-мозговых нервов) после применения препарата на ранних сроках беременности [Smets, 2003; Graf, 1997]. У 191 женщины после применения эрготамин в I триместре беременности не обнаружено повышение риска возникновения пороков развития у ребенка [Källén, 2001]. В исследовании с применением метода «случай–контроль» установлено, что матери детей с дефектом нервной трубки принимали эрготамин чаще [Medveczky, 2004]. Однако сроки применения препарата не совпадали с фазой чувствительности, поэтому автор интерпретирует свои данные с осторожностью.

Переносимость других производных эрготамин для перорального применения — *лизурида* (например, Dopergin®) и *метизергида* (Deseril® retard) — в период беременности исследована не так хорошо, как дигидроэрготамин и тартрат эрготамин.

## Триптановые агонисты серотонина

**Фармакология и токсикология.** *Суматриптан* (например, Imigran®) помогает при тяжелых приступах мигрени. Проспективные исследования по его применению были проведены фирмой-изготовителем (выборка состояла из 700 беременных). При использовании препарата преимущественно в I триместре не получены данные, которые свидетельствовали бы о его тератогенном действии на организм человека [Glaxo Wellcome, 2005; Reiff-Eldridge, 2000; O'Quinn, 1999; Shuhaiber, 1998; Eldrige, 1997]. Описан один случай, когда у ребенка, мать которого получала до 5 недели беременности *суматриптан*, *бизопролол* и *напроксен*, были большие двусторонние расщелины губы и нёба, гипертелоризм, широкое основание носа, глубоко посаженные уши, а также асимметричное отсутствие концевых фаланг пальцев обеих стоп [Kajantie, 2004]. Прием препаратов в ранние сроки беременности не мог быть причиной возникновения дефектов. По данным ретроспективного анализа Шведского регистра родов, 658 беременных получали *суматриптан* в I триместре.

Свидетельства повышенного риска возникновения дефектов развития и специфического тератогенного эффекта отсутствовали [Källén, 2001]. По материалам Датского регистра родов, у 34 детей, подвергшихся до рождения воздействию препарата, не обнаружены пороки развития, но наблюдалось незначительное повышение риска преждевременных родов [Olesen, 2000]. В других крупномасштабных исследованиях такой эффект суматриптана не подтвержден.

Применение *наратриптана* (Naramig®) в I триместре к настоящему времени документировано у 38 беременных. Свидетельства повышенного риска возникновения дефектов развития не получены [Glaxo Wellcome, 2005]. В экспериментах на животных установлено, что аномалии развития скелета и сосудов возникали при концентрациях препарата, которые превышали рекомендуемые с терапевтической целью лишь в 2,5 раза.

Материалы по применению *ризатриптана* (Maxalt®) охватывают 32 проспективных и 11 ретроспективных случаев из регистра беременностей фирмы-изготовителя, а также 41 случай из Шведского регистра родов. До сих пор не зарегистрировано повышение риска тератогенного эффекта [Fiore, 2005]. По собственным данным, лечение препаратом 15 беременных в I триместре не вызвало появления дефектов развития.

В нашем банке данных проспективных исследований имеются материалы о применении в I триместре беременности *золмитриптана* (AscoTop®) у 28 беременных. Из 21 ребенка, рожденного живым, у 2 зарегистрированы грубые пороки развития (дефект межпредсердной перегородки, микрофтальмия с катарактой).

Данные о применении *алмотриптана* (Almogran®), *элетриптана* (Relrax®) и *фриватриптана* (Allegro®) отсутствуют.

Таким образом, дать дифференцированную оценку эффекта препаратов этой группы не представляется возможным. До настоящего времени сведения о повышенном риске тератогенного действия этих лекарственных средств отсутствуют.

## Другие средства от мигрени

**Фармакология и токсикология.** Опыт применения в период беременности таких лекарственных препаратов, как *цикланделат* (например, Natil®), *этаверин*, *ипразохром* (Divascan®) и *пизотифен* (Sandomigran®, Mosegor®) недостаточен для оценки риска их применения.

Для профилактики периодических приступов мигрени рекомендуется также внести необходимые коррективы в питание и образ жизни.



**Практические рекомендации.** Беременность часто благотворно влияет на женщину, страдающую мигренью. Большинство общеупотребительных для профилактики и лечения мигрени лекарственных средств можно применять и во время беременности (см. обзор в начале этого раздела). Комбинации парацетамола с кофеином или трамадолом (с учетом развития у матери

привыкания и возможного угнетения дыхания у новорожденного при родах) допустимо использовать в течение всей беременности, а ибупрофен — до 30 недель. Также можно применять перорально дигидроэрготамин в качестве средства, тонизирующего сосуды, за исключением случаев на поздних сроках беременности или готовности к родам. В последние недели беременности противопоказано парентеральное введение алкалоидов спорыньи и любого алкалоида при готовности матки к родовой деятельности. Естественно, что во время беременности следует учитывать возможность использования акупунктуры и акупрессуры, а также необходимости изменения образа жизни и питания. Применение нерекондуемого препарата не требует прерывания беременности из-за боязни риска (см. раздел 1.15). После ошибочной инъекции производного эрготамин в III триместре его негативное действие на родовую деятельность и состояние здоровья плода можно исключить с помощью кардиотокографии. После аппликации триптанов в период органогенеза (за исключением достаточно хорошо изученного суматриптана) для подтверждения нормального развития плода следует провести УЗИ.

## 2.1.14 Миорелаксанты и другие анальгетики

**Фармакология и токсикология.** Для устранения мышечного напряжения применяют следующие препараты: *баклофен* (например, Lioresal®), *каризопродол*, *хининэтилкарбонат*, *хлормезанон*, токсин *Clostridium botulinum* (например, BOTOX®, Dysport®; см. раздел 2.16.7), *дантролен* (например, Dantamycin®), *фенирамидол*, *мефенезин* (DoloVisano®), *метокарбамол* (Ortoton®), *орфенадрин* (Norflex®), *придинол* (например, Myoson®), *тетразенам* (например, Mobiforton®), *тизанидин* (Sirdalud®) и *тольперизон* (например, Mydocalm®). Для лечения нейропатических болей совсем недавно предложен *прегабалин* (Lyrica®) (см. раздел 2.10.24).

В литературе имеются сообщения о 5 случаях интратекального применения *баклофена* во время беременности, например при спастическом параличе. В 3 случаях препарат вводили на протяжении всей беременности. Дети были здоровы, симптомов отмены не наблюдали [Roberts, 2003; Mupo, 2000]. Описаны 2 казуистических случая пероральной терапии *баклофеном* во время всего срока беременности, причем потребовалось применение существенно более высоких доз препарата (20–80 мг/сут). У обоих новорожденных пороков развития не было, но наблюдались симптомы отмены. В одном случае это проявилось в виде приступов судорог на 7 день жизни [Ratnayaka, 2001], в другом — у ребенка вскоре после рождения были отмечены повышенная возбудимость и затрудненное дыхание [Moran, 2004]. Наши наблюдения показали, что в 2 случаях после перорального приема *баклофена* в I триместре беременности оба ребенка родились здоровыми.

Описан случай молниеносного гепатита после применения *хлормезанона*, что обусловило необходимость трансплантации печени; ребенок у этой женщины родился здоровым [Bourliere, 1992]. Мы располагаем

собственными данными о 6 случаях применения хлормезанона в I триместре беременности. Из 5 детей, родившихся живыми, 2 новорожденных имели грубые пороки развития (артрогрипоз, косопласть).

При анализе 36 проспективно наблюдаемых беременностей, при которых в I триместре применяли *тетразепам*, не получены свидетельства повышенного риска грубых пороков развития (собственные данные).

Наши данные о применении *тольперизона* (например, *Mydocalm*<sup>®</sup>) относятся к 22 проспективно наблюдавшимся беременностям. У 1 ребенка отмечены множественные дефекты скелета.



**Практические рекомендации.** Не считая применения дантролена при оказании неотложной помощи в случае злокачественной гипертермии, использование миорелаксантов во время беременности показано лишь в исключительных ситуациях. Следует предпочесть физиотерапевтические методы и противовоспалительные/антиревматические средства. В случае необходимости можно использовать лучше изученный диазепам, оказывающий кратковременное действие, снимающее напряжение. Применение указанных миорелаксантов во время беременности не дает оснований ни для ее прерывания по показаниям риска, ни для проведения инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

### ▶ 2.1.15 Лечение подагры в интервале между приступами

**Фармакология и токсикология.** В основе патогенеза подагры лежит повышение концентрации мочевой кислоты в крови и тканях. Различают лечение подагры в интервале между приступами (прием средств, способствующих выведению мочевой кислоты, и аллопуринола) и терапию острых приступов подагры с помощью колхицина и НПВС. До менопаузы подагра возникает редко, поэтому у женщин детородного возраста лечение подагры играет второстепенную роль.

Используемые в интервале между приступами подагры лекарственные средства, способствующие выведению мочевой кислоты, — *бензбромарон* (*Benzbromaron* AI<sup>®</sup>) и *пробенецид* (*Probenecid* Weimer<sup>®</sup>) — тормозят почечную реабсорбцию мочевой кислоты.

*Аллопуринол* (например, *Zyloric*<sup>®</sup>) представляет собой *урикоstatик*, обуславливающий снижение концентрации мочевой кислоты в крови путем ингибирования фермента ксантиноксидазы.

Мочевая кислота является конечным продуктом обмена пуринов. Поскольку аллопуринол структурно сходен с пуриновыми основаниями, теоретически существует возможность включения лекарственного вещества или его метаболитов в нуклеиновые кислоты эмбриона. Опыты на животных показали, что для крыс аллопуринол не является тератогеном, тогда как у мышей наряду с другими дефектами наблюдалось повышение частоты возникновения расщелин нёбца. О действии аллопуринола на организм человека имеются лишь немногие сообщения. Поскольку приему аллопуринола беременными сопутствовали другие факторы риска (основное заболевание, применение других препара-

тов), невозможно дифференцированно оценить пренатальную переносимость этого препарата (обзор см. Briggs, 2005). При использовании аллопуринола в III триместре беременности дефектов развития у новорожденных не наблюдали [Gulmezoglu, 1997]. Приведем данные собственных проспективных наблюдений 20 беременных, которые принимали аллопуринол в I триместре: у 1 из 17 детей, рожденных живыми, были множественные пороки развития (ретрогнатия, гипоплазия почек, двусторонняя анофтальмия, остеопения, крипторхизм).

*Пробенецид*, проникающий из организма матери в эмбрион, оказался средством, хорошо переносимым и матерью, и ребенком (обзор см. Briggs, 2005). Поскольку этот препарат не обладает ни анальгетическим, ни противовоспалительным действием, при острых приступах подагры он не эффективен.

О применении *бензбромарона* в период беременности документированные данные отсутствуют.

Действие нового препарата *фебуксостата* — «непуринового ингибитора» ксантиноксидазы — во время беременности еще мало изучено.



**Практические рекомендации.** Пробенецид во время беременности является средством выбора, обеспечивающим выделение мочевой кислоты без осложнений. Аллопуринол во время беременности относительно противопоказан, в распоряжении врача имеется пробенецид, представляющий собой, как доказано, безопасное альтернативное терапевтическое средство. Однако прием в I триместре аллопуринола или бензбромарона не дает оснований для прерывания беременности, но лечение этими препаратами следует прекратить и провести УЗИ, чтобы убедиться в нормальном развитии плода.

## ▶ 2.1.16 Лечение приступов подагры с помощью колхицина

**Фармакология и токсикология.** Наряду с нестероидными противовоспалительными средствами (например, *ибупрофеном*) классическим средством лечения острых приступов подагры служит *колхицин*. Он проникает через плаценту, обладает мутагенными и генотоксическими свойствами как ингибитор митозов, и в опытах на животных различных видов показано, что он действует эмбриотоксически. При длительном лечении и ежедневной дозе 1 мг содержание колхицина в плазме матери во время родов составляло 3,15 нг/мл, а в крови из пуповины — 0,47 нг/мл [Amouga, 1994]. Колхицин оказывал мутагенное действие на лимфоциты пациентов, принимавших данный препарат. Колхицин является единственным эффективным средством предупреждения приступов семейной средиземноморской (мальтийской) лихорадки (FMF) и развивающегося у пациентов с FMF хронического амилоидоза почек.

Заслуживает внимания тот факт, что риск аборта у женщин с FMF, не получавших лечения, почти в 2 раза выше, чем у пациенток, принимавших колхицин [Rabinovitch, 1992].

Тератогенное действие колхицина не наблюдали даже после длительного лечения FMF (обзор см. Briggs, 2005). Результаты недавно опубликованного крупномасштабного исследования Израильской рабочей группы, которые включают и ранее полученные данные [Barkei, 2000; Rabinovitch, 1992], охватывали наблюдение 628 беременностей, во время которых женщины получали колхицин, и 236 случаев лечения колхицином отцов. В общей сложности зарегистрировано 777 детей, рожденных живыми [Berkenstadt, 2005]. Как уже сообщалось в более ранних работах [Barkei, 2000; Rabinovitch, 1992], при отсутствии повышения общей частоты пороков развития установлено статистически недостоверное увеличение числа хромосомных аномалий (в том числе 2 трисомии 21, 1 синдром Тёрнера, 1 синдром Кляйнфельтера, а также 1 сбалансированная транслокация Y-хромосомы при заболевании матери).

В отдельных работах [Ben-Chetrit, 2004, 2003] приводятся результаты исследования Rabinovitch и соавт. (1992), включавшего наблюдения 2000 родов после применения колхицина в период беременности. В 4 случаях у новорожденных была выявлена трисомия 21. Однако в оригинальной публикации эти данные отсутствуют, и в личном сообщении автор их не подтвердил. Тем не менее, они послужили поводом для продолжительной дискуссии о необходимости амниоцентеза в случаях лечения матери колхицином. Незначительное повышение риска возникновения хромосомных aberrаций и анеуплоидии всегда было предметом обсуждений, однако окончательные выводы по этому вопросу до сих пор отсутствуют. В связи с этим, по нашему мнению, инвазивная диагностика, например амниоцентез, не показана.

Новое направление работ связано с исследованием риска в случаях выявления семейной средиземноморской (мальтийской) лихорадки у отца, а также риска, обусловленного лечением отцов колхицином к моменту оплодотворения. У 60 женщин, мужа которых были больны, зарегистрированы в общей сложности 222 беременности, и хромосомные аномалии не обнаружены. По сравнению с контрольной группой риск возникновения пороков развития и спонтанных аборт не был повышен [Ben-Chetrit, 2004].

Для лечения острых приступов подагры предложен также *фенилбутазон* (например, Ambene®). Однако иммунотоксические свойства препарата, вызываемая им задержка воды в организме и длительный период полувыведения (30–170 час) являются неблагоприятными факторами для беременности (см. раздел 2.1.3).



**Практические рекомендации.** В случае приступов подагры, редко встречающихся во время беременности, препаратом выбора служит ибупрофен. Затем следуют фенилбутазон и колхицин. При семейной средиземноморской лихорадке длительное лечение колхицином необходимо и во время беременности. Применение колхицина в I триместре не может служить основанием для прерывания беременности из-за возможного риска (см. раздел 1.15). Для подтверждения нормального развития плода следует использовать УЗИ высокого разрешения и лабораторную диагностику. В этом случае нет не-

обходимости в хромосомном анализе. Его можно рекомендовать в сомнительных случаях после проведения неинвазивной диагностики.

## Литература

*Abe K, Honein MA, Moore CA.* Maternal febrile illness, medication use, and risk of congenital renal anomalies. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 911–8.

*Alano MA, Ngougma E, Osrea EM et al.* Analysis of antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001; 107: 519–23.

*Alexander FE, Patheal SL, Biondi A et al.* Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Res* 2001; 61: 2542–6.

*Amoura Z, Schermann JM, Wechsler B et al.* Transplacental passage of colchicine in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994; 21: 383.

*Bacos M et al.* Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low-dose aspirin and heparin. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 102–7.

*Balasubramaniam J.* Nimesulide and neonatal renal failure. *Lancet* 2000; 355: 575.

*Barkai G, Meital Y, Chetrit A et al.* Clinical and chromosomal outcome following colchicine exposure before and during pregnancy. Vortrag auf der 11. Jahreskonferenz des European Network of Teratology Information Services. Jerusalem, März 2000.

*Bar-Oz B, Clementi M, Di Giantonio E et al.* Metamizol (dipyrone, optalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 119: 176–9.

*Ben-Chetrit E, Levy M.* Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 916–9.

*Ben-Chetrit E, Berkun Y, Ben-Chetrit E et al.* The outcome of pregnancy in the wives of men with familial mediterranean fever treated with colchicine. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34: 549–52.

*Benini D, Fanos V, Cuzzolin L et al.* In utero exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 232–4.

*Berkenstadt M, Weisz B, Cuckle H et al.* Chromosomal abnormalities and birth defects among couples with colchicine treated familial mediterranean fever. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1513–6.

*Bivins HA Jr, Newman RB, Fyfe DA et al.* Randomized trial of oral indomethacin and terbutaline for the long-term suppression of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1065–70.

*Bourliere M, LeTreut YP, Manelli JC et al.* Chlormezanone-induced fulminant hepatitis in a pregnant woman: successful delivery and liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7: 339–41.

*Brent RL.* Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava™); a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology* 2001, 63: 106–12.

*Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ.* *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 7th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 2005.

*Buchanan NM, Toubi E, Khamashta MA et al.* Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 486–8.

*Caldwell J, Notarianni LJ.* Disposition of pethidine in childbirth. *Br J Anaesth* 1978; 50: 307–8.

*Carlan SJ, O'Brien WF, Jones MH et al.* Outpatient oral sulindac to prevent recurrence of preterm labor. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 769–74.

*Carlan SJ, O'Brien WF, O'Leary TD et al.* Randomised comparison of indomethacin and sulindac for treatment of refractory preterm labor. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 223–8.

*Catalan JL, Santonja J, Martinze L et al.* Oligohydramnios associated with the use of magnesium dipyron. *Med Clin (Baerç)* 1995; 104: 541–3.

*Cartis S, Sibai B, Hauth J et al.* Low-dose aspirin to prevent pre-eclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* 1998; 338: 701–8.

*Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM.* The use of disease modifying anti-rheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 2003; 30: 241–6.

*CLASP Collaborative Group.* CLASP: a randomized trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994; 343: 619–29.

*Cleves MA, Savell VH, Raj S et al.* Maternal use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAR), and muscular ventricular septal defects. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 10713.

*Cook MN, Olshan AF, Guess HA et al.* Maternal medication use and Neuroblastoma in offspring. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 721–31.

*Cooper J, Jauniaux E, Gulbis B et al.* Placental transfer of fentanyl in early human pregnancy and its detection in fetal brain. *Br J Anaesth* 1999; 82: 929–31.

*Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P et al.* Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48: 3207–11.

*de Boer FC, Shortland D, Simpson RL et al.* A comparison of the effects of maternally administered meptazinol and pethidine on neonatal acid-base status. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 256–61.

*De Santis M, Straface G, Cavaliere A et al.* Paternal and maternal exposure to leflunomide: pregnancy and neonatal outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1096–7.

*Devesa R, Alvarez A, de las Heras G et al.* Wilson's disease treated with trientine during pregnancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 102–3.

*Di Sessa TG, Moretti ML, Khoury A et al.* Cardiac function in fetuses and newborn exposed to low-dose aspirin during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 892–900.

*Dupont P, Irion O, Beguin F.* Pregnancy and Wilson's disease. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 488–9.

*Eisele JH, Wright R, Rogge P.* Newborn and maternal fentanyl levels at cesarean section. *Anesth Analg* 1982; 61: 179–80.

*Elbourne D, Wiseman RA.* Types of intra-muscular opioids for maternal pain relief in labour. *The Cochrane database of systemic reviews (electronic resource)* (2); p. CD001237/2000.

*Eldridge RE, Ephross SA and the Sumatriptan Registry Advisory Committee.* Monitoring birth outcomes in the sumatriptan pregnancy registry. *Teratology* 1997; 55: 48.

*Ericson A, Källén BAJ.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001; 15: 371–5.

*Fiore M, Shields KE, Santanello N et al.* Exposure to rizatriptan during pregnancy: post-marketing experience up to 30 June 2004. *Cephalgia* 2005; 25: 685–8.

*Geva E, Amit A, Lerner-Geva L et al.* Prevention of early pregnancy loss in autoantibody seropositive women. *Lancet* 1998; 351: 34–5.

*Geva E, Amit A, Lerner-Geva L et al.* Prednisone and aspirin improve pregnancy rate in patients with reproductive failure and autoimmune antibodies: a prospective study. *AJRI* 2000; 43: 36–40.

*Gin T, Fraunzca F, Ngan-Kee WD et al.* Alfentanil given immediately before the induction of anaesthesia for elective cesarean delivery. *Anaesth Analg* 2000; 90: 1167–72.

*GlaxoSmithKline.* Sumatriptan and naratriptan pregnancy registry. *International In-*

terim Report: 1 January 1996 through 30 April 2005; Wilmington, NC: Issued: August 2005.

Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn. Diagnostik und Therapie der Migräne. Dtsch Med Wschr 1999; 124: 1277–80.

Golding J. A randomized trial of low-dose aspirin for primiparae in pregnancy: the Jamaica Low Dose Aspirin Study Group. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 293–8.

Graf WD, Shephard TH. Uterine contraction in the development of Möbius syndrome. J Child Neurol 1997; 12: 225–6.

Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Oosthuisen MMJ. Antioxidants in the treatment of severe pre-eclampsia: An explanatory randomised controlled trial. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 689–96.

Hafström M, Kjellmer I. Non-nutritive sucking by infants exposed to pethidine in utero. Acta Paediatr 2000; 89: 1196–200.

Hart CW, Naunton RF. The ototoxicity of chloroquine phosphate. Arch Otolaryngol 1964; 80: 407–12.

Heyborne KD. Pre-eclampsia prevention, lessons from the low-dose aspirin therapy trials. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 523–8.

Holmes RP, Stone PR. Severe oligohydramnios induced by cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide. Obstet Gynaecol 2000; 96: 810–1.

Hongso J, Brogger A, Bjorge C et al. Increased frequency of sister-chromatid exchange and chromatid breaks in lymphocytes after treatment of human volunteers with therapeutic doses of paracetamol. Mut Res 261; 1991: 1–8.

Hsieh YY, Tsai HD, Chang CC et al. Low-dose aspirin for infertile women with thin endometrium receiving intrauterine insemination: a prospective, randomized study. J Assist Reprod Gen 2000; 17: 174–7.

Hughes HE, Goldstein DA. Birth defects following maternal exposure to ergotamine, beta-blockers and caffeine. J Med Genetics 1988; 25: 3396–9.

Jordan S, Emery S, Bradshaw C et al. The impact of intrapartum analgesia on infant feeding. BJOG 2005; 112: 927–34.

Källén B, Lygner PE. Delivery outcome in women who used drugs for migraine during pregnancy with special reference to sumatriptan. Headache 2001; 41: 351–6.

Källén BAJ, Olausson PO. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. Reprod Toxicol 2003; 17: 255–61.

Kajantie E, Somer M. Bilateral cleft lip and palate, hypertelorism and hypoplastic toes. Clin Dysmorphol 2004; 13: 195–6.

Karimemi V, Rosti J. Intramuscular pethidine (meperidine) during labor associated with metabolic acidosis in the newborn. J Perinat Med 1986; 14: 131–5.

Keskin HL, Keskin EA, Avsar AF et al. Pethidin versus tramadol for pain relief during labour. Int J Gynaecol Obstet 2003; 82: 11–6.

Khamashta MA, Ruiz-Irasterza G, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. Rheum Dis Clin N America 1997; 23: 15.

Klebanoff MA, Betendes HW. Aspirin exposure during the first 20 weeks of gestation and IQ at four years of age. Teratology 1988; 37: 249–55.

Klinger G, Morad Y, Westall CA et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. Lancet 2001; 358: 813–4.

Knight M, Duley L, Henderson Smart DJ et al. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD000492.

Kopecky EA, Ryan ML, Barrett JFR et al. Fetal response to maternally administered morphine. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 424–30.

Kozer E, Costei A, Boskovic R et al. Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: a meta-analysis. Birth Defects Res B 2003; 68: 70–84.

*Kozer E (A), Costei A, Boskovic R et al.* The safety and effects of aspirin consumption on pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Teratology* 2002(a); 65: 308.

*Kozer E (B), Nikfar S, Costei A et al.* Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1623–30.

*Kramer W, Saade G, Belfort M et al.* A randomized double-blind study comparing the fetal effects of sulindac to terbutaline during the management of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 396–401.

*Kramer WB, Saade G, Ou CN et al.* Placental transfer of sulindac and its active sulfide metabolite in humans. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 886–90.

*Lashin CA, Bombardier C, Hannah ME et al.* Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997; 337: 148–53.

*Levy M, Buskila D, Gladman DD et al.* Pregnancy outcome following first trimester exposure to chloroquine. *Am J Perinatol* 1991; 8: 174–8.

*Li DK, Liu L, Odouli R.* Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003; 327: 1–5.

*Llanas B, Cavert MH, Apere H et al.* Adverse effects of ketoprofen after intrauterine exposure. Value of plasma determination. *Arch Pediatr* 1996; 3: 248–53.

*Locatelli A, Vergani P, Bellini P et al.* Can a cyclo-oxygenase type-2 selective tocolytic agent avoid the fetal side effect of indomethacin? *BJOG* 2001; 108: 325–6.

*Magnani C, Moretti S, Ammenti A.* Neonatal chronic failure associated with maternal ingestion of nimesulide as analgesic. *Eur J Obstet Gynaecol* 2004; 116: 244–5.

*Major CA, Lewis DF, Harding JA et al.* Tocolysis with indomethacin increases the incidence of necrotizing enterocolitis in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 102–6.

*Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Bermejo E et al.* Prenatal exposure to penicillamine and oral clefts: case report. *Am J Med Genetics* 1998; 76: L274–5.

*Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L.* Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis: a case-control study. *Teratology* 1997; 56: 241–3.

*Mas C, Menahem S.* Premature in utero closure of the ductus arteriosus following maternal ingestion of sodium diclofenac. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999; 39: 106–7.

*McWorther J, Carlan SJ, O'Leary TD et al.* Rofecoxib versus magnesium sulfate to arrest preterm labor: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 923–30.

*Medveczky E, Puho E, Czeizel EA.* The use of drugs in mothers of offspring with neural-tube defects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 443–55.

*Merck & Co. Inc.* 5th annual report on exposure during pregnancy from the Merck pregnancy registry for VIOXX (rofecoxib). Covering the period from approval (May 1999) through September 30, 2004. Merck Research Labs, West Point, PA.

*Messner U, Gunter HH, Niesert S.* Morbus Wilson and Schwangerschaft. Literaturübersicht und kasuistische Mitteilung. *Z Geburtsh Neonatol* 1998; 202: 77–9.

*Moise KJ Jr.* Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1350–53.

*Moise KJ, Huhta JC, Sharif DS et al.* Indomethacin in the treatment of premature labor, effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med* 1988; 319: 327–31.

*Moran LR, Almeida PG, Worden S et al.* Intrauterine baclofen exposure: a multidisciplinary approach. *Pediatrics* 2004; 114: 267–9.

*Morrison CE, Dutton D, Howie H et al.* Pethidine compared with meptazinol during labour. *Anaesth* 1987; 42: 7–14.

*Motta M, Tincani A, Faden D et al.* Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol* 2005; 25: 86–9.

Munoz FC, Marco DG. Pregnancy outcome in a woman exposed to continuous intrathecal baclofen infusion. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 956.

Nicholas ADG, Robson PJ. Double-blind comparison of meptazinol and pethidine in labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 318–22.

Nikkola EM, Ekblad UU, Kero PO et al. Intravenous fentanyl PCA during labour. *Can J Anaesth* 1997; 44: 1248–55.

Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001; 322: 266–70.

Nissen E, Widstrom AM, Lilja G et al. Effects of routinely given pethidine during labour on infants' developing breastfeeding behaviour. Effects of dosedelivering interval and various concentrations of pethidine/norpethidine in cord plasma. *Acta Paediatr* 1997; 86: 201–8.

Norton ME. Teratogen update: Fetal effects of indomethacin administration during pregnancy. *Teratology* 1997; 56: 282–92.

Norton ME, Merrill J, Cooper BAB et al. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 1993; 329: 1602–7.

Oberlander TF, Robeson P, Ward V et al. Prenatal and breast milk morphine exposure following maternal intrathecal morphine treatment. *J Hum Lact* 2000; 16: 137–42.

Ojala R, Ikonen S, Tammela O. Perinatal indomethacin treatment and neonatal complications in preterm infants. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 153–5.

Olesen C, Steffensen FH, Sorensen HT et al. Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan. *Headache* 2000; 40: 20–4.

O'Quinn S, Ephross SA, Williams V et al. Pregnancy and perinatal outcomes in migraineurs using sumatriptan: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 1999; 263: 7–12.

Paladini D, Marasini M, Volpe P. Severe ductal constriction in the third-trimester fetus following maternal self-medication with nimesulide. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 2005; 25: 357–61.

Pall M, Fridén BE, Brännström M. Induction of delayed follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a randomized double blind study. *Hum Reprod* 2001; 16: 1323–8.

Parilla BV, Grobman WA, Holtzman RB et al. Indomethacin tocolysis and the risk of necrotizing enterocolitis. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 120–3.

Parke A, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23: 1715–8.

Peruzzi L, Gianoglio B et al. Neonatal end-stage renal failure associated with maternal ingestion of cyclo-oxygenase-type I selective inhibitor nimesulide as tocolytic. *Lancet* 1999; 354: 1615.

Pinter R, Hogge WA, McPherson E. Infant with severe penicillamine embryopathy born to a woman with Wilson's disease. *Am J Med Genet* 2004 (Part A); 128: 294–8.

Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E et al. Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial mediterranean fever. *Am J Reproduct Immunol* 1992; 28: 245–6.

Radi S, Broux F, Noblet C et al. Danger du Nifluril® pendant la grossesse: un cas d'insuffisance rénale chronique début anténatal. *Arch Pediatr* 1999; 6: 338–9.

Ransjö-Arvidson AB, Matthiesen AS, Lilja G et al. Maternal analgesia during labour disturbs newborn behavior: effects on breastfeeding, temperature, and crying. *Birth* 2001; 28: 5–12.

Rasanen J, Jouppila P. Fetal cardiac function and ductus arteriosus during indomethacin and sulindac therapy for threatened preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 20–5.

- Ratnayaka BDM, Dhaliwal H, Watkin S.* Neonatal convulsions after withdrawal of baclofen. *BMJ* 2001; 323: 85.
- Rayburn W, Rathke A, Leuschen MP et al.* Fentanyl-citrate analgesia during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 202–6.
- Raymond GV.* Teratogen update — ergot and ergotamine. *Teratology* 1995; 51: 344–7.
- Regan J, Chambers F, Gorman W et al.* Neonatal abstinence syndrome due to prolonged administration of fentanyl in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 570–2.
- Reiff-Eldridge R, Heffner C, Ephross S et al.* Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 159–63.
- Roberts AG, Graves CR, Konrad PE et al.* Intrathecal baclofen pump implantation during pregnancy. *Neurology* 2003; 61: 1156.
- Rosa FW.* Teratogen update: penicillamine. *Teratology* 1986; 33: 127–31.
- Rotchell YE, Cruickshank JK, Gay MP et al.* Barbados Low Dose Aspirin Study in Pregnancy (BLASP): a randomised trial for the prevention of preeclampsia and its complications. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 286–92.
- Rumack CM, Guggenheim MA, Rumack BH et al.* Neonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 52–6.
- Sasidharan CK, Kutty PM, Ajithkumar et al.* Fetal intracranial hemorrhage due to antenatal low-dose aspirin intake. *Indian J Ped* 2001; 68: 1071–2.
- Sawdy RJ, Groom KM, Bennett PR.* Experience of the use of nimsulide, a cyclooxygenase-2 selective prostaglandin synthesis inhibitor, in the prevention of preterm labour in 44 high-risk cases. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24: 226–9.
- Sawdy RJ, Lye S, Fisk NM et al.* A double-blind randomized study of fetal side effects during and after short-term maternal administration of indomethacin, sulindac, and nimesulide for the treatment of preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1046–51.
- Schaefer C.* Kupfer und Penicillamin in der Schwangerschaft. *Internistische Praxis* 1994; 34: 436–7.
- Schick B, Hom M, Tolosa J et al.* Preliminary analysis of first trimester exposure to oxycodone and hydrocodone. *Reprod Toxicol* 1996; 10: 162.
- Schmidt HHJ.* Diagnostik und Therapie des Morbus Wilson. *Dt Ärztebl* 2003; 4: 171–5.
- Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ et al.* Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 18–25.
- Shaheen SO, Newson RB, Sherriff A et al.* Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax* 2002; 57: 958–63.
- Sharpe CR, Franco EL.* Use of dipyron during pregnancy and risk of Wilms' tumor. Brazilian Wilms' Tumor Study Group. *Epidemiology* 1996; 7: 533–5.
- Shuhaiber S, Pastuszak A, Schick B et al.* Pregnancy outcome following first trimester exposure to sumatriptan. *Neurology* 1998; 51: 581–3.
- Sibai BM, Caritis SN, Thom E et al.* Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. *N Engl J Med* 1993; 329: 1213–8.
- Sibai BM, Mirro R, Chesney CM, Leffler C.* Low-dose aspirin in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 551–7.
- Sills ES, Perloe M, Tucker MJ et al.* Successful ovulation induction, conception, and normal delivery after chronic therapy with etanercept: a recombinant fusion anti-cytokine treatment for rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46: 366–8.
- Sinha S, Taly AB, Prashanth LK et al.* Successful pregnancies and abortions in symptomatic and asymptomatic Wilson's disease. *J Neurol Sci* 2004; 217: 37–40.
- Siu KL, Lee WH.* Maternal diclofenac sodium ingestion and severe neonatal pulmonary hypertension. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 152–3.

*Siu SSN, Yeung JHK, Lau TK.* A study on placental transfer of diclofenac in first trimester of human pregnancy. *Hum Reprod* 2000; 15: 2423–5.

*Siu SSN, Yeung JHK, Lau TK.* An in vivo study on placental transfer of naproxen in early human pregnancy. *Hum Reprod* 2002; 17: 1056–9.

*Sivojelezova A, Einarson A, Koren G.* A prospective cohort study evaluating pregnancy outcomes and risk perceptions of pregnant women following glucosamine use during pregnancy (OTIS abstract session). *Birth Defects Res A* 2005; 73: 395.

*Slone D, Siskind V, Heinonen OP.* Aspirin and congenital malformations. *Lancet* 1976; 307: 1373–5.

*Smets K, Zecic A, Willems J.* Ergotamine as a possible cause of Mobius sequence: additional clinical observation. *J Child Neurol* 2004; 19: 398.

*Stika CS, Gross GA, Leguizamon G et al.* A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 653–60.

*Talati AJ, Salim MA, Korones SB.* Persistent pulmonary hypertension after maternal naproxen ingestion in a term newborn: a case report. *Am J Perinat* 2000; 17: 69–71.

*Tarnacka B, Rodo M, Cichy S et al.* Procreation ability in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 395–8.

*Torfs CP, Katz EA, Bateson TF et al.* Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology* 1996; 54: 84–92.

*van der Heijden BJ, Carlus C, Narcy F et al.* Persistent anuria, neonatal death, and renal microcystic lesions after prenatal exposure to indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 617–23.

*van de Velde M, Vercauteren M, Vandermeersch E.* Fetal heart rate abnormalities after regional analgesia for labor pain: the effect of intrathecal opioids. *Reg Anaesth Pain Med* 2001; 26: 257–62.

*Veille JC, Hanson R, Sivakoff M et al.* Effects of maternal ingestion of low-dose aspirin on the fetal cardiovascular system. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1430–7.

*Vetter K.* Wo sind die Indikationen der Low-dose-Aspirintherapie heute? *Perinat Med* 1995; 7: 51–3.

*Walker MPR, Moore TR, Brace RA.* Indomethacin and arginine vasopressin interaction in the fetal kidney: a mechanism of oliguria. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1234–41.

*Wallace DJ, Weisman MH.* The use of etanercept and other tumor necrosis factor- $\alpha$  blockers in infertility: it's time to get serious. *J Rheumatol* 2003; 30: 1897–9.

*Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA.* Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 26–31.

*Zenker M, Klinge J, Kruger C et al.* Severe pulmonary hypertension in a neonate caused by premature closure of the ductus arteriosus following maternal treatment with diclofenac: a case report. *J Perinat Med* 1998; 26: 231–4.

## 2.2 Антиаллергические и гипосенсибилизирующие препараты

Как антигистаминные препараты, так и глюкокортикоиды оказались нетоксичными при лечении аллергических расстройств во время беременности. Некоторые из антигистаминных лекарственных средств успешно используют также при неукротимой рвоте беременных (см. раздел 2.4) и в качестве снотворных (см. раздел 2.11). О глюкокортикоидах см. разделы 2.3.2 и 2.15.9.

## ▶ 2.2.1 Антигистаминные препараты (H<sub>1</sub>-блокаторы)

**Фармакология.** Антигистаминные препараты конкурентно ингибируют действие гистамина на специфические рецепторы. Высвобождаемый гистамин взаимодействует с H<sub>1</sub>-рецепторами гладких мышц многих органов, вызывая их сокращение, и с H<sub>2</sub>-рецепторами слизистой оболочки желудка, стимулируя желудочную секрецию. Главную роль в лечении аллергии играет подавление функции H<sub>1</sub>-рецепторов.

Антигистаминные средства, блокирующие H<sub>1</sub>-рецепторы, хорошо всасываются при пероральном приеме, метаболизируются в печени, подвергаясь окислению, и лишь в следовых количествах выводятся почками в неизмененном виде.

Старые, все еще применяемые в аллергологии препараты оказывают слабое седативное действие, иногда желательное. К ним относятся *алимемазин*, *азеластин* (например, Allergodil®), *бамитин* (Soventol®), *бромфенирамин*, *карбиноксамин*, *хлорфенамин* (например, в составе Grippostad® C), *хлорфеноксамин* (Systral®), *клемастин* (Tavegil®), *ципрогептадин* (Peritol®), *дексхлорфенирамин* (Polaronil®), *диметинден* (Fenistil®), *гидроксиизин*, *левокабастин* (например, Livocab®, глазные капли), *мебгидролин*, *меклозин*, *мехитазин* (Metaplexan®), *мизоластин* (например, Mizollen®), *оксатомид*, *фенирамин*, *трипролидин* и *тритоквалин* (Inhibostamin®).

К новым, практически не обладающим седативным эффектом антигистаминным средствам относятся *акривастин*, *астемизол*, *цетиризин* (например, Zyrtec®), *дезоратадин* (AERIUS®), *эбастин* (Ebastel®), *фексофенадин* (Telfast®), *левоцетиризин* (XUSAL®), *лоратадин* (например, Lisino®) и *терфенадин* (например, Terfedura®). Астемизол и терфенадин характеризуются очень длительным периодом полувыведения — 20–26 час (а метаболиты астемизола — более 9 сут!).

Новые лекарственные средства этой группы, предназначенные для местного применения, — это *эпинастин* (Relestat®) и *олонатадин* (Oranol®).

**Токсикология.** Крупномасштабные исследования показали, что ни один из уже давно применяемых антигистаминных препаратов не оказывает тератогенное действие на организм человека, как предполагалось ранее. Это *бромфенирамин*, *хлорфенамин*, *хлорфеноксамин*, *клемастин*, *дексхлорфенирамин*, *диметинден*, *дифенгидрамин*, *гидроксиизин*, *мебгидролин* и *фенирамин* [Källén, 2002] (обзор см. Schardein, 2000; Lione, 1996).

Лечение в ранние сроки беременности *акривастином* (66 случаев) и *алимемазин* (35 случаев) не приводило к возникновению пороков развития [Källén, 2002; Wilton, 1998].

Эпидемиологические исследования 187 беременных, получавших в I триместре *астемизол*, не выявили повышение числа пороков развития, а также другие отклонения течения беременности [Diav-Citrin, 2003; Pastuszak, 1996].

Данные о последствиях приема *цетиризина* в I триместре беременности были получены в 3 проспективных исследованиях (более 300 беременностей) и одном ретроспективном исследовании (917 бере-

менностей). Повышенный риск дефектов развития не зарегистрирован [Weber-Schöndorfer, 2005; Paulus, 2004; Källén, 2002; Einarson, 1997].

В опытах на животных *ципрогептадин* (Peritol®) оказывал диабетогенное действие на клетки островков поджелудочной железы. Сведения о подобном эффекте у человека до настоящего времени не получены. В Шведском регистре родов насчитываются 8 случаев лечения этим препаратом в I триместре, и токсическое действие на плод не выявлено [Källén, 2002].

Применение *эбастина* (39 беременностей) и *фексофенадина* (16 беременностей) в I триместре не вызывало дефектов развития [Källén, 2002]. Результаты собственных исследований (26 наблюдений) также показали, что фексофенадин не обладает тератогенностью.

В двух исследованиях (в общей сложности 80 беременностей) показано, что лечение *гидроксизин*ом не оказывало повреждающее нежелательное действие на течение беременности и состояние новорожденных [Diav-Citrin, 2003; Einarson, 1997]. Описан случай анксиолитической терапии с ежедневным приемом 150 мг гидроксизина в конце беременности: у родившегося 39-недельным ребенка через 4 час после родов возникли тонико-клонические судороги. Концентрация препарата в плазме ребенка через 6 час после родов была такой же, как у матери. Данное явление расценено как проявление симптомов отмены. Через 6 месяцев неврологический статус ребенка был нормальным [Serreau, 2005].

При анализе 2780 случаев применения *лоратадина* в ранние сроки беременности (Шведский регистр родов) было высказано предположение о повышенном риске возникновения гипоспадии у детей мужского пола. Речь при этом шла о легкой форме гипоспадии (степень 1). Общий риск дефектов развития не был повышен [Källén, 2002, 2001]. В результате позднее проведенного анализа 4251 случая применения лоратадина предположение не подтвердилось [Källén, 2003, личное сообщение]. В других исследованиях также не получены свидетельства возможной причинной связи между лечением лоратадином на ранних сроках беременности и гипоспадией. Moretti и соавт. (2003) сообщили о применении лоратадина в I триместре беременности 161 женщиной. Не обнаружен повышенный риск возникновения пороков развития по сравнению с контрольной группой. В другом проспективном исследовании 210 женщин, получавших лоратадин (163 из них лечили в I триместре беременности), также не получены свидетельства тератогенного эффекта препарата [Diav-Citrin, 2003]. В обоих исследованиях гипоспадию не наблюдали. В новом ретроспективном исследовании в выборку были включены 563 ребенка с гипоспадией и 1441 мальчик без дефектов развития (контрольная группа); в результате не обнаружена зависимость между приемом лоратадина женщинами в I триместре беременности и возникновением гипоспадии у детей [Werler, 2004]. В других 83 проспективно наблюдаемых случаях, в которых пациентки принимали лоратадин в сроки от 5 до 15 недели беременности, гипоспадия у детей не зарегистрирована (неопубликованные данные Европейской сети тератологической информационной службы) [ENTIS, 2004]. Ана-

лиз собственных данных о лечении 70 беременных с использованием лоратадина (56 из них — в I триместре) не дал указаний на тератогенный эффект этого препарата. Ни у одного из 26 родившихся мальчиков гипоспадии не было.

По данным Шведского регистра родов, применение *меклозина* в I триместре у 16536 беременных не сопровождалось существенным повышением риска возникновения дефектов развития [Källén, 2003]. Однако наблюдалось отчетливое увеличение частоты случаев многоплодной беременности.

В собственных исследованиях (22 случая) не получены свидетельства тератогенности *мизоластина*.

Анализ суммарных данных по применению *терфенадина* у 292 беременных [Diav-Citrin, 2003; Loebstein, 1999; Schick, 1994] и 1164 случаев использования препарата в I триместре [Шведский регистр родов; Källén, 2002] показал, что этот препарат не повышает риск возникновения дефектов развития.

В одной из работ приведены данные о том, что после применения антигистаминных средств в последние 2 недели беременности частота выраженных изменений глазного дна (так называемая ретролентальная фиброплазия) у недоношенных детей удваивается [Zierler, 1986]. В других исследованиях эти данные не подтвердились.

При длительном лечении антигистаминными препаратами вплоть до родов (например, *дифенгидрамином* и *гидроксизином*) у новорожденных отмечены симптомы отмены — тремор и диарея.

В 22 случаях местного применения *левокабастина* дефекты развития не обнаружены (собственные данные).

До настоящего времени отсутствуют сведения о применении в период беременности других антигистаминных средств, включая *дезлоратадин* (AERIUS®) и *левоцетиризин* (XUSAL®), а также новых препаратов для местной аппликации — *эпинастина* (Relestat®, глазные капли) и *олопатадина* (Opatanol®, глазные капли).



**Практические рекомендации.** Для лечения аллергических заболеваний во время беременности можно применять антигистаминные препараты — блокаторы H<sub>1</sub>-рецепторов. Использование старых лекарственных средств, прошедших проверку временем, например клемастина и диметиндена, не создает никаких проблем. Из новых антигистаминных препаратов, не обладающих седативным эффектом, следует предпочесть лоратадин и цетиризин. Прием менее изученных лекарственных средств не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

## ▶ 2.2.2 Глюкокортикоиды

См. разделы 2.3.2 и 2.15.9.

### ▶ 2.2.3 Гипосенсибилизация

**Фармакология и токсикология.** При гипосенсибилизации в течение определенного периода подкожно вводят аллерген в постепенно возрастающих дозах. В результате образуются блокирующие антитела, которые связывают аллерген до его взаимодействия с сенсибилизированными тучными клетками. Если после завершения курса гипосенсибилизации организм подвергается воздействию аллергена, высвобождение гистамина тучными клетками существенно уменьшается, в связи с чем аллергическая реакция становится слабее. Применение гипосенсибилизации вполне оправдано при поллинозе и аллергии на укусы насекомых; в случаях выраженной астмы благоприятный эффект менее выражен.

Специфическое токсическое действие гипосенсибилизации на эмбрион или плод маловероятно [Metzger, 1978]. Однако в случае редко возникающей у матери анафилактической реакции у эмбриона/плода может появиться повреждение, опосредованное этой реакцией [Luciano, 1997].



**Практические рекомендации.** Если начать гипосенсибилизацию еще до наступления беременности, и женщина хорошо ее переносит, процедуру можно продолжить и во время беременности. От повышения дозы аллергена следует отказаться ввиду возможной непереносимости. По той же причине гипосенсибилизацию не следует начинать во время беременности, исключая особые ситуации, например угрожающие здоровью реакции на укусы насекомых, когда приходится прибегнуть к данному виду терапии. Гипосенсибилизация не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для проведения дополнительных диагностических мероприятий (см. раздел 1.15).

### Литература

Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovich A et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: A prospective controlled cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1239–43.

Einaron A, Bailey B, Jung G et al. Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 183–6.

Källén B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern Fetal Neonat Med* 2002; 11: 146–52.

Källén B, Mottet I. Delivery outcome after the use of meclozine in early pregnancy. *Europ J Epidemiol* 2003; 18: 665–9.

Källén B, Otterblad Olausson P. Monitoring of maternal drug use and infant congenital malformations. Does loratadine cause hypospadias? *J Risk Safety Med* 2001; 14: 115–9.

Lione A, Scialli AR. The developmental toxicity of the H1 histamine antagonists. *Reprod Toxicol* 1996; 10: 247–55.

Loebstein R, Lalkin A, Addis A et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to terfenadine: a multicenter prospective controlled study. *J Allerg Clin Immunol* 1999; 104: 953–6.

Luciano R, Zuppa AA, Maragliano G et al. Fetal encephalopathy after maternal anaphylaxis. Case report. *Biol Neonat* 1997; 71: 190–3.

Metzger WJ, Turner E, Patterson R. The safety of immunotherapy during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61: 268–74.

*Moretti ME, Caprara D, Coutinho CJ et al.* Fetal safety of loratadine use in the first trimester of pregnancy: A multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 479–83.

*Pastuszak A, Schick B, D'Alimonte D et al.* The safety of astemizole in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 748–50.

*Paulus W, Schloemp S, Sterzig K et al.* Pregnancy outcome after exposure to cetirizine/levocetirizine in the first trimester — a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004; 19: 258.

*Schardein JL.* Chemically induced birth defects, 4th ed. New York, Basel: Marcel Dekker, 2000.

*Schick B, Holm M, Librizzi R et al.* Terfenadine (Teldane) exposure in early pregnancy. *Teratology* 1994; 49: 417.

*Serreau R, Komihia M, Blanc F et al.* Neonatal seizures with maternal hydroxyzine hydrochloride in late pregnancy. *Reproductive Toxicol* 2005; 20: 573–4.

*Shechtman S, Diav-Citrin O, Moerman L et al.* Pregnancy outcome following gestational exposure to loratadine and other antihistamines: a prospective controlled cohort study. Vortrag 12. Jahreskonferenz des European Network of Teratology Information Services (ENTIS) Berlin 2001.

*Weber-Schöndorfer C, Hannemann D, Schaefer C.* The safety of cetirizine in pregnancy. Vortrag 16. Jahreskonferenz des European Network of Teratology Information Services (ENTIS) Haarlem 2005.

*Werler M, McCloskey C, Edmonds LD et al.* Evaluation of an association between loratadine and hypospadias — United States, 1997–2001. *MMWR* 2004; 53: 219–22.

*Wilton LV, Pearce GL, Martin RM et al.* The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 882–9.

*Zierler S, Purohit D.* Prenatal antihistamine exposure and retrolental fibroplasia. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 192–6.

## 2.3 Антиастматические и отхаркивающие средства

Бронхиальную астму необходимо эффективно лечить и в период беременности, чтобы наряду с восстановлением здоровья женщины обеспечить необходимую оксигенацию фетоплацентарной области. Недостаточное лечение тяжелой астмы сопряжено с повышенным риском преждевременных родов, внутриутробной задержки развития плода и преэклампсии [Beckmann, 2003; Bracken, 2003; Johnson, 2002; Olesen, 2001]. Все исследованные до настоящего времени антиастматические средства оказались хорошо переносимыми как для эмбриона, так и для плода [Schatz, 2004]. В данном разделе описаны современные препараты для лечения астмы, которые применяют в зависимости от степени тяжести заболевания; наряду с этим упоминаются также средства, утратившие свою актуальность как средства для лечения астмы. В конце раздела дана характеристика отхаркивающих и противокашлевых средств.

**Степень тяжести 1.** Легкая, интермиттирующая симптоматика, когда симптомы возникают 1–2 раза в неделю. В случае необходимости ис-

пользуют ингалируемые, кратковременно действующие  $\beta_2$ -симпатомиметики.

**Степень тяжести 2.** *Персистирующая легкая астма*, когда симптомы иногда возникают ночью или в течение дня, но не каждый день. Применяют базисную терапию: как правило, ингалируемые кортикоиды или (при аллергической астме) кромоглициновую кислоту. При необходимости дополнительно назначают ингаляции кратковременно действующих  $\beta_2$ -симпатомиметиков.

**Степень тяжести 3.** *Персистирующая астма средней тяжести*. Симптомы возникают днем и ночью 1 раз в неделю или чаще. Следует использовать длительно действующие  $\beta_2$ -симпатомиметики в дополнение к ингаляции кортикоидов (при необходимости повысив их дозу по сравнению с дозировкой при астме степени тяжести 2!). Можно также вновь применить кратковременно действующие  $\beta_2$ -симпатомиметики. Если эффект не достигается, следует подумать о возможности использования теофиллина и/или антихолинэргических средств, а также (не в период беременности!) антагонистов рецепторов лейкотриенов.

**Степень тяжести 4.** *Персистирующая тяжелая астма с постоянно проявляющимися симптомами*. Назначают перорально кортикоиды (например, преднизолон) или сочетают их с комбинацией из трех и более препаратов, применяемых при астме степени тяжести 3. Изредка приходится прибегать к пероральному приему кортикоидов в комбинации с другими лекарственными средствами.

### ▶ 2.3.1 Избирательно действующие $\beta_2$ -симпатомиметики

**Фармакология.** Существуют  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторы симпатической вегетативной нервной системы, причем среди последних различают  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -рецепторы. Стимуляция  $\beta_1$ -рецепторов усиливает сердечную деятельность, тогда как активация  $\beta_2$ -рецепторов вызывает расслабление гладких мышц сосудов (вазодилатацию), бронхов (бронходилатацию) и матки (токолиз), повышение концентрации глюкозы, жирных кислот и кетоновых тел в крови. Кроме того,  $\beta_2$ -агонисты активируют функцию реснитчатого эпителия бронхов (клиренс) и уменьшают проницаемость сосудов.

До настоящего времени нет симпатомиметика, который обладал бы исключительно  $\beta_2$ -симпатомиметическим действием, не активируя одновременно другие адренэргические рецепторы. Однако при лечении астмы симпатомиметики, обладающие преимущественно  $\beta_2$ -активностью, замещают такие средства, которые обнаруживают отчетливую  $\beta_1$ -активность.

После ингаляции  $\beta_2$ -симпатомиметики действуют так же быстро, как после внутривенной инъекции, и через 10–20 мин после введения они

вызывают максимальный эффект. Кроме того, благодаря депо-функции слизистой оболочки бронхов терапевтический эффект сохраняется дольше, чем после парентерального введения, хотя концентрация препарата в плазме составляет лишь 20%. Соответственно, нежелательные явления при ингаляции выражены в меньшей степени, чем после системного применения.

После перорального приема  $\beta_2$ -симпатомиметиков всасывается 30–55% препарата. Независимо от пути введения эти вещества после их метаболизма в печени и связывания с сульфатами выделяются с мочой.

*Фенотерол* (например, Berotec<sup>®</sup>), *репротерол* (в составе Bronchospasmin<sup>®</sup>), *сальбутамол* (например, Sultanol<sup>®</sup>) и *тербуталин* (например, Bricanyl<sup>®</sup>) представляют собой фармакологические средства, обладающие благоприятным соотношением между  $\beta_2$ - и  $\beta_1$ -активностью и поэтому долгие годы успешно применяемые для лечения бронхоспазма при астме. Они относятся к числу кратковременно действующих лекарственных средств этой группы, их действие ограничено 4–6 час. В отдельных работах есть указания, что применение фенотерола связано с повышенным риском угрожающего нежелательного действия на сердце и легкие.

В отличие от названных препаратов *формотерол* (например, Oxis<sup>®</sup>) и *салметерол* (например, Serevent<sup>®</sup>) действуют более 12 час. Их не используют для лечения острых симптомов астмы, и они не могут служить заменой базисной терапии. Эти препараты применяют лишь в комбинации с ингалируемыми глюкокортикоидами (публикация Федерального института лекарственных средств и медицинских продуктов 9/2003). Согласно еще не опубликованным результатам исследования фирмы-изготовителя GlaxoSmithKline, длительный прием салметерола может привести к незначительному, но достоверному повышению числа летальных исходов, обусловленных астмой [Arzneimittelbrief, 2005].

В случае применения во II и III триместрах беременности симпатомиметики уменьшают сократимость мышц матки, поэтому их используют в качестве токолитиков.

**Токсикология.** Нет доказательств того, что  $\beta_2$ -симпатомиметики вызывают появление пороков развития или нарушают рост плода [Bakhireva, 2004]. Однако все симпатомиметики в соответствующих высоких дозах способны вызвать тахикардию и другие нарушения ритма сердца не только у матери, но и у плода. Известен казуистический случай тахикардии с трепетанием предсердий у плода на 33 неделе беременности, после того как мать по неосторожности приняла ингаляционным путем в течение 24 час чрезмерную дозу *альбутерола*, и у нее самой частота сердцебиений составила 90–100 ударов в минуту. Симптоматика спонтанно исчезла после прекращения приема препарата [Baker, 1997].  $\beta_2$ -Симпатомиметики способны нарушить толерантность к углеводам. Это следует иметь в виду в случае предрасположенности беременных к развитию диабета [Källén, 2000].

Опыт применения в I триместре беременности таких препаратов, как *кленбутерол* (например, Spiropent<sup>®</sup>), *пирбутерол*, *тулобутерол* (например, Brelomax<sup>®</sup>) и *бамбутерол* (Bambec<sup>®</sup>), недостаточен для оценки рис-

ка. Однако до настоящего времени не опубликованы сведения о тератогенном эффекте этих лекарственных средств у человека.



**Практические рекомендации.** Симпатомиметики представляют собой лекарственные средства лечения астмы, в том числе у беременных. Симпатомиметики можно применять с учетом степени тяжести заболевания.

Среди кратковременно действующих симпатомиметиков средством первого выбора является сальбутамол. Необходимо иметь в виду (особенно в конце беременности), что симпатомиметики способны ослаблять родовую деятельность и оказывать  $\beta_2$ -специфическое действие на плод (см. ранее).

### ▶ 2.3.2 Глюкокортикоиды

Ингалируемые кортикостероиды являются средствами выбора для базовой терапии астмы степеней тяжести 2–4. Они обладают противовоспалительными, антиаллергическими и иммуносупрессивными свойствами. Кроме того, они оказывают благоприятное действие на реактивность  $\beta$ -рецепторов бронхов. Для ингаляционной терапии астмы применяют преимущественно глюкокортикоид *будезонид* (Pulmicort®) и следующие галогенированные производные: *беклометазон* (например, Beconase®, Sanasthmyl®), *флунизолид* (Syntaris®), *флутиказон* (например, Atemur®) и *мометазон* (например, Asmanex®). В Германии с 2005 г. для лечения астмы у взрослых пациентов используют ингалируемый кортикоид *циклезонид* (Alvesco®).

Возражения против использования ингалируемых глюкокортикоидов в период беременности основаны на данных нескольких работ, в которых высказывалось предположение о повышении частоты возникновения расщелин губы/неба у детей после системного применения препаратов, а также задержке роста плода при длительном лечении кортизоном в соответствующих дозах.

Исследования по применению ингалируемых кортикостероидов во время беременности рассеяли эти сомнения [Martel, 2005; Bakhireva, 2004; Schatz, 2004]. Наиболее хорошо изучен препарат *будезонид* (более 6000 беременностей) [Gluck, 2005], за ним следуют *беклометазон* (около 500 беременностей) и *флутиказон* (около 130 наблюдений). Относительно *триамцинолона* (примерно 100 наблюдений) и *флунизолита* (около 25 наблюдений) до сих пор нет свидетельств повышенного риска возникновения дефектов развития или нежелательного действия на плод [Namazy, 2004; Norjvaaga, 2003; Källén, 1999]. Это относится и к наименее изученному препарату *мометазону* (собственные наблюдения).

При тяжелой астме или для лечения приступов астмы можно использовать системную аппликацию глюкокортикоидов.



**Практические рекомендации.** Ингалируемые глюкокортикоиды являются средством выбора в соответствии со степенью тяжести астмы. в период беременности следует предпочесть хорошо изученные препа-

раты. При системном применении глюкокортикоидов (см. раздел 2.15.9) дозу препарата следует быстро снижать, если позволяет клиническое состояние, чтобы предупредить развитие нежелательных эффектов (в том числе и на мать). В случае проведения системной терапии кортикостероидами вплоть до родов врач-акушер и педиатр должны быть информированы о лечении, чтобы учитывать его возможное воздействие на обмен веществ у новорожденного. Не существует научно подтвержденных данных о величине дозы, которая могла бы служить основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15).

### ▶ 2.3.3 Стабилизаторы мембран тучных клеток

#### Кромоглициновая кислота и недокромил

**Фармакология и токсикология.** В результате регулярного приема *кромоглициновой кислоты* (например, DNCG Mundipharma®, Intal®) тучные клетки соединительной ткани утрачивают способность высвобождать содержащийся в них гистамин. Поскольку гистамин вызывает сужение бронхов, кромоглициновую кислоту можно использовать для профилактики астматических явлений. Кромоглициновая кислота не оказывает прямого бронхорасширяющего действия, и в случае приступов астмы она неэффективна. Ее можно использовать для лечения аллергических заболеваний носа, глаз, а также пищевой аллергии.

Для предупреждения приступов аллергической астмы и астмы при физической нагрузке кромоглициновую кислоту применяют заранее в виде порошка или раствора. При дозе 20 мг лишь 1–2 мг попадают в альвеолы, а оставшаяся часть проглатывается. Из этого количества 1% всасывается в кишечнике и выводится с мочой в неизменном виде. Период полувыведения составляет 60–90 мин. Действие наступает лишь через 3–5 сут. Кромоглициновая кислота не оказывает эмбриотоксического действия, как это установлено в исследованиях, проведенных на большой выборке беременных (обзор см. Briggs, 2005).

*Недокромил* (например, Tilade®), механизм действия которого сходен с таковым кромоглициновой кислоты, еще недостаточно изучен в условиях применения в период беременности. Данные о его переносимости плодом отсутствуют.



**Практические рекомендации.** Кромоглициновую кислоту можно использовать для профилактики аллергической астмы у беременных, а также в виде капель для носа и глаз. Прием недокромिला не сопровождается какими-либо нежелательными явлениями.

#### Другие стабилизаторы мембран тучных клеток

**Фармакология и токсикология.** *Кетотифен* (например, Zaditen®) и *оксатомид* еще недостаточно исследованы на пренатальную переноси-

мость. Указания на эмбриотоксическое действие этих препаратов на организм человека отсутствуют.



**Практические рекомендации.** Кетотифен и оксатомид не принадлежат к обычным средствам лечения астмы, поэтому во время беременности их использовать не следует. Однако их применение не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска и не требует проведения дополнительных диагностических исследований (см. раздел 1.15).

### ▶ 2.3.4 Теофиллин

**Фармакология.** Теофиллин представляет собой природный метилксантин, обладающий сильным бронхолитическим действием. Кроме *теофиллина* (например, Bronchoretard®, duraphyllin®) существует также родственный ему *аминофиллин* (например, Aminophyllin®).

Терапевтическое действие теофиллина на мышцы бронхов основано на неспецифическом торможении активности фосфохолинэстеразы, которая инактивирует циклический АМР (сАМР). Возникающее вследствие этого повышение внутриклеточной концентрации сАМР вызывает расслабление мышц бронхов.

Концентрация теофиллина в плазме хорошо коррелирует со степенью расширения бронхов, однако такая же корреляция наблюдается и в отношении нежелательных эффектов. При умеренном сужении бронхов бронхолитическое действие теофиллина менее выражено, чем у  $\beta_2$ -симпатомиметиков.

Теофиллин оказывает слабое положительное инотропное действие на сердце и стимулирует различные отделы центральной нервной системы. Он повышает чувствительность дыхательного центра к  $\text{CO}_2$  и поэтому увеличивает частоту и глубину дыхания. Это свойство используется для лечения апноэ у недоношенных детей.

Как и другие метилксантины, теофиллин быстро всасывается после перорального приема, деметилируется и окисляется в печени. Лишь около 10% выделяется почками в неизменном виде. Теофиллин проходит через плаценту [Agwood, 1979]. Период полувыведения препарата равен примерно 5 час. В период беременности этот срок удлиняется приблизительно до 8 час [Sutton, 1978]. В результате изменения связывания с белками концентрация препарата в сыворотке достигает 8–12 мкг/мл, что, как правило, обеспечивает терапевтический эффект, но обуславливает незначительное нежелательное действие на организм новорожденного [Schatz, 1993]. У детей теофиллин метаболизируется быстрее, чем у взрослых, однако у недоношенных детей период полувыведения удлиняется до 30 час [Aganda, 1976].

**Токсикология.** В опытах на животных теофиллин в высоких дозах вызывал тератогенный эффект, эмбриотоксическое действие на организм человека не наблюдали (обзор см. Briggs, 2005). У женщин, принимающих теофиллин в поздние сроки беременности, увеличивается частота

дыхательных движений плода, что не является признаком патологии [Ishikawa, 1996]. Ранее утверждалось, что существует связь между приемом матерью теофиллина и повышенным риском развития некротизирующего колита у новорожденного. Однако это утверждение было опровергнуто другими авторами, в том числе исследованием 59 беременных, которым теофиллин назначили как токолитик или стимулятор образования сурфактантов до 34 недели беременности [Zanardo, 1996]. Согласно данным двух новых работ [Dombrowski, 2004; Schatz, 2004], не обнаружены существенные различия параметров родов в случае ингаляций  $\beta_2$ -симпатомиметиков, ингаляций кортикоидов и приема теофиллина. Лишь у самих беременных отмечено более выраженное нежелательное действие теофиллина — прежде всего тремор, тахикардия и рвота.



**Практические рекомендации.** При астме теофиллин можно использовать в зависимости от степени тяжести заболевания в течение всей беременности. При этом следует стремиться к созданию минимальных терапевтических концентраций препарата, чтобы избежать нежелательных эффектов у матери и новорожденного.

### ▶ 2.3.5 Антихолинергические средства

#### Ипратропия бромид и окситропия бромид

**Фармакология и токсикология.** Поскольку блуждающий нерв способен вызывать сужение бронхов, вещества, оказывающие антихолинергическое действие, можно использовать с терапевтической целью. *Ипратропия бромид* (например, Atrovent®) обуславливает полный ваголитический эффект. Его бронхолитическая активность может составить около 70% активности  $\beta_2$ -симпатомиметиков. Препарат можно использовать и в комбинации с *фенотеролом* (Berodual®). Указания на его пренатальную токсичность отсутствуют.

Опыт применения *окситропия бромида* и *тиотропия бромида* (Spiriva®) во время беременности еще не достаточен для оценки риска.



**Практические рекомендации.** Ипратропия бромид можно использовать во время беременности как бронхолитическое средство. Применение окситропия бромида не служит основанием для прерывания беременности по показаниям риска и не требует проведения дополнительных диагностических исследований (см. раздел 1.15).

### ▶ 2.3.6 Антिलейкотриены

**Фармакология и токсикология.** Антагонисты рецепторов лейкотриенов *монтелукаст* (Singulair®), *зафирлукаст* и *пранлукаст*, а также

ингибитор липоксигеназы *зилейтон* предназначены для предупреждения симптомов астмы. Фирма-изготовитель Merck сообщает о 137 проспективно наблюдавшихся, нормально завершившихся беременностях: в 116 случаях пациентки принимали в I триместре *монтелукаст*, и у 4 родившихся детей были выявлены аномалии развития, причем у одной девочки отсутствовала левая рука. Эту аномалию, классифицируемую как «синдром перетяжки амниона», нельзя было приписать применению препарата.

В Шведском регистре родов приведены 33 проспективно документированные беременности, при которых наблюдали другие аномалии конечностей (гипоплазия большого пальца правой кисти). Среди 8 ретроспективных наблюдений, о которых сообщает фирма-изготовитель, были новорожденные с отсутствием закладок предплечья и кисти.

В наших собственных проспективных наблюдениях (20 беременностей) лечение пациенток в I триместре беременности не привело к возникновению у детей дефектов развития конечностей.

По данным североамериканских тератологических центров, применение этих препаратов (*монтелукаст* – 73 наблюдения, *зафирлукаст* – 23 наблюдения) [Bakhireva, 2006] не сопровождалось существенным повышением общего риска пороков развития, однако наблюдений недостаточно для дифференцированной оценки риска. Приведенные данные не позволяют сделать заключение о тератогенности или безопасности применения этих лекарственных средств в период беременности.



**Практические рекомендации.** Антагонисты рецепторов лейкотриенов не являются средством выбора во время беременности. Если общепотребительные для лечения астмы препараты оказываются недостаточно эффективными, в виде исключения можно назначить беременным *монтелукаст*. После применения этого препарата в I триместре необходимо провести УЗИ высокого разрешения для подтверждения нормального развития плода.

### ▶ 2.3.7 Моноклональные антитела и другие антиастматические средства

**Фармакология и токсикология.** Принципиально новым средством лечения аллергической бронхиальной астмы являются моноклональные антитела анти-IgE. Иммуноглобулины класса E ответственны за возникновение симптомов астмы. В 2005 г. появился препарат антител анти-IgE *омализумаб* (*Xolair*®), однако опыт его применения во время беременности еще не накоплен.

Так называемый препарат PДЕН-Тур-4 *рофлумиласт* еще проходит стадию испытаний. Его принимают внутрь. Препарат обладает противовоспалительным эффектом при хроническом обструктивном заболевании легких, но не оказывает бронхолитическое действие. Опыт применения в период беременности этого препарата, а также *циломиласта*, отсутствует.



**Практические рекомендации.** Указанные лекарственные средства не относятся к средствам выбора в период беременности. После их случайного употребления в I триместре необходимо провести УЗИ высокого разрешения для подтверждения нормального развития плода.

### ▶ 2.3.8 Отхаркивающие средства

#### Ацетилцистеин и другие муколитики

**Фармакология и токсикология.** Отхаркивающие средства и муколитики (вещества, разжижающие слизь), такие как *ацетилцистеин* (АСС; например, Flumucil<sup>®</sup>, Mucret<sup>®</sup>), *амброксол* (например, Ambrohexal<sup>®</sup>, Mucosolvan<sup>®</sup>) и *бромгексин* (например, Bisolvon<sup>®</sup>, Bromhexin-ratiopharm<sup>®</sup>), по имеющимся к настоящему времени данным, можно использовать без риска тератогенного эффекта. Это относится также к высоким дозам N-ацетилцистеина, который применяют в качестве антидота при отравлении парацетамолом (см. раздел 2.22.2).

Для ряда лекарственных средств нет свидетельств их тератогенного эффекта у человека. К ним относятся *карбоцистеин* (например, Transbronchin<sup>®</sup>), *гвайфенезин* (например, Fagusan<sup>®</sup>), *гваякол* и *месна* (например, Uromitexan<sup>®</sup>), а также эфирные масла и различные фитотерапевтические средства (*сухой экстракт листьев плюща, сухой экстракт листьев тимьяна*). Однако систематические исследования переносимости этих препаратов в период беременности не проведены (см. также раздел 2.19).



**Практические рекомендации.** В случаях, когда ингаляционная терапия и прием достаточного количества жидкости во время беременности не дают желаемого эффекта, можно использовать отхаркивающие средства и муколитики.

#### Соли йода

**Фармакология и токсикология.** Соли йода, например *йодистый калий* (Kalium iodatum<sup>®</sup>), при использовании во время беременности в дозах, вызывающих разжижение слизи, могут нарушать функции щитовидной железы у беременных и новорожденных (разовая доза для взрослых — 250–500 мг). Это не относится к рекомендуемым в период беременности замещающим дозам йода (200 мкг/сут). Неосторожный (или ошибочный), но кратковременный прием йодистого калия для разжижения слизи не ведет к развитию зоба [Schardein, 2000]. Однако развитие центральной нервной системы (ЦНС) плода зависит от достаточной продукции гормонов щитовидной железы. Если, начиная с конца I триместра беременности, женщина принимала большие дозы йода, который угнетает активность функционирующей к этому времени щитовидной железы плода, у него могут развиваться нарушения ЦНС.



**Практические рекомендации.** Назначение солей йода в качестве отхаркивающего средства во время беременности противопоказано. Однако случайный (или ошибочный) прием не служит основанием для прерывания беременности по показаниям риска и не требует проведения дополнительных диагностических исследований (см. раздел 1.15).

### ▶ 2.3.9 Противокашлевые средства

#### Кодеин и другие средства от кашля

**Фармакология и токсикология.** *Кодеин* (*метилморфин*; например, Codi-caps<sup>®</sup>, Codipront<sup>®</sup>) представляет собой производное морфина, сильно подавляющее активное кашлевого центра. В этом отношении с кодеином не могут сравниться никакие другие препараты. Вследствие своих анальгетических свойств кодеин включен в состав противоболевых препаратов. Не подтвердилось высказываемое ранее мнение, что кодеин якобы приводит к увеличению числа расщелин рта у плода. В случае длительного приема в высоких дозах вплоть до родов кодеин может вызывать у новорожденных угнетение дыхания и характерные для опиатов симптомы отмены (обзор см. Briggs, 2005; см. также раздел 2.21.10).

*Декстрометорфан* (например, NeoTussan<sup>®</sup>) не обладает анальгетическим действием и способен вызвать незначительную (но все же возможную!) наркотическую зависимость. По своему противокашлевому эффекту он сравним с кодеином [Reynolds, 1989]. На основании экспериментов, проведенных на животных, в 1990-х гг. было высказано предположение о возможном тератогенном эффекте препарата у человека. Однако в результате исследования, включавшего более 500 беременных, это подозрение не получило подтверждения [Martinez-Frias, 2001; Einarson, 1999; Andaloro, 1998].

Другие противокашлевые средства — *бенпроперин* (Tussafug<sup>®</sup>), *клобутинол* (например, Silomat<sup>®</sup>), *дропропизин* (Larylin<sup>®</sup>), *эпразинон* (Eftapan<sup>®</sup>), *изоаминил*, *носкапин* (например, Carval<sup>®</sup>), *пентоксиверин* (Sedotussin<sup>®</sup>) и *пипазетат* — на пренатальный риск для человека исследования недостаточно.



**Практические рекомендации.** В определенных случаях при упорном сухом кашле кодеин, в том числе в комбинации с парацетамолом, в качестве анальгетика можно применять на всех сроках беременности. Декстрометорфан также можно использовать как средство от кашля. В случаях, когда женщины принимают кодеин перед родами или регулярно в больших дозах как наркотическое средство, или при заместительной терапии героиновой зависимости, следует считаться с возможностью угнетения дыхания у новорожденных, а при высоких дозах препарата — с опасными симптомами отмены. Если беременная принимала нерекомендованное средство, это не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска и не требует проведения инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

### ▶ 2.3.10 Неспецифически действующие симпатомиметики

Перечисленные далее лекарственные средства не принадлежат к обычно используемым для лечения астмы препаратам. Отдельные симпатомиметики содержатся в комбинированных лекарственных средствах против простудных заболеваний. Эти препараты отпускают без рецепта, но применять их во время беременности нежелательно.

#### Орципреналин и гексопреналин

**Фармакология и токсикология.** *Орципреналин* (Alupent®) стимулирует  $\beta$ -рецепторы, но не так избирательно, как  $\beta_2$ -симпатомиметики. Соответственно, у орципреналина сильнее проявляется нежелательное действие на сердце и обмен веществ. Это относится и к стимулирующему действию на центральную нервную систему, уменьшению тонуса и двигательной активности органов желудочно-кишечного тракта. Какие-либо свидетельства специфического эмбрио- или фетотоксического действия орципреналина, а также *гексопреналина* отсутствуют.



**Практические рекомендации.** Орципреналин и гексопреналин не относятся к стандартным средствам лечения астмы. Для этой цели следует предпочесть специфические  $\beta_2$ -симпатомиметики. Прием орципреналина и гексопреналина не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска и не требует проведения дополнительных диагностических исследований (см. раздел 1.15).

#### Адреналин (эпинефрин)

**Фармакология и токсикология.** *Адреналин* (*эпинефрин*; например, Suprarenin®) представляет собой естественный катехоламин, присутствующий в организме и обладающий как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -адренергическим действием. При бронхиальной астме адреналин вызывает некоторое сужение сосудов, действуя на  $\alpha$ -рецепторы, что приводит к уменьшению отека слизистой оболочки бронхов, однако его  $\alpha$ -симпатомиметическое влияние на сердечно-сосудистую систему (тахикардия, экстрасистолия, гипертония) выражено настолько сильно, что следует предпочесть применение избирательно действующих  $\beta_2$ -симпатомиметиков.

Адреналин используют для неотложной терапии, вводя его внутривенно или эндотрахеально, а также путем ингаляции в виде аэрозоля, в частности для устранения отека верхних дыхательных путей. Прием адреналина внутрь неэффективен, так как он инактивируется ферментами желудочно-кишечного тракта. Катехоламины проникают через плаценту, но затем частично инактивируются ферментами [Morgan, 1972].

В отличие от данных, полученных в экспериментах на животных, нет свидетельств тератогенного эффекта адреналина у человека [Heinonen, 1977]. Однако системное применение адреналина может привести к нарушению кровоснабжения матки и плаценты, вызывая у плода гипоксию.



**Практические рекомендации.** Адреналин необходимо иметь наготове для применения по жизненно важным показаниям. Он не принадлежит к числу стандартных препаратов, используемых для лечения астмы. Его применение не служит основанием для прерывания беременности по показаниям риска и не требует проведения инвазивной диагностики (см. раздел 1.15). Добавление некоторого количества адреналина к местным анестетикам можно считать безопасным.

## Изопреналин

**Фармакология и токсикология.** *Изопреналин* не обладает  $\alpha$ -симпатомиметическим действием, но обнаруживает примерно одинаковую  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -активность. Вследствие  $\beta_1$ -эффекта на сердце применение изопреналина ограничено неотложными состояниями, например при необходимости устранить отек верхних дыхательных путей.

До настоящего времени не обнаружено эмбрио- или фетотоксическое действие этого препарата. Подобно адреналину, системное применение изопреналина может приводить к снижению кровоснабжения матки и плаценты и возникновению у плода гипоксии. Однако при кратковременной ингаляции препарата или его включении в состав дерматологических средств это не происходит.

## Эфедрин и другие симпатомиметики

**Фармакология и токсикология.** *Эфедрин* является самым старым лекарственным средством лечения астмы, действующим бронхолитически. Он относится к симпатомиметикам непрямого действия, вызывающим эффект благодаря увеличению выброса катехоламинов. Эфедрин обладает как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -активностью, вызывает соответствующие нежелательные явления, в связи с чем высказывается мнение о нецелесообразности его применения для лечения астмы. В настоящее время эфедрин и другие симпатомиметики (действующие опосредованно), такие как *псевдоэфедрин*, *фенилефрин*, *фенилпропаноламин*, входят в состав препаратов для лечения простудных заболеваний. В Швеции проведены исследования (их результаты не опубликованы) по изучению тератогенного действия противопростудных препаратов. В I триместре беременности фенилпропаноламин применяли для лечения более 2000 женщин, фенилпропаноламин + циннаризин — в 140 случаях и псевдоэфедрин — более чем в 20. Ни в одной из групп новорожденных не была повышена частота дефектов развития [Källén, 2005, личное сообщение]. В Германии также еще выпускают препараты, в состав которых входят *декстрометорфан*, *доксиламин* и т.д. (например, Wick MediNait®). Не исключено, что при неконтролируемом применении и повышенных дозах эти препараты могут оказать эмбриотоксическое действие за счет содержащихся в них симпатомиметиков, о чем свидетельствует описанный случай дефекта конечностей [Gilbert-Barnes, 2000].



**Практические рекомендации.** Эфедрин не относится к стандартным средствам лечения астмы. Не следует применять противопростудные средства, содержащие эфедрин и другие симпатомиметики. Однако их случайный или неосторожный прием не служит основанием для прерывания беременности по показаниям риска и не требует проведения инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

## Литература

*Andaloro VJ, Monaghan DT, Rosenquist TH.* Dextromethorphan and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists are teratogenic in the avian embryo model. *Pediatr Res* 1998; 43: 1–7.

*Aranda JV, Sitar DS, Parsons WD.* Pharmacokinetic aspects of theophylline in premature newborns. *N Engl J Med* 1976; 295: 413–7.

*Arwood LI, Dasta JE, Friedman C.* Placental transfer of theophylline: two case reports. *Pediatrics* 1979; 63: 844–6.

*Arzneimittelbrief.* Erhöhte Sterblichkeit unter der Behandlung mit Salmeterol. 2005; 39: 87.

*Baker ER, Flanagan MF.* Fetal atrial flutter associated with maternal beta-sympathomimetic drug exposure. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 861.

*Bakhireva LN, Jones KL, Chambers CD.* Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *Birth Defects Research A* 2006; 76: 314.

*Bakhireva LN, Jones KL, Johnson DL et al.* Pregnancy outcome among women who have asthma and use asthma medications. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 418–29.

*Beckmann CA.* The effects of asthma on pregnancy and perinatal outcomes. *J Asthma* 2003; 40: 171–80.

*Bracken MB, Triche EW, Belanger K.* Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 739–52.

*Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ.* *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 7th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 2005.

*Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte.* Bundesgesundheitsblatt 9/2003.

*Dombrowski MP, Schatz M, Wise R.* Randomized trial of inhaled beclomethason dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 737–44.

*Einarson A, Lyszkiewicz, Koren G.* The safety of dextromethorphan in pregnancy: a prospective controlled study. *Teratology* 1999; 59: 377.

*Gilbert-Barness E, Drut RM.* Association of sympathomimetic drugs with malformations. *Vet Human Toxicol* 2000; 42: 168–71.

*Gluck PA, Gluck JC.* A review of pregnancy outcomes after exposure to orally inhaled or intranasal budesonide. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1075–84.

*Heinonen OP, Slone D, Shapiro S.* *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton/USA: Publishing Sciences Group, 1977.

*Ishikawa M, Yoneyama Y, Power GG et al.* Maternal theophylline administration and breathing movements in late-gestation human fetuses. *Obstet Gynecol.* 1996; 88: 973–8.

*Johnson DL, van Maarseveen KL, Jones M et al.* Asthma severity and pregnancy outcome. *Teratology* 2002; 65: 301 [abstract].

*Källén B, Rydhstroem H, Aberg A.* Asthma during pregnancy – a population based study. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 167–71.

*Källén B, Rydhstroem H, Aberg A.* Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 392–5.